

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

**Zelma Bernardes Costa**

**RASTREAMENTO PARA A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA  
HEPATITE C E VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA  
EM GESTANTES NO ESTADO DE GOIÁS:  
PROGRAMA DE PROTEÇÃO À GESTANTE, 2003 A 2005**

**Orientadora:  
Dra. Mariza Martins Avelino**

**Co-Orientadora:  
Dra. Celina Maria Turchi Martelli**

**Dissertação de Mestrado**

**Goiânia-GO, 2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

**Zelma Bernardes Costa**

**RASTREAMENTO PARA A INFECÇÃO PELO VÍRUS DA  
HEPATITE C E VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA  
EM GESTANTES NO ESTADO DE GOIÁS:  
PROGRAMA DE PROTEÇÃO À GESTANTE, 2003 A 2005**

**Orientadora:**

**Dra. Mariza Martins Avelino**

**Co-Orientadora:**

**Dra. Celina Maria Turchi Martelli**

Dissertação submetida ao  
CPGM/IPTSP/UFG como requisito parcial  
para Obtenção do Grau de Mestre na área de  
concentração em Doenças Infecciosas e  
Parasitárias

**Goiânia-GO, 2006**

Costa, Zelma Bernardes.

C837r Rastreamento para a infecção pelo vírus da Hepatite C e vírus da Imunodeficiência Humana em gestantes no Estado de Goiás : Programa de Proteção à Gestante, 2003 a 2005 / Zelma Bernardes Costa. – Goiânia, 2006.

xiv,105f. : il

Orientadora: Mariza Martins Avelino. Co-Orientadora: Celina Maria Turchi Martelli.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical Saúde Pública, 2006.

**Bibliografia f. 65-105.**

Inclui listas de abreviaturas, lista de quadros, tabelas e figuras.

**1. Hepatite C - Prevalência 2. HIV – Prevalência**

3. Hepatite C – Gestantes 4. HIV – Gestantes 5. Hepatite C – Transmissão vertical 6. HIV – Transmissão vertical I. Avelino, Mariza Martins II. Martelli, Celina Maria Turchi. III. Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. III. Título.

**CDU : 616.36-**

**002:616.98:578.828HIV**

## **DEDICATÓRIA**

**Aos meus pais Almir e Idelma, exemplos de honra, perseverança e amor.**

**Aos meus queridos irmãos Carlos Roberto (Betinho), Betânia (Taninha) e Almir (Mirim).**

**Ao meu esposo Walter, meu grande amor.**

**Aos meus filhos Walter Filho e Mariana e ao meu afilhado Gustavo, pessoas maravilhosas, motivos de orgulho e alegrias e para os quais eu gostaria, de alguma forma, de servir de exemplo.**

# **AGRADECIMENTOS**

**Ao Senhor meu Deus, por sua infinita bondade e misericórdia em todos os momentos de minha vida.**

**À toda minha família, pelas palavras de ânimo, pela torcida positiva.**

**À Prof.<sup>a</sup> Dra. Celina Maria Turchi Martelli, minha colega de turma, minha amiga, pelo seu exemplo de profissional de rara grandeza, por tudo que me ensinou, pela dedicação e paciência como ensinou, enfim, pela honra e oportunidade em tê-la como professora.**

**À Prof.<sup>a</sup> Dra. Mariza Martins Avelino, pela constante disponibilidade, sugestões e correções oportunas e pela convivência fraterna.**

**Aos Drs. Clidenor Gomes filho e Fernando Passos Cupertino de Barros, respectivos Chefe de Gabinete e Secretário de Estado da Saúde de Goiás na época do estudo, meus amigos e colegas, pela autorização concedida para a realização dessa pesquisa e, especialmente, pelo crédito de confiança em meu trabalho.**

**À Apae de Goiânia, nas pessoas da Dra. Ana Lúcia M. Minuzzi e Dr. José Vicente Macedo Filho pela cordialidade e empenho em disponibilizar os exames e relatórios para a realização dessa pesquisa.**

**À Prof.<sup>a</sup> Dra. Mariane Martins de Araújo Stefani, minha amiga de infância, por se colocar a disposição todo o tempo. Não tenho palavras que possam retribuir tal manifestação de amizade.**

**Ao Prof. Dr. Joaquim Caetano de Almeida Netto, pelas inestimáveis orientações em vários momentos deste aprendizado.**

**Ao Dr. Waldemar Naves do Amaral, colega e amigo, pelo incentivo inicial, afirmando que o importante era dar o primeiro passo.**

**Aos Drs. Luiz Augusto Batista e Rui Gilberto Ferreira pela consideração e amizade durante tantos anos.**

**Aos médicos, biomédicos e funcionários da Clínica Fértil Diagnósticos, pelo grande apoio e entusiasmo recebidos.**

**Aos meus amigos e colegas de mestrado Edgar Berquó Peleja, Ivan José Maciel, Ruth Minamisava Faria, Márcio Luis Mendonça e Sebastião Rodrigues de Oliveira, pelo brilho especial que deram nesta caminhada.**

**Ao amigo João Borges pela competência no auxílio técnico nas várias etapas desse estudo.**

**Aos professores e funcionários do IPTESP/UFGO, pela convivência respeitosa e alegre e por todo o aprendizado.**

**Ao meu sobrinho Gustavo da Costa Machado, estudante de medicina, por sua participação ativa em todas as etapas da minha pós-graduação, auxiliando na pesquisa informatizada, na digitação de aulas, na busca de dados e nas discussões. Minha profunda gratidão, especialmente pelo carinho como tudo foi feito.**

**Ao meu esposo Walter Costa Borges, pela paciência em aguardar as inúmeras horas de estudo nesses três anos, e aos meus filhos Walter Costa Borges e Mariana Costa Borges, pelas digitações rápidas e perfeitas sempre que necessárias e, principalmente, pela silenciosa e fantástica solidariedade.**



## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	v
SUMÁRIO.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS.....	xii
RESUMO .....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C.....	1
1.2. Transmissão vertical do HCV .....	5
1.3. Rastreamento sorológico do HCV .....	9
1.4. Epidemiologia da infecção pelo HIV e aids.....	12
1.5. Fatores associados à transmissão vertical do HIV .....	16
1.6. Prevenção da transmissão materno-fetal.....	18
1.7. Rastreamento sorológico do HIV .....	26
1.8. Considerações sobre a co-infecção HIV e HCV .....	28
2. JUSTIFICATIVA .....	33
3. OBJETIVOS.....	35
4. METODOLOGIA.....	36
4.1. Delineamento e população de estudo.....	36
4.2. Coleta de dados .....	36
4.3. Coleta e processamento das amostras .....	37
4.4. Teste de triagem para o HCV.....	37
4.5. Testes confirmatórios para o HCV.....	37
4.6. Definição da infecção pelo HCV .....	38
4.7. Teste de triagem para o HIV .....	38
4.8. Testes confirmatórios para o HIV .....	38
4.9. Definição da infecção pelo HIV.....	39
4.10. Análise estatística.....	40
4.11. Considerações éticas .....	41

5. RESULTADOS .....	43
5.1. Características gerais das gestantes no momento da triagem sorológica .....	43
5.2. Prevalência e fatores de risco para a infecção pelo HCV .....	45
5.3. Prevalência e fatores de risco para a infecção pelo HIV .....	47
6. DISCUSSÃO .....	53
7. CONCLUSÕES .....	64
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS/aids	– “Acquired Immune Deficiency Syndrome”- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ALT	– Alanina-Aminotransferase
APAE	– Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
AZT	– Zidovudina
CDC	– “Centers for Disease Control and Prevention”
CTA	– Centro de Testagem e Aconselhamento
DNA	– Ácido desoxirribonucléico
DST	– Doenças Sexualmente Transmissíveis
EIA	– “Enzyme Immuno Assay”- Ensaio Imunoenzimático
ELISA	– “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”- Ensaio Imunoenzimático
FDA	– “Food and Drug Administration”
HAART	– “Highly Active Anti Retroviral Therapy”- Terapia Antiretroviral de Alta Atividade
HBV	– “Hepatitis B Vírus”- Vírus da Hepatite B
HCV	– “Hepatitis C Vírus”- Vírus da Hepatite C
HIV	– “Human Immunodeficiency Vírus”- Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	– “Human T- Lymphotropic Virus III”- Vírus T Linfotrópico Humano
IB	– “Imunoblot”
IC 95%	– Intervalo de 95% de Confiança
IFI	– Imunofluorescência Indireta
IFN	– Interferon
LACEN	– Laboratório Central
NAT	– “Nucleic Acid Tests” – Testes de detecção de Ácidos Nucléicos
NNS	– “Number Needed to Screen” – Número necessário de rastreamento para se prevenir um caso de um determinado desfecho
PACTG	– “Pediatric AIDS Clinical Trials Group”
PCR	– “Polymerase Chain Reaction”- Reação em Cadeia da Polimerase
PEG-IFN	– Interferon Peguilado
PN-DST/Aids	– Programa Nacional DST/Aids
PPG	– Programa de Proteção à Gestante
RIBA	– “Recombinant Immunoblot Assay”

RNA	– Ácido ribonucléico
RP	– Razão de Prevalência
RT-PCR	– “Reverse Transcribed – Polymerase Chain Reaction”- Reação em Cadeia da Polimerase do Transcrito Reverso
TARV	– Terapia Antiretroviral
T CD4	– Linfócitos T CD4
SINAN	– Sistema de Informação Nacional sobre Agravos Notificáveis
SPSS	– “Statistical Package for Social Science”
UDI	– Usuário de Droga Injetável
UNAIDS	– “United Nations Programme on HIV/AIDS”- Programa das Nações Unidas sobre HIV/aids
USPSTF	– “U.S. Preventive Services Task Force”
VPP	– Valor Preditivo Positivo
WB	– “Western Blot”
WHO/OMS	– “World Health Organization” – Organização Mundial de Saúde

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Rastreamento sorológico do Programa de Proteção à Gestante .....	42
--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais das gestantes cadastradas no Programa de Proteção à Gestante no período de setembro/2003 a abril/2005, Município de Goiânia e Entorno .....	44
Tabela 2. Características gestacionais das mulheres triadas pelo Programa de Proteção à Gestante no período de setembro/2003 a abril/2005, Município de Goiânia e Entorno .....	45
Tabela 3. Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo HCV em mulheres triadas pelo Programa de Proteção à Gestante no período de setembro/2003 a abril/2005, Município de Goiânia e Entorno .....	48
Tabela 4. Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo HIV em mulheres triadas pelo Programa de Proteção à Gestante no período de setembro/2003 a abril/2005, Município de Goiânia e Entorno .....	51
Tabela 5. Desfechos do Rastreamento para Infecção pelo HIV em 10 000 Gestantes Assintomáticas nos Municípios de Goiânia e Entorno .....	52

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência da infecção pelo HCV nas mulheres cadastradas no Programa de Proteção à Gestante, Município de Goiânia e Entorno, setembro/2003 a abril/2005 .....	46
Figura 2. Prevalência da infecção pelo HIV nas mulheres cadastradas no Programa de Proteção à Gestante, Município de Goiânia e Entorno, setembro/2003 a abril/2005 .....	49

## RESUMO

Atualmente, no Estado de Goiás, o rastreamento de infecções pelos vírus da hepatite C (HCV) e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é oferecido a toda gestante atendida no pré-natal da rede pública de saúde, através do Programa de Proteção à Gestante (PPG).

**Objetivo:** Avaliar a prevalência pela infecção pelo HCV, HIV e da coinfeção HIV/HCV na população de gestantes atendidas dentro do PPG nos municípios de Goiânia (capital) e entorno; bem como os fatores de risco demográficos e gestacionais associados a essas infecções e estimar alguns desfechos do rastreamento realizado nessa população.

**Metodologia:** Este é um estudo de prevalência em 28 576 gestantes atendidas pelo PPG durante o período de setembro de 2003 a abril de 2005 nos municípios de Goiânia, Aparecida de Goiânia e Trindade. As triagens sorológicas iniciais para o HIV e HCV foram realizadas através de testes de ELISA em eluato de gota de sangue seco colhido em papel filtro. A confirmação dos resultados positivos ou indeterminados foi feita através de PCR para a determinação do HCV-RNA e da Imunofluorescência indireta ou Imunoblot ou Westernblot ou Nested PCR para o diagnóstico do HIV. As variáveis estudadas foram a idade, raça, antecedentes obstétricos e idade gestacional no momento da primeira consulta. As variáveis foram analisadas através dos testes de  $\chi^2$ , Exato de Fisher, Teste t e teste  $\chi^2$  para tendência quando apropriado. Foi considerado estatisticamente significante valores de  $p \leq 0,05$ . Cálculos da prevalência e das razões de prevalência para as variáveis de exposição foram feitos com os respectivos Intervalos de Confiança (IC 95%) utilizando-se a tabela de Poisson. A estimativa dos benefícios do rastreamento para o HIV utilizou os dados da síntese de evidências da Agency for Healthcare Research and Quality (Chou et al 2005a).

**Resultados:** Entre as 28 576 gestantes atendidas pelo PPG/Go, apenas 15 não aceitaram fazer teste para HIV. Não houve diferença nas distribuições percentuais para as variáveis estudadas entre os municípios de atendimento. A média de idade da população geral foi de 23,9 anos, e 90% referiam ser da cor branca e parda. Na história obstétrica, 45% estavam na primeira gestação e 55% haviam tido apenas parto normal. Aproximadamente 95% das gestantes tiveram seu primeiro atendimento antes da 27ª semana. A prevalência do anticorpo anti-HCV foi de 0,22% (65/28 561). O percentual de viremia positiva foi de 72% (43/60). A prevalência da infecção pelo HCV foi de 0,15% (43/28 561). Houve aumento significativo na prevalência da infecção pelo HCV com o aumento da idade ( $p < 0,01$ ). O subtipo viral mais encontrado foi o 1a. A prevalência do anticorpo anti-HIV foi de 0,13% (43/28 561). A prevalência da infecção pelo HIV foi de 0,09% (27/28 561) o que significou 9 casos positivos a cada 10 000. Mulheres HIV infectadas da raça negra apresentaram razão de prevalência 4,8 (IC95% 1,4-16,7) vezes maior quando comparadas com as de raça branca, em análise multivariada. Duas gestantes apresentaram coinfeção HIV/HCV correspondendo a 7 casos positivos em 100 000 mulheres. O número necessário de gestantes a serem rastreadas para se prevenir um caso de transmissão vertical (TV) do HIV (NNS) foi de 6 216 a 16 734 mulheres.

**Conclusões:** A prevalência da infecção pelo HCV foi de 0,15% e pelo HIV foi de 0,09%. Estimou-se duas a quatro crianças/ano com hepatite C crônica por transmissão vertical (TV) em Goiás, cinco a quatorze crianças/ano prevenidas da infecção pelo HIV de transmissão vertical em nossa região.

**Palavras-chave:** Hepatite C, HIV, prevalência, gestante, transmissão vertical.

## ABSTRACT

Currently screening for hepatitis C virus (HCV) infection and Immunodeficiency Virus (HIV) infection in dry blood spot is offered free of charge to all pregnant women attending pre-natal care in the public health system (Programa de Proteção à Gestantes – PPG) in Goiás State – Central Brazil.

**Objective:** this study aims to evaluate the seroprevalence of HCV, HIV and HCV/HIV co-infection among pregnant women attending pre-natal care in large urban area in Central Brazil. The demographic and gestational risk factors associated with the HCV and HIV infections were also evaluated.

**Methodology:** This is a prevalence study which describes the screening for HCV and HIV among 28 576 pregnant women attending the PPG, conducted in the municipalities of Goiânia, Aparecida de Goiânia e Trindade located in Central Brazil, between September 2003 and April 2005. First the serologic screening for HCV and HIV was performed using ELISA tests in dried blood spot collected onto filter paper. Participants with positive or indeterminate results in the initial screening were invited for a second blood collection (vacutainer) to confirm the viral infection. In the current program, a case of HCV infection is defined by the detection of HCV-RNA using PCR technique. HIV infection is confirmed by serology (ELISA) or Indirect Immunofluorescence or Immunoblot or Westernblot or Nested PCR. Age, race and obstetric history were assessed at the first screening. Chi-square test and  $\chi^2$  for trend were applied to assess differences for binomial or categorical variables and t tests for continuous variables. P values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant. HIV and HCV prevalences were calculated with 95% Confidence Interval (95% CI) using Poisson Table. Prevalence ratio and respective 95% CI were estimated for exposure versus outcomes (HCV infection and HIV infection) and a multivariable model using logistic regression was applied to calculate adjusted prevalence ratio for potential confounders. Number needed to screen was estimated taking into account the parameters published by Agency for Healthcare Research and Quality (2005).

**Results:** Among 28 576 pregnant women attending public pre-natal care, only 15 women did not allow the HIV testing. There was no statistical difference for the main demographic variables among the three studied municipalities. The mean age of study population was 23.9 (sd=5.6) years old and 90% self-referred as white and non-black race. According to obstetric history, 45% were in their first pregnancy and 55% had one normal delivery. Approximately 95% of the pregnant women were screened before 27<sup>a</sup> gestational week. The overall prevalence of anti-HCV antibody was 0.22% (65/28 561) at first screening. The percent of positive viremia was 72% (43/60). The prevalence of confirmed HCV infection was 0.15% (43/28 561). There was a statistical significant increase of HCV infection among older age groups ( $p < 0.01$ ). HCV subtype 1a was the predominant subtype. The overall prevalence of antibodies anti-HIV was 0.13% (43/28 561). The prevalence of confirmed HIV infection was 0.09% (27/28 561) that yield nine HIV positive cases per 10 000 pregnant women screened. Women self-referred as black had 4.8 (IC95% 1.4-16.7) fold risk of HIV positivity as compared to the white race in multivariate analysis. Two pregnant women were HCV/HIV co-infected that corresponds 7 cases per 100 000 screened population. The number need to screen to prevent one case of HIV vertical transmission was estimated in a range of 6 216 to 16 734 pregnant women.

**Conclusions:** The prevalence of HCV and HIV infections were 0.15% and 0.09%, respectively. We estimated that around two to four children would be chronically infected by HCV vertical transmission in Goiás State. In addition, five to 14 HIV vertical transmission per year could be prevented by this screening program at a State level.

**Key-word:** HCV, HIV, prevalence, pregnant, vertical transmission.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C**

Estima-se atualmente que 180 milhões de pessoas tenham sido expostas ao vírus da hepatite C (HCV), aproximadamente 3% da população mundial, com 130 milhões de portadores crônicos do vírus e três a quatro milhões de novos infectados a cada ano (WHO 2006). O HCV é responsável por 50% a 76% de todos os tipos de câncer de fígado e por dois/terços dos transplantes do órgão que ocorrem em todo o mundo (WHO 2006). Espera-se um aumento de duas a quatro vezes na morbiletalidade e nos custos com cuidados de saúde associados à infecção crônica pelo HCV nas próximas duas décadas, devido ao fato do diagnóstico, em geral, ser realizado somente na presença de dano hepático (Wong et al. 2000, Grant et al. 2005).

A estimativa mundial da prevalência da infecção pelo HCV é 2,0% (Perz et al. 2004). Os resultados podem variar consideravelmente devido aos fatores de risco presentes na população estudada, às variáveis geográficas, ao tipo de amostragem, tamanho da amostra e ao desempenho dos testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico (EASL 1999). De forma geral, a prevalência na população é baixa (menos de 1%) no Norte da Europa, Canadá e Austrália; média (cerca de 1%) no restante da Europa e Estados Unidos e alta (mais de 2%) em vários países da África Subsaariana, América Latina e Central e Sudeste da Ásia. No delta do Rio Nilo, no Egito, encontra-se uma prevalência extrema de 19% em indivíduos de faixa etária entre 10 e 19 anos e de 60% acima dos 30 anos de idade, sendo a infecção pelo HCV responsável pela alta prevalência de cirrose hepática registrada no país (WHO 2006).

Nos EUA, o HCV é a causa mais comum de doença de transmissão sanguínea (MMWR 1998). Em estudo populacional de abrangência nacional, a prevalência do anticorpo anti HCV foi de 1,8% (95% IC, 1,5-2,3); destes, 70% apresentaram viremia correspondendo a um número estimado de 2.7 milhões de indivíduos com infecção crônica pelo HCV (Alter et al. 1999).



No Brasil, poucos estudos registram a prevalência da infecção pelo HCV na população geral. Na década de 90, Silva e Focaccia relatam a prevalência do anti-HCV de 1,25% e de 1,42% (95% IC 0,70-2,12), respectivamente (Silva et al. 1995, Focaccia et al. 1998). Em recente estudo de base populacional realizado na cidade de Salvador, estado da Bahia, a soroprevalência do HCV confirmada pelo RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) foi de 1,5% (20/1308); o genótipo predominante foi o 3 (8/15), seguido pelos genótipos 1 (6/15) e 2 (1/15) (Zarife et al. 2006). A estimativa da prevalência de anticorpos anti-HCV varia de 0,9% a 1,4% em doadores voluntários de sangue (Martins et al. 1994, Paltanin & Reiche 2002) 39% em indivíduos submetidos à hemodiálise (Carneiro et al. 2001) e de 44,6% até índices elevados de 63,3% em hemofílicos (Barbosa et al. 2002, Carmo et al. 2002).

A infecção aguda causada pelo HCV é assintomática ou oligossintomática em 90% dos casos. Ao contrário da hepatite A e B, raramente aparece icterícia. Em 50% a 80% dos casos, o sistema imune não é capaz de eliminar o vírus e a doença se torna crônica. Cerca de 20% a 50% desses indivíduos cronicamente infectados irão evoluir para cirrose durante um período de 20 a 40 anos (Conry-Cantilena et al. 1996, Australian National Council on AIDS 2002, Seeff 2002). Uma vez estabelecida a cirrose, 1% a 4% por ano evolui para carcinoma hepatocelular (El-Serag 2002). Manifestações extra hepáticas e distúrbios autoimunes como mialgia, prurido, parestesia, artralgia, astenia e líquen plano podem ocorrer em cerca de 10% (Poynard et al. 2003).

### ***Agente Etiológico***

O HCV é um vírus RNA sentido positivo de cadeia única, pertencente à família *Flaviviridae* e caracterizado em 1989 (Choo et al. 1989, Kuo et al. 1989). Apresenta seis genótipos numerados de 1 a 6 que contêm variantes intimamente relacionadas numeradas alfabeticamente, perfazendo mais de 100 subtipos (Simmonds et al. 1994, Alter 1995). Esses genótipos podem diferir em até 50% na sua seqüência de nucleotídeos comparado com a seqüência genômica completa, apresentando o vírus uma alta propensão à mutação (Simmonds 1995, Pawlotsky 2003). Estas características podem explicar algumas dificuldades no desenvolvimento de vacinas e tratamentos específicos (Chou et al. 2004a).

Os genótipos do HCV mostram uma distribuição geográfica distinta como uma susceptibilidade diferente às terapias com o Interferon (IFN). Assim sendo, o genótipo 1 é o predominante em países desenvolvidos e apresenta baixa resposta à terapia com o IFN (Hadziyannis & Koskinas 2004). Pacientes portadores do HCV genótipo 2 mostram melhores respostas ao IFN, porém apresentam risco aumentado de elevação da alanina-aminotransferase (ALT) (Zeuzem et al. 2004). O genótipo 3 é o que apresenta maior taxa de cura espontânea após a infecção aguda, mostra boa resposta à terapia com o Interferon, porém, quando persiste, frequentemente leva a esteatose hepática com rápida progressão para fibrose (Hezode et al. 2004). A cronificação da infecção pelo HCV parece ser mais freqüente com o genótipo 4, e estes pacientes tendem a responder menos a terapias com o IFN (Zylberberg et al. 2000).

Na América do Norte, Japão, Oeste Europeu e Brasil o genótipo 1 é o mais prevalente (Martins et al. 2000, Hadziyannis & Koskinas 2004). No Norte da África, no Oriente Médio, particularmente no Egito, predomina o genótipo 4 (Hadziyannis & Koskinas 2004).

A genotipagem do HCV é importante na decisão do tipo do medicamento, da duração da terapia e em prever o padrão mais provável de evolução da infecção/doença diante do tratamento (Hadziyannis & Koskinas 2004, Nunez & Soriano 2005). Portanto, o estudo da distribuição dos genótipos do HCV nas diferentes populações e por áreas geográficas, bem como suas mudanças ao longo do tempo, provê informações valiosas para a organização de políticas de saúde pública e de estratégias a fim de controlar a infecção pelo HCV em cada país.

### ***Transmissão***

O HCV se transmite pelo contato com o sangue contaminado. Isso pode ocorrer especialmente através da transfusão de sangue ou de produtos de sangue contaminados, de transplante de órgãos sólidos de doadores infectados, em compartilhar seringas e agulhas durante o uso de drogas injetáveis, em exposição ocupacional (traumas perfuro-cortantes com instrumentos contaminados), em indivíduos que fazem sexo com múltiplos parceiros ou com parceiro infectado e pela via perinatal (Alter 2002).

Em regiões de alta prevalência, as injeções terapêuticas realizadas sem os cuidados de anti-sepsia corretos, a limpeza e desinfecção inadequada de equipamentos hospitalares e dentários e, eventualmente, a transfusão de sangue não testado podem ser o modo de transmissão predominante e representam mais de 40% da transmissão do HCV em todo o mundo (Hauri et al. 2000, Hadziyannis & Koskinas 2004).

Após a introdução dos testes sorológicos para rastreamento do HCV no início de 1990, a transmissão do vírus através da transfusão de sangue e de produtos do sangue declinou rapidamente e acentuadamente. Atualmente, compartilhar agulhas entre os usuários de drogas injetáveis (UDI), na maioria dos países desenvolvidos (baixa e média prevalência), representa o mais comum mecanismo de aquisição do HCV em todo o mundo (Alter et al. 1999, Alter 2002, Hadziyannis & Koskinas 2004).

Em populações de usuários de drogas injetáveis, as taxas de prevalência e incidência da infecção pelo HCV são frequentemente maiores que aquelas registradas para o HIV (Hagan & Des Jarlais 2000). A incidência da infecção pelo HCV pode ser estimada de 10 a 70 por 100 pessoas por ano de exposição a esse fator de risco (Garfein et al. 1998, Hagan et al. 2001, Des Jarlais et al. 2003).

O papel da transmissão sexual do HCV constitui motivo de controvérsia. Muitos estudos sugerem que teria uma ação relevante (Halfon et al. 2001, Terrault 2002, Pasquier et al. 2003); enquanto outros não a consideram como via de transmissão importante (Dienstag 1997, Murphy et al. 2000). De forma geral, o risco de transmissão sexual e domiciliar é baixo, tanto que, recomendações atuais sugerem que a hepatite C, diferentemente do HIV, não deva ser considerada como doença sexualmente transmissível do ponto de vista de estratégias de saúde populacional (Ackerman et al. 2000, Marinovich et al. 2003).

Tatuagens, piercings, barbeadores compartilhados e acupuntura podem ser considerados como potenciais fatores de risco (Conry-Cantilena et al. 1996, Booth et al. 2001, Alter 2002). Sexo, etnia e condições socioeconômicas têm apresentado uma associação inconsistente com a prevalência da infecção pelo HCV (Granovsky et al. 1998, Alter et al. 1999). De acordo com a U.S. Preventive Services Task Force, ainda não há

evidências suficientes em estudos de base populacional para se estimar a probabilidade dos grupos de risco para a aquisição da infecção pelo HCV nos EUA (Chou et al. 2004b).

## **1.2. Transmissão vertical do HCV**

A prevalência de anticorpos anti-HCV em gestantes, em estudos que incluíram mais de 10 000 casos, variou de 1,2% (Zanetti et al. 1995), 1,7% (Resti et al. 1998) a 2,4 (Conte et al. 2000). Esses estudos mostraram alto percentual de viremia (HCV-RNA positivo) nas gestantes soropositivas ao HCV. Estudos com menor número de gestantes apresentaram prevalência de 0,6% (23/3548) (Goldberg et al. 2001), e 0,8% (31/4729) (Ward et al. 2000). Estes dados sugerem que a prevalência do anti-HCV em gestantes não parece diferir daquela encontrada na população geral de mesma idade (Roberts & Yeung 2002).

De forma geral, na Europa, Japão e EUA, a soroprevalência do HCV em gestantes é aproximadamente 1% a 2% (Zanetti et al. 1999). No Brasil, estudo realizado em São Paulo, estima a prevalência do anti-HCV em 1,5% (Lima et al. 2000). Em Goiânia, a prevalência estimada do anti-HCV em gestantes foi de 0,9% na década de 90 (Martins et al. 1995).

A taxa de transmissão vertical varia de 3% a 15% em diferentes populações e esta variação pode ser justificada pelas diferenças na distribuição dos fatores de risco e pelas variações no tamanho das amostras dos estudos (WHO 2006). Dois estudos prospectivos documentaram taxas de transmissão mãe-filho do HCV de 7,1% (95% IC 5,8 - 8,6) com 1372 gestantes (Resti et al. 2002) e de 6,2% (95% IC 5,0 - 7,5) em 1479 pares de mãe-filho (Tovo et al. 2005). Neste último, excluindo as crianças que soronegativaram e considerando apenas aquelas que apresentaram Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) persistentemente positiva, a estimativa conservadora da transmissão vertical foi 4,5% (95% IC 3,5 - 5,7).

A transmissão mãe-filho do HCV pode ocorrer antes ou durante o parto. Cerca de 1/3 a 1/2 adquire o HCV intra-útero e o restante, cerca de 40%, adquire a infecção no período do parto (Resti et al. 1998, European Paediatric HCV Network et al. 2005, Mok et al. 2005). Possíveis fatores de risco para a transmissão vertical do HCV têm sido investigados. A transmissão mãe-filho ocorre na presença de viremia materna (RNA-PCR

positivo). Porém, há relatos de transmissão do HCV na ausência de viremia detectável na mãe (Tovo et al. 2005). Isso provavelmente ocorre devido a importantes flutuações dessa viremia durante a gravidez (Gervais et al. 2000, Paternoster et al. 2001). O risco de transmissão aumenta com o aumento da carga viral, porém um valor específico de “cut-off” que possa prever a transmissão, ainda não foi definido (Resti et al. 1998, Okamoto et al. 2000, Dal Molin et al. 2002, Ferrero et al. 2003).

A história materna de doença hepática crônica e o aumento das transaminases, não têm sido identificados como fatores de risco para a transmissão vertical do HCV (Zanetti et al. 1999). Por outro lado, o uso materno de drogas injetáveis tem sido relacionado com o aumento da transmissão mãe-filho do HCV (Resti et al. 2002).

Não há qualquer evidência de que a idade gestacional (feto prematuro ou a termo) tenha associação com a transmissão do HCV (Tovo et al. 1997, Resti et al. 2002). Alguns estudos demonstraram que o sexo dos recém-nascidos não teria também relação com a transmissão vertical do HCV (Granovsky et al. 1998). Porém um único estudo mostrou que crianças do sexo feminino seriam duas vezes mais susceptíveis à infecção (Tovo et al. 2005).

Se o HCV se transmite pelo sangue, evitar o contato com as secreções genitais e o sangue materno, teoricamente diminuiria a transmissão intraparto desse vírus para o recém-nascido. O papel da cesárea eletiva (realizada antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas) em reduzir a taxa de transmissão vertical do vírus é incerto. Embora esse procedimento mostre ser efetivo em mulheres infectadas pelo HIV-1, os resultados em mulheres com hepatite C são discordantes. Muitos desses estudos apresentam amostragem pequena ou falta de poder estatístico para produzir um resultado significativo, tanto contra quanto a favor (Conte et al. 2000, Gibb et al. 2000, Okamoto et al. 2000, Tajiri et al. 2001). Além disso, alguns estudos têm desenho inadequado e não distinguem se a cesárea ocorreu antes ou após a ruptura das membranas, se o trabalho de parto já havia ou não começado e qual o tempo de duração do trabalho de parto antes da cesareana (Conte et al. 2000, Resti et al. 2002). Em recente análise, não foi encontrado efeito significativo da cesárea eletiva no risco de transmissão vertical do HCV com ou sem a coinfeção com o HIV (Tovo et al. 2005). Neste estudo, um pequeno efeito protetor da cesárea na transmissão do vírus não poderia ser excluído. Porém oferecer cesárea eletiva à

mulher que tem baixa carga viral, ou para todas as gestantes, parece ser inapropriado (Giles et al. 2003).

Também existem estudos discordantes sobre a influência do tempo de rotura das membranas (Spencer et al. 1997, Thomas et al. 1998) e de procedimentos invasivos como a amniocentese (Minola et al. 2001, Inui et al. 2002) na transmissão mãe-filho do HCV. O HCV-RNA tem sido raramente detectado no líquido amniótico (Delamare et al. 1999). Estudos mais recentes concluem que não há risco aumentado de transmissão do vírus com esse procedimento, porém esta evidência é limitada. Quando necessária a realização da amniocentese, deve-se evitar a transfixação da placenta pela agulha. Não há, até o momento, indicação de testagem da gestante para o HCV antes de se proceder à amniocentese. A episiotomia não parece ser fator de risco, entretanto, a laceração perineal ou vaginal e o uso de fórceps parecem ter associação significativa com o aumento de transmissão do vírus (Poiraud et al. 2001, Steininger et al. 2003).

O vírus da hepatite C pode ser detectado no leite materno ou no colostro (Bernard 1998, Ruiz-Extremera et al. 2000). Entretanto, a amamentação não é considerada como um fator de risco para a transmissão do HCV (Lin et al. 1995, Spencer et al. 1997, Polywka et al. 1999, European Paediatric HCV Network et al. 2000, Pembrey et al. 2001). Alguns autores sugerem que, enquanto a amamentação parece não representar fator de risco para a transmissão mãe-filho do vírus em mulheres assintomáticas, aquelas com doença hepática sintomática e alta carga viral, deveriam ser orientadas a não amamentar (Kumar & Shahul 1998).

Algumas importantes recomendações para o manejo da gestante HCV positiva são feitas pelo Paediatric HCV network (Pembrey et al. 2005a):

- a infecção pelo HCV não é contra indicação para gravidez;
- embora o rastreamento pré-natal do HCV não seja rotina, deverá ser realizado nas gestantes com fatores de risco;
- o risco de transmissão vertical está relacionado com a carga viral;
- não há tratamento antiviral para a gestante. As drogas disponíveis (IFN e Ribavirina) estão proscritas devido a seus efeitos teratogênicos;
- embora inconclusivo, é prudente evitar amniocentese, parto vaginal instrumentado e rotura prolongada de membranas;

- não se deve indicar cesariana para prevenir a transmissão mãe-filho;
- pacientes HCV infectadas não devem ser desencorajadas de amamentar;
- o tempo mais apropriado da mulher ser testada é antes da gravidez. Se positiva, o tratamento deverá ser oferecido a fim de reduzir a carga viral e consequentemente o risco posterior de transmissão perinatal.

A criança nascida de mãe HCV positiva é considerada infectada se apresentar, após dois meses de vida, dois ou mais resultados de PCR qualitativa positivos, com intervalo de pelo menos 3 a 4 meses entre eles, e/ou sorologia anti-HCV positiva após 18 meses de idade.

A história natural da hepatite C de transmissão vertical permanece incerta. A evolução da infecção pode ser para cura ou para doença hepática progressiva. Algumas crianças têm apenas viremia transitória sem infecção real. Outras, cerca de 20%, podem ter infecção aguda, auto-limitada, clinicamente inaparente de resolução espontânea e rápida (Spencer et al. 1997, Xiong et al. 1998). Aproximadamente 50% apresentam infecção crônica assintomática, com viremia intermitente, níveis normais de transaminases e raramente hepatomegalia. O restante (30%) evolui com infecção crônica ativa, viremia persistente, sendo comuns níveis elevados de ALT e hepatomegalia (Pembrey et al. 2005a).

A cura da infecção pelo HCV é diagnosticada por RNA-PCR repetidamente negativa antecedida de resultados positivos (“clearance do PCR”) e ocorre em cerca de 20% dos casos. Pode haver cura com seis meses de idade (Ketzinel-Gilad et al. 2000), dois anos (Ceci et al. 2001a, Ceci et al. 2001b) e até 3 anos (Resti et al. 2003, Pembrey et al. 2005b).

As crianças infectadas pelo HCV são assintomáticas ao nascimento e apresentam poucos sinais clínicos ou sintomas por volta dos cinco a dez anos de vida. Permanece sem resposta se a evolução da hepatite C adquirida verticalmente seria diferente daquela adquirida pelo adulto ou daquela adquirida pela criança por outras vias de transmissão. A doença hepática parece progredir na criança de forma mais lenta (Jara et al. 2003). Mesmo assim, é provável que a criança infectada pelo HCV vá desenvolver os sintomas de fibrose hepática a partir da sua adolescência, ou aos 20 ou 30 anos (Serra et al. 2003). A taxa de

“clearance viral” espontâneo no adulto tem sido estimada de 15% (Thomas et al. 2000) a 20% (Alter & Seeff 2000).

Não há ensaios clínicos randomizados que avaliem o tratamento das crianças verticalmente infectadas. Habitualmente elas respondem bem ao tratamento, pois não há cirrose, a infecção tem curta duração e apresentam boa tolerância às medicações antiretrovirais (Jacobson et al. 2002). Não se recomenda o início da terapia antiretroviral antes dos 3 anos de idade pelo risco de efeitos deletérios sobre o crescimento (Strader et al. 2004).

Como no adulto, a genotipagem viral e a biópsia hepática são importantes para definir o início e o tempo de tratamento. A Ribavirina associada ao PEG-IFN tem sido recentemente recomendada com resposta virológica sustentada em cerca de 60% dos casos (Lackner et al. 2000, Wirth et al. 2002). Essas crianças devem ter um acompanhamento rigoroso até a evidência do sucesso do tratamento.

### **1.3. Rastreamento sorológico do HCV**

O rastreamento sorológico universal da infecção pelo HCV, fora da população de doadores de sangue, não é recomendado pelos atuais guias de consenso (National Institutes of Health 2002, Strader et al. 2004). Entretanto, esses grupos recomendam (Grau III de evidência) que o rastreamento seja realizado de rotina ou periodicamente em certas populações:

- pessoas usuárias de drogas injetáveis ilegais;
- pacientes em hemodiálise;
- indivíduos HIV infectados;
- pessoas que receberam fatores de coagulação antes de 1987;
- pessoas que receberam sangue ou órgãos antes de 1992;
- profissionais da área de saúde após acidente com material perfuro cortante em ambiente de trabalho ou exposição de mucosa ao sangue HCV positivo;
- crianças nascidas de mães HCV positivas;
- pessoas com níveis de ALT sem causa aparente.



Parceiros sexuais de longo tempo de pessoas HCV positivas podem também se beneficiar com o teste anti HCV, porém com baixo risco para infecção.

Antes da existência dos testes sorológicos de triagem específicos para o HCV, a transmissão transfusional desse vírus era importante. Com a implantação do rastreamento sorológico de rotina para o HCV em doadores de sangue, atualmente essa via de transmissão praticamente inexistente. Desta forma, a infecção pelo HCV estará associada principalmente ao uso de drogas injetáveis e em alguma extensão a comportamentos sexuais de alto risco não-protetidos, uma vez que a população de receptores de sangue ou derivados, anteriores à década de 90, tende a reduzir (Agency for Healthcare Research and Quality 2004, Chou et al. 2004a).

A US Preventive Services Task Force (USPSTF), em recente publicação, não recomenda o rastreamento rotineiro para infecção pelo vírus da hepatite C em adultos que não apresentam fatores de risco (população geral). Ainda, por não encontrar evidências suficientes de que a triagem conduza à melhora dos sintomas clínicos a longo prazo, o grupo de especialistas conclui que as evidências são insuficientes para definir a favor ou contra o rastreamento de rotina para infecção pelo HCV em adultos assintomáticos de alto risco (U.S. Preventive Services Task Force 2004, Chou et al. 2004b).

Os preditores importantes da progressão da hepatite C incluem a aquisição da infecção em idade mais avançada, maior tempo de infecção e a presença de comorbidades associadas como o uso excessivo de álcool, a infecção pelo HIV e outras doenças crônicas do fígado (Thomas et al. 1994, Alter, JM et al. 2004). A ingestão abusiva de álcool em indivíduos HCV infectados aumenta de 2 a 16 vezes mais a probabilidade de instalação de cirrose (Wiley et al. 1998). Pessoas HCV coinfetadas com o vírus da hepatite A têm risco de desenvolver hepatite fulminante (Vento et al. 1998). Portanto, indivíduos assintomáticos e identificados podem se beneficiar com as intervenções designadas para reduzir a agressão hepática como o aconselhamento ao não uso abusivo de álcool (Nalpas et al. 2001) e a imunização contra a hepatite A e B (Keeffe et al. 1998).

Apesar de essas intervenções apresentarem efetividade com evidências limitadas, outro grupo de pesquisadores americanos pondera que pessoas com infecção pelo HCV diagnosticadas através das recomendações vigentes podem ser acompanhadas para

determinar a gravidade da doença; pode-se considerar o tratamento com pelo menos 50% de resposta e realizar mudanças nos hábitos de vida que poderiam reduzir a probabilidade de doença. Além disso, quando se conhece o status de infectado, pode-se evitar a contaminação de outros. Conclui que considera apropriado o rastreamento do HCV em populações de risco e discorda da sugestão de se aguardar várias décadas para se comprovar que as taxas de doenças hepáticas relacionadas à infecção crônica pelo HCV irão diminuir com a identificação precoce da mesma (Alter, M.J. et al. 2004).

Na grávida, a despeito do risco de transmissão fetal, o rastreamento sorológico universal também não é preconizado (National Institutes of Health 2002, Strader et al. 2004). Isso porque a infecção pelo HCV em gestante preenche apenas dois, dentre os cinco, critérios necessários para que se realize a triagem de rotina para uma determinada doença: apresenta alta prevalência e possui testes de rastreamento válidos, confiáveis e de boa aceitabilidade. No entanto, os três outros critérios não são preenchidos: os tratamentos disponíveis são contra-indicados, não há intervenções comprovadamente eficazes que possam ser realizadas, durante e após a gestação, capazes de prevenir a transmissão perinatal e a história natural das crianças está pouco esclarecida (Pembrey et al. 2003a).

Como na população geral, apenas a gestante que apresentar qualquer fator de risco já citado deverá ser testada (Pembrey et al. 2003a). O teste rotineiro apenas é referido por certos centros de cidades onde a população de risco é maior (Ward et al. 2000).

Os riscos e benefícios do rastreamento de rotina da gestante para o HCV têm sido discutidos. O pré-natal certamente representa um período de boa oportunidade para aquelas mulheres que em outra situação jamais seriam testadas. Por outro lado, se o teste for realizado apenas em mulheres de risco, somente 40% das gestantes infectadas serão identificadas (Ward et al. 2000). Do ponto de vista pediátrico, os casos de hepatite C em crianças por transfusão de sangue praticamente foram eliminados. Consequentemente, a transmissão vertical tem se tornado a via mais importante de contaminação do HCV na infância (Bortolotti et al. 1998). Portanto, identificar a gestante positiva significa poder diagnosticar, acompanhar e eventualmente tratar toda criança infectada no período perinatal (Pembrey et al. 2005a).

Mundialmente, a infecção pelo HCV não é doença de notificação compulsória. Estima-se que apenas 50% das pessoas HCV infectadas sejam diagnosticadas na maioria dos países desenvolvidos e que 2/3 necessitem de se submeter a tratamento antiviral (WHO 2006).

No Brasil, a Hepatite C é doença de notificação compulsória e o rastreamento sorológico é restrito aos candidatos a doadores de sangue em bancos de sangue no sentido de se evitar a transmissão transfusional (Ministério da Saúde 2002). No estado de Goiás, como parte do programa de assistência pré-natal do Governo do Estado, é realizado sorologia de rotina para hepatite C em todas as gestantes que fazem pré-natal pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

#### **1.4. Epidemiologia da infecção pelo HIV e aids**

A pandemia causada pela infecção do vírus da imunodeficiência humana (HIV), responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/aids), tem sido considerada uma das maiores epidemias virais dos últimos dois séculos (UNAIDS/WHO 2005). A aids, descrita em 1981 nos Estados Unidos (EUA), passou rapidamente a ser monitorizada por um sistema de vigilância inicialmente instituído pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC/USA) e, posteriormente, por outros países (Giesecke 1994, Graham 2001).

Segundo dados do Programa das Nações Unidas para HIV/AIDS (UNAIDS), mais de 25 milhões de pessoas morreram de aids em todo o mundo desde o início da epidemia. Estima-se que 40.3 milhões (36.7 - 45.3 milhões) de pessoas estejam atualmente vivendo infectadas pelo HIV, sendo cerca de 2.3 milhões representados por crianças. Apesar do maior acesso a terapia antiretroviral e melhoria nos cuidados à saúde alcançados em muitos países, cerca de cinco milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus em 2005 e cerca de 3.1 milhões (2.8 – 3.6 milhões) de adultos e mais de meio milhão de crianças (570 000) morreram em decorrência da aids nesse mesmo ano. As causas da dispersão mundial e da manutenção da pandemia têm sido imputadas à diversidade genética do vírus e aos diferentes mecanismos de transmissão da doença (UNAIDS/WHO 2005).

Somente na África Subsaariana, em 2005, um estimado de 3.2 milhões de pessoas se tornaram infectadas e 2.4 milhões de adultos e crianças morreram em decorrência da aids. A população dessa região africana representa não mais que 10% da população mundial, porém abriga mais de 60% de todas as pessoas vivendo com HIV no mundo (25,8 milhões), registrando-se uma prevalência em adultos de 7.2% (6.6% - 8.0%) (UNAIDS/WHO 2005).

Nos EUA estima-se que a infecção pelo HIV afete atualmente 1.2 milhões de indivíduos, com taxa de prevalência de 0.7% (0.4% - 1.1%). O número de novos infectados em 2005 foi de cerca de 43 000 e registrou-se 18 000 óbitos, incluindo adultos e crianças. Estes índices têm se mantido praticamente inalterados desde o ano de 2002 (Fleming et al. 2002, UNAIDS/WHO 2003, UNAIDS/WHO 2005) e aids representa a sétima causa de morte entre americanos na faixa etária de 25 a 44 anos (Kochanek & Smith 2004).

Na América Latina, estima-se em 1.8 milhões de pessoas o número de infectados, com prevalência da infecção pelo HIV/aids em torno de 0.6% (0.5% - 0.8%). Em 2005, aproximadamente 200 000 pessoas foram infectadas e 66 000 morreram devido à aids (UNAIDS/WHO 2005). No Brasil, em 2004 segundo estimativas, 600 mil pessoas, entre 15 e 49 anos, estariam com HIV/aids, com prevalência de 0.61% (0.44% - 0.77%); dados esses que se mantiveram estáveis desde o ano de 2000. Em mulheres a prevalência está em torno de 0.42% e, em homens, de 0.80% (Ministério da Saúde 2005a). Dados de 1998 mostram que a região Sudeste foi a mais atingida, com 29.4 casos/ 100 mil habitantes. Desde então, esta região vem apresentando redução gradativa nas suas taxas de incidência. Algumas regiões têm apresentado taxas crescentes de novos casos, principalmente a região Sul, que ultrapassou os índices de 29,5 casos/ 100 mil habitantes no ano de 2000 (Ministério da Saúde 2005a).

No Estado de Goiás foram notificados 7 227 casos de aids de 1980 até o primeiro semestre de 2004. Os registros apresentaram um pico em 1997 (12,5 casos/100 000 habitantes), seguido de estabilização até 2001 e novo aumento nas taxas de incidência atingindo índice máximo em 2003 (16,2 casos/100 000 habitantes) (Ministério da Saúde 2005b). Goiânia, capital do Estado, representa o 21º município brasileiro com maior número de casos notificados de aids (n=771) e o primeiro no Estado de Goiás, seguido do município de Aparecida de Goiânia (n=132) (SINAN 2004). Até o ano de 2004, mais de

160 000 óbitos foram registrados devido à aids em todo o território nacional, tendo cerca de 7 000 ocorridos na Região Centro-Oeste (Ministério da Saúde 2005b).

Os principais modos de transmissão do HIV são: o contato sexual, a inoculação parenteral e a transmissão vertical, ou seja, ocorre sob condições que facilitam a troca de sangue ou líquidos corporais que contém o vírus ou células infectadas pelo vírus (Cotran et al. 2000). Esses padrões de transmissão do HIV podem variar na dependência da região considerada. Nos Estados Unidos, e em grande parte do mundo, a transmissão sexual (principalmente o intercuro anal desprotegido) é a via predominante de infecção em adultos (Graham 2001). Por outro lado, o uso de drogas injetáveis tem sido referido como o maior fator de transmissão do vírus em alguns países de média e baixa renda da Europa, Ásia e América Latina (USAID et al. 2004). Na China, entre os novos casos estimados de HIV/aids em 2005, 49,8% está associada à transmissão sexual e 48,6% ao uso de drogas injetáveis; 1,6% se devem à transmissão vertical (WHO 2005). Por outro lado, a transmissão vertical do vírus, de forma geral, é a responsável por mais de 90% das infecções pelo HIV registradas em crianças menores de 13 anos (AVERT 2005).

Globalmente, no início da epidemia, predominantemente masculina, o grupo mais atingido foi o de homossexuais (mais de 50% dos casos) e de indivíduos hemofílicos. A partir do começo da década de 90, houve crescimento progressivo da transmissão heterossexual (heterossexualização) a qual, desde o final da década, tem superado proporcionalmente os casos de transmissão homo/bissexual e usuários de drogas injetáveis (Graham 2001).

A conseqüência do aumento da transmissão heterossexual é o aumento de casos em mulheres (feminização). As mulheres constituem, no momento, o grupo de pessoas onde mais rapidamente cresce o número de casos novos de infecção pelo HIV, especialmente entre as jovens (Wortley & Fleming 1997, Lee & Fleming 2001a, UNAIDS/WHO 2005, Ministério da Saúde 2005b). O importante acometimento das mulheres em idade fértil leva ao aumento do risco de suas crianças adquirirem a infecção pelo HIV.

Nos Estados Unidos estima-se a soroprevalência do HIV em 0,15% a 0,17% de mulheres norte-americanas em idade de gestar (Davis et al. 1998, CDC 2004). Cerca de 6 000 a 7 000 mulheres HIV positivas dá a luz a cada ano (Lindgren et al. 1999). Neste

país, o número de casos de transmissão materno-infantil tem declinado desde 1990 devido ao rastreamento universal e a profilaxia antiretroviral, como pode ser comprovado pelos relatos do CDC com 213 casos de infecção perinatal em 1994 e apenas 26 casos em 2002 (CDC 2004).

No Brasil, o perfil epidemiológico da epidemia HIV/aids vem apresentando importantes transformações na última década caracterizadas pela interiorização e pauperização, e também pela, heterossexualização e feminização (Brito et al. 2000, Ministério da Saúde 2005a).

A partir dos centros maiores, São Paulo e Rio de Janeiro, os casos de aids se disseminaram para as metrópoles regionais e hoje se dirigem aos municípios de médio e pequeno porte de todo o país. O monitoramento da epidemia, portanto, tem mostrado desaceleração do crescimento nos grandes centros urbanos, e maior crescimento em municípios com menos de 200 mil habitantes (interiorização) (Martelli & Andrade 1997a, Brito et al. 2000, Ministério da Saúde 2005a).

Considerando a escolaridade como indicadora da condição sócio-econômica, a aids no nosso país iniciou-se entre indivíduos com mais de oito anos de escolaridade e hoje é importante entre aqueles com menos de oito anos de estudo (pauperização) (Brito et al. 2000, Fonseca et al. 2000, Ministério da Saúde 2005a).

Evidenciando a heterossexualização registrou-se que a razão de casos entre homens e mulheres variou de 6.5 casos, em média, no período de 1980 a 1990, para menos de dois casos masculinos para cada caso feminino desde 1999. Em 2003, a transmissão heterossexual já representava 41% dos casos registrados em homens e 61% do total de casos de transmissão sexual (Ministério da Saúde 2005a).

No período de 1980 a Junho de 2004, foram notificados 76 419 casos de aids em mulheres entre 15 e 39 anos (Ministério da Saúde 2005a) e até o final da década de 90, estimou-se que teriam ocorrido cerca de 15000 partos de gestantes HIV positivas em todo o território nacional (Szwarcwald et al. 2001). Baseado em estudos transversais realizados em amostras aleatórias de serviço de maternidade (estudos sentinelas), estima-se a prevalência média de 0.47% da infecção pelo HIV entre as parturientes, o que representa

13 472 gestantes HIV positivas e crianças expostas/ ano no Brasil (Souza Jr. et al. 2004, Ministério da Saúde 2005a).

A transmissão vertical do HIV foi responsável por 83,6% dos casos de aids em menores de treze anos, registrados de 1983 ao primeiro semestre de 2004 (Ministério da Saúde 2005b). Em Goiás, a análise da epidemia de aids na década de 90, já mostrava a feminização, indicando a tendência ao aumento de casos de transmissão mãe-filho na região (Martelli & Andrade 1997a).

### **1.5. Fatores associados à transmissão vertical do HIV**

Mulheres soropositivas podem transmitir o HIV para seu filho durante a gestação (intrauterina), o parto (intraparto) e após o parto (pós-natal) (Newell 1998). Cerca de 70% dos casos de transmissão intra-uterina ocorre na fase tardia da gravidez (25% a 40%), durante o trabalho de parto e no parto propriamente dito (CDC 2001a).

O aleitamento materno é responsável por um risco adicional de 7% a 22% e constitui a única via importante de transmissão pós-natal do HIV (Bulterys et al. 2002). Quanto maior o tempo de amamentação, maior o risco de transmissão (Leroy et al. 1998, Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group 2004). Em estudo de metanálise (N=4085 crianças), utilizando banco de dados originais de 9 ensaios clínicos realizados em países africanos, o Breastfeeding and HIV Internacional Transmission Study Group (BHIT Study Group) concluiu que o risco de transmissão pós-natal tardia (mais de quatro semanas) foi relativamente constante de 8,9 transmissões por 100 crianças - ano de aleitamento. A taxa cumulativa de transmissão tardia após 18 meses foi de 9,3% (Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group 2004).

Na ausência de intervenções específicas, a taxa estimada de transmissão mãe-filho do HIV varia de 14% a 25% (Connor et al. 1994, Sibailly et al. 2000). Em países com prática comum de aleitamento pode chegar até 42% (Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV 1995) estando, pois, as diferentes taxas de transmissão observadas entre as populações, altamente associadas com a prevalência da amamentação (Newell 2001).

A carga viral elevada (Garcia et al. 1999, Shapiro et al. 1999, Cooper et al. 2002) e a rotura prolongada das membranas (Landesman et al. 1996, Garcia et al. 1999, Cooper et al. 2002) aumentam o risco de transmissão vertical do HIV. Vale ressaltar que a gravidez não parece alterar a progressão clínica da doença. Os fatores de risco para essa progressão, especialmente a alta carga viral e a baixa contagem de linfócitos T CD4, parecem ser semelhantes tanto na gestante quanto na mulher não gestante (Minkoff et al. 2003).

Também são fatores de risco para transmissão intraparto deste vírus os procedimentos ou eventos que aumentam o contato dos fluidos corporais da mãe com o filho como o descolamento da placenta, a episiotomia, a laceração perineal e o uso de eletrodo no escalpe fetal (Mandelbrot et al. 1996, Shapiro et al. 1999).

O tabagismo (Turner et al. 1997, Garcia et al. 1999), o número aumentado de parceiros sexuais ou de intercursos desprotegidos (Bulterys et al. 1997), a presença de doença avançada na mãe (Simonds et al. 1998, European Collaborative Study 2001), a presença de mutações antiretrovirais persistentes na mãe (Bauer et al. 2003) e a coinfeção com hepatites (Zanetti et al. 1995, Hershov et al. 1997, Tovo et al. 1997, Garcia et al. 1999) são todas as situações relacionadas com o aumento da transmissão mãe-filho do HIV.

O abuso de drogas ilícitas seria também um fator de risco para o aumento da transmissão vertical do HIV segundo a maioria dos estudos (Hershov et al. 1997, Simonds et al. 1998, Garcia et al. 1999, European Collaborative Study 2001) porém não em todos (Newell et al. 1996, Burns et al. 1997).

No Brasil, o Ministério da Saúde considera fatores maternos como estado clínico, nutricional e/ou imunológico comprometidos, presença de DST e outras co-infecções, uso de drogas e prática sexual desprotegida; fatores obstétricos como presença de ruptura das membranas, parto vaginal e hemorragia intra-parto; recém nascidos prematuros ou de baixo peso; presença de aleitamento materno e fatores virais como genótipo e fenótipo, todos associados a maior risco de transmissão mãe-filho do HIV (Ministério da Saúde 2004). A carga viral elevada e a ruptura prolongada das membranas amnióticas seriam os principais fatores reconhecidamente associados à transmissão vertical do HIV. A carga viral nas



secreções cérvico-vaginais e no leite materno tem-se mostrado um importante determinante de risco da transmissão durante o parto e a amamentação (Ministério da Saúde 2004).

Em nossa capital, são apontados como fatores potencialmente associados com a transmissão vertical do HIV em população de gestantes atendidas nos serviços públicos de referência para HIV/aids: a ausência do tratamento antiretroviral durante a gestação, a realização de parto via vaginal, o aleitamento materno e a não realização de consulta com pediatra nos primeiros dias de vida.

### **1.6. Prevenção da transmissão materno-fetal**

Na gestante infectada pelo HIV é importante promover melhora dos eventos clínicos, informar a respeito da doença e riscos no sentido de possibilitar decisões sobre seu futuro reprodutivo, aconselhar sobre os comportamentos de risco a fim de prevenir a transmissão horizontal e identificar precocemente os recém-nascidos infectados. Porém, o mais importante nestas pacientes é a redução do risco de transmissão mãe-filho.

Em recente atualização sobre a prevenção da transmissão do HIV, Matida et al. (2005) apresentam um cronograma dos principais eventos e estratégias ocorridos para redução da transmissão mãe-filho do HIV no Estado de São Paulo – Brasil:

1983

- Notificação do primeiro caso de aids em mulher.
- Início do programa DST/aids no Estado de São Paulo.

1987

- Primeiro caso publicado de aids em criança por transmissão vertical.

1990

- Profilaxia contra infecções oportunistas.
- Monoterapia (adultos e crianças).
- Facilidades especializadas para os pacientes não hospitalizados.

1994

- Implementação do protocolo 076 – PACTG.
- Guia Brasileiro de condutas terapêuticas e profiláticas.

1995

- Testagem por RNA/PCR
- Recomendações contra a amamentação.

1996

- Aconselhamento e testagem voluntária do HIV para todas as gestantes.
- Terapia dupla (adultos e crianças)

1997

- Inibidores da protease.
- Terapia tripla (adultos e crianças)

2000

- Registro do HIV em gestantes e crianças expostas.
- Teste rápido voluntário para o HIV em maternidades.

2001

- Genotipagem.

2002

- Distribuição de fórmula infantil.

Fonte: PBDST/AIDS [11]; CEDST/AIDS – SP [12].

Em Goiás, o primeiro caso descrito de aids em mulher foi em 1986 (Martelli & Andrade 1997a). Em 1995 iniciaram-se a triagem para o HIV no pré-natal e a distribuição de medicação profilática gratuita para gestantes e seus conceptos (Ministério da Saúde 2004).

Nos países desenvolvidos, a associação da terapia antiretroviral com a cesárea eletiva (antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas) e a suspensão da amamentação constitui as principais intervenções capazes de reduzir a transmissão mãe-filho do HIV (Mofenson 2003, Ministério da Saúde 2004, Chou et al. 2005a).

### ***Profilaxia antiretroviral***

Em 1994, foi instituído o eixo fundamental para prevenção da transmissão vertical do HIV. No estudo pioneiro do Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), protocolo 076 (Connor et al. 1994) foi demonstrado que a monoterapia com Zidovudine, dada durante o segundo e o terceiro trimestre da gestação, durante o parto por via endovenosa e

aos recém-nascidos por seis semanas, foi capaz de reduzir o risco de transmissão mãe-filho, suspensa a amamentação natural, em cerca de 2/3 (67,5%). Esta intervenção foi rapidamente introduzida com considerável sucesso nos países industrializados (Blattner 2000).

O Governo Federal brasileiro a partir de 1996, com a edição da lei no. 9.31396 tornou garantida, através do SUS, a distribuição gratuita de medicamentos antiretrovirais aos portadores do HIV e doentes de aids e, gradativamente, passou a incluir vários medicamentos recomendados pelos Comitês Assesores em Terapia Antiretroviral, de tal forma que, até o ano de 2004, já incluía 15 medicamentos antiretrovirais (Ministério da Saúde 2005a).

A infecção pelo HIV causa imunodeficiência por diminuir o número e a função de linfócitos T CD4. Em pacientes não tratados, onde a contagem dos linfócitos é inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>, a chance de progressão clínica da doença ou morte após três anos é de aproximadamente 86% (Mellors et al. 1997). A alta carga viral do HIV 1 também prediz uma rápida progressão da doença (Phillips 2004).

A alta carga viral materna e a baixa contagem de linfócitos T CD4, estão associadas com um risco aumentado de transmissão mãe-filho do HIV (Coll et al. 1997, Mayaux et al. 1997, O'Shea et al. 1998, Garcia et al. 1999). Tal associação é considerada como pesquisa padrão para se determinar o estágio da infecção e a elegibilidade para as intervenções em pacientes infectadas (U.S. Department of Health and Human Services 2004, Yeni et al. 2004). Portanto, tanto a terapia, realizada para melhorar os eventos maternos, quanto a profilaxia, para reduzir o risco de transmissão mãe-filho, deverão ser indicadas na dependência da carga viral e da contagem de células CD4 (Ministério da Saúde 2004, U.S. Department of Health and Human Services 2004, Chou et al. 2005a).

Os esquemas muito curtos de profilaxia antiretroviral (após 35 semanas de gestação, no parto e em recém-nascidos de até três dias) em mulheres que amamentam, têm sido desenvolvidos em países subdesenvolvidos. Todos, a despeito de apresentarem menor proteção da transmissão mãe-filho quando comparados com os esquemas longos (Lallemant et al. 2000) apresentam redução significativa desse risco quando comparado com o grupo placebo (Wiktor et al. 1999, Petra Study Team 2002). Neste ensaio clínico

controlado randomizado do Petra Study Team, realizado em gestantes africanas HIV-positivas que amamentavam foi demonstrado uma redução da transmissão vertical de 15,3%, nas mulheres com uso de placebo, para 5,7% (OR 0,37; 95% IC, 0.21- 0.65) nas mulheres medicadas com antiretroviral. Em revisão sistemática de sete ensaios clínicos controlados e randomizados foi demonstrado que qualquer tratamento com o Zidovudine (AZT), mesmo os esquemas mais curtos e em mulheres que amamentam, é eficaz e efetivo em reduzir o risco de transmissão vertical (Brocklehurst 2002).

Inúmeros estudos, observacionais e ensaios clínicos têm demonstrado que, com a terapia antiretroviral de alta eficácia (HAART), capaz de reduzir o RNA – HIV para menos de 1.000 cópias/ml, há uma baixa taxa de transmissão vertical (menos de 1%) (Ioannidis et al. 2001, Mandelbrot et al. 2001, Cooper et al. 2002). Ultimamente, portanto, os esquemas combinados com mais drogas têm sido mais utilizados que o esquema monoterápico pela sua maior capacidade em reduzir o risco de transmissão vertical, apesar da maior ocorrência de efeitos colaterais, especialmente com o Neviparine (Hitti et al. 2004).

Nos Estados Unidos, o tratamento da gestante HIV infectada tem substituído o esquema monoterápico com o Zidovudine para o regime de drogas antiretrovirais combinadas (U.S. Department of Health and Human Services 2004).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (2004), a mulher deverá ser informada sobre a importância de se iniciar o uso do AZT oral (e de outros arv, quando indicado) após a 14ª semana de gestação. também sobre o uso do azt injetável durante o trabalho de parto e no parto, e do AZT solução oral para o recém-nascido durante as primeiras seis semanas (42 dias) de vida. a contagem de linfócitos t cd4 e a carga viral devem orientar o esquema profilático ou terapêutico a ser utilizado. apenas para as pacientes assintomáticas com contagem de cd4 acima de 350 células/mm<sup>3</sup> e carga viral menor que 1000 cópias/ml, utilizam-se o esquema monoterápico com o Zidovudine oral durante a gestação e intravenoso durante o trabalho de parto e o parto até a ligadura do cordão (esquema terapêutico preconizado pelo pactg 076). em todas as outras situações, ou seja, com maior imunossupressão e especialmente se a carga viral  $\geq$  10.000 cópias/ml, administra-se esquemas combinados com três drogas que, geralmente incluem Zidovudine (azt), Lamivudine (3tc) e Neviparina ou azt, 3tc e Nelfinavir (Ministério da Saúde 2004).

Algumas gestantes HIV positivas somente são diagnosticadas no final da gravidez ou durante o parto. Inúmeros estudos randomizados demonstram diminuição significativa do risco de transmissão vertical com administração da profilaxia antiretroviral durante o parto e para o recém-nascido (Jackson et al. 2003, Moodley et al. 2003, Taha et al. 2004). Em recente estudo observacional americano em mulheres com status para HIV desconhecido durante o parto, a utilização do teste rápido para HIV e da profilaxia com o Zidovudine, com ou sem o Nevirapine, a taxa de transmissão vertical foi de 9% (Bulterys et al. 2004).

O tratamento apenas do recém-nascido confere proteção significativamente menor da transmissão mãe-filho (15,3% a 20,9%) quando comparado com os resultados dos estudos que incluem a profilaxia materna (Taha et al. 2003).

Não há na literatura estudos que avaliem a influência da terapia antiretroviral durante a gravidez sobre os eventos clínicos na mãe, como a progressão da doença, morte, qualidade de vida e transmissão horizontal. O segmento pós-terapia em longo prazo destas mulheres ainda não está disponível.

A profilaxia antiretroviral com combinação de drogas, associada à cesárea eletiva e à suspensão da amamentação apresentam taxa de transmissão vertical do HIV de 1 a 2% em ensaios clínicos controlados e randomizados (Dorenbaum et al. 2002, Lallemand et al. 2004) e em grandes estudos observacionais de coorte (Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children 2002, Pembrey et al. 2005a). Em recente estudo de coorte ambidirecional, com dez anos de seguimento, realizado em Goiânia-Goiás-Brasil, a taxa de transmissão materno-fetal do HIV foi de 40.8% no grupo sem profilaxia e de 1.0% no grupo com a profilaxia adequada (Duarte et al. 2006).

Nas diretrizes atuais, a profilaxia antiretroviral deve ser oferecida a toda gestante HIV-infectada a fim de diminuir o risco de transmissão vertical (Ministério da Saúde 2004, Chou et al. 2005a) e em geral, a gestante aceita bem a terapia antiretroviral. No entanto, pode levar a efeitos colaterais não obstétricos em curto prazo, à semelhança da população em geral que, uma vez suspensa a droga, desaparecem, porém a monoterapia com zidovudine praticamente não leva a eventos colaterais não obstétricos graves ou fatais, nem a curto nem a longo prazo (Brocklehurst 2002). Sobrecarga hepática e toxicidade cutânea

são frequentes (29%) com o uso a longo prazo do nevirapine (Hitti et al. 2004). No entanto não há qualquer evidência de agressão hepática com apenas uma dose intra parto (Moodley et al. 2003).

As associações de drogas antiretrovirais com efeitos colaterais importantes não são recomendadas (Ministério da Saúde 2004, Chou et al. 2005a).

A única complicação obstétrica descrita relacionada com a terapia antiretroviral é o diabetes gestacional, frequentemente associado à terapia combinada que utiliza um inibidor de protease e que se inicia precocemente na gravidez (Watts et al. 2004).

Outro risco potencial é o desenvolvimento da resistência ou “rebote” viral, particularmente em gestantes que receberam regimes onde não houve supressão completa da replicação viral ou descontinuaram o(s) medicamento(s) após a gravidez (Minkoff et al. 2003). A carga viral elevada associada à longa duração de monoterapia com a Zidovudine correlaciona-se com maior ocorrência de mutações que conferem resistência a droga (Sibailly et al. 2000, Palumbo et al. 2001). Por outro lado, inúmeros estudos têm demonstrado que a profilaxia única com o zidovudine não apresenta impacto negativo sobre a evolução da doença ou sobre a resposta a uma terapia posterior (Bardeguéz et al. 2003, Watts et al. 2003).

A soropositividade para o HIV na gestante, comparada com a soronegatividade, está associada ao aumento das seguintes complicações perinatais e neonatais: abortamento espontâneo, crescimento intra útero retardado, parto prematuro, recém nascido de baixo peso e natimorto. Não é descrito aumento no risco de anomalias fetais, nem aumento da mortalidade neonatal (Brocklehurst & French 1998).

Estudos de coorte têm demonstrado que gestantes submetidas à terapia antiretroviral apresentam risco semelhante de terem recém nascidos em condições desfavoráveis ou de baixo peso ou com anomalias congênitas, quando comparadas com gestantes não submetidas a este tratamento (European Collaborative Study 2001). As drogas utilizadas na terapia antiretroviral do HIV são classificadas pelo FDA (Food and Drug Administration) como classe B e C para gestantes, ou seja, estudos animais falharam

em demonstrar danos para o feto, estudos humanos têm sido conduzidos e a segurança em gestação humana não foi definida, respectivamente.

Apesar do relato de evidências moleculares de disfunção mitocondrial em crianças HIV negativas com exposição intra-uterina à terapia antiretroviral (Poirier et al. 2003) o estudo de coorte europeu já referido não demonstrou evidências clínicas dessa disfunção nestas crianças (European Collaborative Study 2001).

Até o momento, há na literatura apenas estudos de seguimento de longa duração (4 a 6 anos) utilizando a monoterapia com zidovudine. Este, administrado intra-útero ou no período pós-natal, não leva ao aumento dos índices de eventos clínicos adversos em longo prazo, nem das taxas de prematuridade e/ou de recém nascidos de baixo peso e não altera o crescimento ou desenvolvimento da criança exposta até os 4 anos de idade (Culnane et al. 1999, Brocklehurst 2002)

Hanson (1999), acompanhando por seis anos 727 crianças expostas ao zidovudine intra-útero, não encontrou qualquer tumor ou morte por câncer entre elas.

### ***Amamentação***

Os fatores associados com o aumento do risco da transmissão mãe-filho através da amamentação são: contagem baixa de CD4 materno, altos níveis de carga viral na mãe, vírus detectável no leite, mastite, candidíase oral, tempo maior de amamentação, menor idade materna, menor número de partos, e recém-nascido do sexo masculino (Fowler & Newell 2002, Read 2003, Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group 2004).

Inúmeros estudos observacionais têm demonstrado que a amamentação está associada a um aumento na taxa de transmissão mãe-filho de 14% a 16% (Dunn et al. 1992, Tess et al. 1998, John et al. 2001). Em coorte prospectiva realizada com 3770 crianças (Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children 2002) verificou-se que a amamentação levou ao aumento significativo da taxa de transmissão vertical quando ajustada para outros fatores incluindo a terapia antiretroviral ( $ODS_{ajustado}$

10,20 [2.73 – 38.11] (Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children 2002).

Em ensaio clínico, realizado em população africana, comparando amamentação ao peito com amamentação artificial em mulheres sem terapia antiretroviral, encontrou probabilidade de transmissão vertical aos 24 meses de 36.7% (95% IC, 29.4% - 44.0%) comparado com 20.5% (95% IC, 14.0% - 27.0%), respectivamente (Nduati et al. 2000). Portanto, foi significativa a redução da transmissão mãe-filho do HIV com a amamentação artificial, uma vez que não se observou sobreposição dos intervalos de confiança.

De acordo com o Ministério da Saúde no Brasil, pelos riscos de transmissão vertical do HIV, deve-se reforçar durante todo o pré-natal a não-amamentação e orientar as gestantes a obter e a preparar a fórmula infantil (Ministério da Saúde 2004).

### **Manejo do Parto – Cesárea Eletiva**

Uma vez que o HIV pode ser eliminado pelos fluídos maternos, as técnicas de manejo de parto que diminuem o contato desses fluídos com o feto poderiam diminuir o risco de transmissão mãe-filho.

Em 1999, os resultados de um ensaio clínico controlado randomizado europeu e um grande estudo de metanálise americano e europeu confirmaram a redução na probabilidade de transmissão mãe-filho do HIV associado com a cesárea eletiva.

No estudo europeu (European Mode of Delivery Collaboration 1999) a taxa de transmissão vertical entre as mulheres randomizadas para parto vaginal reduziu de 10,5% para 1.8% em mulheres submetidas à cesárea eletiva ( $p=0.009$ ) e para 0,8% naquelas que receberam terapia com zidovudine e cesárea eletiva.

O estudo de metanálise de 15 coortes (International Perinatal HIV Group 1999) com dados individuais de 8.533 pares mãe-filho encontrou redução de 50% na probabilidade de transmissão vertical com cesárea eletiva comparado com outras formas de parto (OR 0.43, 95% IC 0.33 - 0.56). Redução maior ainda, nessa probabilidade de transmissão vertical do HIV, cerca de 90%, é verificada com a utilização da associação da



terapia completa com Zidovudine e cesárea eletiva comparada com outras formas de parto e nenhuma forma de terapia antiretroviral ( $OR_{ajustado}$  0.13, 95% IC 0.09 – 0.19). Inúmeros estudos posteriores de coorte têm confirmado estes resultados (Ioannidis et al. 2001, European Collaborative Study 2005).

No consenso brasileiro (Ministério da Saúde 2004) a cesárea eletiva está indicada sempre que a carga viral for maior ou igual a 1000 cópias/ml. Na presença de valores menores, a via de parto será por indicação obstétrica.

## **1.7. Rastreamento sorológico do HIV**

### ***Recomendações / Efetividade***

Considerando, portanto, que o diagnóstico da infecção pelo HIV na gestante possibilitará a tomada de medidas importantes, não só para controlar a infecção materna, mas principalmente para intervir de forma eficaz na proteção da contaminação do recém nascido, há consenso da literatura mundial em recomendar o rastreamento para o HIV em gestantes.

A American Academy of Pediatrics e o American College of Obstetricians and Gynecologists (1999), o Institute of Medicine (1999), o Centers of Disease Control and Prevention (CDC) (2001a) e a Agency for Healthcare Research and Quality em conjunto com a U.S. Preventive Services Task Force (Chou et al. 2005a), todos órgãos de estudo e pesquisa dos Estados Unidos, recomendam o aconselhamento e o rastreamento universal e voluntário de gestantes como parte da rotina de cuidados pré-natais.

No Brasil, o (Ministério da Saúde 2004) recomenda que o teste anti-HIV deva ser oferecido a todas as gestantes, independentemente de sua situação de risco para o HIV, logo no início do pré-natal. Esse teste deverá ser sempre voluntário e confidencial. Ainda, o acesso às ações de aconselhamento é um direito de toda gestante/parturiente. Em todas as consultas de pré-natal, deve-se fazer um esforço para a realização do anti-HIV. Também tornou obrigatória (Portaria n.º 33, 04/09/2000) a notificação das gestantes em que foi detectada a infecção pelo HIV e das crianças expostas (nascidas de mães infectadas ou que tenham sido amamentadas por mulheres HIV positivas).

A triagem sorológica é realizada através de um teste de imunoensaio (habitualmente o ELISA) capaz de detectar anticorpos anti-HIV 1 e anti-HIV 2. A confirmação sorológica poderá ser realizada por meio de um segundo imunoensaio em paralelo ao teste de Imunofluorescência Indireta (IFI) ou ao teste de Imunoblot (IB) – etapa II; e, ou, por meio do teste de Western Blot (WB) – Etapa III. O teste de ELISA continua sendo o teste padrão para o diagnóstico do HIV e apresenta sensibilidade e especificidade de 99% (CDC 1989, CDC 1990).

A repetição da sorologia deverá ser realizada ao longo da gestação e no final (34<sup>a</sup> – 36<sup>a</sup> semana) ou no momento da internação para o parto em toda gestante negativa, que tenha fatores de risco para a aquisição do HIV (usuária ou parceira de usuário de droga injetável e portadora de alguma DST em prática de sexo inseguro). Nessas condições a gestante pode já ter tido contato com o vírus, porém ainda não apresentar sorologia positiva (janela imunológica) (Ministério da Saúde 2004).

Os problemas de um diagnóstico falso positivo podem incluir a profilaxia antiretroviral desnecessária, mudanças na conduta obstétrica e no aleitamento, ansiedade, discriminação, depressão, e mudança no relacionamento sexual com o parceiro (Sheon et al. 1994, Bulterys et al. 2004).

O diagnóstico da infecção (verdadeiros positivos) pode levar a discriminação social, depressão, ansiedade, alteração no relacionamento sexual e violência à gestante (Lester et al. 1995, Samson & King 1998, American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists 1999). Os testes falsos negativos durante a gravidez podem ocorrer em pacientes recentemente infectadas ou com doença avançada. Obviamente, terão o grande inconveniente de não permitirem as intervenções para reduzir a transmissão mãe-filho, além de encorajar a manutenção dos comportamentos de risco.

O governo Brasileiro, no momento em que definiu e publicou as recomendações nacionais de rastreamento universal e notificação compulsória, passou a disponibilizar recursos para a testagem anti-HIV (ELISA anti-HIV nos laboratórios e testes rápidos nas maternidades), a aquisição da Zidovudina oral e injetável, a capacitação de profissionais de

saúde e a divulgação de informações. Porém, o Ministério da Saúde, em 2002, estimou que, apesar de 95% das gestantes terem tido pelo menos uma consulta de pré-natal, somente para 65% destas gestantes foi solicitado o teste anti-HIV e apenas 52% conheceram o resultado antes do parto. Em 2003, 57% das gestantes tomaram conhecimento do seu status para HIV (Ministério da Saúde 2004).

Na América do Norte, observou-se de 1993 a 1996, um aumento da proporção de gestantes que receberam droga antiretroviral de 27% para 83% (CDC 2001b).

No Brasil essas intervenções estão disponíveis para toda a população de gestantes infectadas pelo HIV e seus filhos. Apesar disto, a cobertura insuficiente de mulheres testadas no pré-natal, principalmente nas populações mais vulneráveis ao HIV e as dificuldades da rede em prover diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV, resultam na administração da medicação injetável em menos de 50% dos partos das mulheres estimadas como infectadas pelo HIV (Ministério da Saúde 2004). Em São Paulo, a cobertura com o Zidovudine endovenoso para cerca de 3120 a 3739 partos de mulheres HIV positivas por ano estaria entre 67 a 81% (Matida et al. 2005). Em nosso meio, o estudo de Duarte e Cols (2006) mostra que a realização do diagnóstico precoce para o HIV através da triagem de rotina no pré-natal é determinante para a implementação das medidas recomendadas para a prevenção da transmissão vertical.

## **1.8. Considerações sobre a co-infecção HIV e HCV**

O vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e o vírus da hepatite C (HCV) estão entre as dez primeiras causas de morte por doenças infecciosas em todo o mundo (WHO 2002).

Entre o estimado de 40 milhões de indivíduos portadores do HIV vivendo em todo o mundo, cerca de 4 a 5 milhões estariam co-infectados pelo HCV (WHO 2002). Vários fatores podem influenciar esta estimativa de co-infecção como as diferenças geográficas na prevalência da infecção, a prevalência de pessoas com alto risco para a infecção e a eficiência das exposições que são importantes para a transmissão.

Desde a introdução da Terapia Antiretroviral de Alta Eficácia (HAART), a morbidade e a mortalidade dos indivíduos HIV infectados tem declinado significativamente, especialmente em países desenvolvidos (Hogg et al. 1998, Li et al. 2000, Lee et al. 2001b) e também no Brasil (Marins et al. 2003), que foi o primeiro país no mundo a prover acesso livre e universal à medicação.

Portanto os indivíduos com HIV/aids agora vivem mais, as infecções oportunistas clássicas são menos frequentes uma vez que podem ser prevenidas e, no momento, a principal causa de morbiletalidade nesta população são as complicações relacionadas com a agressão hepática (Puoti et al. 2000, Bica et al. 2001).

Devido ao fato do HIV, HCV e do vírus da hepatite B (HBV) dividirem as mesmas rotas de transmissão, especialmente o HCV tem emergido como um patógeno oportunista de grande importância no manejo das pessoas coinfectadas, uma vez que a imunossupressão relacionada com o HIV/aids aumenta a replicação do HCV levando a alta incidência de inflamação hepática com progressão acelerada do curso da hepatite para fibrose, cirrose e falência hepática (Benhamou et al. 1999, Gonzales & Tala 2003, Lincoln et al. 2003, Neff et al. 2003, Tedaldi et al. 2003, Martín-Carbonero et al. 2004). O carcinoma hepatocelular, cuja ocorrência estima-se em 1 a 4% por ano em indivíduos com cirrose relacionada ao HCV, entre aqueles coinfectados HIV-HCV, tende a aparecer em mais jovens e dentro de um menor período de tempo (Garcia-Samaniego et al. 2001).

Também a HAART pode piorar o desfecho da doença pelo HCV através do dano hepático imuno-induzido e da hepatotoxicidade induzida pelos Inibidores da Protease (Sulkowski et al. 2002).

Enquanto o HIV parece afetar a história natural da infecção pelo HCV, o inverso não está claro. Alguns estudos sugerem um risco aumentado de progressão para aids clínica em indivíduos HIV-HCV infectados (Greub et al. 2000, Klein et al. 2003), porém estes achados não têm sido confirmados em várias publicações recentes (Sulkowski et al. 2002, Lincoln et al. 2003, Rockstroh et al. 2005).

Esses vírus, apesar de apresentarem rotas comuns de transmissão, diferem na eficiência pelos quais os tipos de exposição os transmitem (Alter 2006).

A exposição sexual e perinatal, que são modos importantes de transmissão do HIV, não transmitem eficientemente o HCV. O HCV por sua vez, transmitido principalmente pela via parenteral, encontra-se de forma predominante em pessoas que têm exposição repetida ou em grande quantidade ao sangue infectado, como aquelas que receberam sangue e/ou produtos de coagulação não testados e os usuários de drogas injetáveis (Alter et al. 1999, Wasley & Alter 2000, MMWR 2002, Keiserman et al. 2003). Apesar de estes indivíduos terem alto risco de contaminação pelo HIV, eles representam, na maioria dos países, um pequeno percentual da população em geral (Alter 2006).

Assim, em subpopulações de pessoas positivas para o HIV, com história de uso de droga injetável, a coinfeção com HCV pode aparecer em cerca de 40%, 70% ou até 100% dos indivíduos (Dodig & Tavill 2001, Sherman et al. 2002, Sulkowski & Thomas 2003, Marins et al. 2005, Pereira et al. 2006). Entre os indivíduos HIV positivos, o uso de droga injetável é o maior preditor da coinfeção pelo HCV (Chamberland et al. 1994), mesmo em população com baixa prevalência de usuário de drogas (Pereira et al. 2006).

Considerando as pessoas infectadas pelo HIV através de transmissão sexual, a prevalência da coinfeção com o HCV está em torno de 1% a 2% entre os homossexuais (Wasley & Alter 2000, Mendes-Correa et al. 2001, Sherman et al. 2002) e de 9% a 27% entre os heterossexuais (Roca et al. 2003, Sulkowski & Thomas 2003). As razões para essas diferenças entre homo e heterossexuais não estão claras.

Na avaliação da transmissão perinatal, tem-se registrado que a coinfeção materna HIV-HCV facilita a transmissão do HCV para os recém nascidos provavelmente devido à alta carga viral do HCV decorrente da imunossupressão materna causada pelo HIV (Tovo et al. 1997, Pembrey et al. 2001, Yeung et al. 2001). Estudo de seguimento prospectivo que incluiu 100 crianças de mães coinfectadas HCV/HIV demonstrou taxas de transmissão do HCV duas a três vezes significativamente maior (95% IC 1,6-3,4) comparada com aquela observada para mães mono infectadas pelo HIV (Pembrey et al. 2001).

O diagnóstico dessa coinfeção viral tem, portanto, importantes implicações para o tratamento e prognóstico do paciente. Assim, todo indivíduo HIV positivo no momento do diagnóstico, deve ser testado para o HCV (EASL 1999, Sulkowski et al. 2000, Nelson et al.

2005) e retestado uma vez presente fatores de risco para a aquisição do vírus, e ainda naqueles com teste de função hepática anormais. No Brasil, a detecção sorológica do anti-HCV foi introduzida em meados de 1992 (quando o exame se tornou disponível) para doadores de sangue e hemodializados (Ministério da Saúde 2002). De acordo com esse guia de vigilância epidemiológica está sendo implantada na hemorede brasileira a realização dos testes que utilizam a amplificação do ácido nucléico viral (NAT) (Ministério da Saúde 2002). O rastreamento em banco de sangue é realizado com a pesquisa do anticorpo anti HCV e, quando possível, confirmada a viremia em testes moleculares para reduzir a janela imunológica e prevenir os casos de infecção pós transfusional (Ministério da Saúde 2002).

O tratamento será instituído de acordo com o status da infecção para o HCV e HIV. Os pacientes devem ser orientados a abster-se de álcool, a evitar os fatores de risco para transmissão e serem testados e vacinados para hepatites A e B (Vento et al. 1998, Liaw 2002).

A detecção do genótipo do HCV e de sua carga viral, bem como a contagem de linfócitos T CD4 e da carga viral do HIV são fundamentais para orientar a terapêutica (Garcia-Samaniego et al. 2002). Pela evolução mais rápida da hepatite C e pelo alto risco de toxicidade hepática após o início do tratamento com as drogas antiretrovirais em pacientes HIV/HCV infectados, a terapia para o HCV tem sido considerada como prioridade nesta população, precedendo o tratamento do HIV (Soriano & Garcia-Samaniego 2002). Porém, se a contagem de células CD4 for menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, o risco de progressão do HIV é provavelmente maior que do HCV e, exceto em excepcionais circunstâncias, o tratamento do HIV deverá ser instituído primeiro (Garcia-Samaniego et al. 2002).

Basicamente, os critérios para tratar o HCV e o HIV, na presença da coinfeção, são semelhantes aos adotados para os imunocompetentes ou mono infectados. A grande indicação da terapia medicamentosa da infecção pelo HCV é a lesão hepática moderada ou severa, sem cirrose (Nelson et al. 2005). Têm sido questionados se os benefícios da biópsia hepática em HIV infectados ultrapassam os riscos, mesmo em população de não hemofílicos (Puoti et al. 2002, Soriano & Garcia-Samaniego 2002). Para os genótipos 2 e 3 muitos autores têm considerado o tratamento sem a biópsia hepática prévia devido aos

bons resultados obtidos com o Interferon Peguilado (PEG-IFN) associado a Ribavirina (Chung et al. 2004, Zeuzem et al. 2004). Para o genótipo 1 do HCV, a resposta virológica sustentada a essa associação medicamentosa, apresenta percentuais significativamente menores quando comparados com aqueles observados para os genótipos 2 e 3 (Torriani et al. 2004).

Enfim, considerando situações quase opostas, o manejo do paciente com hepatite C moderada e aids avançada será diferente do paciente com doença hepática em estágio terminal (ESLD) e contagem de CD4 de 800 células/mm<sup>3</sup>. A avaliação e o tratamento deverão ser realizados por equipe multidisciplinar de infectologistas e hepatologistas (Nelson et al. 2005).

As gestantes coinfectadas HCV/HIV devem seguir as orientações dos guias para o HIV (Coll et al. 2002, Ministério da Saúde 2004, U.S. Department of Health and Human Services 2004) que recomendam terapia antiretroviral, cesárea eletiva e não amamentação natural como alternativas seguras para diminuir a transmissão mãe-filho. Tanto o Inteferon alfa ( $\alpha$ -IFN) quanto o PEG-IFN e a Ribavirina estão contra-indicados durante a gravidez e, devido aos efeitos teratogênicos, a mulher não gestante, uma vez tendo sido submetida a tratamento, deverá ser orientada a não engravidar até seis meses após cessar a terapia com Ribavirina (Chutaputti 2000, Pham & Barditch-Crovo 2005).

As crianças coinfectadas HIV/HCV também devem seguir os guias de orientação para o tratamento do HIV, porém cuidadosamente monitorizadas quanto à hepatotoxicidade da terapia antiretroviral (Pembrey et al. 2005a). Até o momento, os dados de literatura ainda são inconsistentes para orientar o tratamento tanto para o HCV ou HIV em crianças coinfectadas por ambos os vírus (England et al. 2006).

O enfoque da presente dissertação é a análise do rastreamento sorológico da infecção pelo HCV, HIV e da coinfecção HCV-HIV em gestantes atendidas na rede pública de três municípios do Estado de Goiás, rotina essa implantada, a partir de setembro de 2003, pela Secretaria de Estado da Saúde para todas as Regionais de Saúde do Estado, através do Programa de Proteção à Gestante.

## 2. JUSTIFICATIVA

A recomendação universal de identificar e tratar oportunamente as gestantes com infecção assintomática pelo HIV constitui a pedra angular para reduzir a transmissão vertical desse vírus (Chou 2005a). O rastreamento sorológico universal da infecção pelo HCV em gestantes não é orientação dos guias de consenso atuais, havendo controvérsias sobre a implementação da triagem viral em programas pré-natais (Alter et al 2004, U.S. Preventive Services Task Force 2004).

O projeto de vigilância sentinela do HIV no Brasil começou em 1992 em vários grupos populacionais como usuários de drogas injetáveis, doadores de sangue, gestantes, serviços neonatais, indivíduos hospitalizados, unidades de emergência hospitalar, clínicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST), etc. Até o ano de 2000, as estimativas das gestantes infectadas pelo HIV foram obtidas em amostras de parturientes selecionadas aleatoriamente em serviços de maternidade (Ministério da Saúde 2004). A partir de Setembro de 2000, o Ministério da Saúde, buscando conhecer a prevalência do HIV em gestantes e conseqüentemente estimar o número de crianças expostas, tornou obrigatória a notificação do HIV nesta população atendida nas unidades de saúde pública durante o pré-natal (Ministério da Saúde 2004). No entanto, essas informações ainda não estão disponíveis por este instrumento (Ministério da Saúde 2005a), e as informações que se tem baseiam ainda nos estudos sentinela. No Brasil, o diagnóstico da infecção pelo HCV também é de notificação compulsória (Ministério da Saúde 2002).

Para infecções com alta porcentagem de casos assintomáticos ou longos períodos de incubação, como a infecção pelo HIV e pelo HCV, a dinâmica da infecção e suas tendências temporais podem ser avaliadas através de estudos de coorte ou estudos seriados de prevalência (Alary & Castel 1990; Martelli & Andrade 1997b). Para a infecção pelo HIV, a Organização Mundial de Saúde (WHO) recomenda que sejam realizados estudos periódicos de prevalência em uma determinada subpopulação, denominados estudos sentinelas (WHO 1992). Esta estratégia pode ser aplicada para outras doenças de padrão



similar, como por exemplo, as hepatites virais B e C e são de grande importância, pois fornecem os dados que direcionam as decisões em saúde pública (Ministério da Saúde 2004).

O Programa de Proteção à Gestante (PPG), inicialmente implantado no estado do Mato Grosso do Sul (Outubro de 2002), foi, em Setembro de 2003, iniciado em Goiás pela Secretaria de Estado da Saúde em parceria com o Instituto de Diagnósticos e Prevenção da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Goiânia (Idp/Apae). Neste programa, a gestante atendida pela primeira vez em consulta de pré-natal nos postos de saúde do estado e município é submetida (após consentimento informado e assinado) a exames de triagem para HIV, Hepatites C e B, Rubéola, Toxoplasmose, Chagas, HTLV, Citomegalovirus e Sífilis. A amostra de sangue total é obtida por punção digital e coletada em seis discos de papel filtro que, após secagem natural, são enviados por correio ao laboratório.

Utilizando as vantagens da coleta em papel filtro, especialmente a facilidade de armazenamento e transporte, o programa visa aumentar o número de gestantes testadas para aquelas doenças durante o pré-natal e, conseqüentemente conhecer melhor o perfil epidemiológico destas enfermidades a fim de subsidiar as intervenções apropriadas, reduzir a transmissão perinatal e tratar e acompanhar as crianças que se tornam doentes. Enfim, o programa visa diminuir a mortalidade e a morbidade materna e principalmente infantil decorrente dessas infecções. O PPG/GO abrange hoje 243 municípios dos 246 existentes no Estado. Em 2004, o número de nascidos vivos em Goiás foi de 91.231 crianças (Secretaria de Vigilância em Saúde 2006); a cobertura inicial do programa atingiu 67% destas gestantes, sendo que três, dos municípios mais populosos (capital e entorno), representam a maioria (cerca de 60%) dessa população.

Nesta dissertação estimamos a prevalência das infecções pelo HCV e HIV e de sua coinfeção em população de gestantes, com discussão sobre o rastreamento sorológico dos vírus para a prevenção da transmissão vertical. Nos últimos anos, a alta cobertura desse rastreamento oferecida pelo PPG em Goiás representa uma oportunidade única para avaliação epidemiológica da infecção pelo HCV e HIV nessa população.

### **3. OBJETIVOS**

- 3.1. Determinar as prevalências das infecções pelo HCV, HIV e coinfeção HIV/HCV em gestantes atendidas pelo Programa de Proteção à Gestante nos municípios de Goiânia e entorno, durante o período de setembro de 2003 a abril de 2005.
  
- 3.2. Identificar potenciais fatores de risco associados às características demográficas e gestacionais para a aquisição da infecção pelo HCV e HIV.
  
- 3.3. Estimar o número necessário de mulheres a serem triadas para se prevenir um caso de transmissão vertical do HIV.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Delineamento e população de estudo**

Este é um estudo de prevalência em gestantes atendidas no Programa de Proteção à Gestante da rede de saúde pública do Estado de Goiás (PPG/GO). O Programa de Proteção à Gestante de Goiás foi implantado pela Secretaria de Estado da Saúde de Goiás em parceria com as Secretarias Municipais e com o Instituto de Diagnósticos e Prevenção da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (Idp/Apae) de Goiânia, capital do Estado, a partir de setembro de 2003. O PPG realiza a triagem de nove doenças infecciosas com potencial de transmissão vertical (HIV, Hepatite C, Hepatite B, Chagas, Citomegalovírus, HTLV, Rubéola, Sífilis e Toxoplasmose) através de exames realizados em eluato de gotas de sangue seco coletadas em papel filtro. Essa triagem sorológica é oferecida para toda gestante como parte da rotina de atendimento no pré-natal das unidades de saúde, sendo solicitado autorização para realização dos testes laboratoriais, e especificado a inclusão do rastreamento da infecção pelo HIV.

No presente estudo, foram analisados os dados referentes à triagem sorológica para as infecções pelo HIV e HCV em gestantes, atendidas nos serviços de pré-natal, nos municípios de Goiânia, Aparecida de Goiânia e Trindade, no período de setembro de 2003 a abril de 2005. Estes municípios foram selecionados devido à alta cobertura do PPG no período de estudo e por estarem entre os mais populosos do Estado. As triagens sorológicas iniciais para o HIV e o HCV consistiram na realização dos testes de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay - Ensaio imunoenzimático) em eluato de gota de sangue seco em papel filtro. Nos casos com resultados positivos ou indeterminados foi realizada uma coleta de sangue para confirmação do diagnóstico de infecção, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde 2004).

### **4.2. Coleta de dados**

Foram coletados os seguintes dados em ficha padronizada: data de nascimento, raça, data da última menstruação, idade gestacional no momento da coleta em papel de

filtro, paridade, tipos de parto, número de abortamentos, endereço (procedência), local da coleta (endereço e nome do posto de saúde) e nome da Regional de saúde do Estado.

### **4.3. Coleta e processamento das amostras**

A amostra de sangue foi coletada por punção digital em papel filtro (S&S 903), contendo seis discos, acoplado a uma ficha padronizada de identificação da gestante, com data e local da coleta e no verso, o consentimento informado para realização do teste de HIV. Os discos de papel filtro foram mantidos a temperatura ambiente para secagem por 4 horas e enviados, diariamente, por correio para o laboratório do Idp/Apae de Goiânia para processamento das amostras de sangue. No laboratório os discos foram avaliados quanto à qualidade da coleta de sangue, cortados automaticamente e colocados em solução tampão para eluição das proteínas sanguíneas e posterior realização dos testes de ELISA. Uma segunda coleta de sangue por punção venosa foi realizada em todas as gestantes com resultados positivos ou indeterminados ao HCV e/ou HIV à triagem inicial para testes confirmatórios.

### **4.4. Teste de triagem para o HCV**

Na triagem sorológica para HCV, em eluato de papel filtro, utilizou-se o kit DETECT ® para HCV (ADALTIS INC., Canadá), com sensibilidade de 99.2% e especificidade de 99.8% de acordo com o fabricante. Pesquisaram-se os anticorpos anti-antígenos virais core, NS3, NS4 e NS5.

### **4.5. Testes Confirmatórios para o HCV**

Realizou-se o teste ELISA em segunda amostra de sangue (punção venosa), utilizando-se o kit Hepanostika HCV Ultra (Beijing United Biomedical Co.Ltd., China), que pesquisa anticorpos para os peptídeos virais sintéticos NS3, NS4 e NS5, segundo o fabricante.

Em paralelo, foi realizado: a detecção do RNA viral (HCV-RNA), no soro ou plasma, através do kit AMPLICOR Hepatitis C Vírus (HCV) Test (Roche, USA) ou da metodologia RT-PCR Qualitativo em tempo real (“Real Time PCR”) que utiliza a transcrição reversa do RNA viral pela Transcriptase Reversa, seguida de Reação em cadeia da Polimerase (PCR) com limite de detecção de 50 UI/ml, através de kit proveniente do Laboratório Centro de Genomas, em São Paulo, capital.

Os testes confirmatórios foram realizados no laboratório da Apae de Goiânia, no Laboratório Central da Secretaria de Saúde (LACEN-Go) e/ou no laboratório Centro de Genomas na cidade de São Paulo (“Nested” PCR para HIV e o RT- PCR para HCV).

#### **4.6. Definição da infecção pelo HCV**

Foi considerada gestante com infecção pelo HCV aquela com resultado positivo ou indeterminado ao teste de ELISA anti-HCV em eluato de papel filtro em triagem inicial e confirmado por testagem de anti-HCV (ELISA) em uma segunda coleta de sangue, associado à positividade ao HCV RNA - PCR qualitativo.

#### **4.7. Teste de triagem para o HIV**

Na triagem sorológica para HIV-1 e 2, em eluato de papel filtro, utilizou-se o kit anti-HIV TETRA ELISA (Biotest, Germany) para determinação qualitativa de anticorpo anti-HIV no soro. Através da técnica de “sanduíche”, foram pesquisados os anticorpos anti HIV-1 para os antígenos virais gp41, gp36 e p24 e anticorpos anti HIV-2. O teste apresenta sensibilidade e especificidade de 100% e 99,83%, respectivamente, de acordo com o fabricante.

#### **4.8. Testes confirmatórios para o HIV**

As pacientes que apresentaram sorologia positiva ou indeterminada para o HIV em material coletado em papel filtro foram convocadas para uma nova coleta de sangue por

punção venosa, em tubo a vácuo (vacutainer) de 5ml. Repetiu-se o teste ELISA utilizando-se o kit descrito acima (anti-HIV TETRA ELISA - Biotest, Germany). Realizou-se o teste ELISA para HIV-1 (grupos M e O) e HIV-2 utilizando os kits GENSCREEN®, HIV 1/2 (Bio-Rad, France), que também utiliza a técnica tipo “sanduíche” e pesquisa anticorpos para os antígenos virais gp160 e gp25 ou o kit HIV test ELISA HIV-1/2 (Wiener lab., Argentina), que pesquisa anticorpos anti antígenos das regiões pol e gag. Ambos os kits apresentam sensibilidade de 100% e especificidade maior que 99,0% segundo os fabricantes. Pelo menos um dos seguintes exames laboratoriais confirmatórios foi realizado em paralelo ao teste ELISA no soro:

- Imunofluorescência Indireta (IFI) utilizando o kit IFI - HIV-1 (Bio-Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro) para pesquisa de anticorpos anti-HIV-1.
- Imuno Blot (IB) utilizando o kit NEW LAV BLOT 1 (Bio-Rad, France) para pesquisa do HIV-1, rastreando anticorpos contra os antígenos virais gp160, gp110/120, p68, p55, p52, gp41, p40, p34, p24/25 e p18.
- Western Blot (WB), para pesquisa do HIV-1 e HIV-2, utilizando o kit HIV BLOT 2.2 (Genelabs ® Diagnostics Pte Ltd, Singapore) rastreando anticorpos contra as proteínas virais gp160, gp120, p66, p55, p51, gp41, p39, p31, p24, p17 e o HIV-2.
- “Nested” PCR qualitativo para a pesquisa do DNA pro viral do HIV-1 em células mononucleares periféricas (limite de detecção igual a 50 cópias/ml), utilizando kit elaborado no Laboratório Centro de Genomas (São Paulo, capital).

#### **4.9. Definição da infecção pelo HIV**

Foi considerada gestante com infecção pelo HIV aquela com resultado positivo ou indeterminado ao teste ELISA anti-HIV1/2 em eluato de papel filtro e confirmado por testagem de anti-HIV (ELISA) em uma segunda amostra de sangue (punção venosa), associado à positividade ao teste de Imunofluorescência Indireta (IFI) ou Imuno Blot (IB) ou Western Blot (WB) ou Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

#### 4.10. Análise estatística

O banco de dados original foi cedido pelo Idp/Apae de Goiânia em formato Excel. No intuito de proceder à avaliação da consistência e análise estatística foi criado um banco de dados em Microsoft Visual FoxPro 6.0 com identificação e codificação das variáveis. Todos os dados foram conferidos quanto a sua validade/consistência e os resultados positivos à primeira triagem e aos testes subsequentes foram conferidos com os documentos originais. Procedeu-se exclusão dos registros repetidos e utilizou-se o programa SPSS 13.0 for Windows para a análise estatística final.

Foi realizada a análise descritiva das principais características da população geral de gestantes estratificada por municípios de atendimento. As variáveis dicotômicas ou categóricas foram avaliadas através do teste de  $\chi^2$  e teste Exato de Fischer quando apropriado. Variáveis contínuas foram analisadas por medidas de tendência central (média, desvio padrão e mediana) e usou-se o teste t para comparação de médias entre os grupos. As variáveis contínuas apresentadas em categorias foram avaliadas pelo teste de  $\chi^2$  para tendência. Foram considerados estatisticamente significantes valores de  $p \leq 0,05$ .

O cálculo da prevalência de anticorpos na triagem incluiu os resultados positivos e indeterminados. A prevalência de infecção utilizou como numerador os resultados confirmados e como denominador o total de exames realizados. Os intervalos de 95% de confiança (IC95%) foram estabelecidos utilizando-se a tabela de Poisson para eventos raros (Washington State Department of Health 2002).

Razões de Prevalência (RP) e os respectivos intervalos de 95% de confiança foram calculados para as principais variáveis de exposição: município de atendimento, faixa etária, raça, número de gestações, tipos de parto e semana gestacional. A variável de efeito foi a infecção viral detectada pelos exames confirmatórios comparada com resultados negativos. O cálculo das Razões de Prevalência utilizado para avaliação dos fatores de risco utilizou o programa estatístico EpiInfo 6.04d. Após análise univariada foi realizada análise de regressão logística não condicional incluindo no modelo as potenciais variáveis de confusão ( $p < 0,05$ ) utilizando-se o programa SPSS 13.0.

Para estimar os benefícios do rastreamento para a infecção pelo HIV em gestantes, considerou-se a estimativa da efetividade das intervenções preconizadas para a prevenção da transmissão vertical do HIV, segundo os dados da síntese de evidências publicadas pela

Agency of Healthcare Research and Quality (Chou et al. 2005a). Assim, estima-se que cerca de 90% das gestantes triadas recebe os resultados dos testes, o percentual de gestantes que utiliza da terapia antiretroviral (TARV) é de 60% a 90% e o número de gestantes que são submetidas à cesárea eletiva é de 37% a 50%. A taxa de transmissão vertical do HIV entre as mulheres infectadas que recebem os resultados dos testes, porém não recebem as intervenções é de 14% a 25% e o percentual de transmissão vertical do HIV prevenido com a TARV varia de 12% a 22%. Não foram incluídos os benefícios da suspensão da amamentação na mulher que recebe a TARV. Com esses dados, utilizando-se os riscos relativos do grupo não tratado e tratado, foram calculados o “Number Needed to Treat” (NNT), ou seja, o número de mulheres que se precisa tratar com a TARV para se evitar um caso de transmissão vertical e o “Number Needed to Screen” (NNS) que representa o número de mulheres que se necessita rastrear para se prevenir um caso de transmissão mãe-filho do HIV, utilizando as medidas de prevenção disponíveis (Chou et al. 2005a, Chou et al. 2005b).

O tamanho da amostra de aproximadamente 28 000 é suficiente para detectar prevalência da ordem de 0,05% a 0,55% com erro de 0,01 (Lemeshow et al. 1990).

#### **4.11. Considerações éticas**

O PPG/GO oferece de forma gratuita a triagem sorológica em sangue, coletado por punção digital em papel de filtro, para as doenças infecciosas descritas. O consentimento informado para a triagem do HIV é solicitado para todas as gestantes. Utiliza-se a técnica denominada opção por inclusão (“Opt in”), ou seja, as participantes são informadas e assinam, se concordarem, um formulário para a autorização da testagem para o HIV. O Programa assegura a entrega dos resultados à gestante, coleta de amostras para os exames confirmatórios e atendimento e acompanhamento especializado durante a gestação, o parto e para os recém-nascidos, com seguimento clínico e laboratorial de ambos pelo período necessário.



Quadro 1. Rastreamento sorológico do Programa de Proteção à Gestante

Infecções	Triagem Papel Filtro	Confirmatório - Soro	Local de Realização	Definição de Caso
HCV	Kit comercial DETECT® para HCV (ADALTIS INC., Canadá).	Kit comercial DETECT® para HCV (ADALTIS INC., Canadá). & Kit comercial Hepanostica® HCV Ultra (Beijing, China). & PCR qualitativo do RNA viral, kit AMPLICOR Hepatitis C Vírus (HCV) Test (Roche, USA). E / OU RT-PCR Qualitativo em tempo real (Centro de Genomas, São Paulo).	APAE/ GO  LACEN/ GO  LACEN/ GO  Centro de Genomas/ SP	Dois testes sorológicos positivos e positividade ao RNA PCR.
HIV-1 / HIV-2	Kit comercial anti-HIV TETRA ELISA (Biotest, Germany)	Kit comercial anti-HIV TETRA ELISA (Biotest, Germany) & Kit comercial ELISA GENSCREEN (Bio-Rad, France) ou HIV test ELISA (Wiener lab., Argentina) & Imunofluorescência Indireta (IFI), kit IFI - HIV-1 (Bio-Manguinhos, FIOCRUZ). E / OU Imuno Blot (IB) HIV-1, kit NEW LAV BLOT 1 (Bio-Rad, France). E / OU Western Blot (WB) HIV-1 e 2, kit HIV BLOT 2.2 (Genelabs ® Diagnostics Pte Ltd., Singapore).  E / OU “Nested” PCR qualitativo para o DNA HIV-1 (Centro de Genomas, São Paulo)	APAE/ GO  LACEN/ GO  LACEN/ GO  LACEN/ GO  LACEN/ GO  Centro de Genomas/ SP	Dois testes sorológicos diferentes e positivos e positividade à IFI, e/ou IB, e/ou WB, e/ou ao “Nested” PCR DNA HIV-1.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Características gerais das gestantes no momento da triagem sorológica**

Entre as 28 576 gestantes para as quais foram oferecidos os testes sorológicos na primeira consulta de pré-natal, durante o período de estudo, 15 mulheres (0,05%) não autorizaram a testagem para o HIV, não havendo diferença estatisticamente significativa no percentual de recusa entre os três municípios. Um total de 28 561 gestantes foi submetido ao teste de triagem em papel de filtro para HCV e HIV durante o período de Setembro/2003 a Abril/2005 nestes três municípios.

Considerando a população dos três municípios durante o ano de 2004 (ano completo), aproximadamente 68% das gestantes foram atendidas no município da capital (Goiânia), 25% no município de Aparecida de Goiânia e cerca de 7% no município de Trindade. A representatividade dessa amostragem em relação ao número de nascidos vivos (SINASC 2004) para cada um dos três municípios em 2004 foi de 62,6% (12 423/19 831) para Goiânia, 56,9% (4 463/7 844) para Aparecida de Goiânia e de 79,9% (1 252/1 566) em Trindade. Cerca de 85% das mulheres tinham até 29 anos, 0,8% com idade inferior a 14 anos e aproximadamente 1% das gestantes estavam com 40 anos ou mais. A média de idade da população geral de estudo foi de 23,9 anos ( $dp=5,6$ ), com Intervalo de 95% de Confiança (IC95% 23,8- 24,0), sendo a idade mínima de 12 e máxima de 53 anos. A média de idade das gestantes atendidas no município de Goiânia foi de 23,9 anos (IC95% 23,9-24,0) e de 23,9 (IC95% 23,8-24,1) e 23,3 (IC95% 23,1-23,6) para as gestantes dos municípios de Aparecida de Goiânia e de Trindade, respectivamente. A estrutura etária das participantes foi similar nos três municípios estudados. Em torno de 90% da população de estudo referiram ser de cor branca ou parda, 8,3% de cor negra e, menos de 1%, amarela. Apenas oito gestantes indígenas foram registradas, também com distribuição uniforme entre os três municípios (Tabela 1).

**TABELA 1**

Características gerais das gestantes cadastradas no Programa de Proteção à Gestante no período de setembro/2003 a abril/2005, Município de Goiânia e Entorno.

Características Gerais	Total de Gestantes <sup>a</sup> N (%)	Municípios				
		Goiânia		Aparecida de Goiânia		Trindade
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Total	28576 (100,0)	20423 (71,5)	6264 (21,9)	1889 (6,6)		
<b>Ano</b>						
2003	4265 (14,9)	3631 (17,8)	442 (7,1)	192 (10,2)		
2004	18138 (63,5)	12423 (60,8)	4463 (71,3)	1252 (66,3)		
2005	6173 (21,6)	4369 (21,4)	1359 (21,9)	445 (23,5)		
<b>Faixa Etária (anos)</b>						
12-14	214 (0,8)	150 (0,7)	39 (0,6)	25 (1,3)		
15-19	6450 (22,8)	4518 (22,4)	1441 (23,2)	491 (26,2)		
20-29	17084 (60,4)	12280 (60,8)	3709 (59,8)	1095 (58,4)		
30-39	4272 (15,1)	3071 (15,2)	955 (15,4)	246 (13,1)		
≥ 40	268 (0,9)	181 (0,9)	68 (1,1)	19 (1,0)		
<b>Raça</b>						
Branca	7710 (40,6)	5259 (39,7)	1714 (40,9)	737 (46,7)		
Parda	9523 (50,2)	6778 (51,1)	2112 (50,3)	676 (42,8)		
Negra	1576 (8,3)	1116 (8,4)	314 (7,5)	146 (9,3)		
Amarela/Indígena	176 (0,9)	102 (0,8)	55 (1,3)	19 (1,2)		
<b>Autorização para Testagem HIV</b>						
Sim	28561 (99,95)	20411 <sup>b</sup> (99,94)	6263 <sup>c</sup> (99,98)	1887 <sup>d</sup> (99,90)		
Não	15 (0,05)	12 (0,06)	1 (0,02)	2 (0,10)		

<sup>a</sup> Os totais variam de acordo com a disponibilidade de dados.

b versus c  $X^2=1,8$ ;  $p=0,18$

b versus d Teste Exato de Fisher  $p=0,14$

A tabela 2 apresenta as características obstétricas das mulheres triadas, discriminando o número de gestações, tipos de parto, ocorrência de abortamento e idade gestacional, estratificadas pelos três municípios de origem. Não houve diferença nas distribuições percentuais para as variáveis entre os municípios de atendimento. No total de gestantes, cerca de 45% das mulheres (11 637/ 25 496) estavam na primeira gravidez (Primigestas), em torno de 44% referiam de duas a três gestações e 11% com quatro ou mais gestações. Entre as mulheres com história de gravidez(es) anterior(es), um percentual em torno de 55% (7 665/13 859) referiam parto do tipo normal (com ou sem abortamento).

Aproximadamente 30% já tinham sido submetidas à cesariana, com ou sem abortamento. Um terço (4 667/13 859) das grávidas relataram ter apresentado, pelo menos uma vez, abortamento. Considerando a idade gestacional, a grande maioria da população (95,5%) foi atendida antes da 27ª semana (23 388/ 24 465), sendo 60% delas, antes da 14ª semana. Aproximadamente 0,5% das grávidas realizaram o teste de triagem após a 37ª semana. A média da idade gestacional das mulheres no momento da primeira consulta foi de 13,5 semanas (dp=6,3).

**TABELA 2**

Características gestacionais das mulheres triadas pelo Programa de Proteção à Gestante no período de setembro/2003 a abril/2005, Município de Goiânia e Entorno.

Características Gestacionais	Total de Gestantes <sup>a</sup> N (%)	Municípios			
		Goiânia		Trindade	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Número de Gestações</b>					
Primigesta	11637 (45,6)	8391 (42,2)	2506 (44,1)	740 (45,6)	
2-3	11079 (43,5)	7811 (46,0)	2461 (43,3)	807 (43,5)	
≥ 4	2780 (10,9)	1858 (11,8)	715 (12,6)	207 (10,9)	
<b>Tipos de Parto<sup>b</sup></b>					
Parto Normal	7665 (55,3)	5228 (54,1)	1865 (58,7)	572 (56,4)	
Cesárea	3482 (25,1)	2490 (25,7)	726 (22,8)	266 (26,2)	
Parto Normal e Cesárea	819 ( 5,9)	558 ( 5,8)	202 ( 6,4)	59 ( 5,8)	
Somente Abortamento	1893 (13,7)	1393 (14,4)	383 (12,1)	117 (11,6)	
<b>Semana Gestacional</b>					
< 14	14647 (59,9)	9610 (57,3)	4141 (68,6)	896 (53,9)	
14-27	8741 (35,7)	6177 (36,8)	1865 (30,9)	699 (42,1)	
28-36	967 ( 4,0)	883 ( 5,3)	27 ( 0,4)	57 ( 3,4)	
≥ 37	110 ( 0,4)	99 ( 0,6)	1 ( 0,1)	10 ( 0,6)	

<sup>a</sup> Os totais variam de acordo com a disponibilidade de dados completos.

<sup>b</sup> Parto normal inclui somente parto normal e parto normal e abortamento

Cesárea inclui somente cesárea e cesárea e abortamento.

Parto normal e cesárea inclui parto normal e cesárea e parto normal e cesárea e abortamento

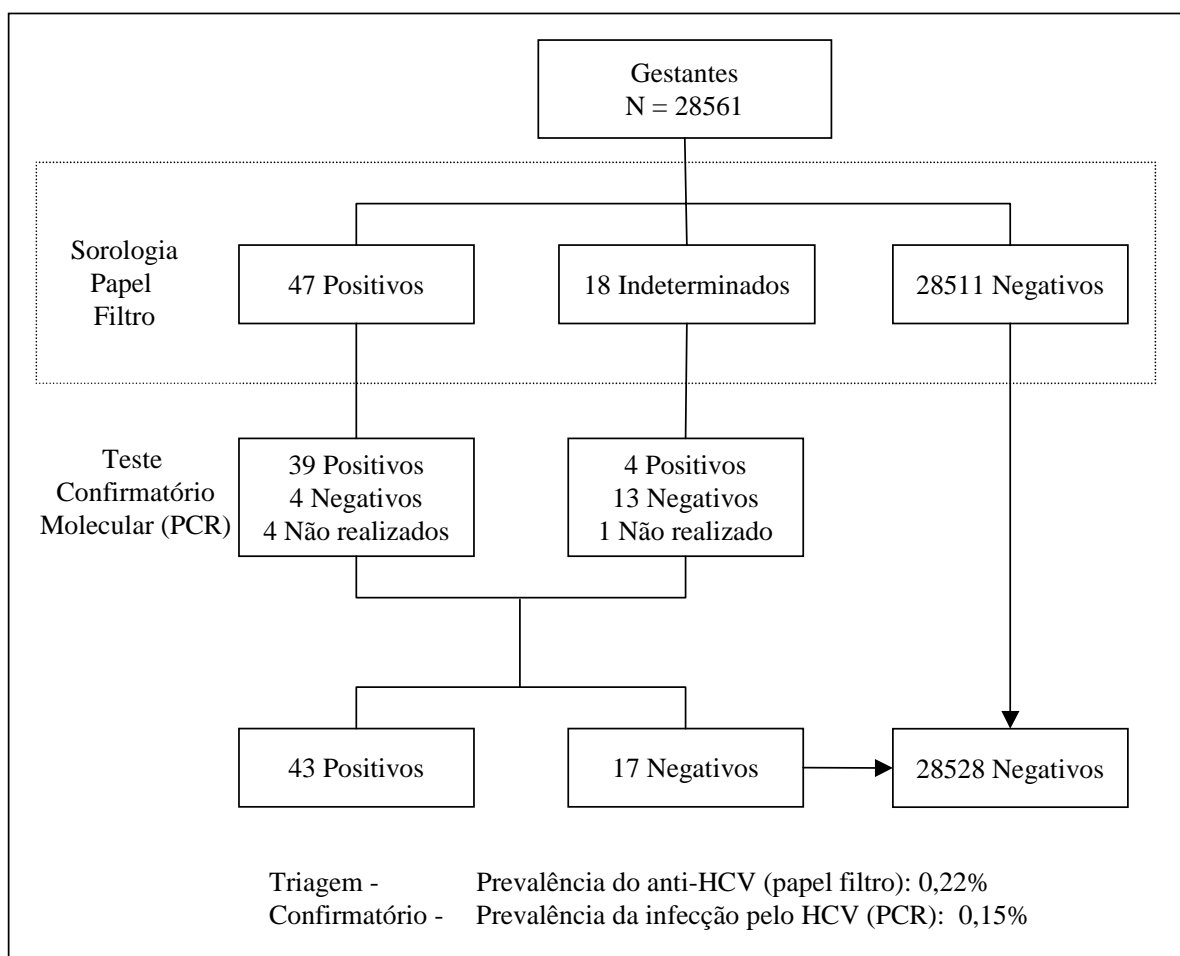
## 5.2. Prevalência e fatores de risco para a infecção pelo HCV

A Figura 1 apresenta os resultados da triagem sorológica realizada pelo PPG/ GO em 28 561 gestantes, especificando o número absoluto de mulheres positivas, negativas e

indeterminadas ao anticorpo anti-HCV em papel filtro e ao teste confirmatório com a detecção do RNA viral por PCR. Sessenta e cinco gestantes, sendo 47 positivas e 18 indeterminadas, pelo teste de ELISA, foram consideradas potencialmente infectadas pelo HCV e convocadas para realização de testes confirmatórios. A prevalência do anticorpo anti-HCV nas gestantes foi de 0,22%, correspondendo a 16 positivas e 6 indeterminadas a cada 10 000 mulheres triadas. Cinco gestantes (7,7%) não se submeteram ao exame confirmatório. O percentual de positividade ao teste confirmatório por técnicas moleculares para a detecção do RNA viral (presença de viremia) foi de 72% (43/60), com mais de 80% de confirmação entre os 47 positivos ao papel filtro (39/47). O percentual de resultado falso positivo ao teste de triagem comparado com o teste confirmatório foi de 28,3% (17/60), sendo que, a maioria dos casos não confirmados pela PCR (n=13) decorreu dos resultados indeterminados ao teste de ELISA em papel filtro. A prevalência da infecção pelo HCV foi de 0,15% (43/28 561).

**FIGURA 1**

Prevalência da infecção pelo HCV nas mulheres cadastradas no Programa de Proteção à Gestante, Município de Goiânia e Entorno, setembro/2003 a abril/2005



A prevalência da infecção pelo HCV não apresentou associação com o município de atendimento da gestante, a raça, os tipos de parto ou a idade gestacional no momento da triagem sorológica (Tabela 3). Houve aumento significativo na prevalência da infecção associado com o aumento da idade, indicando que quanto maior a faixa etária da gestante, maior o risco de positividade pelo HCV ( $\chi^2=14,6$  (gl=1);  $p<0,01$ ). O número de gestações prévias não esteve associado à infecção pelo HCV quando ajustado por idade, em análise multivariada. Resultados não estatisticamente significantes foram obtidos tanto para gestantes que referiam duas a três gestações ( $OR_{ajustado}=1,5$ ; IC95% 0,7-3,5), quanto para aquelas com quatro ou mais gestações ( $OR_{ajustado}=2,4$ ; IC95% 0,9-6,3).

Em dez gestantes positivas ao HCV pela PCR foi realizada a caracterização do genótipo. O subtipo mais encontrado foi o 1a (n=7) seguido pelo 2a (n=3), em mulheres com idade variando de 19 a 43 anos. Cinco casos com HCV genótipos 1a (n=2) e 2a (n=3) foram detectados em gestantes atendidas no município de Goiânia e os demais HCV 1a (n=5) foram detectados em gestantes de Aparecida de Goiânia.

### **5.3. Prevalência e fatores de risco para a infecção pelo HIV**

A figura 2 apresenta os resultados da triagem sorológica em 28 561 gestantes atendidas no PPG/GO para detecção de anticorpos anti-HIV em papel filtro, e dos testes confirmatórios (IFI ou IB ou WB ou PCR). A prevalência de anticorpos anti-HIV foi de 0,13%, ou 13 positivas/indeterminadas a cada 10 000 gestantes triadas. Testes confirmatórios não foram realizados em cinco dos 38 casos identificados como positivos ou indeterminados pela triagem inicial, o que corresponde a percentual de perda de avaliação de 13%. Em 27 das 30 grávidas positivas ao teste sorológico em papel filtro que compareceram para a segunda coleta foi confirmado o diagnóstico de infecção pelo HIV, correspondendo a 90% de confirmação. O total de falso positivo do teste de ELISA frente aos confirmatórios foi de 18,2% (6/33). Os três casos com resultados indeterminados ao papel filtro foram negativos ao exame confirmatório. A prevalência da infecção pelo HIV foi de 0,09% (n=27), isto é, nove gestantes infectadas ao HIV a cada 10 000 gestantes triadas.

**TABELA 3**

Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo HCV em mulheres triadas pelo Programa de Proteção à Gestante no período de setembro/2003 a abril/2005, Município de Goiânia e Entorno.

	Positivos		Negativos		Razão de Prevalência (IC 95%)	p
	N	(%)	N	(%)		
<b>Município</b>						
Goiânia	34	(0,17)	20384	(99,83)	3,2 (0,4 – 23,0)	0,4 <sup>a</sup>
Aparecida de Goiânia	8	(0,13)	6256	(99,87)	2,4 (0,3 – 19,3)	0,7 <sup>a</sup>
Trindade	1	(0,05)	1888	(99,95)	1	
<b>Faixa Etária (anos)</b>						
12-19	4	(0,06)	6659	(99,94)	1	<0,01 <sup>b</sup>
20-29	23	(0,13)	17059	(99,87)	2,2 (0,8 – 6,5)	
30-39	9	(0,21)	4261	(99,79)	3,5 (1,1–11,4)	
≥ 40	4	(1,50)	264	(98,50)	24,9 (6,2–98,9)	
<b>Raça</b>						
Negra	1	(0,06)	1575	(99,94)	1	
Branca	11	(0,14)	7699	(99,86)	2,3 (0,3 – 17,4)	0,7 <sup>a</sup>
Parda	20	(0,21)	9499	(99,79)	3,3 (0,4 – 24,7)	0,3 <sup>a</sup>
<b>Número de Gestações</b>						
Primigesta	12	(0,10)	11620	(99,90)	1	<0,01 <sup>c</sup>
2-3	19	(0,17)	11050	(99,83)	1,7 (0,8 – 3,4)	
≥ 4	10	(0,36)	2767	(99,64)	3,5 (1,5 – 8,1)	
<b>Tipos de Parto</b>						
Parto Normal	14	(0,18)	7641	(99,82)	1,7 (0,4 -7,6)	0,7 <sup>a</sup>
Cesárea	11	(0,32)	3470	(99,68)	3,0 (0,7 -13,5)	0,2 <sup>a</sup>
Parto Normal e Cesárea	2	(0,24)	816	(99,76)	2,3 (0,3 –16,4)	0,6 <sup>a</sup>
Somente Abortamento	2	(0,11)	1890	(99,89)	1	
<b>Semana Gestacional</b>						
< 14	19	(0,13)	10706	(99,87)	1	0,7 <sup>d</sup>
14-27	16	(0,18)	11032	(99,82)	0,8 (0,4 – 1,6)	
≥ 28	2	(0,19)	1075	(99,81)	1,1 (0,2 – 4,5)	

<sup>a</sup> Teste Exato de Fisher

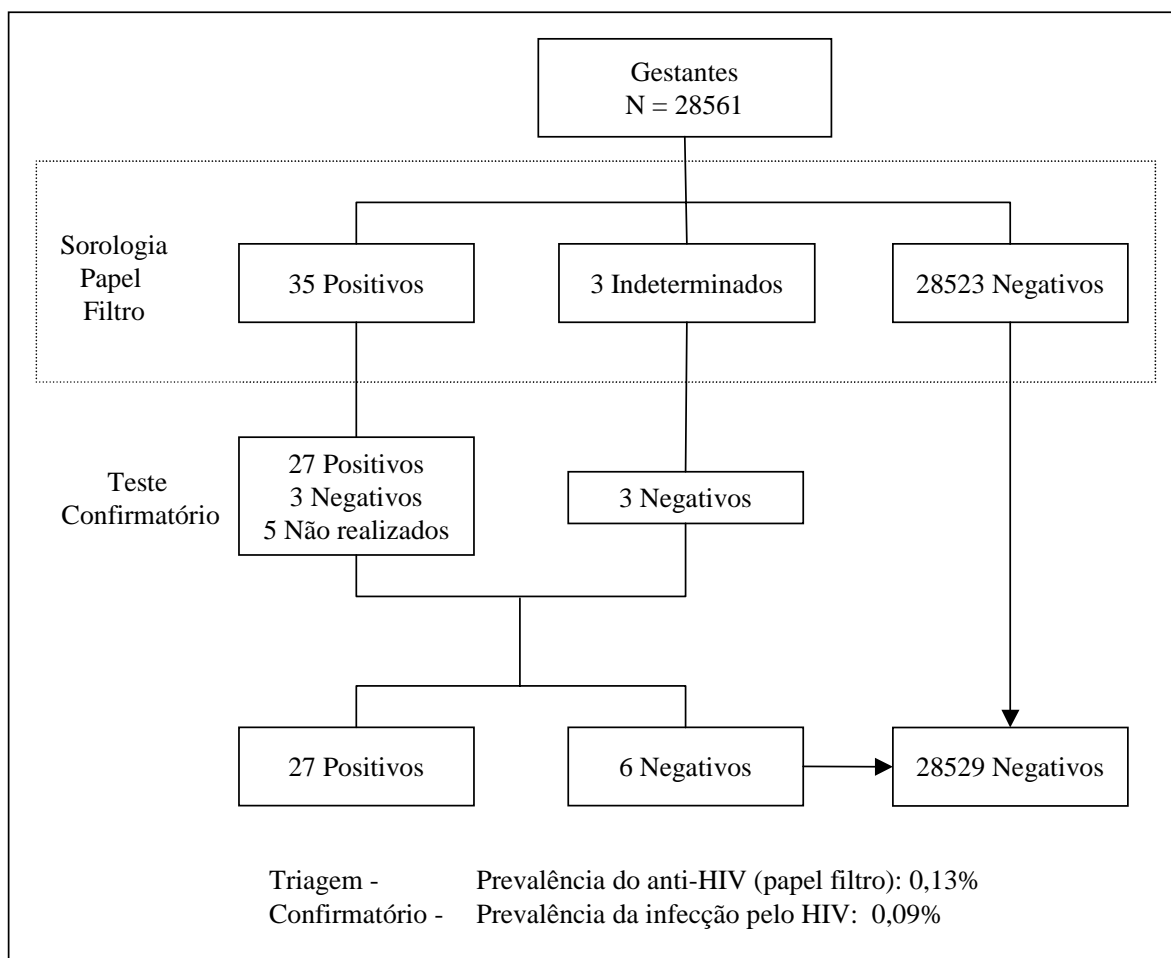
<sup>b</sup>  $\chi^2 = 14,6$  (gl = 1); p<0,01

<sup>c</sup>  $\chi^2 = 8,2$  (gl = 1); p<0,01

<sup>d</sup>  $\chi^2 = 0,2$  (gl = 1); p=0,7

**FIGURA 2**

Prevalência da infecção pelo HIV nas mulheres cadastradas no Programa de Proteção à Gestante, Município de Goiânia e Entorno, setembro/2003 a abril/2005



A prevalência da infecção pelo HIV foi de 0,17% e 0,13% para os municípios de Goiânia e Aparecida de Goiânia, respectivamente, sendo as frequências de infecção similares nos dois municípios. Aproximadamente 90% (24/27) das gestantes positivas detectadas foram atendidas no município de Goiânia, e nenhuma gestante positiva ao HIV foi identificada em Trindade. Cerca de 65% (16/25) das mulheres positivas ao HIV tinham entre 20 e 29 anos de idade, com aumento da positividade até idade de 39 anos. Duas infecções pelo HIV foram diagnosticadas em gestantes adolescentes, não havendo casos positivos nas mulheres maiores de 40 anos. Em análise univariada, número de gestações, tipos de parto e idade gestacional no momento da triagem sorológica não foram associados à positividade ao HIV (Tabela 4). Mulheres da raça negra apresentaram razão de prevalência 5,9 (IC 95% 1,8-19,2) vezes maior quando comparadas com as de raça branca. Raça negra esteve associada à infecção pelo HIV independente da idade em regressão logística ( $OR_{ajustado}=4,8$ ; IC95% 1,4-16,7). Entre as gestantes soropositivas ao HIV, o



percentual de mulheres com história de pelo menos um abortamento foi de 34,6% (9/26). Aproximadamente em 60% das gestantes HIV positivas (11/19) o diagnóstico confirmatório foi realizado até a 14<sup>a</sup> semana de gestação, e nas demais confirmado até a 27<sup>a</sup> semana.

A prevalência global à infecção pelo HCV foi de 15 gestantes positivas, podendo variar de 8,4 a 24,7 gestantes em 10 000 atendidas. Em relação ao HIV, a prevalência de infecção foi de nove gestantes, com probabilidade de variação de 4,1 a 17,1 positivas em 10 000 mulheres, segundo a distribuição de Poisson. Duas gestantes apresentaram coinfeção para o HCV e o HIV, ambas com idade de 32 anos, na terceira gestação e atendidas em Goiânia. O intervalo entre o teste de triagem inicial e confirmatório variou de três a seis semanas. A probabilidade de coinfeção HIV/HCV foi de de 0,7 casos por 10 000 mulheres triadas, variando de 0,02 a 5,6 segundo a distribuição de Poisson. Entre as pacientes HIV infectadas a prevalência da infecção pelo HCV foi de 7,4%.

Os desfechos do rastreamento para a infecção pelo HIV e a estimativa do NNS foram calculados para 0,9% de prevalência do HIV (Tabela 5). A seqüência mostra que em cada nove casos HIV positivos, em 10 000 gestantes, 8,1 receberiam os resultados, entre 4,9 a 7,4 receberiam a TARV e 3,0 a 4,1 mulheres seriam submetidas à cesárea eletiva. Considerando que 4,6 a 8,2 gestantes devem ser tratadas para se prevenir um caso de HIV neonatal, estimou-se que seria necessário rastrear 6 200 a 16 700 mulheres para se prevenir um caso de transmissão vertical do HIV (NNS).

**TABELA 4**

Prevalência e fatores de risco associados à infecção pelo HIV em mulheres triadas pelo Programa de Proteção à Gestante no período de setembro/2003 a abril/2005, Município de Goiânia e Entorno.

	Positivos N (%)	Negativos N (%)	Razão de Prevalência (IC 95%)	p
<b>Município</b>				
Goiânia	24 (0,17)	20382 (99,83)	2,5 (0,7 – 8,2)	0,1
Aparecida de Goiânia	3 (0,13)	6260 (99,87)	1	
Trindade	0 (0,0)	1887 (100,0)		
<b>Faixa Etária (anos)</b>				
12-19	2 (0,03)	6656 (99,97)	1	
20-29	16 (0,09)	17056 (99,91)	3,1 (0,7 – 13,6)	0,03 <sup>b</sup>
30 –39	7 (0,15)	4522 (99,85)	5,1 (1,1 – 24,8)	
≥ 40	0 (0,0)	268 (100,0)		
<b>Raça</b>				
Branca	5 (0,06)	7702 (99,94)	1	
Parda	10 (0,10)	9501 (99,90)	1,6 (0,6 – 4,7)	0,4
Negra	6 (0,38)	1569 (99,62)	5,9 (1,8 – 19,2)	<0,01 <sup>a</sup>
<b>Número de Gestações</b>				
Primigesta	9 (0,08)	11624 (99,92)	1	
2-3	11 (0,10)	11056 (99,90)	1,3 (0,5 – 3,1)	0,2 <sup>c</sup>
≥ 4	5 (0,18)	2773 (99,82)	2,3 (0,8 – 6,9)	
<b>Tipos de Parto</b>				
Parto Normal	5 (0,06)	7653 (99,94)	1	
Cesárea	6 (0,17)	3475 (99,83)	2,6 (0,8 – 8,6)	0,1 <sup>a</sup>
Parto Normal e Cesárea	1 (0,12)	816 (99,88)	1,9 (0,2 – 16,0)	0,4 <sup>a</sup>
Somente Abortamento	4 (0,21)	1885 (99,79)	3,2 (0,9 – 12,0)	0,08 <sup>a</sup>
<b>Semana Gestacional</b>				
< 14	11 (0,10)	14627 (99,90)	0,8 (0,3-2,0)	0,7
14-27	8 (0,10)	8729 (99,90)	1	
≥ 28	0 (0,0)	1075 (100,0)		

<sup>a</sup> Teste Exato de Fisher

<sup>b</sup>  $\chi^2$  (gl = 1) 4,9; p=0,027

<sup>c</sup>  $\chi^2$  (gl = 1) 2,0; p=0,165

<sup>d</sup>  $\chi^2=0,18$ , p=0,7

**TABELA 5**  
**DESFECHOS DO RASTREAMENTO PARA INFECÇÃO PELO**  
**HIV EM 10 000 GESTANTES ASSINTOMÁTICAS NOS**  
**MUNICÍPIOS DE GOIÂNIA E ENTORNO.**

<b>Variável</b>	<b>0,09% de Prevalência</b>
Número identificado como positivo	9 / 10 000
Número de casos que recebe os resultados dos testes	8,1 / 10 000 (90%)
Número de casos que recebe a TARV	4,9 a 7,4 (60% a 90%)
Número de casos submetidos à cesárea eletiva	3,0 a 4,1 (37% a 50%)
Número de casos de TV entre as mulheres que recebem os resultados dos testes e não recebem as intervenções	1,14 a 2,04 (14% a 25%)
Número de casos de TV prevenidos com a TARV	0,6 (IC 95% 0,5-0,7) (12%) 1,6 (IC 95% 1,3-1,7) (22%)
Número de casos necessário de serem tratados com a TARV para se prevenir um caso de TV (NNT)	4,6 (IC 95% 4,3-5,5) 8,2 (IC 95% 7,6-9,9)
Número de casos necessário de serem rastreados para se prevenir um caso de TV com a TARV (NNS)	6 216 (IC 95% 5 810-7333) 16 734 (IC 95% 15 511-20 206)

TV= Transmissão Vertical

TARV= Terapia Antiretroviral

## 6. DISCUSSÃO

No presente estudo, em 28 561 gestantes atendidas nas várias unidades de saúde da capital do Estado de Goiás e dos municípios do entorno triadas pelo teste ELISA em sangue coletado em papel filtro, a prevalência do anticorpo anti-HCV foi de 0,23%, o que representa 23 (IC 95% 14-34) gestantes positivas a cada 10 000. Em nossa região, estudo anterior na década de 90 registrou prevalência de 0,9% (IC 95% 0,5-1,6) do anti-HCV em gestantes atendidas em unidade hospitalar na cidade de Goiânia (Martins et al. 1995). No Brasil, estudos posteriores de prevalência de anticorpos anti-HCV em gestantes variaram de 0,5% a 2,7% (Lima et al. 2000, Lewis-Ximenez et al. 2002, Peixoto et al. 2004). Mundialmente, em estudos que incluíram mais de 10 000 gestantes, foram obtidas prevalências de anticorpo anti-HCV de 1,2% a 2,4% (Zanetti et al. 1995, Resti et al. 1998, Conte et al. 2000).

A prevalência de anticorpos anti-HCV em gestantes frequentemente é menor que aquela encontrada na população geral, uma vez que o vírus encontra-se mais prevalente em indivíduos na faixa etária de 40 a 60 anos de idade (MMWR 2001, Nelson & Thomas 2001) e, excepcionalmente, têm-se gestantes acima de 45 anos. No Brasil, os poucos estudos de base populacional apresentam prevalência entre 1,1% a 3,2% (Silva et al. 1995, Focaccia et al. 1998, Zarife et al. 2006). No entanto, nesses estudos as amostragens tiveram limitações quanto à representatividade da população geral. Recente estudo multicêntrico de base populacional para avaliar a infecção pelo HCV foi realizado em amostragem probabilística da população de 10-69 anos das capitais da região Centro-Oeste em 2005, com prevalência global de 1,5% (IC95% 1,1-1,9) para o anti-HCV e de 1,7% (IC95% 1,2-2,4) para a cidade de Goiânia (Ministério da Saúde 2005c). No presente estudo, a prevalência de 0,23% de anticorpo anti-HCV em gestantes foi menor que os resultados obtidos em outros grupos estudados, bem como na população geral.

No presente estudo o índice de 72% de viremia, confirmado pela PCR para detecção do RNA do HCV, está em acordo com a quase totalidade das publicações nacionais e internacionais. Para cada 10 000 gestantes 15 apresentam viremia o que significa replicação ativa do HCV, em condição clínica aguda ou crônica (Pawlotsky 2002), com potencial de transmissão vertical do vírus. O percentual de falso-positivos no

nosso estudo foi de 28,3% (17/60), sendo que a maioria proveniente dos resultados indeterminados pela triagem em papel filtro. Estudos anteriores referem que, em populações de baixa prevalência, o rastreamento com o teste de ELISA resulta em cerca de 25% de falso-positivos (EASL 1999).

Em nosso estudo utilizou-se para triagem sorológica do HCV um teste de ELISA de terceira geração contendo antígenos reconfigurados da região core, NS3, NS4 e NS5 do genoma viral. A sensibilidade desse teste (comparado com resultados obtidos por PCR) em sete estudos, envolvendo 4 674 indivíduos foi de 97.2% a 100% (Chou et al. 2004b). A literatura registra VPP da sorologia anti-HCV de 99% (Colin et al. 2001). Os anticorpos anti-HCV são detectados sete a oito semanas após a exposição e, em pessoas com resolução espontânea da infecção, poderão gradualmente desaparecer após alguns anos ou persistir por toda a vida (Pawlotsky 2002).

Portanto, diante da positividade da sorologia anti-HCV, deve-se realizar testes sorológicos mais específicos ou pesquisa qualitativa de ácidos nucleicos virais (NAT) pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase em Transcrito-Reverso de RNA (RT-PCR) que apresente um baixo limite de detecção de pelo menos 50 UI do RNA-HCV/ml, considerada a referência padrão para o diagnóstico da infecção ativa (Garson et al. 1990, Okamoto et al. 1990). O kit laboratorial para pesquisa de NAT utilizado no presente estudo apresenta essas especificações. A PCR qualitativa representa a chave do diagnóstico para distinguir pessoas que resolveram a infecção pelo HCV (RNA-HCV negativo) daquelas com infecção mantida e ativa (RNA-HCV positivo) (Allain 2003, Pawlotsky 2004). Entretanto, vale ressaltar que, o rastreamento para a detecção da infecção pelo HCV deve se basear na pesquisa do anticorpo e também do ácido nucleico viral para pacientes imunocomprometidos, especialmente os coinfectados por HIV e os hemodialisados, aqueles após exposição ocupacional ao vírus, na vigência de hepatite C aguda e em crianças nascidas de mãe HCV infectadas (Pawlotsky 2004).

De acordo com os resultados do presente estudo e considerando a estimativa de 90 000 gestantes/ano no Estado de Goiás (Secretaria de Vigilância em Saúde 2006), podemos estimar que ocorram aproximadamente 180 a 200 casos/ano de infecção pelo HCV em grávidas; cerca de 125 a 160/ano com viremia positiva e portanto, com risco de transmissão perinatal. Se a transmissão mãe-filho do HCV está entre 5% e 8% (Resti et al.

2002, Tovo et al. 2005), entre seis a treze crianças/ano nascerão com o vírus e de duas a quatro crianças/ano (30%) (Pembrey et al. 2005a) desenvolverão hepatite C crônica ativa por transmissão vertical em Goiás.

O genótipo mais prevalente do HCV foi o 1A, representando 70% (7/10) dos casos. Índices semelhantes foram descritos em doadores de sangue de Goiânia (Martins et al. 2000) e em levantamentos nacionais (Focaccia et al. 2004, Campiotto et al. 2005). No presente estudo o segundo tipo mais encontrado foi o 2A (3/10), o que difere de inúmeros trabalhos nacionais que referem ser o segundo tipo mais prevalente o tipo 3 (Martins et al. 2000, Focaccia et al. 2004, Campiotto et al. 2005, Pereira et al. 2006). No entanto, a interpretação desses dados deve levar em conta que o genótipo não foi determinado para todas as soropositivas ao HCV, podendo haver assim, um viés de seleção. Ressaltamos a importância da genotipagem do HCV para a definição do tipo de terapia a ser instituída, do prognóstico e do seguimento dos indivíduos infectados (Zylberberg et al. 2000, Hadziyannis & Koskinas 2004, Hezode et al. 2004). Dessa forma, esforços deveriam ser feitos a fim de realizar a genotipagem do HCV em toda gestante positiva.

Nessa investigação observou-se nítido aumento da prevalência da infecção pelo HCV com o aumento da idade, dado esse que tem sido documentado em vários trabalhos (Alter et al. 1999, Lima et al. 2000, MMWR 2001, Nelson & Thomas 2001, Caiaffa et al. 2006) e, provavelmente, devido ao aumento da exposição ao vírus ao longo da vida.

No presente estudo não houve elevação do risco em relação à raça, em concordância com outros relatos (MMWR 2001). Por outro lado, alguns estudos, de base populacional e em gestantes, referem aumento do risco de positividade para o HCV na raça negra (Alter et al. 1999, Lima et al. 2000).

O achado de associação do número de gestações anteriores com a infecção pelo HCV na análise univariada, não foi confirmado após análise multivariada, provavelmente porque é o aumento da idade da mulher que possibilita o maior número de gestações. Dado semelhante foi registrado em estudo realizado na cidade de Campinas, São Paulo (Lima et al. 2000).

No que diz respeito ao rastreamento sorológico para o HCV em gestantes, é tema controverso. Considerando que os medicamentos disponíveis são contra-indicados na gestação e não há intervenções efetivas para a prevenção da transmissão vertical do vírus, a pesquisa sorológica rotineira no pré-natal não está recomendada pelos atuais guias de consenso. De forma geral recomenda-se, com grau III de evidência, que o rastreamento sorológico na grávida, como na população geral, seja realizado apenas se existirem fator(es) de risco(s) para a aquisição do HCV, especialmente entre as usuárias de drogas injetáveis ilícitas, as receptoras de hemoderivados de sangue antes de 1985 e de sangue total antes de 1993 e as HIV coinfectadas (National Institutes of Health 2002, Alter et al. 2004, Strader et al. 2004). No Brasil, o rastreamento sorológico rotineiro é realizado apenas aos candidatos a doadores de sangue (Ministério da Saúde 2002).

No entanto algumas considerações merecem ser feitas sobre esse assunto. Primeiro, o pré-natal certamente representa um período oportuno para testagem de mulheres que, por não pertencerem a grupos de risco para a aquisição da infecção pelo HCV, usualmente não seriam testadas. Está bem demonstrado que indivíduos assintomáticos podem se beneficiar com as intervenções para reduzir a agressão hepática como o desaconselhamento ao uso abusivo de álcool (Nalpas et al. 2001) e a imunização contra as hepatites A e B (Keeffe et al. 1998). Segundo, se o teste for realizado somente em gestantes de risco, apenas 40% serão diagnosticadas (Ward et al. 2000, Goldberg et al. 2001). Terceiro, considerando que a via de contaminação de crianças através da transfusão de sangue é pouco provável nos dias atuais, a transmissão vertical torna-se a via mais importante de infecção do HCV na infância (Bortolotti et al. 1998). Pelo menos 30% das crianças infectadas pelo HCV evoluem com infecção crônica ativa (Pembrey et al. 2005a), e apesar da doença hepática parecer progredir de forma mais lenta na criança (Jara et al. 2003), é provável o desenvolvimento de fibrose hepática já a partir da adolescência e, no máximo, até os 30 anos de idade (Serra et al. 2003, Pembrey et al. 2005a). Em nosso estudo estimamos que entre duas a quatro crianças/ano ficariam cronicamente doentes por transmissão vertical do HCV. Esse é um dado importante considerando a gravidade da doença e sabendo que, identificando a gestante positiva significaria poder precocemente diagnosticar, acompanhar e, se necessário, tratar as crianças infectadas, alterando o prognóstico da infecção.

Na população de 28 561 gestantes do presente estudo, apenas quinze (0,05%) não aceitaram a realização do teste anti-HIV. Esse dado indica uma alta aceitabilidade do

exame pela população de gestantes atendidas nas unidades da rede pública de saúde, mesmo quando se solicita uma autorização por escrito (esquema “opt-in”). Estudo anterior realizado em Goiânia, em população de mulheres em idade procriativa (somente 8% de grávidas), atendidas em ambulatório de hospital-escola, mostrou que 80% aceitaram submeter-se ao exame para HIV (Schmaltz 2004). Assim, a gravidez representa uma oportunidade de atendimento para a proteção materna e fetal da infecção pelo HIV.

Vale firmar que o rastreamento sorológico do HIV é recomendação mundial para os serviços de pré-natal e deve ser voluntário e universal (independente da existência de qualquer fator de risco), uma vez que comprovadamente, o diagnóstico da infecção viral permite a introdução de medidas preventivas de transmissão ao recém-nascido (American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists 1999, Institute of Medicine 1999, CDC 2001a, Ministério da Saúde 2004, Chou et al. 2005a).

Foi utilizado o teste de ELISA como teste de triagem sorológica para detectar anticorpos anti-HIV 1 e anti-HIV 2 seguido pelo teste confirmatório de Imunofluorescência Indireta (IFI) ou Imunoblot (IB) e/ou pelo Western-blot (WB). Esses testes continuam sendo referência para diagnóstico do HIV e apresentam sensibilidade e especificidade de 99% (CDC 1989, CDC 1990). No nosso estudo, o teste de ELISA anti-HIV utilizado apresenta sensibilidade e especificidade de 100% e 99,83% respectivamente, segundo o fabricante. Sabemos que a estratégia usual para o HIV é rastrear com teste altamente sensível e de baixo custo e retestar os casos positivos com um segundo teste altamente específico para minimizar o número de falso-positivos (Albritton et al. 1996). Por outro lado, em população de baixa prevalência como a do presente estudo, mesmo que se use um teste altamente específico, como foi o caso, o valor preditivo positivo é baixo (WHO 1992). A acurácia diagnóstica destes testes padrões é considerada similar em mulheres gestantes e não-gestantes (Chou et al. 2005a).

O teste rápido para a pesquisa do anticorpo anti-HIV leva 5 a 40 minutos para ser realizado, enquanto que o teste padrão demora 1 a 2 semanas, incluindo o tempo de coleta, laboratório e de processamento do resultado (CDC 2004). Sua grande aplicação se faz para as pacientes em trabalho de parto que não fizeram pesquisa prévia de HIV na gravidez. A realização do teste rápido para o HIV em parturientes poderá então orientar a conduta obstétrica a ser seguida, a utilização da profilaxia antiretroviral e o aconselhamento da não



amamentação no sentido de diminuir o risco de transmissão vertical (CDC 2001b, CDC 2004). No Brasil, o Ministério da Saúde utiliza o Teste Rápido HIV-1/2 Bio. Manguinhos, produzido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), com sensibilidade que varia de 96% a 100% e especificidade de mais de 99% quando comparados com os testes padrões (Reveal™, Uni-Gold™, Bulterys et al. 2004, WHO 2004). Vale dizer que, apesar da segurança dos resultados, o CDC e o Ministério da Saúde no Brasil recomendam a confirmação dos testes rápidos positivos pelos testes padrões (CDC 2004, Ministério da Saúde 2004).

No presente trabalho foi confirmada a infecção pelo hiv em nove a cada 10 000 gestantes rastreadas (27/28561), correspondendo à prevalência de 0,09% (ic 95% 0,06-0,13). Valores similares de infecção foram descritos no estudo de schmaltz (2004) de 0,2% (ic 95% 0,05-0,58). outros levantamentos de prevalência da infecção pelo HIV em mulheres de mesma região realizados em centros de testagem anônima (ctas), registraram índices de 1,4% (ic 95% 0,8-2,3) (souza, 1998) e 1,8% (ic 95% 0,7-3,6) (siqueira 2000). Habitualmente se espera que indivíduos que procuram os ctas apresentem maior percentual de fatores de risco quando comparado com população geral ou gestantes (Houston et al. 1998, Anderson et al. 2000). no brasil, com base em resultados de estudos sentinelas, estimou-se a prevalência média do anticorpo anti-HIV de 0,47% (ic 95% 0,36-0,58) em parturientes atendidas em maternidades da rede pública, representando cerca de 13 500 gestantes HIV positivas e crianças expostas /ano (Ministério da Saúde 2005a).

Mundialmente, a prevalência da infecção pelo HIV em mulheres é amplamente variável, indo de índices abaixo de 0,1% em alguns países europeus a altos valores, em torno de 45%, em países da África Subsaariana (UNAIDS/WHO 2005). Esses índices também apresentam variação de acordo com a presença ou não de fatores de risco para a aquisição do HIV. Em recente publicação, incluindo 42 358 indivíduos de todos os países da América Latina, exceto o Brasil, pertencentes a grupos de risco como homossexuais, homens e mulheres que fazem sexo comercial, geralmente associado ao uso de droga injetável e/ou a outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), a positividade do anti-HIV foi de 12,3% (Montano et al. 2005).

Considerando a prevalência da infecção pelo HIV na população estudada e os dados nacionais e internacionais (Ministério da Saúde 2004, Souza Jr. et al. 2004, Chou et al.

2005a) de estimativa da efetividade das intervenções preconizadas para a prevenção da transmissão vertical, foram calculados importantes desfechos deste rastreamento realizado em Goiânia e entorno. Portanto, em nosso estudo, com a prevalência de nove infecções pelo HIV por 10 000 mulheres, estima-se que apenas uma gestante não receberia o resultado do teste, cinco a sete casos receberiam a TARV e três a quatro gestantes seriam submetidas à cesárea eletiva. O cálculo do NNS (“Number Needed to Screen”) mostra que seria necessário rastrear sorologicamente de 6 200 a 16 700 gestantes para o HIV, para se prevenir um caso de transmissão materno-infantil do vírus. Uma vez que no Estado de Goiás têm-se cerca de 92 mil partos por ano (Secretaria de Vigilância em Saúde 2006), se a cobertura do PPG atingir em torno de 90% , estima-se a prevenção da infecção pelo HIV em cinco a quatorze crianças por ano, em nossa região.

Segundo o U.S. Department of Health and Human Services, para prevalências de 0,3 o NNS seria de 1 890 a 5 060 mulheres. Em contrapartida, para áreas de alta prevalência como, por exemplo, em países da África Subsaariana com 50% de prevalência, seria necessário rastrear de 113 a 304 gestantes para prevenção de um caso de HIV neonatal. Em conclusão, quanto menor a prevalência, maior o número necessário de triagem para se prevenir um caso de infecção pelo HIV de transmissão perinatal (Chou et al. 2005a, Chou et al. 2005b).

Neste estudo, não houve registro de positividade para o HIV após os 40 anos de idade, diferentemente do encontrado no rastreamento do HCV. A grande maioria (72%) das gestantes HIV positivas tinha até 29 anos, demonstrando que a população mais jovem apresenta riscos elevados de aquisição da infecção pelo HIV. Uma possível explicação seria a vida sexual mais ativa e práticas sexuais de maior risco em grupos mais jovens. Esses dados são semelhantes aos relatos da OMS, que refere tendência ao aumento da infecção em jovens, especialmente em populações com transmissão heterossexual já estabelecida (UNAIDS/WHO 2005). Várias publicações regionais, nacionais e internacionais registram maior incidência do HIV em mulheres jovens (Szwarcwald & Castilho 2000, Zaba et al. 2000, Lee & Fleming 2001, Turchi & Moraes 2003, Schmaltz 2004, Pereira et al. 2006).

Em nossa casuística, a infecção pelo HIV foi 4,8 vezes mais freqüente na raça negra quando comparada com a raça branca ou parda. Esses achados têm sido confirmados em

outras publicações (Chu et al. 1996, Karon et al. 1996, Duarte et al. 2006). Há evidências de um maior risco de transmissão perinatal em mulheres de raça negra (Cunningham et al. 2004). No entanto, vale ressaltar a dificuldade de se obter informações confiáveis sobre raça e a possibilidade de algumas variáveis confundidoras como baixa condição sócio-econômica estarem associadas à raça e à infecção pelo HIV.

No presente trabalho, o percentual de abortamento entre as mulheres HIV infectadas de 34,6% (9/26) foi similar aquele da população geral de gestantes 33,7% (4 667/13 859), dado não observado em alguns trabalhos (Miotti et al. 1990, Brocklehurst & French 1998), que apontam as mulheres HIV positivas como tendo maior risco de abortamento, quando comparadas com a população geral.

A vigilância geográfica e temporal dos diferentes genótipos do HIV tem merecido especial atenção na definição de estratégias de prevenção e controle da infecção (Hu et al. 1996, Kijak & McCutchan 2005, McCutchan 2006). Assim, por exemplo, a definição da diversidade genética do HIV, de acordo com a região, tem sido crucial para estabelecer estudos de desenvolvimento de uma vacina que utiliza protótipos com diversidade semelhante às formas circulantes na área onde a vacina será testada (Guimarães et al. 2002, Arroyo et al. 2004). Ainda, tem sido descrita rápida disseminação de novas seqüências genômicas do vírus entre grupos considerados de risco (Ou et al. 1993, Tovanabutra et al. 2003). Em todo o mundo, mais de nove subtipos e dezesseis formas recombinantes circulantes (CRFs) têm sido identificadas (McCutchan et al. 1996, Los Alamos Database and Analysis Staff 2006).

No Brasil, como em Goiás, os subtipos mais encontrados são o B seguido do F, e mais raramente o subtipo C (Bongertz et al. 2000, Stefani et al. 2000, Guimarães et al. 2001, Rossini et al. 2001, Morgado et al. 2002, Turchi et al. 2002). No levantamento latino americano já citado (Montano, 2005), o genótipo F foi o mais encontrado no cone Sul (Argentina, Uruguai, Paraguai) e o B o mais prevalente nos países de região Andina (Chile, Peru, Bolívia). O Programa de Proteção à Gestante não realiza genotipagem do HIV, uma vez que as intervenções independem do subtipo viral. No entanto, consideramos que essa seria uma excelente amostragem populacional que inclui mulheres jovens possivelmente recém-infectadas e assintomáticas, possibilitando caracterizar geograficamente os genótipos circulantes do HIV em nossa região.

No presente estudo, cerca de 60% das gestantes tiveram acesso ao teste de triagem do HIV por volta da 14ª semana de gestação e 90% até a 27ª semana, com o teste confirmatório realizado em média após três a cinco semanas. Esse dado é extremamente positivo, uma vez que permite instituir a tempo as medidas consideradas efetivas para a prevenção da transmissão vertical desse vírus, como a terapia antiretroviral, a cesárea eletiva e a suspensão da amamentação (Newell 2001, Mofenson 2003, Ministério da Saúde 2004, Chou et al. 2005a). A detecção tardia da infecção pelo HIV durante a gestação resulta em oportunidades perdidas de intervenção na gestante infectada, reduzindo a chance de diminuir a incidência de criança infectada por transmissão mãe-filho (Duarte et al. 2006). Estimativas recentes, nacionais e regionais mostram baixa cobertura (50%) do teste de HIV durante a gestação nos últimos anos (Souza Jr. et al. 2004, Duarte et al. 2006).

Esses dados nos permitem sugerir que os programas nacionais de saúde já vigentes deveriam considerar a possibilidade de incluir, em sua estratégia de atuação, os aspectos positivos do atual Programa de Proteção à Gestante do Centro-Oeste. No Brasil, onde a oferta da terapia antiretroviral é universal, a diminuição da mortalidade e morbidade associada à infecção HIV/AIDS depende da implementação dos programas de rastreamento e aconselhamento dessa infecção.

Entre as 27 gestantes HIV-positivas do nosso estudo, confirmou-se a infecção pelo HCV em duas mulheres, correspondendo a uma prevalência de 7,4% (IC 95% 1,3-22,4) de infecção pelo vírus da hepatite C em gestantes soropositivas para o HIV na população estudada. A prevalência da coinfeção HIV-HCV nas 28 561 gestantes foi de cerca de sete casos por 100 000. Do nosso conhecimento, não existem estudos publicados de prevalência da coinfeção HIV-HCV em gestantes no estado de Goiás e no Brasil. Mundialmente, são descritos índices de infecção do HCV em gestantes HIV positivas de 1,2% (Rouet, 2004) a 6,5% (Laurent et al. 2001).

Segundo a recomendação da British HIV Association o rastreamento do HCV deve ser realizado em todo indivíduo infectado pelo HIV. A positividade à sorologia anti-HCV deve ser confirmada pela HCV-PCR. A pesquisa do RNA viral também deverá ser feita em todo indivíduo HIV positivo com doença hepática de causa inexplicada, mesmo quando a sorologia anti-HCV for negativa (EASL 1999, Sulkowski et al. 2000b, Soriano et al. 2004, Nelson et al. 2005). Assim, em condições mais raras como a coinfeção HIV-HCV, o

Programa de Proteção à Gestante pode fornecer informações epidemiológicas importantes para a definição de condutas e seguimento dessa população.

No PPG utiliza-se para a triagem sorológica do anti-HIV e do anti-HCV a coleta de sangue total em papel filtro. Os testes em amostras de sangue seco para doenças infecciosas têm sido validados em estudos de triagem neonatal e têm mostrado boa correlação com os testes sorológicos tradicionais (Parry et al. 1992, Pappaioanou et al. 1993, Beck et al. 2001). Inúmeros estudos para pesquisa de Hepatite C e HIV tem sido realizados em amostras de sangue seco (Comeau et al. 1996, Biggar et al. 1997, Parker et al. 1999, Beck et al. 2001, Toledo Jr. et al. 2005, Caiaffa et al. 2006).

As vantagens da coleta em papel filtro incluem, entre outras, a exigência de baixo volume de sangue, a simplicidade na coleta, no armazenamento e no envio das amostras possibilitando respostas rápidas via Internet e/ou correios. Os transportes tradicionais de amostras de sangue (via tubo de ensaio) exigem refrigeração adequada para estabilidade da amostra e apresentam maiores riscos de acidentes com material de vidro. No papel filtro, a amostra de sangue uma vez seca não é mais infecciosa e tem se mostrado biologicamente estável para testes sorológicos e moleculares (Evengard et al. 1988, Evengard et al. 1989, Knudsen et al. 1995, Parker et al. 1999), eliminando a necessidade de baixa temperatura para a sua manutenção. Com menor risco de perda e com menos necessidade de recursos humanos e de infraestrutura especializada para a sua realização, a coleta em papel filtro apresenta custo menor. Estudo brasileiro registrou gasto com tal coleta que corresponde a 1/3 do custo referido pelo Ministério da Saúde para a coleta de sangue total tradicionalmente realizada (Toledo Jr. et al. 2005). Porém a comparação com a metodologia sentinela usual em estudos concomitantes ainda se faz necessária para validar a coleta de sangue em papel filtro definitivamente no rastreamento do HIV e HCV.

É importante considerar que a grande vantagem de se utilizar um programa instituído de triagem de larga escala, como a do presente estudo, é a cobertura universal que se obtém, sendo os resultados altamente representativos da população. Porém, a investigação de rotina de todos os fatores de risco se torna operacionalmente inviável na triagem inicial. Entretanto, as pacientes ao serem reconvocadas para confirmação diagnóstica e concorrentemente com a convocação de um percentual das gestantes com

resultados negativos poderiam ser investigadas para os potenciais fatores de risco de aquisição das infecções a serem estudadas.

A estrutura operacional instituída pelo PPG representa uma oportunidade para avaliação dos riscos de aquisição dessas infecções permitindo delinear estudos tipo caso controle e coorte entre outros. A atual política de saúde do Centro-Oeste de rastreamento universal das gestantes atendidas nas unidades públicas, ao disponibilizar dados epidemiológicos permite direcionar medidas preventivas e intervenções de saúde não somente relativas ao HIV/AIDS, mas também para vigilância de condições com epidemiologia ainda pouco caracterizadas como a infecção pelo HCV e a coinfeção HCV/HIV.

## 7. CONCLUSÕES

A prevalência da infecção pelo HCV em gestantes atendidas no Programa de Proteção à Gestante em Goiânia e entorno foi de 15 mulheres em 10 000 testadas. Estima-se que de duas a quatro crianças/ano apresentem hepatite C crônica por transmissão vertical, em Goiás.

A prevalência da infecção pelo HIV em gestantes atendidas no Programa de Proteção à Gestante em Goiânia e entorno foi de nove mulheres em 10 000 avaliadas. Nesta população necessita-se rastrear de 6 200 a 16 700 gestantes para se prevenir um caso de transmissão perinatal do HIV. Se o Programa atingir 90% de cobertura do atendimento da rede pública de saúde, estima-se que de cinco a quatorze crianças/ano serão prevenidas da infecção pelo HIV de transmissão vertical, no Estado de Goiás.

A prevalência da coinfeção HIV/HCV foi de 0,7 mulheres em 10 000 gestantes atendidas pelo Programa de Proteção à Gestante em Goiânia e entorno. Entre as gestantes HIV infectadas a prevalência da infecção pelo HCV foi de 7,4%.

A prevalência da infecção pelo HCV apresentou tendência crescente com o aumento da idade das gestantes. Gestantes de raça negra apresentaram risco significativamente maior de infecção pelo HIV quando comparadas com gestantes de raça branca, independentemente da idade.

O Programa de Proteção à Gestante em Goiás representa um instrumento importante de vigilância epidemiológica do HCV e HIV e de monitoramento da transmissão vertical, com potencial de se delinear inúmeros estudos de avaliação de fatores de risco envolvidos na transmissão horizontal e vertical desses vírus e de custo benefício dos programas de rastreamento.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ackerman Z., Ackerman E., Paltiel O. 2000. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 7: 93-103.

Agency for Healthcare Research and Quality 2004. Screening for Hepatitis C Virus Infection. Systematic Evidence Review. Disponível em: <http://www.ahrq.gov>. Acessado em: 15 Jan 2006.

Agwale S. M., Tanimoto L., Womack C., Odama L., Leung K., Duey D., Negedu-Momoh R., Audu I., Mohammed S. B., Inyang U., Graham B., Ziermann R. 2004. Prevalence of HCV coinfection in HIV-infected individuals in Nigeria and characterization of HCV genotypes. *J Clin Virol* 31 Suppl 1: S3-6.

Alary M., Castel J. 1990. Risk factors for HIV seropositivity among people consulting for HIV antibody testing: a pilot surveillance study in Quebec. *Cmaj* 143: 25-31.

Albritton W. L., Vittinghoff E., Padian N. S. 1996. Human immunodeficiency virus testing for patient-based and population-based diagnosis. *J Infect Dis* 174 Suppl 2: S176-181.

Allain J. P. 2003. Transfusion risks of yesterday and of today. *Transfus Clin Biol* 10: 1-5.

Alter H. J. 1995. To C or not to C: these are the questions. *Blood* 85: 1681-1695.

Alter M. J., Kruszon-Moran D., Nainan O. V., McQuillan G. M., Gao F., Moyer L. A., Kaslow R. A., Margolis H. S. 1999. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 341: 556-562.

Alter H. J., Seeff L. B. 2000. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 20: 17-35.

Alter M. J. 2002. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 36: S93-98.



Alter M. J., Seeff L. B., Bacon B. R., Thomas D. L., Rigsby M. O., Di Bisceglie A. M. 2004. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 141: 715-717.

Alter M. J. 2006. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 44: S6-9.

American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists 1999. Perinatal human immunodeficiency virus testing. Joint statement. *Provisional Committee on Pediatric AIDS, American Academy of Pediatrics* 95: 303-307.

Anderson J. E., Carey J. W., Taveras S. 2000. HIV testing among the general US population and persons at increased risk: information from national surveys, 1987-1996. *Am J Public Health* 90: 1089-1095.

Arroyo M. A., Hoelscher M., Sanders-Buell E., Herbinger K. H., Samky E., Maboko L., Hoffmann O., Robb M. R., Birx D. L., McCutchan F. E. 2004. HIV type 1 subtypes among blood donors in the Mbeya region of southwest Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20: 895-901.

Australian National Council on AIDS H. C., Related Diseases Hepatitis C Sub-Comitee, Hepatitis C Virus Projections Working Group, 2002. Estimates Projections Hepatitis C Virus Epidemic Australia 2002. *Darlinghurst: Nacional Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research* 1-10.

AVERT 2005. HIV&AIDS Worldwide Epidemic Statistics 2005. Disponível em: <http://www.avert.org/worlstatinfo.htm>. Acessado em: 07 Abr 2006.

Barbosa A. P., Martins R. M., Teles S. A., Silva S. A., Oliveira J. M., Yoshida C. F. 2002. Prevalence of hepatitis C Virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 643-644.

Bardeguez A. D., Shapiro D. E., Mofenson L. M., Coombs R., Frenkel L. M., Fowler M. G., Huang S., Sperling R. S., Cunningham B., Gandia J., Maupin R., Zorrilla C. D., Jones T., O'Sullivan M. J. 2003. Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical

transmission on maternal HIV disease progression and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32: 170-181.

Bauer G. R., Welles S. L., Colgrove R. R., Pitt J. 2003. Zidovudine resistance phenotype and risk of perinatal HIV-1 transmission in zidovudine monotherapy-treated mothers with moderately advanced disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 34: 312-319.

Beck I. A., Drennan K. D., Melvin A. J., Mohan K. M., Herz A. M., Alarcon J., Piscocoya J., Velazquez C., Frenkel L. M. 2001. Simple, sensitive, and specific detection of human immunodeficiency virus type 1 subtype B DNA in dried blood samples for diagnosis in infants in the field. *J Clin Microbiol* 39: 29-33.

Benhamou Y., Bochet M., Di Martino V., Charlotte F., Azria F., Coutellier A., Vidaud M., Bricaire F., Opolon P., Katlama C., Poynard T. 1999. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 30: 1054-1058.

Bernard O. 1998. Mother-to-infant transmission of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 61: 192-194.

Bica I., McGovern B., Dhar R., Stone D., McGowan K., Scheib R., Snyderman D. R. 2001. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 32: 492-497.

Biggar R. J., Miley W., Miotti P., Taha T. E., Butcher A., Spadaro J., Waters D. 1997. Blood collection on filter paper: a practical approach to sample collection for studies of perinatal HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 14: 368-373.

Blattner W. 2000. *Effectiveness of potent anti-retroviral therapies on reducing perinatal transmission of HIV-1*. Durban, South Africa, 17. pp.

Bonacini M., Govindarajan S., Blatt L. M., Schmid P., Conrad A., Lindsay K. L. 1999. Patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *J Viral Hepat* 6: 203-208.

Bonacini M., Puoti M. 2000. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 160: 3365-3373.

Bongertz V., Bou-Habib D. C., Brigido L. F., Caseiro M., Chequer P. J., Couto-Fernandez J. C., Ferreira P. C., Galvao-Castro B., Greco D., Guimaraes M. L., Linhares de Carvalho M. I., Morgado M. G., Oliveira C. A., Osmanov S., Ramos C. A., Rossini M., Sabino E., Tanuri A., Ueda M. 2000. HIV-1 diversity in Brazil: genetic, biologic, and immunologic characterization of HIV-1 strains in three potential HIV vaccine evaluation sites. Brazilian Network for HIV Isolation and Characterization. *J Acquir Immune Defic Syndr* 23: 184-193.

Booth J. C., O'Grady J., Neuberger J. 2001. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 49 Suppl 1: I1-21.

Bortolotti F., Resti M., Giacchino R., Crivellaro C., Zancan L., Azzari C., Gussetti N., Tasso L., Faggion S. 1998. Changing epidemiologic pattern of chronic hepatitis C virus infection in Italian children. *J Pediatr* 133: 378-381.

Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group 2004. Late postnatal transmission of HIV-1 in breastfed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 189: 2154-2166.

Brito A. M., Castilho A. C., Szwarcwald C. L. 2000. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34: 207-217.

Brocklehurst P., French R. 1998. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 836-848.

Brocklehurst P. 2002. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* CD000102.

Bulterys M., Landesman S., Burns D. N., Rubinstein A., Goedert J. J. 1997. Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 15: 76-82.

Bulterys M., Nolan M. L., Jamieson D. J., al e. 2002. Advances in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission: current issues, future challenges. *AIDScience* 2.

Bulterys M., Jamieson D. J., O'Sullivan M. J., Cohen M. H., Maupin R., Nesheim S., Webber M. P., Van Dyke R., Wiener J., Branson B. M. 2004. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *Jama* 292: 219-223.

Burns D. N., Landesman S., Wright D. J., Waters D., Mitchell R. M., Rubinstein A., Willoughby A., Goedert J. J. 1997. Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 175: 1206-1210.

Caiaffa W. T., Bastos F. I., Freitas L. L., Mingoti S. A., Proietti F. A., Carneiro-Proietti A. B., Gandolfi D., Doneda D. 2006. The contribution of two Brazilian multi-center studies to the assessment of HIV and HCV infection and prevention strategies among injecting drug users: the AJUDE-Brasil I and II Projects. *Cad Saude Publica* 22: 771-782.

Campiotto S., Pinho J. R., Carrilho F. J., Da Silva L. C., Souto F. J., Spinelli V., Pereira L. M., Coelho H. S., Silva A. O., Fonseca J. C., Rosa H., Lacet C. M., Bernardini A. P. 2005. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 38: 41-49.

Carmo R. A., Oliveira G. C., Guimaraes M. D., Oliveira M. S., Lima A. A., Buzek S. C., Correa-Oliveira R., Rocha M. O. 2002. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res* 35: 589-598.

Carneiro M. A., Martins R. M., Teles S. A., Silva S. A., Lopes C. L., Cardoso D. D., Vanderborcht B. O., Yoshida C. F. 2001. Hepatitis C prevalence and risk factors in

hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 765-769.

CDC 1989. Interpretation and use of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. *JAMA* 262: 3395-3397.

CDC 1990. Update: serologic testing for HIV-1 antibody - United States, 1988 and 1989. *Morb Mortal Wkly Rep.* 39: 380-383.

CDC 2001a. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. Recommendations and Reports. *Morb Mortal Wkly Rep* 50: 63-85.

CDC 2001b. Successful implementation of perinatal HIV prevention guidelines: a multistate surveillance evaluation. *Morb Mortal Wkly Rep* 50: 15-28.

CDC 2004. Rapid HIV antibody testing during labor and delivery for women of unknown HIV status. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: [http://www.cdc.gov/hiv/rapid\\_testing/materials/Labor&DeliveryRapidTesting.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/rapid_testing/materials/Labor&DeliveryRapidTesting.pdf).  
Acessado em: 07 Jan 2006.

Ceci O., Margiotta M., Mareello F., Francavilla R., Lerardi E., Loizzi P., Impedovo L., Francavilla A. 2001a. High rate of spontaneous viral clearance in a cohort of vertically infected hepatitis C virus infants: what lies behind? *J Hepatol* 35: 687-688.

Ceci O., Margiotta M., Mareello F., Francavilla R., Loizzi P., Francavilla A., Mautone A., Impedovo L., Ierardi E., Mastroianni M., Bettocchi S., Selvaggi L. 2001b. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33: 570-575.

Chamberland M. E., Petersen L. R., Munn V. P., White C. R., Johnson E. S., Busch M. P., Grindon A. J., Kamel H., Ness P. M., Shafer A. W., Zeger G. 1994. Human immunodeficiency virus infection among health care workers who donate blood. *Ann Intern Med* 121: 269-273.

Choo Q. L., Kuo G., Weiner A. J., Overby L. R., Bradley D. W., Houghton M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362.

Chou R., Clark E., Helfand M. 2004a. Screening for Hepatitis C Virus Infection. Systematic Evidence Review. Number 24. Disponível em: <http://www.ahrq.gov>. Acessado em: 15 Jan 2006.

Chou R., Clark E. C., Helfand M. 2004b. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 140: 465-479.

Chou R., Smits A. K., Huffman L. H., Korthuis P. T. 2005a. Screening for Human Immunodeficiency Virus in Pregnant Women: Evidence Synthesis. Number 39. Disponível em: [www.ahrq.gov/preventiveservices](http://www.ahrq.gov/preventiveservices). Acessado em: 18 Jan de 2006.

Chou R., Huffman L. H., Fu R., Smits A. K., Korthuis P. T. 2005b. Screening for HIV: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 143: 55-73.

Chu S. Y., Hanson D. L., Jones J. L. 1996. Pregnancy rates among women infected with human immunodeficiency virus. Adult/Adolescent HIV Spectrum of Disease Project Group. *Obstet Gynecol* 87: 195-198.

Chung R. T., Andersen J., Volberding P., Robbins G. K., Liu T., Sherman K. E., Peters M. G., Koziel M. J., Bhan A. K., Alston B., Colquhoun D., Nevin T., Harb G., van der Horst C. 2004. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 351: 451-459.

Chutaputti A. 2000. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *J Gastroenterol Hepatol* 15 Suppl: E156-163.

Colin C., Lanoir D., Touzet S., Meyaud-Kraemer L., Bailly F., Trepo C. 2001. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 8: 87-95.

Coll O., Hernandez M., Boucher C. A., Fortuny C., de Tejada B. M., Canet Y., Caragol I., Tijnagel J., Bertran J. M., Espanol T. 1997. Vertical HIV-1 transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 14: 26-30.

Coll O., Fiore S., Florida M., Giaquinto C., Grosch-Worner I., Guiliano M., Lindgren S., Lyall H., Mandelbrot L., Newell M. L., Peckham C., Rudin C., Semprini A. E., Taylor G., Thorne C., Tovo P. A. 2002. Pregnancy and HIV infection: A european consensus on management. *Aids* 16 Suppl 2: S1-18.

Comeau A. M., Pitt J., Hillyer G. V., Landesman S., Bremer J., Chang B. H., Lew J., Moye J., Grady G. F., McIntosh K. 1996. Early detection of human immunodeficiency virus on dried blood spot specimens: sensitivity across serial specimens. Women and Infants Transmission Study Group. *J Pediatr* 129: 111-118.

Connor E. M., Sperling R. S., Gelber R., Kiselev P., Scott G., O'Sullivan M. J., VanDyke R., Bey M., Shearer W., Jacobson R. L., et al. 1994. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 331: 1173-1180.

Conry-Cantilena C., VanRaden M., Gibble J., Melpolder J., Shakil A. O., Viladomiu L., Cheung L., DiBisceglie A., Hoofnagle J., Shih J. W., et al. 1996. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 334: 1691-1696.

Conte D., Fraquelli M., Prati D., Colucci A., Minola E. 2000. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 31: 751-755.

Cooper E. R., Charurat M., Mofenson L., Hanson I. C., Pitt J., Diaz C., Hayani K., Handelsman E., Smeriglio V., Hoff R., Blattner W. 2002. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29: 484-494.

Cotran R. S., Kumar V., Collins T. 2000. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. In *Robbins Patologia Estrutural e Funcional*. Guanabara Koogan S.A, p. 211-224.

Culnane M., Fowler M., Lee S. S., McSherry G., Brady M., O'Donnell K., Mofenson L., Gortmaker S. L., Shapiro D. E., Scott G., Jimenez E., Moore E. C., Diaz C., Flynn P. M., Cunningham B., Oleske J. 1999. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. *Jama* 281: 151-157.

Cunningham C. K., Balasubramanian R., Delke I., Maupin R., Mofenson L., Dorenbaum A., Sullivan J. L., Gonzalez-Garcia A., Thorpe E., Rathore M., Gelber R. D. 2004. The impact of race/ethnicity on mother-to-child HIV transmission in the United States in Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 316. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36: 800-807.

Dal Molin G., D'Agaro P., Ansaldi F., Ciana G., Fertz C., Alberico S., Campello C. 2002. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 67: 137-142.

Davis S. F., Rosen D. H., Steinberg S., Wortley P. M., Karon J. M., Gwinn M. 1998. Trends in HIV prevalence among childbearing women in the United States, 1989-1994. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 19: 158-164.

Delamare C., Carbonne B., Heim N., Berkane N., Petit J. C., Uzan S., Grange J. D. 1999. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 31: 416-420.

Des Jarlais D. C., Diaz T., Perlis T., Vlahov D., Maslow C., Latka M., Rockwell R., Edwards V., Friedman S. R., Monterroso E., Williams I., Garfein R. S. 2003. Variability in



the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. *Am J Epidemiol* 157: 467-471.

Dienstag J. L. 1997. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 26: 66S-70S.

Dodig M., Tavill A. S. 2001. Hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfections. *J Clin Gastroenterol* 33: 367-374.

Dorenbaum A., Cunningham C. K., Gelber R. D., Culnane M., Mofenson L., Britto P., Rekacewicz C., Newell M. L., Delfraissy J. F., Cunningham-Schrader B., Mirochnick M., Sullivan J. L. 2002. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Jama* 288: 189-198.

Duarte L, Turchi, MD, Martelli CMT. 2006. Transmissão vertical do HIV: fatores associados e perda de oportunidades de intervenção em gestantes atendidas em Goiânia - Goiás. *Submetido para publicação*

Dunn D. T., Newell M. L., Ades A. E., Peckham C. S. 1992. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 340: 585-588.

EASL 1999. International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26-28, February 1999, consensus statement. *J Hepatol* 30: 956-961.

El-Serag H. B. 2002. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 36: S74-83.

England K., Thorne C., Newell M. L. 2006. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis* 6: 83-90.

European Collaborative Study 2001. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 15: 761-770.

European Collaborative Study 2005. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40: 458-465.

European Mode of Delivery Collaboration 1999. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 353.: 1035-1039.

Evengard B., Linder E., Lundbergh P. 1988. Standardization of a filter-paper technique for blood sampling. *Ann Trop Med Parasitol* 82: 295-303.

Evengard B., Ehrnst A., von Sydow M., Pehrson P. O., Lundbergh P., Linder E. 1989. Effect of heat on extracted HIV viral infectivity and antibody activity using the filter paper technique of blood sampling. *Aids* 3: 591-595.

Eyster M. E., Diamondstone L. S., Lien J. M., Ehmann W. C., Quan S., Goedert J. J. 1993. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 602-610.

Fainboim H., Gonzalez J., Fassio E., Martinez A., Otegui L., Eposito M., Cahn P., Marino R., Landeira G., Suaya G., Gancedo E., Castro R., Brajterman L., Laplume H. 1999. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat* 6: 53-57.

Ferrero S., Lungaro P., Bruzzone B. M., Gotta C., Bentivoglio G., Ragni N. 2003. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 229-234.

Fleming P., Byers R. H., Sweeney P. A., Daniels D., Karon J. M., Janssen R. S. 2002. HIV prevalence in the United States, 2000. *Program and Abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, February 2002*

Focaccia R., da Conceicao O. J., Sette H., Jr., Sabino E., Bassit L., Nitrini D. R., Lomar A. V., Lorencó R., Vieira De Souza F., Kiffer C. R., Santos E. B., Gonzales M. P., Saez-

Alquezar A., Riscal J. R., Fischer D. 1998. Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the Municipality of Sao Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. *Braz J Infect Dis* 2: 269-284.

Focaccia R., Baraldo D. C., Ferraz M. L., Martinelli A. L., Carrilho F. J., Goncales F. L., Jr., Pedroso M. L., Coelho H. S., Lacerda M. A., Brandao C. E., Mattos A. A., Lira L. G., Zamin I., Jr., Pinheiro J. O., Tovo C. V., Both C. T., Soares J. A., Dittrich S. 2004. Demographic and anthropometrical analysis and genotype distribution of chronic hepatitis C patients treated in public and private reference centers in Brazil. *Braz J Infect Dis* 8: 348-355.

Fonseca M. G., Bastos F. I., Derrico M., Andrade C. L., Travassos C., Szwarcwald C. L. 2000. AIDS and level of education in Brazil: temporal evolution from 1986 to 1996. *Cad Saude Publica* 16: 77-87.

Fowler M. G., Newell M. L. 2002. Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 30: 230-239.

Garcia P. M., Kalish L. A., Pitt J., Minkoff H., Quinn T. C., Burchett S. K., Kornegay J., Jackson B., Moye J., Hanson C., Zorrilla C., Lew J. F. 1999. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 341: 394-402.

Garcia-Samaniego J., Rodriguez M., Berenguer J. 2001. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 96: 179-183.

Garcia-Samaniego J., Soriano V., Miro J. 2002. The Spanish Hepatitis-HIV Consensus Panel. Management of chronic viral hepatitis in HIV-infected patients: Spanish Consensus Conference, October 2000. *HIV Clin Trials* 3: 99-114.

Garfein R. S., Doherty M. C., Monterroso E. R., Thomas D. L., Nelson K. E., Vlahov D. 1998. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 18 Suppl 1: S11-19.

Garson J. A., Tedder R. S., Briggs M., Tuke P., Glazebrook J. A., Trute A., Parker D., Barbara J. A., Contreras M., Aloysius S. 1990. Detection of hepatitis C viral sequences in blood donations by "nested" polymerase chain reaction and prediction of infectivity. *Lancet* 335: 1419-1422.

Gervais A., Bacq Y., Bernuau J., Martinot M., Auperin A., Boyer N., Kilani A., Erlinger S., Valla D., Marcellin P. 2000. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 32: 293-299.

Gibb D. M., Goodall R. L., Dunn D. T., Healy M., Neave P., Cafferkey M., Butler K. 2000. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 356: 904-907.

Giesecke J. 1994. *Modern infectious disease epidemiology*. Edward Arnold, London, 256 pp.

Giles M., Hellard M., Sasadeusz J. 2003. Hepatitis C and pregnancy: an update. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 43: 290-293.

Goldberg D., McIntyre P. G., Smith R., Appleyard K., Dunlop J., Taylor A., Hutchinson S. 2001. Hepatitis C virus among high and low risk pregnant women in Dundee: unlinked anonymous testing. *Bjog* 108: 365-370.

Gonzales S., Tala I. A. 2003. Hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals: an emerging comorbidity with significant implications. *Semin Liver Dis* 23: 149-166.

Graham N. M. H. 2001. Review of the Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immune Deficiency Syndrome. In KE Nelson, CM Williams, NMH Graham, *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. Aspen Publishers, Inc, Gaithersburg, Maryland. p. 521-565.

Granovsky M. O., Minkoff H. L., Tess B. H., Waters D., Hatzakis A., Devoid D. E., Landesman S. H., Rubinstein A., Di Bisceglie A. M., Goedert J. J. 1998. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 102: 355-359.

Grant W., Jhaveri R., McHutchison J., Schulman K., Kauf T. 2005. Trends in Health Care Resource Use for Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Hepatology* 42: 1406-1413.

Greub G., Ledergerber B., Battegay M., Grob P., Perrin L., Furrer H., Burgisser P., Erb P., Boggian K., Piffaretti J. C., Hirschel B., Janin P., Francioli P., Flepp M., Telenti A. 2000. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 356: 1800-1805.

Guimarães M. L., Bastos F. I., Telles P. R., Galvao-Castro B., Diaz R. S., Bongertz V., Morgado M. G. 2001. Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. *J Clin Virol* 21: 143-151.

Guimarães M. L., Moreira A. S., Morgado M. G. 2002. Polymorphism of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Brazil: genetic characterization of the nef gene and implications for vaccine design. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 523-526.

Hadziyannis S. J., Koskinas J. S. 2004. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. *Hepatol Res* 29: 129-135.

Hagan H., Des Jarlais D. C. 2000. HIV and HCV infection among injecting drug users. *Mt Sinai J Med* 67: 423-428.

Halfon P., Riflet H., Renou C., Quentin Y., Cacoub P. 2001. Molecular evidence of male-to-female sexual transmission of hepatitis C virus after vaginal and anal intercourse. *J Clin Microbiol* 39: 1204-1206.

Hangan H., Thiede H., Weiss N. 2001. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health* 91: 42-46.

Hanson I. C., Antonelli T. A., Sperling R. S., Oleske J. M., Cooper E., Culnane M., Fowler M. G., Kalish L. A., Lee S. S., McSherry G., Mofenson L., Shapiro D. E. 1999. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 20: 463-467.

Hauri A., Armstrong G., Hutin Y. 2000. The global burden of disease attributable to contaminated and temporal trends. *Semin Liver Dis* 20: 1-16.

Hershow R. C., O'Driscoll P. T., Handelsman E., Pitt J., Hillyer G., Serchuck L., Lu M., Chen K. T., Yawetz S., Pacheco S., Davenny K., Adeniyi-Jones S., Thomas D. L. 2005. Hepatitis C virus coinfection and HIV load, CD4+ cell percentage, and clinical progression to AIDS or death among HIV-infected women: Women and Infants Transmission Study. *Clin Infect Dis* 40: 859-867.

Hershow R. C., Riester K. A., Lew J., Quinn T. C., Mofenson L. M., Davenny K., Landesman S., Cotton D., Hanson I. C., Hillyer G. V., Tang H. B., Thomas D. L. 1997. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 176: 414-420.

Hezode C., Roudot-Thoraval F., Zafrani E. S., Dhumeaux D., Pawlotsky J. M. 2004. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat* 11: 455-458.

Hitti J., Frenkel L. M., Stek A. M., Nachman S. A., Baker D., Gonzalez-Garcia A., Provisor A., Thorpe E. M., Paul M. E., Foca M., Gandia J., Huang S., Wei L. J., Stevens L. M., Watts D. H., McNamara J. 2004. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 36: 772-776.

Hogg R. S., Heath K. V., Yip B., Craib K. J., O'Shaughnessy M. V., Schechter M. T., Montaner J. S. 1998. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *Jama* 279: 450-454.

Houston S., Archibald C. P., Strike C., Sutherland D. 1998. Factors associated with HIV testing among Canadians: results of a population-based survey. *Int J STD AIDS* 9: 341-346.

Hu D. J., Dondero T. J., Rayfield M. A., George J. R., Schochetman G., Jaffe H. W., Luo C. C., Kalish M. L., Weniger B. G., Pau C. P., Schable C. A., Curran J. W. 1996. The emerging genetic diversity of HIV. The importance of global surveillance for diagnostics, research, and prevention. *Jama* 275: 210-216.

Huemer H. P., Prodinger W. M., Larcher C., Most L., Dierich M. P. 1990. Correlation of hepatitis C virus antibodies with HIV-1 seropositivity in intravenous drug addicts. *Infection* 18: 122-123.

Institute of Medicine 1999. *Reducing the Odds: Preventing Perinatal Transmission of HIV in the United States*. National Academy Press, Washington, D. C.

International Perinatal HIV Group 1999. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a metaanalysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 340: 977-987.

Inui A., Fujisawa T., Sogo T., Komatsu H., Isozaki A., Sekine I. 2002. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 617-619.

Ioannidis J. P., Abrams E. J., Ammann A., Bulterys M., Goedert J. J., Gray L., Korber B. T., Mayaux M. J., Mofenson L. M., Newell M. L., Shapiro D. E., Teglas J. P., Wilfert C. M. 2001. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 183: 539-545.

Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children 2002. Determinants of mother-to-infant human immunodeficiency virus 1 transmission before and after the introduction of zidovudine prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156: 915-921.

Jackson J. B., Musoke P., Fleming T., Guay L. A., Bagenda D., Allen M., Nakabiito C., Sherman J., Bakaki P., Owor M., Ducar C., Deseyve M., Mwatha A., Emel L., Duefield C., Mirochnick M., Fowler M. G., Mofenson L., Miotti P., Gigliotti M., Bray D., Mmiro F. 2003. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 362: 859-868.

Jacobson K. R., Murray K., Zellos A., Schwarz K. B. 2002. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34: 52-58.

Jara P., Resti M., Hierro L., Giacchino R., Barbera C., Zancan L., Crivellaro C., Sokal E., Azzari C., Guido M., Bortolotti F. 2003. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 36: 275-280.

John G. C., Richardson B. A., Nduati R. W., Mbori-Ngacha D., Kreiss J. K. 2001. Timing of breast milk HIV-1 transmission: a meta-analysis. *East Afr Med J* 78: 75-79.

Karon J. M., Rosenberg P. S., McQuillan G., Khare M., Gwinn M., Petersen L. R. 1996. Prevalence of HIV infection in the United States, 1984 to 1992. *Jama* 276: 126-131.

Keeffe E. B., Iwarson S., McMahon B. J., Lindsay K. L., Koff R. S., Manns M., Baumgarten R., Wiese M., Fourneau M., Safary A., Clemens R., Krause D. S. 1998. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 27: 881-886.

Keiserman D. R., Both C. T., Mattos A. A., Remiao J., Alexandre C. O., Sherman K. E. 2003. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Am J Gastroenterol* 98: 878-883.

Ketzinel-Gilad M., Colodner S. L., Hadary R., Granot E., Shouval D., Galun E. 2000. Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19: 267-274.



Kijak G. H., McCutchan F. E. 2005. HIV diversity, molecular epidemiology, and the role of recombination. *Curr Infect Dis Rep* 7: 480-488.

Klein M. B., Lalonde R. G., Suissa S. 2003. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33: 365-372.

Knudsen R. C., Slazyk W. E., Richmond J. Y., Hannon W. H. 1995. Guidelines for the Shipment of Dried Blood Spot Specimens. Centers for Disease Control and Prevention, Office of Health and Safety, Biosafety Branch. Disponível em: <http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/driblood.htm>. Acessado em: 10 Abr 2006.

Kochanek K. D., Smith B. L. 2004. Deaths: preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 52: 1-47.

Kumar R. M., Shahul S. 1998. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 29: 191-197.

Kuo G., Choo Q. L., Alter H. J., Gitnick G. L., Redeker A. G., Purcell R. H., Miyamura T., Dienstag J. L., Alter M. J., Stevens C. E., et al. 1989. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364.

Lackner H., Moser A., Deutsch J., Kessler H. H., Benesch M., Kerbl R., Schwinger W., Dornbusch H. J., Preisegger K. H., Urban C. 2000. Interferon-alpha and ribavirin in treating children and young adults with chronic hepatitis C after malignancy. *Pediatrics* 106: E53.

Lallemant M., Jourdain G., Le Coeur S., Kim S., Koetsawang S., Comeau A. M., Phoolcharoen W., Essex M., McIntosh K., Vithayasai V. 2000. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 343: 982-991.

Lallemant M., Jourdain G., Le Coeur S., Mary J. Y., Ngo-Giang-Huong N., Koetsawang S., Kanshana S., McIntosh K., Thaineua V. 2004. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 351: 217-228.

Landesman S. H., Kalish L. A., Burns D. N., Minkoff H., Fox H. E., Zorrilla C., Garcia P., Fowler M. G., Mofenson L., Tuomala R. 1996. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 334: 1617-1623.

Laurent C., Henzel D., Mulanga-Kabeya C., Maertens G., Larouze B., Delaporte E. 2001. Seroepidemiological survey of hepatitis C virus among commercial sex workers and pregnant women in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Int J Epidemiol* 30: 872-877.

Lee L. M., Fleming P. L. 2001. Trends in human immunodeficiency virus diagnoses among women in the United States, 1994-1998. *J Am Med Womens Assoc* 56: 94-99.

Lee L. M., Karon J. M., Selik R., Neal J. J., Fleming P. L. 2001. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. *Jama* 285: 1308-1315.

Lemeshow S., Hosmer Jr. D. W., Klar J., Lwanga S. 1990. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 239 pp.

Leroy V., Newell M. L., Dabis F., Peckham C., Van de Perre P., Bulterys M., Kind C., Simonds R. J., Wiktor S., Msellati P. 1998. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *Lancet* 352: 597-600.

Lester P., Partridge J. C., Chesney M. A., Cooke M. 1995. The consequences of a positive prenatal HIV antibody test for women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 10: 341-349.

Lewis-Ximenez L. L., Gaspar A. M., D'Oro A. C., Mercadante L. A., Ginuino C. F., Yoshida C. F. 2002. Viral hepatitis markers in antepartum and postpartum women in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 203-204.

Li Y., McDonald A., Dore G., Kaldor J. 2000. Improving survival following AIDS in Australia. *AIDS* 14: 2349-2354.

Liaw Y. F. 2002. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 37 Suppl 13: 65-68.

Lima M., Pedro R., Rocha M. 2000. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection among pregnant Brazilian women. *Gynecology and Obstetrics* 70: 319-326.

Lin H. H., Kao J. H., Hsu H. Y., Ni Y. H., Chang M. H., Huang S. C., Hwang L. H., Chen P. J., Chen D. S. 1995. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 126: 589-591.

Lincoln D., Petoumenos K., Dore G. J. 2003. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 4: 241-249.

Lindegren M. L., Byers R. H., Jr., Thomas P., Davis S. F., Caldwell B., Rogers M., Gwinn M., Ward J. W., Fleming P. L. 1999. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *Jama* 282: 531-538.

Los Alamos Database and Analysis Staff 2006. HIV Sequence Compendium 2005. Disponível em: <http://hiv.lanl.gov>. Acessado em: 01 Ago 2006.

Mandelbrot L., Mayaux M. J., Bongain A., Berrebi A., Moudoub-Jeanpetit Y., Benifla J. L., Ciraru-Vigneron N., Le Chenadec J., Blanche S., Delfraissy J. F. 1996. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 175: 661-667.

Mandelbrot L., Landreau-Mascaro A., Rekacewicz C., Berrebi A., Benifla J. L., Burgard M., Lachassine E., Barret B., Chaix M. L., Bongain A., Ciraru-Vigneron N., Crenn-Hebert C., Delfraissy J. F., Rouzioux C., Mayaux M. J., Blanche S. 2001. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 285: 2083-2093.

Marincovich B., Castilla J., del Romero J., Garcia S., Hernando V., Raposo M., Rodriguez C. 2003. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 79: 160-162.

Marins J. R., Jamal L. F., Chen S. Y., Barros M. B., Hudes E. S., Barbosa A. A., Chequer P., Teixeira P. R., Hearst N. 2003. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *Aids* 17: 1675-1682.

Marins J. R., Barros M. B., Machado H., Chen S., Jamal L. F., Hearst N. 2005. Characteristics and survival of AIDS patients with hepatitis C: the Brazilian National Cohort of 1995-1996. *Aids* 19 Suppl 4: S27-30.

Martelli C. M. T., Andrade A. L. S. S. 1997a. Epidemia de AIDS na região Centro-Oeste. In *A epidemia de AIDS no Brasil: situação e tendências*. Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de DST/AIDS, Brasília. p. 311.

Martelli C. M. T., Andrade A. L. S. S. 1997b. Estudos de prevalência. In ALSS Andrade, F Zicker, *Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis*. Organização Pan-Americana da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, Brasília. p. 182.

Martín-Carbonero L., Benhamou Y., Puoti M. 2004. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 38: 128-133.

Martins R. M., Vanderborght B. O., Rouzere C. D., Santana C. L., Santos C. O., Mori D. N., Ferreira R. G., Yoshida C. F. 1994. Anti-HCV related to HCV PCR and risk factors analysis in a blood donor population of central Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 36: 501-506.

Martins R. M., Vanderborght B. O., Rouzere C., Cardoso D. D., Azevedo M. S., Yoshida C. F. 1995. Anti-HCV prevalence and risk factors analysis in pregnant women in central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 90: 11.

Martins R. M., Barbosa A. P., Oliveira J. M., Vanderborght B., Yoshida C. F. 2000. Genotype analysis of hepatitis C virus in Brazilian hemophiliacs and blood donors. *Vox Sang* 78: 255.

Matida L. H., da Silva M. H., Tayra A., Succi R. C., Gianna M. C., Goncalves A., de Carvalho H. B., Hearst N. 2005. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Sao Paulo State, Brazil: an update. *Aids* 19 Suppl 4: S37-41.

Mayaux M. J., Dussaix E., Isopet J., Rekacewicz C., Mandelbrot L., Ciraru-Vigneron N., Allemon M. C., Chambrin V., Katlama C., Delfraissy J. F., Puel J. 1997. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. *J Infect Dis* 175: 172-175.

McCutchan F. E., Salminen M. O., Carr J. K., Burke D. S. 1996. HIV-1 genetic diversity. *Aids* 10 Suppl 3: S13-20.

McCutchan F. E. 2006. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol* 78 Suppl 1: S7-S12.

Mellors J. W., Munoz A., Giorgi J. V., Margolick J. B., Tassoni C. J., Gupta P., Kingsley L. A., Todd J. A., Saah A. J., Detels R., Phair J. P., Rinaldo C. R., Jr. 1997. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 126: 946-954.

Mendes-Correa M. C., Barone A. A., Guastini C. 2001. Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 43: 15-19.

Ministério da Saúde 2002. Guia de vigilância epidemiológica - Hepatites virais. 407-426.

Ministério da Saúde 2004. Recomendações para a Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Programa Nacional de DST/AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acessado em: 06 Fev 2006.

Ministério da Saúde 2005a. Plano Estratégico. Programa Nacional de DST e AIDS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acessado em: 04 Fev 2006.

Ministério da Saúde 2005b. Boletim Epidemiológico AIDS. Casos notificados no SINAN. Ano I, n 1. Casos notificados no SINAN. Disponível em: [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br). Acessado em: 10 Fev 2006.

Ministério da Saúde 2005c. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatitis A, B e C nas capitais do Brasil - Relatório do Trabalho de campo. Região Centro-Oeste. 14 pp.

Minkoff H., Hershov R., Watts D. H., Frederick M., Cheng I., Tuomala R., Pitt J., Zorrilla C. D., Hammill H., Adeniyi-Jones S. K., Thompson B. 2003. The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. *Am J Obstet Gynecol* 189: 552-559.

Minola E., Maccabruni A., Pacati I., Martinetti M. 2001. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 33: 1341-1342.

Miotti P. G., Dallabetta G., Ndovi E., Liomba G., Saah A. J., Chipangwi J. 1990. HIV-1 and pregnant women: associated factors, prevalence, estimate of incidence and role in fetal wastage in central Africa. *Aids* 4: 733-736.

MMWR 1998. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *Centers for Disease Control and Prevention* 47: 1-39.

MMWR 2001. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection Among Clients of HIV Counseling and Testing Sites - Connecticut, 1999. *MMWR* 50: 577-581.

MMWR 2002. Update: AIDS - United States 2000. *MMWR* 51: 592-595.

Mofenson L. M. 2003. Advances in the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Semin Pediatr Infect Dis* 14: 295-308.

Mok J., Pembrey L., Tovo P., Newell M., The European Paediatric HCV Network Collaborators 2005. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* F156-F160.

Montano S. M., Sanchez J. L., Laguna-Torres A., Cuchi P., Avila M. M., Weissenbacher M., Serra M., Vinales J., Russi J. C., Aguayo N., Galeano A. H., Gianella A., Andrade R., Arredondo A., Ramirez E., Acosta M. E., Alava A., Montoya O., Guevara A., Manrique H., Lama J. R., de la Hoz F., Sanchez G. I., Ayala C., Pacheco M. E., Carrion G., Chauca G., Perez J. J., Negrete M., Russell K. L., Bautista C. T., Olson J. G., Watts D. M., Birx D. L., Carr J. K. 2005. Prevalences, genotypes, and risk factors for HIV transmission in South America. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40: 57-64.

Moodley D., Moodley J., Coovadia H., Gray G., McIntyre J., Hofmyer J., Nikodem C., Hall D., Gigliotti M., Robinson P., Boshoff L., Sullivan J. L. 2003. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 187: 725-735.

Morgado M. G., Guimaraes M. L., Galvao-Castro B. 2002. HIV-1 polymorphism: a challenge for vaccine development - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 143-150.

Murphy E. L., Bryzman S. M., Glynn S. A., Ameti D. I., Thomson R. A., Williams A. E., Nass C. C., Ownby H. E., Schreiber G. B., Kong F., Neal K. R., Nemo G. J. 2000. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology* 31: 756-762.

Nalpas B., Martin S., Fontaine H., Fabbro-Peray P., Brechot C., Pol S. 2001. Impact of medical recommendations on alcohol consumption in HCV positive patients. *J Hepatol* 35: 312-313.

National Institutes of Health 2002. Consensus Development Conference Statement Management of Hepatitis C. *Hepatology* 36: S3-20.

Nduati R., John G., Mbori-Ngacha D., Richardson B., Overbaugh J., Mwatha A., Ndinya-Achola J., Bwayo J., Onyango F. E., Hughes J., Kreiss J. 2000. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *Jama* 283: 1167-1174.

Neff G. W., Bonham A., Tzakis A. G., Ragni M., Jayaweera D., Schiff E. R., Shakil O., Fung J. J. 2003. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 9: 239-247.

Nelson K. E., Thomas D. L. 2001. Viral Hepatitis. In KE Nelson, CM Williams, NMH Graham, *Infectious Disease Epidemiology. Theory and Practice*. Aspen Publishers, Inc, Gaithersburg, Maryland. p. 567-609.

Nelson M., Matthews G., Brook M. G., Main J. 2005. British HIV Association guidelines on HIV and chronic hepatitis: coinfection with HIV and hepatitis C virus infection (2005). *HIV Med* 6 Suppl 2: 96-106.

Newell M. L., Dunn D. T., Peckham C. S., Semprini A. E., Pardi G. 1996. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. *Aids* 10: 1675-1681.

Newell M. L. 1998. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *Aids* 12: 831-837.

Newell M. L. 2001. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bull World Health Organ* 79: 1138-1144.



Nunez M., Soriano V. 2005. Hepatitis C virus (HCV) genotypes and disease progression in HIV/HCV-coinfected patients. *J Infect Dis* 191: 1-3.

Okamoto H., Okada S., Sugiyama Y., Tanaka T., Sugai Y., Akahane Y., Machida A., Mishiro S., Yoshizawa H., Miyakawa Y., et al. 1990. Detection of hepatitis C virus RNA by a two-stage polymerase chain reaction with two pairs of primers deduced from the 5'-noncoding region. *Jpn J Exp Med* 60: 215-222.

Okamoto M., Nagata I., Murakami J., Kaji S., Iitsuka T., Hoshika T., Matsuda R., Tazawa Y., Shiraki K., Hino S. 2000. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 182: 1511-1514.

O'Shea S., Newell M. L., Dunn D. T., Garcia-Rodriguez M. C., Bates I., Mullen J., Rostron T., Corbett K., Aiyer S., Butler K., Smith R., Banatvala J. E. 1998. Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *J Med Virol* 54: 113-117.

Ou C. Y., Takebe Y., Weniger B. G., Luo C. C., Kalish M. L., Auwanit W., Yamazaki S., Gayle H. D., Young N. L., Schochetman G. 1993. Independent introduction of two major HIV-1 genotypes into distinct high-risk populations in Thailand. *Lancet* 341: 1171-1174.

Paltanin L. F., Reiche E. M. 2002. Seroprevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among blood donors, Brazil. *Rev Saude Publica* 36: 393-399.

Palumbo P., Holland B., Dobbs T., Pau C. P., Luo C. C., Abrams E. J., Nesheim S., Vink P., Respass R., Bulterys M. 2001. Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1-infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. *J Infect Dis* 184: 1120-1126.

Pappaioanou M., Kashamuka M., Behets F., Mbala S., Biyela K., Davachi F., George J. R., Green T. A., Dondero T. J., Heyward W. L., et al. 1993. Accurate detection of maternal antibodies to HIV in newborn whole blood dried on filter paper. *Aids* 7: 483-488.

Parker S. P., Khan H. I., Cubitt W. D. 1999. Detection of antibodies to hepatitis C virus in dried blood spot samples from mothers and their offspring in Lahore, Pakistan. *J Clin Microbiol* 37: 2061-2063.

Parry J. V., Mortimer P. P., Nicoll A. G. 1992. Performance assessment of neonatal dried blood spot testing for HIV antibody. *Commun Dis Rep CDR Rev* 2: R128-130.

Pasquier C., Bujan L., Daudin M., Righi L., Berges L., Thauvin L., Berrebi A., Massip P., Puel J., Izopet J. 2003. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. *J Med Virol* 69: 344-349.

Paternoster D. M., Santarossa C., Grella P., Palu G., Baldo V., Boccagni P., Floreani A. 2001. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. *Am J Gastroenterol* 96: 2751-2754.

Pawlotsky J. 2004. Clinical virology of hepatitis C. *APMAHV - In: Marcellin P, editor. Management of patients with viral hepatitis.* 21-34.

Pawlotsky J. M. 2002. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 36: S65-73.

Pawlotsky J. M. 2003. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 7: 45-66.

Peixoto M. F., Mattos A. A., Remiao J. O., Alexandre C. O., Lemos S. K., Azevedo A. M. 2004. Vertical transmission of hepatitis C virus in a hospital in southern Brazil. *Arq Gastroenterol* 41: 84-87.

Pembrey L., Tovo P., Newell M., The European Paediatric HCV Network Collaborators 2001. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Br J Obstet Gynaecol* 108: 371-377.

Pembrey L., Newell M. L., Peckham C. 2003a. Is there a case for hepatitis C infection screening in the antenatal period? *J Med Screen* 10: 161-168.

Pembrey L., Newell M., Tovo P., The European Paediatric HCV Network Collaborators 2005a. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *Journal of Hepatology* 43: 515-525.

Pembrey L., Tovo P., Newell M., The European Paediatric HCV Network Collaborators 2005b. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005: 45-51.

Pereira G. A., Stefani M. M., Martelli C. M., Turchi M. D., Siqueira E. M., Carneiro M. A., Martins R. M. 2006. Human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus co-infection and viral subtypes at an HIV testing center in Brazil. *J Med Virol* 78: 719-723.

Perz J., Farrington L., Pecoraro C., Hutin Y., Armstrong G. 2004. Estimated global prevalence of hepatitis C virus infection [abstract 957]. In: Abstracts of the Infectious Diseases Society of America 42nd annual meeting, Boston, September 2004.

Petra Study Team 2002. Efficacy of three shortcourse regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 359: 1178-1186.

Pham P., Barditch-Crovo P. 2005. Pharmacologic considerations in HIV infected pregnant patients. In: Anderson J, editor. A guide to the clinical care of women with HIV. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2005.

Phillips A. 2004. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *Aids* 18: 51-58.

Poiraud S., Cohen J., Amiot X., Berkane N., Flahault A., Dussaix E. 2001. *Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: a case-control study of risk factors. The American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week. Atlanta, Georgia.*

Poirier M. C., Divi R. L., Al-Harhi L., Olivero O. A., Nguyen V., Walker B., Landay A. L., Walker V. E., Charurat M., Blattner W. A. 2003. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33: 175-183.

Polywka S., Schroter M., Feucht H. H., Zollner B., Laufs R. 1999. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis* 29: 1327-1329.

Poynard T., Yuen M. F., Ratziu V., Lai C. L. 2003. Viral hepatitis C. *Lancet* 362: 2095-2100.

Puoti M., Spinetti A., Ghezzi A., Donato F., Zaltron S., Putzolu V., Quiros-Roldan E., Zanini B., Casari S., Carosi G. 2000. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 24: 211-217.

Puoti M., Bruno R., Castelli F. 2002. Comment on 'Liver biopsy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: pros and cons. *HIV Clin Trials* 3: 419-420.

Read J. S. 2003. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics* 112: 1196-1205.

Resti M., Azzari C., Mannelli F., Moriondo M., Novembre E., de Martino M., Vierucci A. 1998. 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. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *Bmj* 317: 437-441.

Resti M., Azzari C., Galli L., Zuin G., Giacchino R., Bortolotti F., Marcellini M., Moriondo M., de Martino M., Vierucci A. 2002. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 185: 567-572.

Resti M., Jara P., Hierro L., Azzari C., Giacchino R., Zuin G., Zancan L., Pedditzi S., Bortolotti F. 2003. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 70: 373-377.

Reveal™ Rapid HIV-1 Antibody Test (package insert; #FDAINS0065). Halifax, Nova Scotia, Canada: MedMira Laboratories, Inc.; rev. 0/1.

Roberts E. A., Yeung L. 2002. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 36: S106-113.

Roca B., Suarez I., Gonzalez J., Garrido M., de la Fuente B., Teira R., Geijo P., Cosin J., Perez-Cortes S., Galindo M. J., Lozano F., Domingo P., Viciano P., Ribera E., Vergara A., Sanchez T. 2003. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 47: 117-124.

Rockstroh J. K., Mocroft A., Soriano V., Tural C., Losso M. H., Horban A., Kirk O., Phillips A., Ledergerber B., Lundgren J. 2005. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 192: 992-1002.

Rossini M. A. A., Diaz R. S., Caseiro M., Turcato G., Accetturi C. A., Sabino E. C. 2001. HIV-1 subtypes among intravenous drug users from two neighboring cities in São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 34: 45-47.

Ruiz-Extremera A., Salmeron J., Torres C., De Rueda P. M., Gimenez F., Robles C., Miranda M. T. 2000. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission. *Pediatr Infect Dis J* 19: 511-516.

Samson L., King S. 1998. Evidence-based guidelines for universal counselling and offering of HIV testing in pregnancy in Canada. *Cmaj* 158: 1449-1457.

Schmaltz L. E. P. R. 2004. *Perfil de risco para aquisição da infecção pelo HIV em mulheres na fase reprodutiva: Hospital Materno Infantil, Goiânia - Goiás*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia. 78 pp.

Secretaria de Vigilância em Saúde 2006. Número de nascidos vivos por UF de residência no período de 1996 a 2003. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sinasc/dados/nov/docs/Nascidos%20Vivos%20%20Brasil%201996%20-%202003.pdf>. Acessado em: 30 Jun 2006.

Seeff L. B. 2002. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 36: S35-46.

Serra M. A., Rodriguez F., del Olmo J. A., Escudero A., Rodrigo J. M. 2003. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Hepat* 10: 183-188.

Shapiro D. E., Sperling R. S., Mandelbrot L., Britto P., Cunningham B. E. 1999. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 94: 897-908.

Sheon A. R., Fox H. E., Alexander G., Buck A., Higgins A., McDermott S. M., Moroso G., Moye J., Pacheco-Acosta E. 1994. Misdiagnosed HIV infection in pregnant women: implications for clinical care. *Public Health Rep* 109: 694-699.

Shepard C. W., Finelli L., Alter M. J. 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 5: 558-567.

Sherman K. E., Rouster S. D., Chung R. T., Rajicic N. 2002. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 34: 831-837.

Sibailly T. S., Ekpini E., Boni-Quattara E., Nkengasong J., Maurice C., Kouassi M. K., Roels T. H., Greenberg A. E., Wiktor S. V. 2000. Clinical course of HIV infection and

surveillance for zidovudine resistance among HIV-infected women receiving short-course zidovudine therapy in Abidjan, Côte d'Ivoire. *The XIII International of AIDS Conference*.

Silva L., Parana R., Mota E., Cotrim H. P., Boennec-McCurtey M. L., Vitvitinsky L., Padua A., Trepo C., Lyra L. 1995. Prevalence of hepatitis C virus in urban and rural populations of northeast Brazil-pilot study. *Arq Gastroenterol* 32: 168-171.

Simmonds P., Alberti A., Alter H. J., Bonino F., Bradley D. W., Brechot C., Brouwer J. T., Chan S. W., Chayama K., Chen D. S., et al. 1994. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 19: 1321-1324.

Simmonds P. 1995. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 21: 570-583.

Simonds R. J., Steketee R., Nesheim S., Matheson P., Palumbo P., Alger L., Abrams E. J., Orloff S., Lindsay M., Bardeguez A. D., Vink P., Byers R., Rogers M. 1998. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. *Aids* 12: 301-308.

SINAN 2004. Distribuição de Casos Notificados de AIDS em Adultos e Crianças por Ano Epidemiológico, entre 1984 e 2004. SINAN/SABS/SAS/GO. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/go.def>. Acessado em: 03 Abr 2006.

Siqueira E. M. P. 2000. *Perfil de Risco e a Avaliação do Teste Rápido para o Vírus da Imunodeficiência Humana em Voluntários do Centro de Testagem e Aconselhamento na Cidade de Goiânia - Goiás*. Dissertação de Mestrado. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás: Goiânia.

Soriano V., Garcia-Samaniego J. 2002. Liver biopsy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: pros and cons. *HIV Clin Trials* 3: 351-353.

Soriano V., Puoti M., Sulkowski M., Mauss S., Cacoub P., Cargnel A., Dieterich D., Hatzakis A., Rockstroh J. 2004. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *Aids* 18: 1-12.

Souza Jr. R. B., Szwarcwald C. L., Barbosa Jr. A., Carvalho M. F., Castilho E. A. 2004. Infecção pelo HIV durante a gestação: Estudo-Sentinela Parturientes. *Revista Saúde Pública* 2004 38: 764-772.

Spencer J. D., Latt N., Beeby P. J., Collins E., Saunders J. B., McCaughan G. W., Cossart Y. E. 1997. 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.

Stefani M. M., Pereira G. A., Martelli C. M., Shindo N., Galvao-Castro B. 2000. Evidence of HIV-1 genetic diversity among pregnant women with AIDS or infected with HIV-1 in Central Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 23: 205-207.

Steininger C., Kundi M., Jatzko G., Kiss H., Lischka A., Holzmann H. 2003. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 187: 345-351.

Strader D. B., Wright T., Thomas D. L., Seeff L. B. 2004. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39: 1147-1171.

Sulkowski M. S., Thomas D. L., Chaisson R. E., Moore R. D. 2000a. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *Jama* 283: 74-80.

Sulkowski M. S., Mast E. E., Seeff L. B., Thomas D. L. 2000b. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 30 Suppl 1: S77-84.

Sulkowski M. S., Thomas D. L., Mehta S. H., Chaisson R. E., Moore R. D. 2002. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 35: 182-189.

Sulkowski M. S., Thomas D. L. 2003. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med* 138: 197-207.



Szwarcwald C. L., Castilho E. A. 2000. Estimativa do número de pessoas de 15 a 49 anos infectadas pelo HIV, Brasil, 1998. *Cad Saude Publica* 16: 135-141.

Szwarcwald C. L., Barbosa Jr. A., Fonseca M. G. P. 2001. Estimativa do número de crianças (0-14 anos) infectadas pelo HIV, Brasil, 2000. *Boletim Epidemiológico AIDS 2001 - Ministério da Saúde, Julho a setembro de 2001*.

Taha T. E., Kumwenda N. I., Gibbons A., Broadhead R. L., Fiscus S., Lema V., Liomba G., Nkhoma C., Miotti P. G., Hoover D. R. 2003. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet* 362: 1171-1177.

Taha T. E., Kumwenda N. I., Hoover D. R., Fiscus S. A., Kafulafula G., Nkhoma C., Nour S., Chen S., Liomba G., Miotti P. G., Broadhead R. L. 2004. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *Jama* 292: 202-209.

Tajiri H., Miyoshi Y., Funada S., Etani Y., Abe J., Onodera T., Goto M., Funato M., Ida S., Noda C., Nakayama M., Okada S. 2001. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 20: 10-14.

Tedaldi E. M., Baker R. K., Moorman A. C., Alzola C. F., Furhrer J., McCabe R. E., Wood K. C., Holmberg S. D. 2003. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 36: 363-367.

Terrault N. A. 2002. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 36: S99-105.

Tess B. H., Rodrigues L. C., Newell M. L., Dunn D. T., Lago T. D. 1998. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *Aids* 12: 513-520.

Thomas D. L., Astemborski J., Rai R. M., Anania F. A., Schaeffer M., Galai N., Nolt K., Nelson K. E., Strathdee S. A., Johnson L., Laeyendecker O., Boitnott J., Wilson L. E., Vlahov D. 2000. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *Jama* 284: 450-456.

Thomas D. L., Villano S. A., Riestler K. A., Hershow R., Mofenson L. M., Landesman S. H., Hollinger F. B., Davenny K., Riley L., Diaz C., Tang H. B., Quinn T. C. 1998. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 177: 1480-1488.

Thomas D., Zenilman J., After H. 1994. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore - an analysis of 309 sexual partnerships. *J Infect Dis* 169: 990-995.

Thorpe L. E., Ouellet L. J., Levy J. R., Williams I. T., Monterroso E. R. 2000. Hepatitis C virus infection: prevalence, risk factors, and prevention opportunities among young injection drug users in Chicago, 1997-1999. *J Infect Dis* 182: 1588-1594.

Toledo Jr. A. C., Januario J. N., Rezende R. M., Siqueira A. L., Mello B. F., Fialho E. L., Ribeiro R. A., Silva H. L., Pires E. C., Simoes T. C., Greco D. B. 2005. Dried blood spots as a practical and inexpensive source for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus surveillance. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 365-370.

Torriani F. J., Rodriguez-Torres M., Rockstroh J. K., Lissen E., Gonzalez-Garcia J., Lazzarin A., Carosi G., Sasadeusz J., Katlama C., Montaner J., Sette H., Jr., Passe S., De Pamphilis J., Duff F., Schrenk U. M., Dieterich D. T. 2004. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 351: 438-450.

Tovanabutra S., Watanaveeradej V., Viputtikul K., De Souza M., Razak M. H., Suriyanon V., Jittiwutikarn J., Sriplienchan S., Nitayaphan S., Benenson M. W., Sirisopana N., Renzullo P. O., Brown A. E., Robb M. L., Beyrer C., Celentano D. D., McNeil J. G., Birx D. L., Carr J. K., McCutchan F. E. 2003. A new circulating recombinant form,

CRF15\_01B, reinforces the linkage between IDU and heterosexual epidemics in Thailand. *AIDS Res Hum Retroviruses* 19: 561-567.

Tovo P., Pembrey L., Newell M., The European Paediatric HCV Network Collaborators 2005. A significant sex-but not elective caesarean section-effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 192: 1872-1879.

Tovo P.-A., Palomba E., Ferraris G., Principi N., Ruga E., Dallacasa P. 1997. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 25: 1121-1124.

Turchi M. D., Diaz R. S., Martelli C. M., Sabino E. C., Da Silva W. P., Filho O. F., Laranjeira R. R., Busch M. P., Castelo A. 2002. Genetic diversity and HIV-1 incidence estimation among cocaine users in Sao Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 30: 527-532.

Turchi M. D., Moraes R. R. 2003. Aids no Município de Goiânia: Situação e Tendências. [Relatório apresentado à Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia]. Goiânia.

Turner B. J., Hauck W. W., Fanning T. R., Markson L. E. 1997. Cigarette smoking and maternal-child HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 14: 327-337.

U.S. Department of Health and Human Services 2004. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Disponível em: [http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/PER\\_022405.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/PER_022405.pdf). Acessado em: 18 Jan 2006.

U.S. Preventive Services Task Force 2004. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. *Ann Intern Med* 140: 462-464.

UNAIDS/WHO 2003. AIDS epidemic update: December 2003. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, WHO. Disponível em:

[http://www.unaids.org/wad/2003/Epiupdate2003\\_sp/Epi03\\_01\\_sp.htm](http://www.unaids.org/wad/2003/Epiupdate2003_sp/Epi03_01_sp.htm). Acessado em: 05 Jan 2006.

UNAIDS/WHO 2005. AIDS epidemic update: December 2005. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, WHO. Disponível em: [http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005\\_pdf\\_en/epi-update2005\\_en.pdf](http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_en/epi-update2005_en.pdf). Acessado em: 10 Fev 2006.

Uni-Gold<sup>TM</sup> Recombigen® HIV (package insert; #045-138). Bray, Ireland: Trinity Biotech Plc.; rev. 03/04.

USAID, UNAIDS, WHO, CDC, UNICEF, World Bank and the POLICY Project 2004. Coverage of selected services for HIV/AIDS prevention, care and support in low and middle income countries in 2003. Disponível em: <http://www.policyproject.com/abstract.cfm?ID=1953>. Acessado em: 07 Abr 2006.

Vento S., Garofano T., Renzini C., Cainelli F., Casali F., Ghironzi G., Ferraro T., Concia E. 1998. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 338: 286-290.

Ward C., Tudor-Williams G., Cotzias T., Hargreaves S., Regan L., Foster G. R. 2000. Prevalence of hepatitis C among pregnant women attending an inner London obstetric department: uptake and acceptability of named antenatal testing. *Gut* 47: 277-280.

Washington State Department of Health 2002. Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment. Disponível em: <http://www.doh.wa.gov/data/guidelines/guidelines.htm>. Acessado em: 08 Ago 2006.

Wasley A., Alter M. J. 2000. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 20: 1-16.

Watts D. H., Lambert J., Stiehm E. R., Harris D. R., Bethel J., Mofenson L., Meyer W. A., 3rd, Mathieson B., Fowler M. G., Nemo G. 2003. Progression of HIV disease among women following delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33: 585-593.

Watts D. H., Balasubramanian R., Maupin R. T., Jr., Delke I., Dorenbaum A., Fiore S., Newell M. L., Delfraissy J. F., Gelber R. D., Mofenson L. M., Culnane M., Cunningham C. K. 2004. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol* 190: 506-516.

WHO 1992. Global Programme on AIDS. *Weekly Epidemiological Record* 67: 145-152.

WHO 2002. The World Health Report. Disponível em: [www.who.int/whr/2002/annex/en](http://www.who.int/whr/2002/annex/en). Acessado em: 02 Abr 2006.

WHO 2004. HIV simple/rapid assays: operational characteristics (phase I) - whole blood specimens. January 2002. Disponível em: [http://www.who.int/bct/Main\\_areas\\_of\\_work/BTS/HIV\\_Diagnostics/Evaluation\\_reports/Rep12Draft220403.pdf](http://www.who.int/bct/Main_areas_of_work/BTS/HIV_Diagnostics/Evaluation_reports/Rep12Draft220403.pdf). Acessado em: 20 Abr 2006.

WHO 2005. Epidemic and Response in China. 2005 Update on the HIV/AIDS. Disponível em: [http://data.unaids.org/Publications/External-Documents/RP\\_2005ChinaEstimation\\_25Jan06\\_en.pdf](http://data.unaids.org/Publications/External-Documents/RP_2005ChinaEstimation_25Jan06_en.pdf). Acessado em: 07 Abr 2006.

WHO 2006. Epidemiological Record 2006. Disponível em: [http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis\\_c/en/index.html](http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_c/en/index.html). Acessado em: 02 Abr 2006.

Wiktor S. Z., Ekpini E., Karon J. M., Nkengasong J., Maurice C., Severin S. T., Roels T. H., Kouassi M. K., Lackritz E. M., Coulibaly I. M., Greenberg A. E. 1999. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 353: 781-785.

Wiley T. E., McCarthy M., Breidi L., Layden T. J. 1998. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 28: 805-809.

Wirth S., Lang T., Gehring S., Gerner P. 2002. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 36: 1280-1284.

Wong J., McQuillan G., McHutchison J. 2000. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality and costs in the United States. *Am J Public Health* 90: 1562-1569.

Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV 1995. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 8: 506-510.

Wortley P. M., Fleming P. L. 1997. AIDS in women in the United States. Recent trends. *Jama* 278: 911-916.

Xiong S. K., Okajima Y., Ishikawa K., Watanabe H., Inaba N. 1998. Vertical transmission of hepatitis C virus: risk factors and infantile prognosis. *J Obstet Gynaecol Res* 24: 57-61.

Yeni P. G., Hammer S. M., Hirsch M. S., Saag M. S., Schechter M., Carpenter C. C., Fischl M. A., Gatell J. M., Gazzard B. G., Jacobsen D. M., Katzenstein D. A., Montaner J. S., Richman D. D., Schooley R. T., Thompson M. A., Vella S., Volberding P. A. 2004. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *Jama* 292: 251-265.

Yeung L. T., King S. M., Roberts E. A. 2001. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 34: 223-229.

Zaba B., Boerma T., White R. 2000. Monitoring the AIDS epidemic using HIV prevalence data among young women attending antenatal clinics: prospects and problems. *Aids* 14: 1633-1645.

Zanetti A. R., Tanzi E., Paccagnini S., Principi N., Pizzocolo G., Caccamo M. L., D'Amico E., Cambie G., Vecchi L. 1995. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 345: 289-291.

Zanetti A. R., Tanzi E., Newell M. L. 1999. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol 31 Suppl 1*: 96-100.

Zarife M. A., Silva L. K., Silva M. B., Lopes G. B., Barreto M. L., Teixeira Mda G., Dourado I., Reis M. G. 2006. Prevalence of hepatitis C virus infection in north-eastern Brazil: a population-based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg 100*: 663-668.

Zeuzem S., Hultcrantz R., Bourliere M., Goeser T., Marcellin P., Sanchez-Tapias J., Sarrazin C., Harvey J., Brass C., Albrecht J. 2004. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol 40*: 993-999.

Zylberberg H., Chaix M. L., Brechot C. 2000. Infection with hepatitis C virus genotype 4 is associated with a poor response to interferon-alpha. *Ann Intern Med 132*: 845-846.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)



[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)