



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

FABIA LOPES

**COINFECÇÃO PELA HEPATITE C EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN

CAMPINAS
2016

FABIA LOPES

**COINFECÇÃO PELA HEPATITE C EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestra em Tocoginecologia, área de Saúde Materna e Perinatal.

Master's dissertation submitted to the Graduate School of Medical Sciences of the Campinas State University to obtain the title Master in Medical Sciences, area of concentration in Maternal and Perinatal Health.

ORIENTADORA: PROF.^a DRA. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA FABIA LOPES, E ORIENTADO PELA
PROF.^a DRA. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ.

CAMPINAS
2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L881c Lopes, Fabia, 1977-
 Coinfecção pela hepatite C em uma coorte de gestantes infectadas pelo
 vírus da imunodeficiência humana / Fabia Lopes. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

 Orientador: Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez.
 Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
 de Ciências Médicas.

 1. Coinfecção. 2. HIV. 3. Hepacivirus. 4. Gestantes. I. Mayer-Milanez,
 Helaine Maria Besteti, 1965-. II. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Coinfection in a cohort of infected pregnant women by human immunodeficiency virus

Palavras-chave em inglês:

Coinfection

HIV

Hepacivirus

Pregnant women

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez [Orientador]

Geraldo Duarte

Giuliane Jesus Lajos

Marcelo Nomura

Ricardo Tedesco

Data de defesa: 31-08-2016

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DE NÍVEL MESTRADO

FABIA LOPES

ORIENTADORA: PROF. DRA. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

MEMBROS:

1. PROF. DRA. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

2. PROF. DR. GERALDO DUARTE

3. PROF. DRA. GIULIANE JESUS LAJOS

4. PROF. DR. MARCELO NOMURA

5. RICARDO TEDESCO

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 31/08/2016

AGRADECIMENTOS

*A Deus,
em primeiro lugar, que me ilumina todos os dias,
me deu a vida e força para superar os obstáculos.*

*A meus queridos pais,
que estão sempre torcendo por mim,
seja aqui na Terra, seja no Céu.*

*A meu amado esposo,
que sempre está a meu lado,
me apoiando nas mais difíceis provações
e acreditando em mim incondicionalmente.*

*Aos mestres,
que me incentivaram e me ajudaram
em um dos momentos mais difíceis de minha vida,
permitindo que continuasse meus estudos ainda que
de uma forma pouco usual.*

*Às queridas colegas,
Marina Polidoro,
Adriane M. Delício,
Isabele Camila Miyoshi
e Fernanda Carvichioli
que colaboraram com este trabalho
com o carinho que somente
pessoas muito especiais podem dispender.*

RESUMO

Objetivo: Avaliar características clínicas, epidemiológicas e TV em gestantes portadoras de coinfeção HIV-HCV, comparando com o grupo HIV positivo sem coinfeção.

Sujeitos e Método: Estudo de coorte retrospectivo de 816 gestações de 804 mulheres infectadas pelo HIV e seus recém-nascidos correspondentes, atendidos no CAISM no período de 2000 a 2015. Foram analisadas as 61 gestantes coinfectadas HIV-HCV *versus* as não-coinfectadas e avaliados efeitos colaterais maternos, intercorrências gestacionais, evolução dos recém-nascidos e transmissão vertical do HIV e do HCV.

Análise dos dados: Inicialmente foi feita uma análise descritiva para as variáveis nos dois grupos: mulheres HIV com Hepatite C e mulheres HIV sem Hepatite C. Para se avaliar a associação entre exposição aos vírus HIV e da hepatite C nos períodos gestacional e neonatal e efeitos maternos e neonatais, foram realizadas o Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Foram estimados os Odds Ratio (OR) bruto com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para cada variável independente. Para a avaliação da diferença entre as médias das variáveis contínuas nos dois grupos utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. O valor de significância adotado foi de 5%. Para a análise estatística dos dados utilizou-se o programa SAS versão 9.4.

Resultados: Foram encontradas 61 gestantes coinfectadas com o VHC (7,59%) dentre as 804 gestantes portadoras do HIV. A média de idade materna foi de 30 anos e a média de tempo de estudo foi correspondente a 9 anos. A principal via de aquisição da coinfeção foi a sexual (86,8%). Condilomatose, pneumonia e tuberculose ativa tiveram uma maior frequência no grupo. Diabetes, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal intrauterino e trabalho de parto prematuro não apresentaram diferenças entre os grupos. As alterações de enzimas hepáticas foram mais pronunciadas no grupo coinfectado ($P < 0,0001$). A terapia antirretroviral mais utilizada foi com inibidores de protease em mais de 60% das gestantes em ambos os grupos. O peso médio ao nascimento dos RN foi superior a 2500g em ambos os grupos e, da mesma forma, a idade gestacional foi maior ou igual a 37 semanas em mais de 70% dos casos. Apgar do 5º minuto inferior a 7 mais frequente no grupo de coinfectadas. A transmissão vertical do HIV foi de 1,8% nas coinfectadas e 2,7% nas sem coinfeção. No grupo de coinfectadas ocorreram dois casos de transmissão vertical do HCV (3,17%).

Conclusão: nessa coorte, a presença da coinfeção HCV-HIV relacionou-se a piores resultados de enzimas hepáticas durante a gestação, aumento na incidência de condilomatose, pneumonia e tuberculose

ativa. Houve grande ocorrência de prematuridade e baixo peso ao nascimento, independente da presença da coinfeção HIV-HCV. Observou-se uma maior ocorrência de Apgar abaixo de 7 no grupo das coinfectadas, assim como de alterações hepáticas neonatais.

Palavras-chave: HIV, Hepatite C, coinfeção, transmissão vertical, gestação.

ABSTRACT

Objective: To evaluate clinical, epidemiological and mother to child transmission in pregnant women with HIV-HCV coinfection compared to the HIV-positive non-coinfected group. **Subjects and Methods:** A retrospective cohort study of 816 pregnancies, in which 804 were HIV-infected women and their corresponding newborns assisted at CAISM from 2000 to 2015. 61 HIV-HCV coinfecting pregnant women were analyzed versus the non-coinfected and were evaluated maternal side effects, pregnancy complications, development of newborns and mother to child transmission of HIV and HCV. **Data analysis:** Initially, a descriptive analysis of the variables in the two groups was carried out: HIV-positive women with Hepatitis C and HIV-positive women without hepatitis C. To evaluate the association between exposure to HIV and hepatitis C in pregnancy and neonatal periods and maternal and newborn effects were performed Chi-square test or Fisher's exact test. The unadjusted odds ratio (OR) were estimated with their respective 95% confidence interval (95% CI) for each independent variable. For the evaluation of the difference between the means of continuous variables in both groups the nonparametric Wilcoxon test was used. The significance was 5%. For the statistical analysis the SAS software version 9.4 was used. **Results:** 61 pregnant women were found coinfecting with HCV (7.59%) among the 804 pregnant women infected with HIV. The mean maternal age was 30 years and the mean education time was 9 years. The main route of acquisition of coinfection was sexual intercourse (86.8%). Condylomatosis, pneumonia and active TB had a higher frequency in the group. Diabetes, hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery did not differ between groups. The liver enzyme abnormalities were more pronounced in coinfecting group ($P < 0.0001$). The most commonly used antiretroviral therapy was protease inhibitors over 60% of the women in both groups. The average birth weight of newborns was greater than 2500g in both groups and, likewise, the gestational age is greater than or equal to 37 weeks over 70% of cases. Apgar of 5th minute less than 7 was more frequent in the coinfecting group. Mother to child transmission of HIV was 1.8% in coinfecting women and 2.7% in those non-coinfected. In coinfecting group there were two cases of HCV mother to child transmission (3.17%). **Conclusion:** In this cohort, the presence of HCV-HIV coinfection was related to worse results in liver enzymes during pregnancy, increased incidence of condylomatosis, pneumonia and active tuberculosis. There was high incidence of prematurity and low birth weight, regardless of the presence of

HIV-HCV coinfection. There was a higher incidence of Apgar below 7 in the group of coinfecting, as well as neonatal liver changes.

Keywords: HIV, Hepatitis C, coinfection, mother to child transmission, pregnancy.

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOG	<i>The American Congress of Obstetricians and Gynecologists</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DST	Doença Sexualmente Transmissível
DTG	Departamento de Tocoginecologia
ELISA	<i>Enzime Linked Immunoabsorbent Assay</i>
FCM	Faculdades de Ciências Médicas
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HCV	Vírus da Hepatite C
HBV	Vírus da Hepatite B
HC	Hospital de Clínicas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IG	Idade Gestacional
Ig	Imunoglobulina
MTCT	<i>Mother-to-child transmission</i>
PN	Pré-Natal
PNE	Pré-Natal Especializado
RN	Recém nascido
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informação de Nascidos Vivos
TV	Transmissão vertical
TARV	Terapia Antirretroviral

UDEV Usuário de drogas endovenosas

UBS Unidade Básica de Saúde

UNAIDS *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

UNICAMP Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Objetivos	21
2.1. Geral	21
2.2. Específicos	21
3. Sujeitos e Métodos	22
3.1. Desenho do Estudo	22
3.2. Tamanho Amostral	22
3.3. Variáveis	22
3.4. Critérios e Procedimentos para Seleção de Sujeitos	26
3.5. Coleta de Dados	27
3.6. Processamento e Análise dos Dados	27
4. Resultados	29
5. Conclusões	50
6. Referências bibliográficas	52
7. ANEXO	56
7.1. Anexo 1: Ficha de Coleta de Dados	56
7.2. Anexo 2: Comprovante de Submissão do Artigo	59

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA), causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1, HIV-2), alterou profundamente a sociedade e a prática médica contemporânea. Em 1981, o primeiro grupo de casos que nós agora chamamos de AIDS/SIDA foi reconhecido e relatado em Los Angeles, Califórnia. Quase todos os casos identificados inicialmente consistiam em homens jovens homossexuais, mas aprendeu-se rapidamente que a infecção pelo vírus HIV podia ser transmitida por contato heterossexual e por transfusão sanguínea de indivíduos infectados para os não infectados. Desde 1981, mais de 985.000 casos de AIDS foram relatados em 190 países e, desde 2000, cerca de 25 milhões de pessoas têm morrido por doenças relacionadas à AIDS.¹

Desde o início da epidemia de AIDS no Brasil, de 2000 até junho de 2015, foram registrados no país 798.366 casos de AIDS, de acordo com o último Boletim Epidemiológico.² Do ano 2000 a 2015, foram notificados 92.210 casos em gestantes sendo que 40,5% deles estão localizados na região Sudeste do Brasil.²

Verifica-se que nos primeiros quinze anos da epidemia houve concentração mais acentuada de casos nas capitais do Sul e do Sudeste e em alguns municípios do Estado de São Paulo. No período de 1995 a 2004, verificou-se expansão da concentração dos casos, principalmente, nas capitais da região Nordeste e Centro Oeste e duas capitais do Norte. Por sua vez, no período de 2005 a junho de 2015, foram registrados mais de 400 mil casos, observando-se que a distribuição dos casos se expande para todo o território nacional.

A distribuição proporcional dos casos de AIDS do Brasil, segundo região, mostra uma concentração dos casos nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo cada qual a 53% e 20% do total de casos identificados de 1980 até junho de 2015; as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte correspondem a 14,6%, 5,9% e 5,7% do total dos casos, respectivamente. Porém, na região Sudeste, notou-se que é a única que apresenta tendência a queda na detecção nos últimos 10 anos; a taxa de detecção foi de 25,3, passando para 18,6 casos a cada 100 mil habitantes em 2014, correspondendo a uma queda de 26,5%.³

Atualmente, ainda há mais casos da doença entre os homens do que entre

mulheres, mas esta diferença vem diminuindo ao longo dos anos. Esse aumento proporcional do número de casos de HIV entre mulheres pode ser observado pela razão de sexos. Em 1983, a razão de sexos era de cerca de 40 casos de AIDS no sexo masculino para cada caso no sexo feminino; em 1986, houve uma queda 15:1 na relação homem-mulher. Em 2011, último dado disponível, chegou a 1,7 homens para cada mulher.¹

A faixa etária em que a AIDS é mais incidente, em ambos os sexos, é a de 25 a 49 anos de idade. Chama atenção a análise da razão de sexos em jovens de 13 a 19 anos. Essa é a única faixa etária em que o número de casos de HIV é maior entre as mulheres. Essa inversão vem sendo observada desde 1998. Em relação aos jovens, os dados apontam que, embora eles tenham elevado conhecimento sobre prevenção da AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis, há tendência ao crescimento do HIV.³

Quanto à forma de transmissão entre os maiores de 13 anos de idade, prevalece a sexual. Nas mulheres, 86% dos casos registrados em 2012 decorreram de relações heterossexuais com pessoas infectadas pelo HIV. Entre os homens, 43,5% dos casos se deram por relações heterossexuais, 24,5% por relações homossexuais e 7,7% por bissexuais. O restante ocorreu por transmissão sanguínea e vertical. No Brasil, desde 2000 até junho de 2015, foram notificadas 92.210 gestantes infectadas com o HIV, a maioria destas residentes na região Sudeste (40,5%), seguida pelas regiões Sul (30,8%), Nordeste (15,8%), Norte (7,1%) e Centro-Oeste (5,7%). A taxa de detecção de gestantes com HIV no Brasil vem apresentando tendência a aumento nos últimos dez anos; em 2005, a taxa observada foi de 2 casos para cada mil nascidos vivos, a qual passou para 2,6 em 2014, indicando um aumento de 30%. Desde 2000 a faixa etária entre 25 e 29 anos é a que apresenta o maior número de casos de gestantes infectadas com HIV, notificadas no Sinan.³

Apesar de o número de casos no sexo masculino ainda ser maior entre heterossexuais, a epidemia no país é concentrada em grupos populacionais com comportamentos que os expõem a um risco maior de infecção pelo HIV, como homoafetivos, profissionais do sexo e usuários de drogas. O HIV é transmitido principalmente pelo contato sexual na maior parte dos casos, mas pode ser adquirido por exposição parenteral ao sangue ou a seus derivados ou ainda, no período perinatal, de mães infectadas para seus fetos. O primeiro caso de infecção perinatal no Brasil foi registrado em 1985.³

Em números absolutos, após a instalação de várias medidas, foi possível alcançar uma redução de casos de AIDS em menores de cinco anos: passou de 743 casos em 2005

para 517 em 2010. Nos últimos 10 anos, observou-se queda destes casos em cerca de 33,3% chegando a 155 casos registrados no SINAN em 2015.¹ O resultado confirma a eficácia da política de medidas implementadas para redução da transmissão vertical do HIV. Quando todas essas medidas são adotadas, a chance de transmissão vertical cai para menos de 1%. Às gestantes com infecção pelo HIV, o Ministério da Saúde recomenda o uso de medicamentos antirretrovirais durante o período de gravidez e no trabalho de parto, além da realização de cesárea para as mulheres que têm carga viral elevada ou desconhecida.³ Para o recém-nascido, a determinação é de substituição do aleitamento materno por fórmula infantil (leite em pó) e uso de antirretrovirais profiláticos até 28 dias de vida.

A AIDS é uma doença caracterizada por imunossupressão profunda que leva a infecções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas. Ficou claro, com o passar do tempo, também, a potencial letalidade da doença graças às doenças oportunistas que porventura surgiriam. Em uma doença em que o tempo entre a contaminação e a doença grave está em torno de 10 anos, a utilização de medidas de sobrevivência para determinar a eficácia da terapia seria de uma lentidão impraticável. Portanto, marcadores indiretos, como contagem de CD4 e o número e gravidade de infecções oportunistas, são considerados apropriados, em geral.¹

As consequências clínicas da infecção pelo vírus HIV devem-se à capacidade desse vírus em “desarmar” o sistema imune do hospedeiro, processo esse que se deve ao fato de que o alvo primário para o vírus é o subgrupo auxiliar-indutor de linfócitos. Esse subgrupo de linfócitos, definido por sua expressão superficial da molécula CD4, age como o orquestrador central das funções imunes. Portanto, a infecção pelo HIV pode ser considerada uma doença do sistema imune, caracterizada pela redução progressiva dos linfócitos CD4-positivos (CD4+), com consequências finalmente fatais para o hospedeiro infectado.¹

Uma boa compreensão vital do ciclo do HIV é necessária para compreender a indução da imunossupressão. O elemento mais característico da infecção pelo HIV é a depleção progressiva do subgrupo auxiliar-indutor CD4 de linfócitos. Por causa da importância dessas células na função imunológica, não é de surpreender observar manifestações da doença clínica representadas por imunossupressão e susceptibilidade a infecções oportunistas e neoplasias. Os déficits imunológicos associados à infecção pelo HIV são generalizados e envolvem numerosos ramos efetores interdependentes do sistema imune, incluindo elementos tanto celulares quanto humorais.²

A imunossupressão induzida pelo HIV envolve: propriedades imunossupressoras diretas dos produtos virais; anormalidades dos linfócitos T; anormalidades dos linfócitos B; anormalidades dos monócitos/macrófagos; anormalidades das células destruidoras naturais (NK – Natural Killer) e anormalidades auto-ímmunes.

Levando-se em conta que a resposta imune induzida pela infecção pelo HIV acaba sendo incapaz de proteger o hospedeiro contra a progressão da doença e, como a infecção está associada a deterioração da função imune, terapias baseadas na imunologia parecem ser uma boa alternativa para o tratamento da doença.

A maioria das pacientes portadoras de HIV encontram-se em fase reprodutiva. Uma séria consequência disso é a ocorrência de gestações e a possível transmissão perinatal. Não raro, a infecção pelo HIV é diagnosticada durante o pré-natal, já que há a recomendação de rastreamento universal durante a assistência à gestante. O uso de condom deve ser estimulado em todas as relações sexuais também durante a gestação a fim de minimizar a transmissão vertical do HIV pois evita a exposição a novos inóculos virais além de prevenir outras doenças sexualmente transmissíveis.¹

É importante salientar que mulheres que já fazem uso de terapia antirretroviral não devem ter seu tratamento interrompido devido à gestação, a não ser que ele possa ser deletério para a mãe ou para o feto e, o acompanhamento pré-natal deve ser realizado por equipe multidisciplinar.⁴

A TARV reduz a morbidade e melhora a expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV. Na gravidez, sabemos que reduz drasticamente o risco de transmissão vertical do vírus. No entanto, todas as drogas antirretrovirais podem causar toxicidade hepática e em medula óssea, entre outras, com gravidade variável.⁵ Agravando a hepatotoxicidade devido à necessária utilização de TARV, podem estar acumuladas outras patologias como as Hepatites. Uma mulher com infecção pelo HIV pode apresentar ainda infecção pelo vírus da hepatite C pois; em ambas infecções; a faixa etária de maior prevalência entre as mulheres é na fase reprodutiva.^{1,6}

As Hepatites, isoladamente, são doenças hepáticas graves mais comumente diagnosticadas em mulheres grávidas. Há pelo menos 5 tipos de hepatites virais: A, B, D (em associação com a B), C e E. Durante a fase aguda, as diferentes formas de hepatite são clinicamente similares, porém complicações a longo prazo e riscos para a mãe e para o feto são muito diferentes. Em todas as formas de hepatite, os sintomas podem preceder a icterícia em 1 a 2 semanas. Os sintomas incluem náuseas, vômitos, cefaleia e mal-estar geral. Os níveis séricos das aminotransferases variam e os picos indicam a gravidade da

doença.¹

A Hepatite C é causada pelo vírus C (HCV), já tendo sido chamada de “hepatite não A não B”. O vírus C, assim como o vírus causador da hepatite B, está presente no sangue. Quanto à transmissão, pode ser horizontal e vertical. Na horizontal, o vírus é transmitido através de fluidos corporais de pessoas infectadas (saliva, suor, lágrimas e, principalmente pelo sêmen, sendo a via sexual uma importante via de contágio – mas em menor proporção quando comparado à transmissão de Hepatite B) e pelo sangue a partir da inoculação percutânea com objetos perfuro cortantes (o principal exemplo é uso de seringas compartilhadas pelos usuários de drogas), transfusão de sangue e diálise. A transmissão vertical pode ocorrer durante o parto no contato com sangue materno, líquido amniótico e outras secreções maternas com o neonato, ou durante os cuidados com o recém nascido. A transmissão via placentária é rara e está associada à alta carga viral do vírus da hepatite C.^{6,7}

Quando a infecção pelo HCV persiste por mais de seis meses, o que é comum em até 80% dos casos, caracteriza-se a evolução para a forma crônica. Cerca de 20% dos infectados cronicamente pelo HCV podem evoluir para cirrose hepática e cerca de 1 a 5% para câncer de fígado.¹ O tratamento da hepatite C depende do tipo do vírus (genótipo) e do comprometimento do fígado (fibrose). Para isso, é necessária a realização de exames específicos, como biópsia hepática nos pacientes sem evidência clínica de cirrose e exames de biologia molecular.

A média de idade dos casos da infecção no Brasil é de 46,3 anos. No mundo, há suspeita de que cerca de 130 a 150 milhões de pessoas estejam infectadas com o vírus da hepatite C.⁶ A transmissão da hepatite C está relativamente estável no Brasil, em termos de número de casos novos diagnosticados por ano no período entre 2004 e 2014, à exceção de 2013. Também não houve variação significativa na distribuição etária dos casos novos diagnosticados em cada ano no mesmo período.

As regiões Sudeste e Sul concentram 86% dos casos notificados de hepatite C no Brasil, sendo a Região Sudeste responsável por 60% dos casos. Este grande número, provavelmente se deve à subnotificação nas demais regiões ou à maior pesquisa da doença no Sudeste.³

Há poucos estudos sobre complicações clínicas em gestantes com hepatite C, porém não há indícios de que existam diferenças na evolução clínica da gestante portadora do VHC isolado em relação à mulher não gestante. Até o momento, não há evidências de que haja método de prevenção da transmissão vertical dessa infecção.^{7,8} Sendo assim, o

Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG)⁹ não recomenda o rastreamento rotineiro deste vírus durante o pré-natal, exceto para pacientes consideradas de alto-risco (como no caso de usuárias de drogas e coinfetadas pelo VHC) , visto que não há medida de intervenção no pré-natal e, além disso, via de parto e aleitamento não são fatores determinantes da transmissão vertical.

Apesar do rastreio para hepatite C não ser indicado como evento de rotina, mas apenas para os grupos de risco, vale lembrar que o vírus, quando presente, apresenta uma taxa de cerca de 5% de transmissão vertical. Não é um valor desprezível quando levamos em conta a severidade das consequências para as crianças contaminadas. Este risco quadruplica quando há coinfecção com o HIV.^{8,9,10,11,12}

Em uma revisão sistemática, na qual foram avaliados mais de 100 artigos científicos, concluiu-se que a transmissão vertical da hepatite C continua sendo alvo de preocupação. Mais de uma em cada 20 crianças nascidas de mulheres cronicamente infectadas pela hepatite C são contaminadas pelo vírus.¹³ As mulheres infectadas pelo HIV e, em presença de coinfecção pelo HCV, têm a TV da hepatite C facilitada, principalmente se a carga viral estiver elevada. Se a imunidade da mesma estiver comprometida, será mais um fator complicador para a transmissão vertical.

Quando se avalia a TV em pacientes coinfetadas, notam-se outras comorbidades associadas a um maior risco de TV como: rotura prematura de membranas e trabalho de parto prematuro.^{14,15} Consequentemente, podem se originar recém nascidos com baixo peso, com maiores chances de complicações neonatais além da hepatite crônica quando houver transmissão vertical.

Em um outro estudo feito com 358 crianças nascidas na Romênia, entre 2006 e 2012, evidenciou-se uma taxa mais elevada de parto prematuro e baixo peso ao nascer em crianças nascidas de mulheres infectadas pelo HIV em comparação com a população em geral. Notou-se ainda que pacientes coinfetadas pelo vírus da hepatite C e que usavam drogas injetáveis também tiveram um aumento significativo de partos prematuros.¹⁶

De acordo com estudo feito em 2005, com 45 bebês nascidos de gestantes positivas para hepatite C, incluindo HIV positivas e HIV negativas, notou-se que a transmissão vertical do VHC é acontecimento pouco frequente; nesse estudo a presença da coinfecção HIV na mãe não foi fator importante para a transmissão do HCV.¹⁷

Já em outro estudo mais recente, verificamos que há mudança de opinião em que a coinfecção HIV-HCV é o fator mais importante para o incremento da transmissão vertical. A imunossupressão induzida por HIV pode levar a uma maior carga viral de VHC, embora isto

não tenha sido consistentemente observado. Neste contexto, nas mulheres grávidas, quando HIV-HCV coinfectadas e que foram tratadas com terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART), esse aumento significativo da transmissão do HCV desapareceu.¹⁸

A TV do HCV entre as mulheres sem infecção pelo HIV é entre 3,5% e 5,0% na gravidez; já na coinfeção com HIV materno tem sido associada a uma taxa de 19% em alguns estudos.^{7,19,20} Muitos dos estudos iniciais que estabeleceram taxas mais altas de transmissão vertical do HCV entre as mulheres HIV coinfectados foram realizados antes da ampla disponibilidade de esquema de antirretrovirais altamente eficazes (HAART), época na qual as mulheres eram mais propensas a permanecer gravemente imunocomprometidas durante a gravidez. Poucos estudos examinaram as taxas de transmissão vertical do HCV entre as mulheres HIV-infectadas com a doença HIV bem controlada. Aquisição de infecção por HCV através da TV tornou-se uma importante fonte de infecção pediátrica. Quase todas as crianças que permanecem virêmicas após vários anos desenvolveram hepatite crônica. A taxa de transmissão vertical do HCV é fundamental para a predição da carga de doença HCV nas gerações futuras. Estimativas conservadoras sugerem que entre 10.000 e 60.000 recém-nascidos podem ser infectados com o VHC a cada ano no mundo através de transmissão vertical. Em outro estudo, envolvendo mais de 1.000 gestantes coinfectadas HIV-HCV tratadas com HAART durante a gravidez, realizado na América do Sul e Caribe, percebeu-se que a TV de HCV é menor do que em outras populações de gestantes não submetidas à HAART.^{7,21}

Em relação à prevalência das coinfeções, trabalhos mostram que a coinfeção HIV-Hepatite B é bastante baixa; a coinfeção HIV-Hepatite C é mais comum em usuárias de drogas; já a tripla infecção HIV-HCV-HBV é ainda mais rara. Em um estudo de revisão sistemática e meta-análise, utilizando o período de 1996 a 2012, nas pessoas que injetam drogas, notou-se que: 1 em cada 6 são infectadas com HIV, 1 em cada 2 infectadas com HCV e 1 em cada 3 era soropositiva para o HBV. Indica ainda que 1 em cada 10 pessoas que injetam drogas estão coinfectadas com HIV e HCV.^{22,23} Nos Estados Unidos, entre 2006 e 2011, foi estimado que cerca de 20 a 33% das pessoas infectadas pelo vírus HIV também eram contaminadas pelo vírus da hepatite C.²⁴ No mundo, a prevalência média de coinfeção HIV-HCV entre heterossexuais e mulheres grávidas é de 4%.²⁵

Alguns ensaios clínicos mostram boas taxas de cura para o vírus da hepatite C (HCV) na população em coinfeção com o HIV; em um estudo de coorte retrospectivo entre 2014 e 2015, realizado no sul da Flórida, foram examinados dados para as taxas de cura do HCV e preditores de cura nesta população: as taxas de cura ao usar antirretrovirais de ação

direta em pacientes HIV-HCV coinfectados, no “mundo real”, são mais baixas do que as observadas em outros ensaios clínicos.²⁶ Isto porque mesmo após a cura aparente, na situação de “Resposta Viroológica Sustentada”, os mecanismos de injúria do fígado ainda não estão bem conhecidos, podendo ocorrer recidiva com casos de cirrose e até mesmo hepatocarcinoma culminando com a morte do indivíduo.²⁷

Tanto o HIV como o vírus da hepatite C (HCV) podem ser transmitidos de mãe para filho durante a gravidez e o parto. A transmissão vertical HCV é, em separado, mais provável nas mães HIV-HCV coinfectadas; no entanto, a transmissão de ambas as infecções é menos frequente. O efeito da coinfeção HCV em doenças relacionadas com o HIV ainda não está claro. Resultados recentes sugerem que o HCV em adultos acelera a progressão do HIV. Pouco se sabe sobre como a coinfeção HIV afeta a progressão do HCV em crianças e as informações disponíveis são baseadas em um pequeno número de pacientes.^{28,29}

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana modifica a história natural da hepatite C crônica, promovendo a progressão mais rápida para a cirrose e aumento da mortalidade em pacientes com HIV-HCV coinfectados mesmo na era da terapia antirretroviral combinada. Cirrose ainda é comum em pacientes que tenham apresentado desaparecimento do VHC após terapia anti-HCV.³⁰

A prevalência da coinfeção HIV-HCV é muito variável de acordo com o tipo de população avaliada com números entre 3.8% a 42.6%.^{14,30} A prevalência de determinado genótipo do HCV também varia de acordo com a região e, de acordo com o genótipo, há interferência no tipo de tratamento a ser realizado devido à resistência do vírus à terapia antiviral proposta, assim, os resultados do tratamento e transmissão vertical podem ser diferentes a cada tipo de HCV encontrado.³⁰

Sendo assim, há um interesse maior em se estudar as gestantes que apresentam coinfeção HIV-HCV pois também existe uma “lacuna” no que se diz respeito aos efeitos da Hepatite C em gestantes coinfectadas pelo HIV e os possíveis efeitos para seus fetos. O conhecimento desses efeitos poderá auxiliar a implementar medidas de acompanhamento pré-natal mais adequadas a essa população e também minimizar as consequências decorrentes da coinfeção.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar características clínicas e epidemiológicas de gestantes portadoras do HIV em coinfeção com a hepatite C, comparando com o grupo de gestantes HIV positivas sem coinfeção.

2.2 Específicos

2.2.1. Estudar a prevalência de Hepatite C na coorte de gestantes HIV positivas.

2.2.2. Avaliar as características clínicas e complicações da gestação no grupo de mulheres com e sem coinfeção pela hepatite C.

2.2.3. Avaliar a taxa de transmissão vertical do HIV e da hepatite C neste grupo de mulheres.

2.2.4. Avaliar resultados perinatais do grupo de pacientes com coinfeção HIV-HCV e comparar com as não coinfectadas com HCV.

3. SUJEITOS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo observacional analítico, do tipo coorte histórica, constituído por gestantes HIV positivas seguidas no CAISM/UNICAMP no período de 2000 a 2015 e seus recém nascidos.

3.2 Tamanho amostral

Nesse estudo incluímos todas as gestantes HIV positivas acompanhadas no ambulatório de pré-natal especializado em infecções do CAISM-UNICAMP no período compreendido entre 2000 e 2015. Foram avaliadas 816 gestações ao todo. 753 gestações de 743 gestantes HIV positivas, 63 gestações de 61 gestantes HIV positivas em coinfeção com hepatite C. Houve, portanto, 12 casos de gestações gemelares entre coinfectadas e não coinfectadas.

3.3 Variáveis

- **Coinfecção HIV-HCV:** presença de infecção pelo HIV definida pelos critérios laboratoriais associada a presença de infecção pelo vírus da hepatite C, com PCR positivo verificado antes ou durante a gestação.
- **Idade:** tempo transcorrido, em anos, desde o nascimento até a realização do parto.
- **Escolaridade:** tempo em anos de estudo de acordo com a escolaridade: fundamental (completo/incompleto), médio (completo/incompleto) e superior (completo/incompleto).
- **Cor:** cor da pele da mulher, conforme as categorias utilizadas no censo demográfico de 2000 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): branca, preta, parda, amarela, indígena, outra. Dados informados pela mesma.
- **Número de gestações:** quantidade de vezes em que a mulher engravidou: 1 a 20.
- **Tipo de gestação:** múltipla ou única
- **Paridade:** número de partos que a mulher teve.

- **Número de abortos:** número de gestações que terminaram até 22 semanas ou 500 gramas de peso, conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS): 0 (zero) a 10.
- **Número de cesáreas:** quantidade de vezes em que o parto foi por cesárea.
- **Número de filhos vivos:** quantidade de descendentes que não foram a óbito após o nascimento: 0 a 10.
- **Categoria de exposição à infecção pelo HIV:** forma de risco para aquisição do vírus da Imunodeficiência Adquirida à que a mulher foi exposta, conforme categorias de exposição hierarquizadas do Boletim Epidemiológico de Aids do Município de São Paulo de 2002³⁶: heterossexual, usuário de droga injetável, transfusão sanguínea, transmissão vertical, hemofílico, homossexual, bissexual, acidente de trabalho, ignorado.
- **Período do diagnóstico da infecção pelo HIV:** momento em ocorreu o conhecimento de que a mulher estava infectada pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida: antes da gestação atual, durante a gestação atual, durante o trabalho de parto ou o parto, após o parto, ignorado.
- **Uso de terapia antirretroviral antes da gestação:** emprego de medicamentos para tratamento da infecção pelo HIV antes da detecção da gravidez: sim, não.
- **Número de consultas no pré-natal:** quantidade de vezes em que a mulher passou por avaliação médica especializada (ginecologista-obstetra e/ou infectologista) em dias diferentes durante o período gestacional.
- **Idade gestacional no início do pré-natal:** tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do primeiro dia do último período menstrual normal ou através de avaliação ecográfica (quando a data da última menstruação for desconhecida ou incerta) em que a mulher foi submetida à primeira avaliação por médico ginecologista-obstetra.
- **Doença(s) definidora(s) de AIDS no pré-natal:** presença de enfermidade(s) oportunistas que denota(m) imunossupressão severa, caracterizando o estágio 3 de infecção pelo HIV como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, conforme definição do Centers for Disease Control and Prevention³⁷: sim, não.
- **Classificação da infecção pelo HIV durante a gestação:** qualificação do grau de imunossupressão causada pelo HIV, segundo critérios do CDC revisados³⁷: 1, 2, 3, ignorado.

- **Uso de terapia antirretroviral durante a gestação:** emprego de medicamentos para tratamento e/ou profilaxia da transmissão vertical da infecção pelo HIV durante a gravidez: sim, não.
- **Tempo de uso de antirretroviral na gestação:** período total, em dias, em que a gestante fez uso das medicações para tratamento e/ou profilaxia de transmissão vertical até o parto.
- **Suspensão de medicação antirretroviral durante a gestação:** interrupção do emprego de algum medicamento para tratamento e/ou profilaxia da transmissão vertical do HIV devido a efeitos colaterais dos mesmos: sim, não.
- **Data do parto:** data em que ocorreu o nascimento da criança em dia, mês e ano.
- **Complicação(ões) obstétricas na gestação:** ocorrência de problema(s) de causa obstétrica: trabalho de parto prematuro, hipertensão arterial crônica/ pré-eclâmpsia/eclâmpsia, diabetes melito/diabetes melito gestacional.
- **Complicação(ões) infecciosas na gestação:** presença de outra doença infecciosa além da infecção pelo HIV: infecção do trato urinário, vaginose bacteriana, toxoplasmose, hepatite B, hepatite C, citomegalovirose, sífilis, pielonefrite, etc.
- **Tipo de parto:** forma de finalização da gestação para o nascimento do feto: vaginal espontâneo, fórcepe, cesárea.
- **Uso de AZT durante o trabalho de parto e o parto:** infusão intravenosa de zidovudina iniciada a partir do trabalho de parto ou três horas antes da cesárea eletiva e mantida até a ligadura do cordão umbilical, conforme preconizado pelo Protocolo 076 do AIDS Clinical Trials Group (PACTG 076)³⁹: sim, não.
- **Peso ao nascimento:** quantidade da massa corporal do recém-nascido em gramas, medida através de balança, segundo consta no prontuário médico.
- **Apgar de primeiro e quinto minutos:** Escala ou índice que consiste na avaliação de cinco sinais objetivos do recém-nascido no primeiro e no quinto minutos após o nascimento (frequência cardíaca, respiração, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele): 0 a 10.
- **Idade gestacional ao nascimento:** tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do índice de Capurro⁴⁰: 30 a 40.
- **Adequação do peso para a idade gestacional:** determinação da relação da quantidade da massa corporal do feto em gramas e o tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do índice de Capurro através do gráfico de

Lubchenco³⁸: adequado para a idade gestacional (peso ao nascer está entre os percentis 10 e 90), pequeno para a idade gestacional (peso ao nascer está abaixo do percentil 10), grande para a idade gestacional (peso ao nascer está acima do percentil 90).

- **Uso de AZT após o nascimento:** administração de zidovudina oral ao recém-nascido após o parto e manutenção por seis semanas, conforme o Protocolo ACTG 076: sim, não.

- **Patologia(s) neonatal(is):** ocorrência de enfermidade na criança a partir do nascimento: sim, não.

- **Malformação congênita:** presença de defeito(s) físico(s) ou orgânico(s) detectado(s) antes ou após o nascimento da criança: sim, não.

- **Aleitamento materno:** prática da amamentação da criança pela mãe após o nascimento: sim, não.

- **Óbito fetal:** óbito do feto ocorrido após 22 semanas completas de gestação: sim, não.

- **Óbito neonatal:** óbito da criança ocorrido entre o nascimento e 28 dias de vida: sim, não.

- **Transmissão vertical do HIV:** presença de infecção pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida na criança nascida de mãe portadora do vírus, conforme as recomendações do Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Pediatria: sim, não.

- **Transmissão vertical do HCV:** presença de infecção pelo vírus da Hepatite C na criança: sim, não.

- **Gestação em curso:** gravidez ainda em andamento ao final da coleta de dados para a pesquisa em questão: sim, não.

- **Aborto:** interrupção da gravidez de até 22 semanas ou 500 gramas de peso, conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS): sim, não.

- **Alteração de enzimas hepáticas na gestante:** consideram-se valores normais para marcadores hepáticos os seguintes: Aspartato aminotransferase ou AST (0–33 U/L), Alanina aminotransferase ou ALT (0–30 U/L), γ -glutamil transferase ou gamaGT (2–26 U/L), LDH (78–524 U/L), Fosfatase alcalina ou FALC (17–229 U/L), Bilirubina total ou BT (0,1–1,1 mg/dL); conforme valores de referência disponíveis em <<http://www.perinatology.com/Reference>>

- **Plaquetopenia na gestante:** definida por contagem de plaquetas menor que 150.000/ μ L;
- **Dislipidemia na gestante:** alteração em qualquer fração do colesterol ou de triglicérides; geralmente o limite superior do colesterol total em gestantes não é bem conhecido. Aceitaremos como alterado, os valores habituais para adultos, já que não existe consenso sobre o padrão de normalidade para gestantes;
- **Peso do RN:** em gramas (g) ou quilogramas (kg);
- **Anemia no RN:** definida por valor de hemoglobina inferior ao padrão de normalidade para a idade neonatal, segundo roteiro diagnóstico de Oski e Naiman.⁴⁰
- **Alteração de Enzimas Hepáticas no RN:** valores superiores aos limites de normalidade, a seguir: Aspartato aminotransferase ou AST (25-75 U/L), Alanina aminotransferase ou ALT (13-45 U/L), γ -glutamil transferase ou gamaGT (5–85 U/L), LDH (0–480 U/L), Fosfatase alcalina ou FALC (0–250 U/L);
- **RN com baixo peso ao nascer:** recém-nascido que ao nascer tem peso inferior à 2500g;
- **RN com extremo baixo peso ao nascer:** recém-nascido que ao nascer tem peso inferior à 1500g;
- **RN prematuro:** recém-nascido que nasceu com idade gestacional menor que 37 semanas.

3.4 Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos

3.4.1 Critérios de Inclusão: Inicialmente, foram selecionadas as mulheres infectadas pelo HIV, com diagnóstico antes ou durante a gestação, acompanhadas no Ambulatório de Pré-Natal Especializado (PNE) do CAISM/UNICAMP durante o período do estudo. Dentre estas mulheres, foram selecionadas as do sub grupo que apresentaram, além da infecção pelo HIV a presença de infecção pelo vírus da hepatite C.

3.4.2 Critérios de Exclusão: Foram excluídos da análise os casos em que o parto se realizou em outro serviço, mesmo que a paciente tenha realizado

acompanhamento no PNE do CAISM/UNICAMP. Também foram excluídas as crianças que perderam acompanhamento clínico na Pediatria do HC/UNICAMP.

3.5 Coleta de Dados

A lista de mulheres portadoras do HIV foi obtida através do livro de registro de casos de mulheres soropositivas do PNE do CAISM/UNICAMP e do registro do Centro de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do CAISM (Serviço de Vigilância Epidemiológica - SVE). Após listar nomes e os números de registro hospitalar, foi feito o levantamento das fichas obstétricas e prontuários clínicos do CAISM e HC, além da consulta aos prontuários eletrônicos quando estes estavam disponíveis (o sistema informatizado do ambulatório de obstetrícia iniciou em janeiro de 2007). A autora realizou a coleta dos dados em ficha específica (Anexo1). Como os recém-nascidos não possuem prontuário clínico aberto nos primeiros dias de vida (exceto nos casos de intercorrência grave neonatal, como internação em terapia intensiva) e seus nomes são registrados no prontuário da mãe, foi necessária busca para identificação das crianças e seus nomes, através de: 1. Prontuário clínico próprio da criança se ocorreu internação neonatal; 2. Listagem de crianças sob seguimento no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC; 3. Cadastro do recém-nascido no Serviço Social do HC e do CAISM; 4. Registro da criança como caso de TV no SVE do HC.

3.6 Processamento e Análise dos Dados

3.6.1 Codificação e armazenamento dos dados: Todas as informações colhidas foram codificadas e armazenadas em um banco de dados criado com este propósito. Cada par mãe-criança foi identificado com um número. O programa utilizado foi o EXCEL.

3.6.2 Análise estatística:

Inicialmente foi feita uma análise descritiva para as variáveis nos dois grupos: mulheres HIV com Hepatite C e mulheres HIV sem Hepatite C. Para se avaliar a associação entre exposição aos vírus HIV e da hepatite C nos períodos gestacional e neonatal e efeitos maternos e neonatais, foram realizadas o Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Foram estimados os Odds Ratio (OR) bruto com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para cada

variável independente. Para a avaliação da diferença entre as médias das variáveis contínuas nos dois grupos utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. O valor de significância adotado foi de 5%. Para a análise estatística dos dados utilizou-se o programa SAS versão 9.4

4. RESULTADOS

ARTIGO CIENTÍFICO

COINFECÇÃO PELA HEPATITE C EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN

AUTORES

Fabia Lopes, Adriane Maira Delicio, Giuliane Lajos, Eliana Amaral, Helaine M B P M Milanez

ABSTRACT

Objective: To evaluate clinical, epidemiological and mother to child transmission in pregnant women with HIV-HCV coinfection compared to the HIV-positive non-coinfected group. **Subjects and Methods:** A retrospective cohort study of 816 pregnancies, in which 804 were HIV-infected women and their corresponding newborns assisted at CAISM from 2000 to 2015. 61 HIV-HCV coinfected pregnant women were analyzed versus the non-coinfected and were evaluated maternal side effects, pregnancy complications, development of newborns and mother to child transmission of HIV and HCV. **Data analysis:** Initially, a descriptive analysis of the variables in the two groups was carried out: HIV-positive women with Hepatitis C and HIV-positive women without coinfection. To evaluate the association between exposure to HIV and hepatitis C in pregnancy and neonatal periods and maternal and newborn effects were performed Qui-square test or Fisher's exact test. The unadjusted odds ratio (OR) were estimated with their respective 95% confidence interval (95% CI) for each independent variable. For the evaluation of the difference between the means of continuous variables in both groups Wilcoxon test was used. The significance was 5%. Statistical analysis were performed using SAS software version 9.4 . **Results:**

Sixty one pregnant women were found coinfecting with HCV (7.59%) among the 804 pregnant women infected with HIV. The mean maternal age was 30 years and the mean education time was 9 years. 86.8% were found to have acquired HIV through sexual contact. Condylomatosis, pneumonia and active TB had a higher frequency in the coinfecting group. Diabetes, hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restriction and preterm delivery did not differ between groups. Liver enzyme abnormalities were more pronounced in coinfecting group ($P < 0.0001$). The most commonly used antiretroviral therapy was protease inhibitors over 60% in both groups. The average birth weight of newborns was greater than 2500g in both groups and, likewise, the gestational age is greater than or equal to 37 weeks over 70% of cases. Apgar of 5th minute less than 7 was more frequent in the coinfecting group. Mother to child transmission of HIV was 1.8% in coinfecting women and 2.7% in those non-coinfecting. In coinfecting group there were two cases of HCV mother to child transmission (3.17%). **Conclusion:** In this cohort, the presence of HCV-HIV coinfection was related to worse results in liver enzymes during pregnancy, increased incidence of condylomatosis, pneumonia and active tuberculosis. There was higher incidence of prematurity and low birth weight, regardless of the presence of HIV-HCV coinfection. There was a higher incidence of Apgar below 7 in the coinfecting group as well as neonatal liver changes.

Keywords: HIV, Hepatitis C, coinfection, mother to child transmission, pregnancy.

INTRODUCTION

HIV infection during pregnancy, despite being well controlled with the use of antiretroviral therapy (ART), still stigmatizes the infected person and causes an incurable disease. The concern becomes even greater in pregnant women due to the possibility of mother to child transmission (MTCT).

Some diseases may occur concomitant to HIV infection and cause serious complications and, if the infected person is a pregnant woman, can cause fetal and neonatal sequel, such as Hepatitis C [1,2,3]. In the world, there is an estimative that about 130 to 150 million people are infected with hepatitis C virus (HCV). [3] Some pregnant women can, in addition to HIV infection, be also infected with hepatitis C virus, presenting coinfection, which is the most common condition between drug users. The prevalence of HIV-HCV coinfection

varies widely according to the type of population evaluated ranging from 3.8% to 42.6% [4,5,6].

There are few studies on clinical complications in HCV-infected pregnant women, but there are no evidences that clinical developments of HCV-infected pregnant women differ significantly from those non-pregnant. So far, there is no existence evidence of a mother to child transmission prevention method of this infection [7]. Thus, the American College of Obstetrics and Gynecology does not recommend the tracking of this virus during prenatal care except for patients considered as high-risk (such as drug users, HIV-positive and health professionals) since there is no prophylactic intervention measures in prenatal care and delivery. Breastfeeding is not also a determining factor for HCV MTCT [5,6,8].

In adults, HIV-HCV coinfection usually accelerates the progression of HIV, aggravating the clinical condition; furthermore, it is known the HCV mother to child transmission probability is increased around 4 times in these patients. HCV infection acquisition through mother to child transmission has become an important source of pediatric HIV infection. Almost all children who remain viremic after several years develop chronic hepatitis. The HCV mother to child transmission rate is critical for HCV-disease prediction in future generations. Conservative estimates suggest that between 10,000 and 60,000 babies can be infected with HCV each year in the world through mother to child transmission [4].

This work aims to study the pregnant women who present HIV-HCV coinfection and compare them to the group of pregnant women just HIV-infected, in order to evaluate the effects of this coinfection from the clinical, epidemiological and obstetric point of view and possible repercussions for the mother and newborn.

SUBJECTS AND METHODS

Observational and analytical study with a historical cohort, consisting of HIV positive pregnant women receiving care at CAISM/UNICAMP and their exposed newborns evaluated over time. In this study were included all HIV-positive pregnant women assisted in the prenatal clinic specialized in infections in the period between 2000 and 2015. 743 HIV-positive pregnant women and 61 who present HIV-HCV coinfection were evaluated. There was occurrence of 816 pregnancies, 12 of them twins; 10 in the non-coinfected group and 2 in the coinfecting group. There were 81 losses to follow-up of children; 14-children

information were not found, there were 14 fetal losses and 2 children are still in follow-up (Figure 1).

The list of HIV-positive women was obtained by the clinical records of HIV-positive pregnant women of CAISM/UNICAMP, Hospital Infection Control Committee (CCIH) and Epidemiologic Surveillance Service (SVE). After listing names and hospital record numbers, proceeded to the collection of obstetrical and medical records, as well as consulting the electronic medical records when available (the obstetrical clinics virtual system began to operate in January 2007). The data collection was performed in specific form. As newborns do not have clinical records yet in the first days of their lives (except in cases of severe neonatal complications such as hospitalization in intensive care) and their names are not recorded in the clinical records of mother, a search for the identification of children and their names was necessary, through: 1. Clinical records of own child if there was neonatal hospitalization; 2. Listing of children under follow-up in the Pediatric Immunodeficiency Clinic; 3. Registration of the newborn in Social Work; 4. Registration of the child as a VT case in Epidemiologic surveillance service. All information collected were coded and stored in a database created for this purpose. Each mother-child pair was identified with a number.

Initially, it was performed a descriptive analysis of the variables in the two groups: HIV-HCV-coinfected pregnant women and just HIV-infected pregnant women. To evaluate the association between exposure to HIV and HCV in pregnancy and neonatal periods and maternal and neonatal effects were performed Qui-square test or Fisher's exact test. The unadjusted odds ratio (OR) were estimated with their respective 95% confidence interval (95% CI) for each independent variable. The nonparametric Wilcoxon test was used to evaluate the difference between the means of continuous variables in both groups. The significance was 5%. For statistical analysis was used the SAS software version 9.4.

The maternal quantitative variables analyzed were age, gestational age at delivery, time of membrane rupture prior to delivery. The newborn quantitative variables analyzed were birth weight, gestational age at birth (Capurro), Apgar, head circumference and other variables (route of delivery, marital status, race and formal education) were categorized for statistical analysis. The significance level of 0.05 was used and data was analyzed with the statistical program SAS version 9.4.

RESULTS

From 2000 to 2015, among 816 pregnancies evaluated, 804 HIV-infected pregnant women were analyzed, and the prevalence of HCV-coinfection was 7.59% (n = 61).

Figure 1 shows the excluded cases and the final analysis of the cases.

The mean maternal age was 30 years, with no difference between the groups of HCV-infected and non-infected women. The mean formal education was 9 years and most women were Caucasian in both groups. Just over 10% of women in both groups were drug users; alcohol consumption was shown in about 5% of women in both groups; smoking was more frequent in the coinfecting group (20% versus 13.5%). Condylomatosis, pneumonia and active tuberculosis had a higher frequency in the coinfecting group; however, other infections have had no significant difference between groups. (Table 1)

More than half of coinfecting women did not use ART before pregnancy (Table 1). The most commonly ART used during pregnancy was of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) associated with a PI (Protease Inhibitor) corresponding to more than 50% of the cases in both groups; The most used PI was lopinavir/ritonavir; only a small part of the population of pregnant women used regimen with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor NNRTIs – nevirapine. (Table 2).

The mean viral load at the beginning to the end of prenatal care showed no significant difference between the coinfecting and non-coinfecting groups. In relation to CD4, non-coinfecting pregnant women showed higher values compared to the coinfecting group at about 25% (p <0.05) (Table 1). More than half of pregnant women reached undetectable viral load at the end of pregnancy: 57.4% in coinfecting group and 59.0% in non-coinfecting group.

There was no significant change between the coinfecting and non-coinfecting groups with respect to changes in blood count. Regarding to liver enzymes evaluated at the beginning of pregnancy, the coinfecting group showed a greater change in these enzymes than non-coinfecting group. (AST changed in 16.7% versus 2.2%, and ALT changed in 14.6% versus 2.2%) (Table 3). Intra uterine growth restriction (IUGR), Preterm Delivery (PD), hypertension, preeclampsia and diabetes showed no significant differences between the groups; prematurity occurred in 25.9% of coinfecting group and in 21.4% of those without coinfection; low birth weight occurred in 29.5% of coinfecting and 22.2% without coinfection, with no significant differences between groups (Table 4).

The mother to child transmission rate of HIV was 1.58% in coinfecting group and 2.39% in non-coinfecting. The Apgar score of 5 minutes <7 occurred in 4.9% of coinfecting

and 0.7% in coinfecting. Regarding to hematological disorders of newborns, there were no significant differences between groups. Liver abnormalities were present in 66.7% of newborns of coinfecting group while in the non-coinfecting group these changes did not reach 40%. Congenital malformations occurred in nearly 10% of all pregnancies, being the major defects: the cutaneous changes and hemangioma, aggressions to the central nervous system, cardiac and genitourinary malformations (Table 5).

Table 6 described 19 cases of newborns who became infected with HIV. Poor adherence to treatment and the presence of infectious comorbidities were factors observed in these cases.

DISCUSSION

More than eight hundred pregnant women infected with HIV were analyzed and, within this group, another one, particularly poorly studied, can be highlighted: the group of coinfecting with hepatitis C. In the evaluated period, from 2000 to 2015, was found an incidence of HIV-HCV coinfection in 7.59% in this cohort of women; rate according to what is described in literature, despite the great variability of its occurrence according to the type of studied population [5]. In this cohort, the presence of HCV-HIV coinfection was associated with a higher incidence of maternal and neonatal liver changes. In the group of patients under analysis there was a high incidence of prematurity and low birth weight, regardless to the presence of HIV-HCV coinfection, but the occurrence of low Apgar score was higher in coinfecting patients.

Although the study capacity to detect significant differences in qualitative results have been limited, because this sample size was adequate to detect some significant associations between pregnancy results and HIV-HCV coinfection. The small number of cases with information about the HCV transmission decreased the accurate estimate of this risk beyond the lack of quantitative viral load. Larger series or aggregate data analysis may be needed to explore these issues. Finally, this study did not have a group of HIV-negative and HCV-positive women who might have still allowed a greater number of comparisons.

The literature data reinforce HIV-HCV coinfection has strong relationship with drug addiction [1,3,9]; in the present study, over 20% had drug use report, around 10% had alcohol consumption and more than 20% used tobacco. Sexual intercourse was the major route of infection for these women but this result can be affected by HIV infection. The hepatitis C virus (HCV) sexually acquired remains a public health problem, especially in HIV-

positive men who have sex with men or even in heterosexual couples with increased sexual risk behavior, including "serosorting" and sexual practices with intense mucosal trauma, which rises the acquisition and transmission of HCV [5,10].

Most of the coinfecting women were Caucasian. This ratio was not surprising, since studies have shown a greater incidence of HCV infection in Caucasian; however, racial minorities are disproportionately affected and often under-treated because of social differences. [11]

In Brazil, there is still a stigma and prejudice about people of low income, low formal education, black skin and HIV-positive. If the same woman is also HCV positive will soon imagine that is a drug user. In many societies, HIV and HCV are stigmatized because of their association with deviant behavior, as sex between men and drug injection. [5,10,12,13]. Stigma and discrimination can contribute indirectly but significantly to the growth of HIV-HCV epidemic. Strong evidence showed that stigma and discrimination could discourage accessibility to guidance messages and to health services [14,15]. In this study, however, breaking this paradigm, most of coinfecting women were not drug users. The profile of most HIV-HCV coinfecting patients presented in this study is of Caucasian women aged around 30 years, mid-level formal education, without drug, drinking or smoking use history prior to pregnancy. In the service offered to the patients, they had full access to prenatal care, delivery, postpartum and their newborns but, unfortunately, this situation does not occur in the rest of the country.

During prenatal care, control laboratory tests showed no significant change in hemoglobin and platelets levels in both coinfecting and non-coinfecting groups. Regarding to liver enzymes (AST/ALT), they showed changes in the most of coinfecting pregnant women maintaining this pattern in the course of the pregnancy, which was expected by the potential liver damage derived from hepatitis C virus, which was also observed in other locations [17]. Condylomatosis, pneumonia and active TB had a higher frequency in coinfecting group; however, other opportunistic infections did not differ significantly between the groups.

Most pregnant women did not use antiretroviral therapy before pregnancy and, despite of multidisciplinary approach to prenatal care, the vast majority had substantial problems in treatment adherence and regular use of prescribed antiretroviral therapy during pregnancy [16]. The most used ART during pregnancy was the combination of two NRTIs (nucleoside reverse transcriptase inhibitors) and protease inhibitor (more than 50% of pregnancies in both groups), the majority with the use of lopinavir until 2005; at CAISM-UNICAMP, the main PI used was nelfinavir. The preference for the protease inhibitor

regimen is in accordance with literature, and in Brazil, the preference was for the use of lopinavir-ritonavir combination [18].

Currently, Brazilian guidelines from the end 2015 suggest a single-dose tenofovir-lamivudine-efavirenz regimen combined with the initial treatment for therapy in pregnant women facilitating adherence to treatment [16,18]. In this study, there were not patients using this regimen, since this recommendation was taken from the end of 2015.

Data collected showed more than 20% of prematurity and low birth weight, factors that interfere in the risk of mother to child transmission. The reasons for this difference in the population studied are not well understood yet, but it has also been observed in other studies in the literature [19,20]. Only the PI therapy (protease inhibitor) was associated with prematurity, and this factor justifies the findings in the cohort under analysis, given the fact the majority of pregnant women used PI regimen. In general, is known that prematurity and low birth weight were observed as ART use complications during pregnancy, which differs from the findings of the present study [18,21,22,23,24,25,26]. Thus, the literature data confirm the safety of antiretroviral drugs during pregnancy. In this context, pregnant women, even when HIV-HCV coinfecting, if treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) will significantly reduce the risk of mother to child transmission of both infections [27,28]. In this cohort of HIV-positive women, however, there was a significant incidence of prematurity and low birth weight, regardless of the presence of HCV-coinfection.

There were no differences in the occurrence of hypertension or diabetes among coinfecting and non-coinfecting women, which is in agreement with other studies [29,30,31].

Apgar less than 7 was more frequently observed in coinfecting population, suggesting an increase in neonatal risk in this women population, which has also been observed in other studies [32,33]. The most widely used route of delivery was elective cesarean section because that was the main recommendation of the Brazilian guidelines to women with unknown viral load or higher than 1,000 copies/mL after 34 weeks of gestation. Elective cesarean section in the 38th week of pregnancy was the national recommendation for reducing the risk of mother to child transmission. For pregnant women using antiretroviral drugs and suppression of sustained viral load, if there is no cesarean section indication for other reasons, the vaginal delivery route is indicated and this, from 2015, is also the recommendation at CAISM-UNICAMP [33]. Thus, the massive majority of patients under study had cesarean section because was the clinical protocol recommendation by 2015.

Shortly after birth, there was a higher incidence of liver changes in the group of newborns from HIV-HCV coinfecting, with more than 60% showing liver enzyme

abnormalities in the neonatal period. Chronic infection has a different clinical course in children compared to adults. Each study highlights the progression of HCV is minimal or slight in children, although severe liver damage can develop and liver transplant may be necessary [39,40,41,42,43,44,45,46,47]. Children grow regularly with variations in height and normal weight [48], but a quarter will develop hepatomegaly in the first decade of life [44], and they may also have slight variations in peripheral lymphocytes and neutrophils [49]. Also in many studies worldwide, a wide range of ALT concentrations was observed in vertically infected children: the majority shows modest changes; ALT levels are higher in the first two years of life and then begin to decrease [50,51,52]; from a practical point of view, is not a reliable prognostic marker. Data, in the present study, demonstrated a higher occurrence of changes in liver enzymes in newborns, but not as high values, showing results in accordance with literature.

Regarding to congenital malformations, there was no significant difference between the groups of coinfecting and non-coinfecting ($p = 0.0991$). However, the malformation rate seen in studied cohort was 10%, the great part skin changes and hemangiomas, more prevalent in the coinfecting group with occurrence almost five times higher. A wide variety of extrahepatic manifestations have been associated with chronic HCV infection, but most occur in adults, not being seen in children. [53,54,55] Best evaluations should be made to explain the higher malformations incidence in the analyzed cohort, but in general, most were minor malformations.

The mother to child transmission of HCV is favored by HIV-HCV coinfection around four times more than in case of infection only for hepatitis C [27, 34, 35, 36, 37, 38].

This study found no higher HIV transmission among coinfecting, which has also been described in the literature; however, the majority of studies point a significantly increased risk of HCV mother to child transmission in HIV-positive women. Nonetheless, this may be due to the small number of coinfecting women analyzed. Several studies suggest a risk four times higher to acquire HIV in pregnant women who are also infected by HCV. [56,57]

HCV infection affects a large number of women in childbearing age worldwide, and the transmission of the virus from mother-to-child remains a serious public health problem. Several mother to child transmission reports were identified; however, no specific measure has been placed as determinant to reduce the transmission risk, with the exception of antiretroviral therapy in women with HIV-HCV coinfection, which seems to help reduce this event [58].

The data collection of large clinical trial demonstrated that successful treatment of HCV infection is associated with incidence reduction in liver disease progression, including liver failure, cirrhosis and hepatocellular carcinoma [59,60]. However, it is important to note that virologic cure does not necessarily reflect the cure of risk of liver disease. Persistent hepatic inflammation and/or progression to cirrhosis have been reported in a small subset of patients after viral elimination. [17,61,62,63]. The present study could not evaluate the situation, since the quantitative HCV viral load was performed on a small portion of pregnant women and, in the majority, was carried out only the qualitative test. However, there is no specific therapy recommendation for the C virus in pregnant women, due to the high risk of toxicity. [58]

The study also showed that HIV-HCV coinfection may impact the course of pregnancy, triggering a major change in liver pregnant women in addition to also be associated with a higher incidence of low Apgar score and neonatal liver abnormalities; there was, however, an increased risk of mother to child transmission of HIV. A limitation of this study is the small number of women with coinfection in the cohort analyzed. Future studies with larger samples are needed to better evaluate these possibilities in a population of Brazilian pregnant women.

REFERENCES

- [1] GLOBAL HIV/AIDS AT CDC – OVERVIEW; Available in: <http://www.cdc.gov/globalaids/Global-HIV-AIDS-at-CDC/default.html>
- [2] BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV-AIDS; Ministério da Saúde; 2015; Available in: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf
- [3] HEPATITE C; Ministério da Saúde; Available in: <http://www.aids.gov.br/pagina/hepatite-c>
- [4] CHECA C, CLAUDIA A; et al.; “*Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) Among HIV/HCV-Coinfected Women.*” *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2.2 (2013): 126–135; PMC. Web. 17 June 2016. PMID: [26199724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26199724/) PMCID: [PMC4502757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4502757/)
- [5] MARTINELLO M, et al, “*Prevalence and Disease Burden of HCV Coinfection in HIV Cohorts in the Asia Pacific Region: A Systematic Review and Meta-Analysis.*”, *AIDS Rev.* 2016 Apr-Jun;18(2):68-80.
- [6] BERENQUER, J.; et al.; “*Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics.*” *Open Forum Infectious Diseases* 3.2 (2016): ofw059. PMC. Web. 15 June 2016.
- [7] BERNARD H.P.; “*Sérologie des hépatites B et C: interprétation et conséquences pratiques chez la femme*”; *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*; 33(2005) 423-428.
- [8] COMMITTEE OPINION – ACOG; “*Hepatitis B, Hepatitis C, and Human Immunodeficiency Virus Infections in Obstetrician-Gynecologists*”; 655; Feb-2016.
- [9] O'CONNOR P.; et al.; “*Prevalence of hepatitis C among injecting drug users attending drug clinics.*”; *N Z Med J.* 2016 May 6;129(1434):44-8
- [10] CHAN, DENISE P.C.; et al.; *Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review*; *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 49, 47 - 58
- [11] VUTIEN, PHILIP; et al.; “*Racial Disparities in Treatment Rates for Chronic Hepatitis C: Analysis of a Population-Based Cohort of 73,665 Patients in the United States.*” Ed. Stevan Gonzalez. *Medicine* 95.22 (2016): e3719. PMC. Web. 2 July 2016.
- [12] PARKER R, AGGLETON P.; *HIV and AIDS-related stigma and discrimination: a conceptual framework and implications for action.* *Soc Sci Med* 2003;57: 13–24.
- [13] BUTT G.; *Stigma in the context of hepatitis C: concept analysis.* *J Adv Nurs* 2008;62:712–24.
- [14] CHESNEY MA, SMITH AW.; *Critical delays in HIV testing and care—the potential role of stigma.* *Am Behav Sci* 1999;42:1162–74.

- [15] MACCOUN RJ.; *Moral outrage and opposition to harm reduction*. Crim Law and Philos 2013;7:83–98.
- [16] DELICIO, ADRIANE M.; et al.; *Mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency virus in a cohort of pregnant women in Campinas from 2000 to 2009*; Reproductive Health; 2011.
- [17] SNIJDEWIND IJ, SMIT C, GODFRIED MH, NELLEN JF, DE WOLF F, BOER K, et al.; *"Hcv coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy."*; J Infect.; 2012 Apr;64(4):409-16. doi: 10.1016/j.jinf.2011.12.012.
- [18] TUOMALA RE; SHAPIRO DE; MOFENSON LM; BRYSON Y; CULNANE M; HUGHES MD; et al.; *Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome.*; N Engl J Med 2002; 346:1863-1870.
- [19] BARRAL, MARIA F.M. et al. *"Risk Factors Of Hiv-1 Mother to child transmission (Vt) And The Influence Of Antiretroviral Therapy (Art) In Pregnancy Outcome."* Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 56.2 (2014): 133–138. PMC. Web. 9 Aug. 2016.
- [20] AMANDA M. COTTER; ADOLFO GONZALEZ GARCIA; M. LUNTHITA DUTHELY; BARBARA LUKE AND MARY J. O'SULLIVAN; *"Is Antiretroviral Therapy during Pregnancy Associated with an Increased Risk of Preterm Delivery, Low Birth Weight, or Stillbirth?"*; J Infect Dis.; (2006) 193 (9): 1195-1201. doi: 10.1086/503045
- [21] THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY.; *Is Zidovudine therapy in pregnant HIV-infected women associated with gestational age and birthweight?*; AIDS; 1998; 13:119-124.
- [22] SZYLD EG; WARLEY EM; FREIMANIS L; GONIN R; CAHN PE; CALVET GA; et al.; *Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth.*; AIDS 2006; 20(18):2345-2353.
- [23] SENISE J; CRUZ R; PALACIOS R; BONAFÉ S; VAZ MJR; LACERDA AP; et al.; *Low-birth weight and pre-term delivery in relation to lopinavir/ritonavir use in pregnancy.*; Am J Infect Dis 2008; 4(4):209-214.
- [24] TOWNSEND CL; CORTINA-BORJA M; PECKHAM CS; TOOKEY PA; *Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland*. AIDS 2007; 21:1019–1026.
- [25] THE EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY AND SWISS MOTHER - CHILD HIV. *Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy*. AIDS 2000; 14: 2913-2920.
- [26] KOURTIS AP; SCHMID CH; JAMIESON DJ; LAU J; *Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis*. AIDS 2007; 21:607-615.
- [27] MAST EE, HWANG LY, SETO DS, NOLTE FS, NAINAN OV, WURTZEL H, ALTER

MJ.; *Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy.*; J Infect Dis.; 2005; 192:1880–1889.

[28] EUROPEAN PAEDIATRIC HEPATITIS C VIRUS NETWORK.; *A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection.*; J Infect Dis.; 2005;192:1872–1879.

[29] CHRISTIAN AKEM DIMALA , JULIUS ATASHILI, JOSEPHINE C. MBUAGBAW, AKAM WILFRED, GOTTLIEB L. MONEKOSSO; “*A Comparison of the Diabetes Risk Score in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and HAART-Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon*”; PLOS ONE; Published: May 19, 2016.

[30] RASMUSSEN, LINE D. et al. “*Risk of Diabetes Mellitus in Persons with and without HIV: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study.*” Ed. Julius Atashili. *PLoS ONE* 7.9 (2012): e44575. PMC. Web. 9 Aug. 2016.

[31] SEABERG EC, MUÑOZ A, LU M, DETELS R, MARGOLICK JB, RIDDLER SA, WILLIAMS CM, PHAIR JP; “*Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003.*”; AIDS. 2005 Jun 10;19(9):953-60.

[32] PERGAM SA, WANG CC, GARDELLA CM, SANDISON TG, PHIPPS WT, HAWES SE.; *Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort.*; Am J Obstet Gynecol.; 2008;199:38.e1–38.e9.

[33] CONNELL LE, SALIHU HM, SALEMI JL, AUGUST EM, WELDESELASSE H, MBAH AK.; *Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes.*; Liver Int. 2011;31:1163–1170.

[34] PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DE HIV, SÍFILIS E HEPATITES VIRAIS; Ministério da Saúde; 2015; Available in: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58572/pcdt_transmissao_vertical_miolo_pdf_67895.pdf

[36] TOVO PA, PALOMBA E, FERRARIS G, PRINCIPI N, RUGA E, DALLACASA P, MACCABRUNI A.; *Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1.*; Italian Study Group for HCV Infection in Children.; Clin Infect Dis.; 1997;25:1121–1124.

[39] HAYASHIDA A, INABA N, OSHIMA K, NISHIKAWA M, SHODA A, HAYASHIDA S, NEGISHI M, INABA F, INABA M, FUKASAWA I, et al.; *Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies.*; J Obstet Gynaecol Res.; 2007;33:417–422.

[37] ROBERTS EA, YEUNG L.; *Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection.*; Hepatology.; 2002;36:S106–S113.

[38] FLOREANI, ANNAROSA.; “*Hepatitis C and Pregnancy.*” World Journal of

Gastroenterology; *WJG* 19.40 (2013); 6714–6720; *PMC*. Web. 3 July 2016

[39] EUROPEAN PAEDIATRIC HEPATITIS C VIRUS NETWORK.; *Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus.*; European Paediatric Hepatitis C Virus Network.; *BJOG.*; 2001;108:371–377.

[40] EL-SHABRAWI MH, KAMAL NM.; *Burden of pediatric hepatitis C*; *World J Gastroenterol*; 2013;19:7880–7888

[41] ZAHRAN KM, BADARY MS, AGBAN MN, ABDEL AZIZ NH; *Pattern of hepatitis virus infection among pregnant women and their newborns at the Women's Health Center of Assiut University*; Upper Egypt. *Int J Gynaecol Obstet*; 2010;111:171–174.

[42] YEUNG CY, LEE HC, CHAN WT, JIANG CB, CHANG SW, CHUANG CK.; *Mother to child transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives.*; *World J Hepatol*; 2014;6:643–651.

[43] RESTI M, JARA P, HIERRO L, AZZARI C, GIACCHINO R, ZUIN G, ZANCAN L, PEDDITZI S, BORTOLOTTI F.; *Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection*; *J Med Virol*; 2003;70:373–377.

[44] JONAS MM; *Children with hepatitis C*; *Hepatology*; 2002;36:S173–S178.

[45] EUROPEAN PAEDIATRIC HEPATITIS C VIRUS NETWORK; *Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection*; *Clin Infect Dis*; 2005; 41:45–51.

[46] BORTOLOTTI F, VERUCCHI G, CAMMÀ C, CABIBBO G, ZANCAN L, INDOLFI G, GIACCHINO R, MARCELLINI M, MARAZZI MG, BARBERA C, et al; *Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease.*; *Gastroenterology*; 2008;134:1900–1907.

[47] ABDEL-HADY M, BUNN SK, SIRA J, BROWN RM, BRUNDLER MA, DAVIES P, KELLY DA; *Chronic hepatitis C in children--review of natural history at a National Centre*; *J Viral Hepat*; 2011;18:e535–e540.

[48] MACK CL, GONZALEZ-PERALTA RP, GUPTA N, LEUNG D, NARKEWICZ MR, ROBERTS EA, ROSENTHAL P, SCHWARZ KB; *NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents*; *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 2012; 54:838–855.

[49] ENGLAND K, PEMBREY L, TOVO PA, NEWELL ML.; *Growth in the first 5 years of life is unaffected in children with perinatally-acquired hepatitis C infection.*; *J Pediatr.*; 2005; 147:227–232.

[50] PEMBREY L, NEWELL ML, TOVO PA.; *Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women.*; *Pediatr Infect Dis J.*; 2008; 27:800–807

[51] TOVO PA, PEMBREY LJ, NEWELL ML; *Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection*; *European Pediatric Hepatitis C Virus Infection*; *J Infect Dis*;

2000; 181:419–424

[52] TOVO, PIER-ANGELO; et al; “*Vertically Acquired Hepatitis C Virus Infection: Correlates of Transmission and Disease Progression.*” *World Journal of Gastroenterology*; 22.4 (2016): 1382–1392; *PMC*; Web. 3 July 2016.

[53] ARSHAD M, EL-KAMARY SS, JHAVERI R.; *Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period--are they opportunities for treatment?*; *J Viral Hepat.* 2011; 18:229–236.

[54] ZIGNEGO AL, FERRI C, PILERI SA, CAINI P, BIANCHI FB.; *Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach.*; *Dig Liver Dis.*; 2007;39:2–17.

[55] MATSUMOTO S, NAKAJIMA S, NAKAMURA K, ETANI Y, HIRAI H, SHIMIZU N, YOKOYAMA H, KOBAYASHI Y, TAJIRI H, SHIMA M, et al.; *Interferon treatment on glomerulonephritis associated with hepatitis C virus.*; *Pediatr Nephrol.*; 2000;15:271–273.

[56] SUGIURA T, YAMADA T, KIMPARA Y, FUJITA N, GOTO K, KOYAMA N.; *Effects of pegylated interferon alpha-2a on hepatitis-C-virus-associated glomerulonephritis.*; *Pediatr Nephrol.*; 2009;24:199–202.

[57] BENOVA L, MOHAMOUD YA, CALVERT C, ABU-RADDAD LJ. “*Mother to child transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis.*”; *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;59(6):765-773. doi:10.1093/cid/ciu447.

[58] SPERA, ANNA MARIA et al. “*Antiviral Therapy for Hepatitis C: Has Anything Changed for Pregnant/lactating Women?*” *World Journal of Hepatology* 8.12 (2016): 557–565. *PMC*. Web. 9 Aug. 2016.

[59] MANZINI, P., SARACCO, G., CERCHIER, A., RIVA, C., MUSSO, A., RICOTTI, E., PALOMBA, E., SCOLFARO, C., VERME, G., BONINO, F. AND TOVO, P. A. (1995), “*Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; Persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern.*”; *Hepatology*, 21: 328–332. doi:10.1002/hep.1840210210

[60] LEE YA, FRIEDMAN SL.; *Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C?*; *Antiviral Res.*; 2014;107:23–30.

[61] ERIKA BARTH COTTRELL; ROGER CHOU; NGOC WASSON; BASMAH RAHMAN; JEANNE-MARIE GUISE; “*Reducing Risk for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force - Other Supporting Document for Hepatitis C: Screening June 2013*”; *Ann Intern Med* 2012.

[62] MORGAN RL, BAACK B, SMITH BD, YARTEL A, PITASI M, FALCK-YTTER Y.; *Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies.*; *Ann Intern Med.*; 2013;158:329–337.

[63] BARTH, HEIDI.; "Hepatitis C Virus: Is It Time to Say Goodbye yet? Perspectives and Challenges for the next Decade."; World Journal of Hepatology; 7.5 (2015): 725–737. PMC. Web. 3 July 2016.

FIGURE 1: HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN in CAISM/UNICAMP from 2000 to 2015

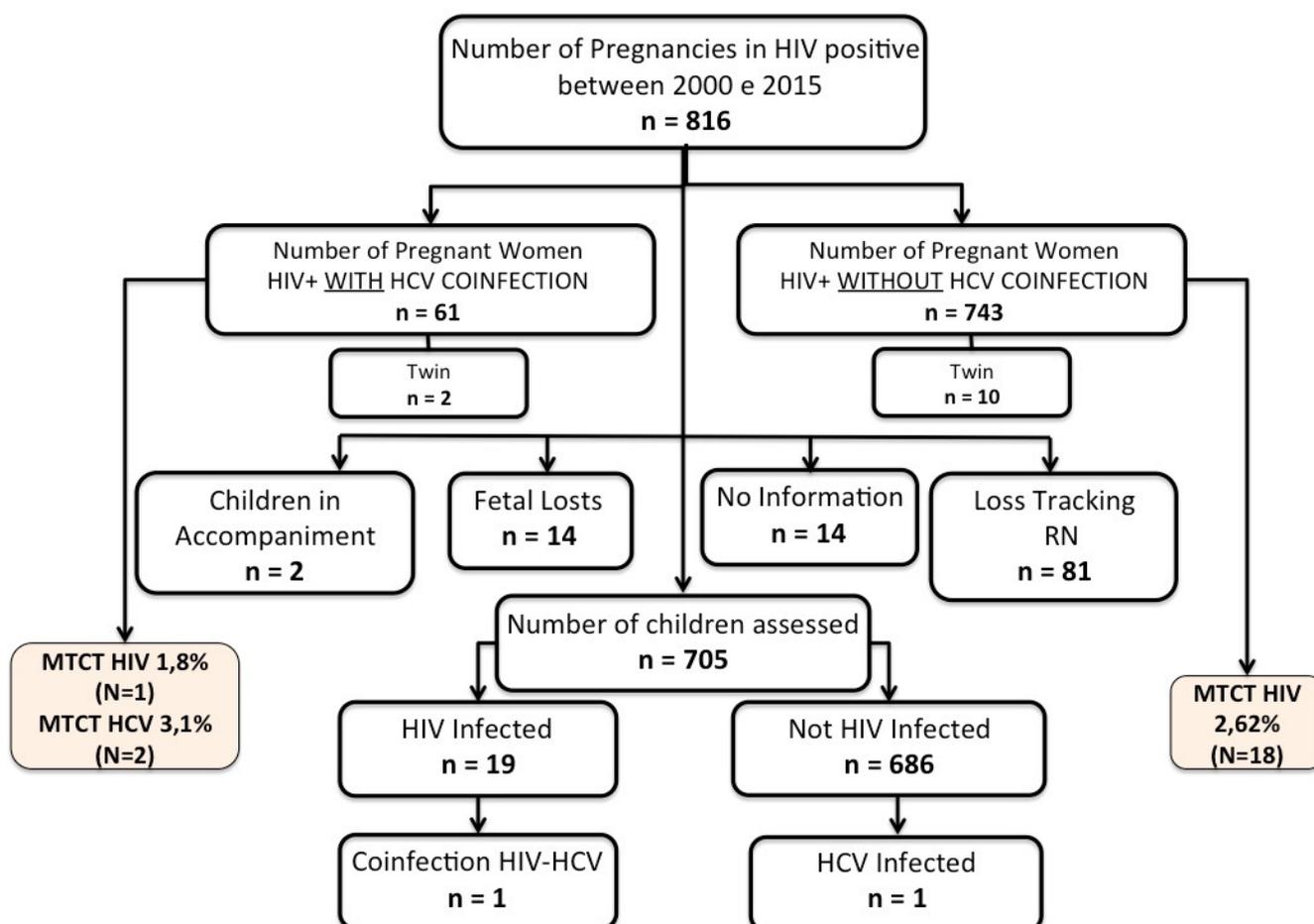


TABLE 1 : Epidemiological and clinical characteristics of HIV positive pregnant women with and without HCV infection.

<i>Key Features</i>	<i>With HCV</i>	<i>Without HCV</i>	<i>p (value)</i>	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>
Middle School Age (Years of Study)	9	9	0,8257*	0,89	0,38 a 2,11
Middle Maternal Age (Years)	30,5	28	0,0014		
Caucasian race (%)	67,20	60,80	0,3139*		ref.
Drugs Users (%)	13,50	14,10	0,8922*	0,94	0,41 a 2,17
Smokers (%)	20,00	13,50	0,2349*	1,6	0,76 a 3,35
Alcoholics (%)	5,90	5,60	1,0000**	1,04	0,31 a 3,57
Kind of Delivery (%)					
Vaginal	10,20	6,70		1,5	0,62 a 3,67
Forceps	0,00	0,30	0,5625*		
Cesarean	89,80	93,00			ref.
Twin Pregnancy (%)	3,70	1,50	0,2206**	2,56	0,55 a 12,0
Most common infection (%)					
Condylomatosis	23,00	13,60	0,0458*	1,89	1,0 a 3,56
Pneumonia	8,20	3,00	0,0488**	2,89	1,05 a 7,92
Active tuberculosis	8,20	1,10	0,0018**	4,75	1,5 a 15,04
Cervicitis (Gonococo/Clamidia/Tricomonas)	4,90	4,90	1,0000**	1	0,3 a 3,36
Vaginal Candidiasis	29,50	31,50	0,7507*	0,91	0,51 a 1,61
Bacterial vaginosis	36,10	33,40	0,6694*	1,13	0,65 a 1,94
Urinary infection	26,20	35,20	0,1551*	0,65	0,36 a 1,18
Streptococcus B	35,30	33,30	0,8679*	1,09	0,39 a 3,04
Syphilis	4,90	5,20	1,0000**	0,95	0,28 a 3,17
Middle CD4 FINAL (cell/mL)	418,1	555,2	0,0004		
Final Undetectable Viral Load (%)	57,40	59,00	0,8222*	1,07	0,61 a 1,87
Patients on ART Preview (%)	42,60	40,00	0,6910*	1,11	0,66 a 1,89
Patients who stopped ART before pregnancy (%)	3,80	25,10	0,0141*		ref.
Patients who used AZT during delivery (%)	93,20	95,00	0,5328**	1,39	0,48 a 4,06
	n (63)	n (753)			

* *Chi-Square Test*; ** *Fisher's exact test*

TABLE 2 : Antiretroviral therapy regimens most commonly used by HIV-positive pregnant women with and without HCV coinfection.

<i>ART during Pregnancy (N%)</i>	<i>With HCV</i>	<i>Without HCV</i>	OR	IC (95%)
<i>None</i>	1,7	1,6	1,91	0,23 a 15,57
AZT Monotherapy	3,3	3	2,09	0,45 a 9,6
ITRN + ITRN	1,7	1,5	2,09	0,25 a 17,1
ITRN + ITRN + IP (NFV)	28,30	16,10	3,31	1,64 a 6,68
ITRN + ITRN + IP (LPV/R)	28,30	53,10		ref.
ITRN + ITRN + ITRNN (NVP)	26,70	16,60	3,01	1,48 a 6,13
another scheme with PI	8,30	6,10	2,55	0,9 a 7,24
	n (61)	n (743)		

TABLE 3 : Percentages of abnormal laboratory tests in HIV-positive pregnant women with and without HCV coinfection.

<i>Abnormal maternal laboratory tests (N%)</i>	<i>With HCV</i>	<i>Without HCV</i>	p (value)	OR	IC (95%)
<i>Hemoglobin dosage (anemia)</i>					
1º trimester	30,8	27,1	0,7363*	1,2	0,65 a 2,21
2º Trimester	44,4	46,2	0,5883*	0,93	0,51 a 1,72
3º Trimester	34,30	41,30	0,4771*	0,74	0,36 a 1,53
<i>Platelets dosage (PLATELETOPENIA)</i>					
1º trimester	13,50	9,20	0,3735*	1,53	0,66 a 3,55
2º Trimester	11,10	7,70	0,4608**	1,49	0,56 a 3,99
3º Trimester	8,60	6,40	0,2965**	1,12	0,33 a 3,81
<i>Hepatic enzyme (AST)</i>					
1º trimester	16,7	2,2	<0,0001**	8,77	3,25 a 23,66
2º Trimester	11,60	2,30	0,0080**	5,51	1,82 a 16,69
3º Trimester	7,4	2,5	0,1962**	3,09	0,62 a 15,34
<i>Hepatic enzyme (ALT)</i>					
1º trimester	14,60	2,20	<0,0001**	7,5	2,66 a 21,18
2º Trimester	14,00	1,70	0,0005**	9,36	3,09 a 28,42
3º Trimester	3,7	1,6	0,4081**	2,38	0,27 a 21,18
	n (61)	n (743)			

* *Teste Qui Quadrado*; ** *Teste Exato de Fisher*

TABLE 4 : Pregnancy complications in HIV-positive women with and without HCV co infection.

<i>Gestational complications (N%)</i>	<i>With HCV</i>	<i>Without HCV</i>	<i>p (value)</i>	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>
Premature Labor	11,7	14,3	0,5724*	0,79	0,35 a 1,79
Arterial hypertension	8,3	5,9	0,3988**	1,46	0,56 a 3,84
Pre eclampsia	3,40	1,10	0,1675**	3,17	0,66 a 15,31
Diabetes	9,10	5,90	0,3736**	1,59	0,6 a 4,21
Oligoamnios	10,00	5,60	0,1558**	1,89	0,77 a 4,64
Intrauterine growth restriction	5,00	4,30	0,7417**	1,16	0,34 a 3,9
Hypothyroidism	1,7	3,3	1,0000**	0,5	0,07 a 3,78
Subclinical uterine rupture	0,0	0,8	1,0000**		
Uterine hemorrhage	1,60	1,90	1,000**	0,86	0,11 a 6,65
Another complication	28,3	13,5	0,2349*	1,6	0,76 a 3,35
	n (61)	n (743)			

* *Chi-Square Test*; ** *Fisher's exact test*

TABLE 5 : Changes in children of HIV positive women with and without HCV co-infection.

<i>Neonatal changes (N%)</i>	<i>With HCV</i>	<i>Without HCV</i>	<i>p (value)</i>	<i>OR</i>	<i>IC (95%)</i>
RN weight					
<2500g	29,5	22,2	0,1913*	1,47	0,82 a 2,61
>= 2500g	70,5	77,8			ref.
Apgar 5º minute					
< 7	4,90	0,70	0,0185*	7,5	1,75 a 32,17
>= 7	95,1	99,3			ref.
Capurro					
< 37 sem	25,90	21,4	0,4268*	1,28	0,69 a 2,37
>= 37 sem	74,10	78,60			ref.
Hepatic birth dysfunction	66,7	35,1	0,0331**	3,7	1,09 a 12,54
Neonatal pathology	34,50	26,7	0,2007*	1,44	0,82 a 2,54
Congenital malformation	10,3	10,0	0,9329*	1,04	0,43 a 2,51
Skin changes / hemangioma	4,90	1,10			ref.
Heart disease	0,00	2,40			
Gatrouintestinal	0,00	0,30			
Genitourinary	0,00	2,30	0,0991**		
Genetics	0,00	0,30			
Musculoskeletal	1,60	1,10		0,33	0,03 a 3,93
Central Nervous System	3,30	2,30		0,31	0,04 a 2,26
No information	n=7	n=84			
HIV infection	1,6	2,4	0,0818**	0,69	0,09 a 5,29
	n (61)	n (743)			

* *Chi-Square Test*; ** *Fisher's exact test*

TABLE 6: Characteristics of newborns infected with HIV. CAISM/UNICAMP 2000-2015

Case	Year	PN Visits	initial CD4	final CD4	Final VL	ARV	Time on ARV	Adhesion	IV AZT	AZT newborn Ruptured membran	Labor	Capurro	Birth Weight	Maternal Pathology	Neonatal Pathology	Death	
1	00	10	<100	-	85	AZT	112	Yes	Yes	No	0	No	41	3370	No	PCP, IVAS	No
2	00	9	-	-	14000	AZT	49	Yes	Yes	Yes	2h	Yes	36	2530	NIC	Toxo, pneumocystis	No
3	00	2	517	-	17000	AZT	40	No	Yes	No	0	No	40	3110	Sífilis, TB	Rubella	No
4	01	8	289	-	-	AZT	14	Yes	Yes	Yes	0	No	38	3230	No	No	No
5	01	3	-	-	-	HAART	21	Yes	Yes	No	0	No	34	2635	No	No	No
6	01	9	30	5	47000	HAART	260	No	Yes	Yes	1h	Yes	37	1985	Candid, condilomatosis, NIC, Toxo	Toxo	No
7	02	6	315	-	420	AZT	10	No	Yes	Yes	240h	Yes	33	1320	Stevens-Johnson, Hep C	No	No
8	02	3	110	-	17000	HAART	255	No	Yes	Yes	0	No	40	3000	Neurotox	Toxo	No
9	03	5	344	-	<50	HAART	140	Yes	Yes	Yes	0	Yes	40	3695	No	No	No
10	04	6	424	630	1410	HAART	84	No	Yes	Yes	0	No	35	1340	No	Oral Candid	No
11	04	5	233	-	-	AZT	135	No	Yes	No	0	No	33	1705	No	CMV	No
12	04	0	-	-	-	-	-	-	No	No	0	Yes	-	-	No	Yes	No
13	05	0	-	-	-	-	0	-	No	No	63h	Yes	32	3125	No	No	No
14	06	2	160	-	-	HAART	21	No	Yes	Yes	0	Yes	39	2790	No	No	No
15	06	1	135	120	38380	HAART	-	No	Yes	Yes	7h	Yes	37	2015	No	1º twin	No
16	08	3	86	146	63	HAART	70	Yes	Yes	Yes	0	Yes	37	2100	Oral Candid	Neurotoxo, CMV, TB	No
17	11	5	332	336	3834	HAART	-	No	Yes	Yes	0	Yes	38	1845	Vaginosis , Pneumonia	No	No
18	11	13	84	110	64	HAART	273	No	Yes	Yes	0	No	39	2335	Vaginosis , Candid	Congenital cataract, Ascites, Splenomegaly	No

19	15	-	236	236	514	HAART	238	No	Yes	Yes	0	Yes	34	2190	Herpes, chancroid, condyloma, ITU, candid.	No	No
----	----	---	-----	-----	-----	-------	-----	----	-----	-----	---	-----	----	------	---	----	----

5. CONCLUSÕES

1. Em relação às 816 gestações avaliadas, a prevalência de coinfeção pelo VHC no CAISM/UNICAMP de 2000 a 2015 foi de 7,59%
2. Com relação às intercorrências gestacionais como a ocorrência de diabetes, hipertensão gestacional e trabalho de parto prematuro não houve diferença entre os grupos. Algumas infecções como condilomatose, pneumonia e tuberculose ativa foram mais incidentes no grupo com coinfeção. Já em relação aos exames laboratoriais maternos, houveram alterações de enzimas hepáticas em uma proporção cerca de 6 vezes maior no grupo coinfectado.
3. A coinfeção por Hepatite C não aumentou a taxa de transmissão vertical de HIV nesta coorte.
4. Como resultados perinatais; a coinfeção HIV-HCV foi associada a um risco 7 vezes maior de apgar no 5º minuto <7 e, houve um índice de prematuridade cerca de 2 vezes maior que o encontrado na região Sudeste brasileira. Não houve, entretanto, aumento significativo de malformações congênitas nesta coorte.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBAL HIV/AIDS AT CDC – OVERVIEW; Disponível em: <http://www.cdc.gov/globalaids/Global-HIV-AIDS-at-CDC/default.html>
2. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV-AIDS; Ministério da Saúde; 2015; Disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58534/boletim_aids_11_2015_web_pdf_19105.pdf
3. HISTÓRIA DA AIDS; Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids>
4. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DE HIV, SÍFILIS E HEPATITES VIRAIS; Ministério da Saúde; 2015; Disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/58572/pcdt_transmissao_vertical_miolo_pdf_67895.pdf
5. DELICIO et al.; “*Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a ten years period*”. *Reproductive Health* 2011;8:35 (1-10)
6. HEPATITE C; Portal Brasil; Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/hepatite-c>
7. BERNARD H.P.; “*Sérologie des hépatites B et C: interprétation et conséquences pratiques chez la femme*”; *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*; 33(2005) 423-428.
8. TOVO PA, PALOMBA E, FERRARIS G, PRINCIPI N, RUGA E, DALLACASA P, MACCABRUNI A.; *Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1.*; Italian Study Group for HCV Infection in Children.; *Clin Infect Dis.*; 1997;25:1121–1124.
9. COMMITTEE OPINION – ACOG; “*Hepatitis B, Hepatitis C, and Human Immunodeficiency Virus Infections in Obstetrician-Gynecologists*”; 655; Feb-2016.
10. HAYASHIDA A, INABA N, OSHIMA K, NISHIKAWA M, SHODA A, HAYASHIDA S, NEGISHI M, INABA F, INABA M, FUKASAWA I, et al.; *Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies.*; *J Obstet Gynaecol Res.*; 2007;33:417–422.
11. ROBERTS EA, YEUNG L.; *Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection.*; *Hepatology.*; 2002;36:S106–S113.

12. FLOREANI, ANNAROSA.; "*Hepatitis C and Pregnancy.*" World Journal of Gastroenterology; *WJG* 19.40 (2013); 6714–6720; *PMC*. Web. 3 July 2016
13. BENOVA L, MOHAMOUD YA, CALVERT C, ABU-RADDAD LJ. Mother to child transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(6):765-773. doi:10.1093/cid/ciu447.
14. KOURTIS AP; SCHMID CH; JAMIESON DJ; LAU J; *Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis*. *AIDS* 2007; 21:607-615.
15. PERGAM SA, WANG CC, GARDELLA CM, SANDISON TG, PHIPPS WT, HAWES SE.; *Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort.*; *Am J Obstet Gynecol.*; 2008;199:38.e1–38.e9.
16. TUDOR AM, MĂRDĂRESCU M, PETRE C, NEAGU DRĂGHICENOIU R, UNGURIANU R, TILIȘCAN C, OȚELEA D, CAMBREA SC, TĂNASE DE, SCHWEITZER AM, RUȚĂ S. Birth outcome in HIV vertically-exposed children in two Romanian centers. *GERMS* 2015;5(4):116-124. doi: 10.11599/germs.2015.1079
17. MANZINI, P., SARACCO, G., CERCHIER, A., RIVA, C., MUSSO, A., RICOTTI, E., PALOMBA, E., SCOLFARO, C., VERME, G., BONINO, F. AND TOVO, P. A. (1995), Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; Persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology*, 21: 328–332. doi:10.1002/hep.1840210210
18. TOVO P-A, CALITRI C, SCOLFARO C, GABIANO C, GARAZZINO S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(4):1382-1392. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1382.
19. ZANETTI AR, TANZI E, NEWELL ML; "Maternal-infant transmission of Hepatitis C Infection"; National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C; *Hepatology* 2002;36(Supp 1):S106–13.
20. RANGER-ROGEZ S, ALAIN S, DENIS F; "*Virus des hépatites : transmission mère-enfant*". *Pathol Biol* 2002;50:568–75.

21. CHECA C., CLAUDIA A.; et al.; “*Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) Among HIV/HCV-Coinfected Women.*” *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2.2 (2013): 126–135; PMC. Web. 17 June 2016.
22. BAGHERI AMIRI F, MOSTAFAVI E, MIRZAZADEH A (2016) HIV, HBV and HCV Coinfection Prevalence in Iran - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(3): e0151946. doi:10.1371/journal.pone.0151946
23. LAKSHMI S., et al; *Improving HCV cure rates in HIV-coinfected patients - a real-world perspective.* *Am J Manag Care.* 2016 May;22(6 Spec No.):SP198-204.
24. TREVOR A. CROWELL; STEPHEN A. BERRY; JOHN A. FLEISHMAN; RICHARD W. LARUE; PHILIP T. KORTHUIS; ANK E. NIJHAWAN et al; “*Impact of Hepatitis Coinfection on Healthcare Utilization Among Persons Living With HIV*”; *J Acquir Immune Defic Syndr*; Vol. 68, Number 4, April 1, 2015.
25. LUCY PLATT, PHILIPPA EASTERBROOK, ERIN GOWER, BETHAN MCDONALD, KEITH SABIN, CATHERINE MCGOWAN et al; “*Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis*”; Disponível em: www.thelancet.com/infection; Vol 16 July 2016.
26. ALEMAN S; et al.; *A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis.*; *Clin Infect Dis.*; 2013 Jul;57(2):230-6. doi: 10.1093/cid/cit234; Epub 2013 Apr 24.
27. ENGLAND K., THORNE C., NEWELL M-L., *Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus*, *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 6, Issue 2, February 2006, Pages 83-90, ISSN 1473-3099, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70381-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70381-4).
28. PRASAD, MONA R, JONATHAN R. HONEGGER.; “*Hepatitis C Virus in Pregnancy.*”; *American journal of perinatology* ;30.2 (2013): 10.1055/s–0033–1334459. *PMC.* Web. 8 July 2016.
29. BERENQUER, J.; et al.; “*Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics.*” *Open Forum Infectious Diseases* 3.2 (2016): ofw059. *PMC.* Web. 15 June 2016.
30. MICHAEL M MINA, FABIO LUCIANI, BARBARA CAMERON, ROWENA A BULL, MICHAEL R BEARD, DAVID BOOTH, ANDREW R LLOYD; “*Resistance to hepatitis C virus:*

potential genetic and immunological determinants”; Disponível em:
www.thelancet.com/infection; Vol 15 April 2015.

7. ANEXO

7.1. Anexo 1: Ficha de Coleta de Dados

Ficha de Coleta de Dados

Caso / Número: _____ HC: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: ___ Escolaridade: _____ Cor: _____

Estado Civil: _____

Antecedentes obstétricos:

Gestação ___ Partos ___ Abortos ___ Cesárea ___ Filhos Vivos ___

Diagnóstico de Hepatite C ()Sim ()Não

Categoria de Exposição ao HIV/HCV: _____

Diagnóstico de infecção pelo HIV:

Uso de TARV antes da gestação? ()Sim ()Não Se sim, qual? _____

() Antes da gestação Data: ___/___/___

() Durante a gestação atual Com qual IG? _____

() No parto () Após o parto () Desconhecido

Pré-natal: Número de consultas: _____ IG de início do PN: _____

Peso ganho durante a gravidez (Kg): _____

Hemoglobina no 3º trimestre: _____ Local do parto: _____

Complicações na gestação: _____

Parto: Data: ___/___/___ IG: _____

AZT durante trabalho de parto e parto? ()Sim ()Não ()Sem informação

CD4/Carga viral na gestação:

Exame	Data	IG	Resultado	Exame	Data	IG	Resultado
1º CD4				1ª CV			
2º CD4				2ª CV			
3º CD4				3ª CV			

Aceitação do Tratamento: ()Sim ()Não

Suspensão do tratamento por intolerância:()Sim ()Não

Se sim, qual droga? _____

Último CD4 antes do parto: _____ células/mL Data: ___/___/___

Última Carga Viral antes do parto: _____ cópias/mL Data: ___/___/___

Efeitos adversos da TARV na gestante:

Anemia? ()Sim ()Não () Ignorado Hb: _____ Data: ___/___/___

Hiperlactatemia? ()Sim ()Não () Ignorado Lactato: _____ Data: ___/___/___

Alteração de Enzimas Hepáticas: ()Sim ()Não () Ignorado

AST: _____ ALT: _____ GamaGT: _____ FALC: _____ BT: _____ Data: ___/___/___

Plaquetopenia? ()Sim ()Não () Ignorado Plaquetas: _____ Data: ___/___/___

Glicemia de jejum alterada? ()Sim ()Não () Ignorado

Glicemia: _____ Data: ___/___/___

Reações alérgicas? () Sim () Não () Ignorado

Se sim, qual(is)? _____

Dislipidemia? () Sim () Não () Ignorado

Colesterol Total: _____ TGL: _____ LDL: _____ HDL: _____ Data: ___/___/___

Nefrolitíase? () Sim () Não () Ignorado Qual(is): _____

Outras alterações? _____

Recém-Nascido:

Nome RN: _____ HC RN: _____

Peso: _____ Estatura: _____ Apgar: 1` _____ 5` _____ Capurro: _____ Adequação: _____

Perímetros: Cefálico: _____ Abdominal: _____

Uso de AZT oral: () Sim () Não Tempo de AZT oral: _____

Patologia Neonatal: () Sim () Não () Ignorado Se sim, qual(is)? _____

Óbito fetal: () Sim () Não () Ignorado Se sim, qual idade? _____

Malformação Congênita: () Sim () Não Se sim, qual(is)? _____

Anemia? () Sim () Não () Ignorado Hb: _____ Data: ___/___/___

Hiperlactatemia? () Sim () Não () Ignorado Lactato: _____ Data: ___/___/___

Alteração de Enzimas Hepáticas: () Sim () Não () Ignorado

AST: _____ ALT: _____ Bilirrubina Total: _____ Data: ___/___/___

Plaquetopenia? () Sim () Não () Ignorado Plaquetas: _____ Data: ___/___/___

Outras alterações no RN? _____

7.2. Anexo 2: Comprovante de Submissão do Artigo

The Journal of Infectious Diseases  

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW
 MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Role: Author Username: Fabia Lopes

Submissions Being Processed for Author Fabia Lopes, M.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links		HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN	Aug 16, 2016	Aug 16, 2016	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

[<< Author Main Menu](#)

The Journal of Infectious Diseases Hoje 11:15 

Para: Fabia Lopes
 Responder A: The Journal of Infectious Diseases
 Submission Confirmation for HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN

Dear Mrs. Lopes,

Thank you for submitting your manuscript, "HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN", to the Journal of Infectious Diseases. Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned. Please use this number for all correspondence and communication with the editorial office. It can also be used to check the status of your manuscript online (at <http://jid.edmgr.com>).

Thank you again for submitting your manuscript to JID.

Sincerely,

Editorial Staff
 The Journal of Infectious Diseases
 65 Landsdowne Street, Ste 412
 Cambridge, MA 02139
 Phone: 617-367-1848
 Fax: 617-768-8738
 E-mail: jid@jidoffice.org
<http://jid.edmgr.com>

The Journal of Infectious Diseases
HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN
Short Title:	HCV COINFECTION IN A COHORT OF HIV PREGNANT WOMEN
Article Type:	Major Article
Section/Category:	HIV/AIDS
Keywords:	HIV; Hepatitis C; coinfection; vertical transmission; pregnancy.
Corresponding Author:	Fabia Lopes, M.D. UNICAMP Campinas, São Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	UNICAMP
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Fabia Lopes, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Fabia Lopes, M.D. Helaine M B P M Milanez, Dr. Adriane Maira Delicio, M.D. Giuliane Jesus Lajos, Dr. Eliana Amaral, Dr.
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	A retrospective cohort study of 816 pregnancies, in which 804 were HIV-infected women and their corresponding newborns assisted at CAISM/UNICAMP from 2000 to 2015. 61 pregnant women were found co-infected with HCV (7.59%) among the 804 pregnant women infected with HIV. The main route of acquisition of coinfection was sexual intercourse (86.8%). Some opportunists diseases had a higher frequency in the group. The liver enzyme abnormalities were more pronounced in co-infected group (P <0.0001). The average birth weight of newborns was greater than 2500g in both groups and, likewise, the gestational age is greater than or equal to 37 weeks over 70% of cases. Apgar of 5th minute less than 7 was more frequent in the co-infected group. Vertical transmission of HIV was 1.8% in co-infected women and 2.7% in those non-co-infected. Conclusion: In this cohort, the presence of HCV-HIV coinfection was related to worse results in liver enzymes during pregnancy, increased incidence of condylomatosis, pneumonia and active tuberculosis. There was high incidence of prematurity and low birth weight, regardless of the presence of HIV-HCV coinfection. There was a higher incidence of Apgar below 7 in the group of co-infected, as well as neonatal liver changes.
Suggested Reviewers:	Bahamondes Guilherme Luiz , free teaching Teacher, UNICAMP bahamond@caism.unicamp.br He is the best teacher that I've ever had. Geraldo Duarte, Dr. Teacher, USPRP gduarte@fmrp.usp.br

	Very nice teacher
	Silvana Quintana, Dr. Teacher, USPRP quintana@fmrp.usp.br Very nice teacher.
	Conrado Milani Coutinho, Dr. Teacher, USPRP cmcoutinho@hotmail.com Nice teacher
	Joelma Andrade, Dr. Teacher, USPSP joelma.andrade@grupofleury.com.br Nice Teacher
	Marie Louise Newell, Dr. Teacher, London m.newell@soton.ac.uk Very important person in the world of infectious investigation