

# TRANSMISSÃO PERINATAL DO VÍRUS DA HEPATITE C

## Hospital Santo André, Leiria 2002-2006

Sílvia BACALHAU, Catarina TIMÓTEO, João do AGRO

### RESUMO

**Introdução:** A transmissão vertical do Vírus da Hepatite C (VHC) é a principal via de infecção na população pediátrica, ocorrendo de forma rara (cinco por cento). As recomendações actuais para o rastreio do VHC na criança preconizam a realização da primeira serologia a partir dos 18 meses de idade para reduzir falsos positivos e falsos negativos. Resultados positivos da serologia devem ser confirmados pela presença de RNA do VHC em duas ocasiões diferentes.

**Objectivos:** Caracterizar a população de filhos de mãe VHC-positivo nascidos no Hospital Santo André (HSA). Identificar factores de risco associados à transmissão perinatal do VHC. Melhorar a abordagem do rastreio da Hepatite C.

**Material e Métodos:** Este estudo foi realizado em duas fases. Em primeiro lugar, procedeu-se a um estudo analítico retrospectivo da população pediátrica, filhos de mãe VHC-positivo nascidos entre Janeiro de 2002 e Dezembro de 2006. Perante os resultados deste trabalho, uma análise transversal foi realizada numa segunda etapa, através da repetição das serologias nos casos em que não tinham sido respeitadas as recomendações actuais do rastreio do VHC e naqueles que não tinham realizado qualquer serologia.

**Resultados:** Foram incluídas 59 crianças, filhos de mãe VHC-positivo num total de 12 985 nascimentos no HSA, correspondendo a uma prevalência de 0,45%. Verificou-se uma percentagem elevada de gravidez mal vigiada, prematuridade e baixo peso ao nascer, mais acentuada nas crianças filhas de mãe com história de toxicod dependência.

Foi identificada uma criança com infecção por VHC, sem qualquer factor de risco associado à transmissão perinatal. Das crianças com serologia negativa aos 18 meses, metade tinha realizado uma serologia prévia aos nove meses, todas com resultado positivo. As crianças com alta da consulta por serologia negativa aos nove meses foram convocadas numa segunda fase do estudo, para realização de nova serologia após os 18 meses de idade, mantendo-se todas negativas.

**Conclusões:** A taxa de transmissão perinatal de VHC foi de 2,9%. Não foram identificados factores de risco associados à transmissão perinatal no único caso de infecção por VHC. Verificou-se uma elevada taxa de prematuridade, baixo peso ao nascer e inadequada vigilância pré-natal, com relação estatisticamente significativa com a toxicod dependência materna. No que respeita às serologias antes dos 18 meses, detectou-se uma taxa elevada de falsos positivos mas nenhum falso negativo. Este estudo permitiu a detecção e correcção de erros na abordagem do rastreio do VHC.

S.B., C.T., J.A.: Serviço de  
Pediatria. Hospital de Santo  
André. Leiria

© 2010 CELOM

## SUMMARY

### PERINATAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS

#### Santo André Hospital, Leiria 2002-2006

**Background:** Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) is the main route of infection in children, occurring in few cases (five percent). Current recommendations for HCV screening include first anti-HCV testing at age > 18 months, reducing false positives and false negatives. Positive results must be confirmed by the presence of HCV RNA on two different occasions.

**Aims:** To characterize the population of children born to HCV-positive mothers, to identify risk factors for perinatal HCV transmission and to improve the approach to HCV screening.

**Methods:** The study was conducted in two phases. An analytic retrospective study enrolling children born to HCV-positive mothers between January 2002 and December 2006 was done, followed by a transversal analysis in order to repeat anti-HCV testing, in cases that didn't meet current recommendations for HCV screening and in those without any HCV screening.

**Results:** Fifty-nine children born to HCV-positive mothers in a total of 12 985 births were included, corresponding to a prevalence of 0,45%. A high rate of inadequate pregnancy surveillance, prematurity and low birth weight, mainly in children born to addicted mothers was found. A child with HCV infection without any risk factor for perinatal transmission was found. Among children with negative anti-HCV at age 18 months, half had done anti-HCV prior to nine months of age, all were positive. Children discharged because of negative anti-HCV at nine months of age were called in a second phase of the study, for new anti-HCV at age > 18 months. All were negative.

**Conclusions:** Perinatal HCV transmission rate was 2,9%. There was no identified risk factor for perinatal transmission in the single case of HCV infection. A high rate of prematurity, low birth weight and inadequate surveillance of pregnancy was found, with statistical significance to relation with mother addiction. Regarding anti-HCV at age < 18 months, a high rate of false positives but no false negative results were found. This study has enabled the detection and correction of mistakes in the approach to HCV screening.

## INTRODUÇÃO

A infecção crónica pelo Vírus da Hepatite C (VHC) representa uma epidemia viral mundial. O curso natural da doença é menos bem conhecido na população pediátrica e a proporção de crianças que progridem para cirrose e doença hepática terminal é menor do que a dos adultos infectados<sup>1</sup>.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência de infecção por VHC na população geral é de 1,8%. Na população pediátrica, a taxa de seroprevalência é de 0,2% nos menores de 12 anos, sendo o dobro nos adolescentes entre os 12 e os 19 anos<sup>2</sup>. Em Portugal, a Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado, estima que a prevalência geral de infecção por VHC oscile entre um a 1,5%<sup>3</sup>.

A infecção na população adulta está associada à exposição parentérica, nomeadamente através do uso de drogas injectáveis, comportamentos sexuais de alto risco e transfusões de sangue e derivados realizados antes de

1992. Apesar do perfil de factores de risco no adolescente ser semelhante ao do adulto, um factor de risco único na população pediátrica é a infecção materna por VHC<sup>1</sup>. De facto, com a implementação do rastreio sistemático de produtos de sangue e derivados de dador, a transmissão vertical tornou-se a principal forma de infecção nesta população, correspondendo a mais de 90% dos casos. No entanto, o risco desta transmissão é reduzido, ocorrendo em cerca de cinco por cento das mães VHC-positivo. Estima-se que a seroprevalência do VHC na grávida na Europa e nos EUA seja de um a dois por cento<sup>4</sup>. Em Portugal não existem dados disponíveis acerca desta prevalência.

Actualmente, não está preconizado o rastreio sistemático na grávida para o VHC, dado não existir nenhuma intervenção eficaz para reduzir a probabilidade da transmissão materno-fetal, ao contrário do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e do Vírus da Hepatite B (VHB). De facto, o uso da Ribavarina está contraindicado na gravi-

dez devido à sua potencial teratogenicidade. No entanto, o rastreio é recomendado nas situações em que há risco aumentado de infecção por VHC: a) grávida com história actual ou passada de toxicod dependência com drogas injectáveis ou com companheiros toxicod dependentes; b) grávida com múltiplas transfusões de sangue/derivados ou transplantadas, sobretudo se antes de 1992; c) grávidas hemodialisadas; d) grávidas com comportamentos sexuais de alto risco (múltiplos parceiros sexuais ou não utilização de métodos contraceptivos de barreira) ou com companheiros com estes comportamentos; e) grávidas com VIH; f) grávidas com alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevada e não devido ao VHB ou Vírus da Hepatite A<sup>3,5,7</sup>.

Perante o risco de transmissão perinatal, todos os filhos de mãe VHC-positivo devem ser estudados em relação à Hepatite C. Se por um lado, os anticorpos maternos podem persistir na circulação da criança até aos 18 meses, por outro, estão descritos casos tardios de seroconversão (até aos 18-24 meses). Assim, as recomendações actuais preconizam o rastreio através de uma primeira serologia para VHC após os 18 meses de idade. Uma serologia positiva deverá ser confirmada pela detecção de RNA (Ribonucleic acid) do VHC por método de PCR (Polymerase Chain Reaction) em duas ocasiões. Devido à ocorrência de níveis flutuantes de virémia, um único resultado negativo de RNA do VHC não deverá ser considerado tranquilizador e deverá ser repetido com seis meses de intervalo. Se este se revelar positivo, é estabelecido o diagnóstico de infecção e deverá ser considerada a realização de biópsia hepática. Nos casos em que é necessário avaliar mais precocemente a possibilidade de infecção (transaminases persistentemente elevadas sem infecção por VHB, antes dos 18 meses), deverá proceder-se à pesquisa do RNA do VHC após os dois meses de idade para alcançar maior sensibilidade. Um resultado negativo deverá ser confirmado após seis meses<sup>1</sup>.

Em Outubro de 2002, foi elaborado na consulta do nosso serviço um protocolo de seguimento de filhos de mãe VHC-positivo que põe em prática as recomendações actuais acima descritas para o estudo destas crianças. Até à data, as serologias eram realizadas mais precocemente, antes dos 18 meses de idade e considerava-se ausência de infecção perante um resultado negativo nessa idade.

Com este trabalho, os autores pretenderam caracterizar a população de filhos de mães VHC-positivo nascidos no HSA e identificar factores de risco associados à transmissão perinatal do VHC.

Apesar da implementação do protocolo, verificou-se que algumas crianças tiveram alta antes dos 18 meses de

idade perante uma serologia negativa, pelo que se definiu como objectivo adicional a optimização da abordagem do rastreio da Hepatite C no nosso serviço.

## MATERIALE MÉTODOS

Elaborou-se um estudo analítico retrospectivo de filhos de mãe VHC-positivo nascidos no Hospital Santo André, Leiria (HSA) entre Janeiro de 2002 e Dezembro de 2006. Para o efeito, consultaram-se os processos clínicos das crianças e estudaram-se as seguintes variáveis: dados demográficos, dados referentes à criança e à mãe (idade, toxicod dependência, co-infecções), dados relacionados com a gravidez, aleitamento materno, seguimento em consulta e investigação laboratorial para a infecção por VHC (Serologia e RNA viral por método de PCR).

Dividimos a amostra em dois grupos: filhos de mãe com história de uso de drogas injectáveis e filhos de mãe sem história de toxicod dependência, e procedemos à comparação dos dados referentes à Idade Gestacional (IG), vigilância pré-natal e Peso ao Nascer. Considerámos uma gravidez mal vigiada quando se verificou menos de seis consultas de seguimento.

Comparámos ainda esses dados com os da população geral de crianças nascidas no HSA. Esta informação foi-nos fornecida pelo Serviço de Ginecologia-Obstetrícia do HSA. Apenas tivemos acesso aos dados referentes ao período de 2002 a 2004.

Perante os resultados deste trabalho, houve necessidade de proceder a um estudo complementar, através de uma análise transversal em que foram repetidas as serologias nos casos em que não tinham sido respeitadas as recomendações actuais de rastreio do VHC. Foi criada uma consulta especialmente para esse efeito, tendo sido convocadas telefonicamente as crianças que tinham tido previamente alta perante uma serologia negativa para VHC antes dos 18 meses de idade. Nessa consulta, era explicado aos pais o motivo da convocação e era realizada anamnese, exame objectivo e pedida a serologia para o VHC. Era agendada uma segunda consulta para dar a conhecer o resultado da serologia. Com este trabalho, foram também convocadas as crianças que nunca tinham realizado qualquer serologia, por abandono precoce da consulta em que é feito o seguimento de crianças filhas de mãe VHC-positivo.

Os critérios considerados para o diagnóstico de infecção por VHC foram uma serologia positiva para VHC após os 18 meses de idade, confirmada pela detecção de RNA do VHC por método de PCR, em duas ocasiões diferentes.

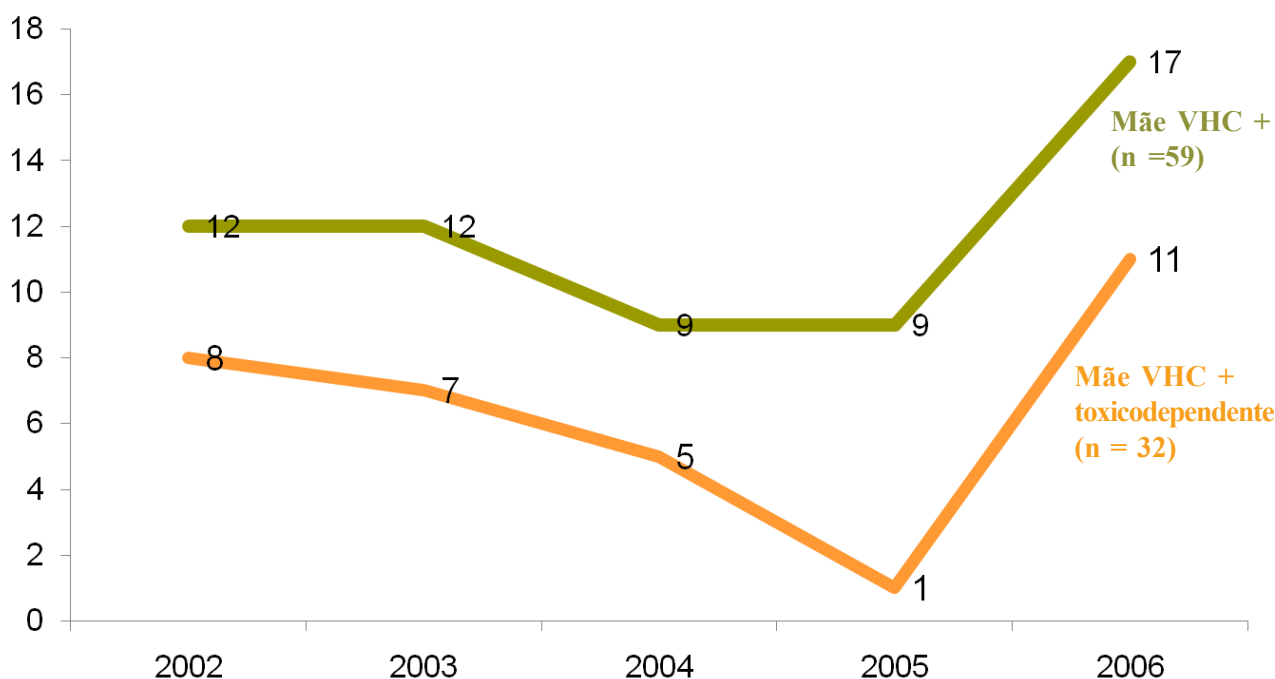


Fig. 1 – Distribuição anual dos filhos de mãe VHC-positivo

Foram definidas como não infectadas as crianças com serologia negativa para VHC acima dos 18 meses de idade.

A pesquisa de anticorpos anti-VHC foi realizada através da técnica ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), seguida da técnica Western-Blot, com maior especificidade, para confirmação dos casos positivos.

A análise estatística foi realizada com o software SPSS 15.0® for windows (SPSS Inc; Chicago, Ill., EUA, 2006). A análise comparativa foi realizada pelo teste de Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ). Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados com significado estatístico.

## RESULTADOS

No período considerado, houve um total de 12 985 nascimentos no HSA, dos quais 59 crianças eram filhas de mãe VHC-positivo conhecido, correspondendo a uma prevalência de 0,45%. A distribuição anual de filhos de mãe VHC-positivo encontra-se ilustrada na Figura 1.

Verificou-se um aumento do número de casos de filhos de mãe VHC-positivo no ano de 2006, havendo uma distribuição anual paralela à distribuição de mães VHC-positivo também com história de toxicodependência.

Dois terços das mães VHC-positivo eram residentes no concelho de Leiria. No entanto, foi nos concelhos de Nazaré e de Alcobaça que se encontrou a maior proporção de grávidas VHC-positivo em relação ao número total de grávidas nesses concelhos (Figura 2).

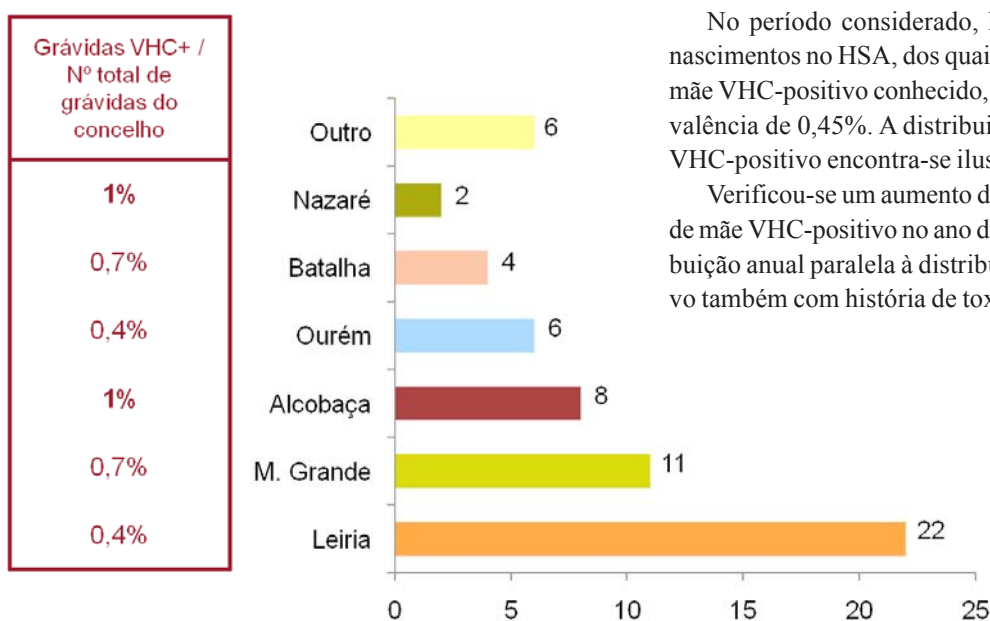


Fig. 2 – Residência das mães VHC-positivo (n = 59)

Pertenciam ao grupo etário dos 18 aos 34 anos, 75% das mães VHC-positivo, com uma média de idade de 30,4 anos. Um pouco mais de metade (54%) apresentava antecedentes de uso de drogas injectáveis, sendo esta uma situação actual na maioria dos casos (72%). Em cerca de 20% destas mães havia o diagnóstico de uma co-infecção, nomeadamente por VIH, Sífilis, VHB, Vírus da Hepatite D e Toxoplasmose. A gravidez tinha sido mal vigiada em 20 casos (34%).

No que respeita às crianças, 58% eram do sexo masculino. Tinham sido prematuros (IG < 37 semanas) seis Recém-Nascidos (RN) (10%) e nasceram com peso inferior a 2500 g, sete RN (12%).

No Quadro 1 apresenta-se a comparação entre os dois grupos: filhos de mãe com história de toxicod dependência versus filhos de mãe sem história de toxicod dependência. Verifica-se uma relação estatisticamente significativa entre a prematuridade, o baixo peso ao nascer, a vigilância pré-natal inadequada e a história materna de toxicod dependência.

No Quadro 2 mostram-se os resultados da comparação entre a amostra de mães VHC-positivo e a população geral do HSA.

Quadro 1 – Comparação entre filhos de mãe VHC-positivo toxicod dependente e filhos de mãe VHC-positivo não toxicod dependente

n = 59	Filhos de mãe não toxicod dependente	Filhos de mãe toxicod dependente	p
Prematuridade	0/27 (0%)	6/32 (19%)	0,018
Baixo Peso ao Nascer	0/27 (0%)	7/32 (22%)	0,010
Vigilância pré-natal inadequada	5/27 (19%)	15/32 (47%)	0,022

Quadro 2 – Comparação entre a nossa amostra e a população geral do HSA (2002-2004)

	Nossa amostra	População geral HSA
Prematuridade	10%	6,7%
Baixo Peso ao Nascer	12%	6%
Vigilância pré-natal inadequada	34%	12,4%

Quadro 3 – Filhos de mãe VHC-positivo com alta da consulta

N.º crianças	Resultados da avaliação analítica à data da alta
16	Serologia negativa realizada após os 18 meses de idade
18	Serologia negativa realizada antes dos 18 meses de idade
2	RNA do VHC negativo aos 9 meses de idade

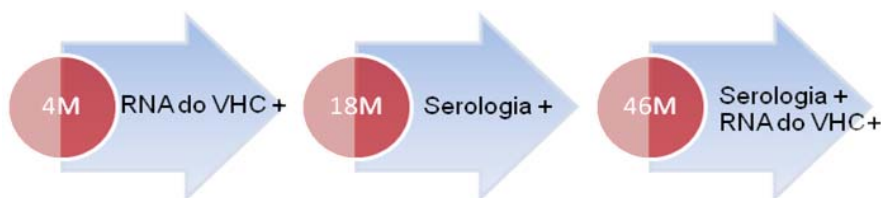


Fig. 3 – Avaliação laboratorial realizada na criança com critérios de infecção por VHC

Verificou-se uma percentagem superior de gravidez mal vigiada, prematuridade e baixo peso ao nascer na amostra de mães VHC-positivo quando comparado com a população geral de crianças nascidas no HSA entre 2002 e 2004.

Durante a permanência na Maternidade, 39% dos RN não foram alimentados com leite materno. As causas apontadas para esta situação foram a co-infecção materna com VIH (dois), risco de Síndrome de Privação (17) e medicação materna (três). Em nenhum dos casos o aleitamento materno foi contra-indicado por se tratar de um filho de mãe VHC-positivo.

Das 59 crianças incluídas na amostra, oito foram seguidas noutra hospital e 14 abandonaram a consulta do HSA antes da realização de qualquer serologia, perfazendo uma taxa de abandono da consulta de 23,7%.

Das 37 crianças seguidas na consulta, uma preenchia os critérios de infecção por VHC. A avaliação laboratorial realizada nesta criança está descrita na figura 3.

Neste caso não havia história de co-infecção ou toxicod dependência materna, o parto foi por cesariana de urgência, com rotura de membranas menos de 12 horas antes do parto. Mantém-se assintomática até à data.

As restantes 36 crianças tiveram alta da consulta do HSA nas condições expostas no quadro 3.

Das 16 crianças com serologia negativa aos 18 meses, oito tinham realizado a serologia aos nove meses de idade, todas com resultado positivo, correspondendo a falsos-positivos.

Perante esta taxa de abandono e de altas antes da exclusão segura de infecção por VHC após os 18 meses, decidiu-se convocar 34 crianças para realização de serologia após esta idade.

- Das 14 crianças que tinham abandonado previamente o seguimento, sete compareceram à consulta e todas tiveram alta com uma serologia negativa após os 18 meses de idade;
- Das 20 crianças que tinham tido



alta sem exclusão segura de infecção por VHC, 14 compareceram à consulta e todas tiveram alta com uma serologia negativa após os 18 meses de idade.

## DISCUSSÃO

Verificou-se uma seroprevalência do VHC nas grávidas do HSA de 0,45%, semelhante ao apontado na literatura europeia e norte-americana. É provável que este dado seja inferior à realidade, uma vez que muitos casos não são diagnosticados. De facto, o rastreio sistemático na grávida através da serologia para o VHC não está preconizado dado não existir nenhuma intervenção eficaz para reduzir a probabilidade da transmissão materno-fetal. O rastreio é recomendado nas situações em que há risco aumentado de infecção por VHC<sup>3,5-7</sup>.

Nesta amostra, encontrou-se uma elevada taxa de prematuridade, baixo peso ao nascer e inadequada vigilância pré-natal, superior à população geral e com relação estatisticamente significativa com a toxicodependência materna.

Apenas uma criança cumpriu os critérios de infecção por VHC, nomeadamente serologias repetidamente positivas acima dos 18 meses e dois resultados positivos de RNA em ocasiões diferentes. Assim, a taxa de transmissão perinatal de VHC foi de 2,9%, em concordância com os dados da literatura<sup>1,2,4</sup>.

Estão descritos como factores de risco para a transmissão vertical do VHC: a) mãe com RNA do VHC positivo na altura do parto; b) mãe com alta carga viral > 106/mL; c) mãe com co-infecção pelo VIH; d) mãe com doença hepática crónica a VHC (por maior carga viral). Outros factores têm sido objecto de estudo, como o tipo de parto e o uso materno de drogas injectáveis. É controverso se o parto vaginal aumenta o risco de transmissão vertical do VHC. Quando comparadas as categorias de cesariana electiva *versus* cesariana de urgência ou parto vaginal, dois estudos encontraram uma diferença significativa na transmissão<sup>14,15</sup>, enquanto outros estudos mais recentes não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa.<sup>16,17,18,19</sup> Alguns estudos têm demonstrado que o uso de drogas endovenosas parece constituir um risco independente da infecção por VIH para a transmissão do VHC<sup>20,21</sup>. Dos dados disponíveis no nosso único caso de infecção VHC, nenhum destes factores de risco foi identificado.

O aleitamento materno nas crianças filhas de mãe VHC-positivo tem sido um assunto controverso. Apesar de terem sido detectados níveis baixos de RNA do VHC no colostro e leite materno, não foi demonstrada a aquisição de infecção por VHC através destes produtos. A taxa de

transmissão nas crianças que recebem leite materno é a mesma que nas crianças alimentadas com leite adaptado. No nosso caso de infecção por VHC foram seguidas as recomendações do *Public Health Service* dos *Centers for Disease Control and Prevention* que preconizam o aleitamento materno nas crianças filhas de mãe VHC-positivo, excepto se houver co-infecção com VIH<sup>22</sup>.

No que respeita às serologias antes dos 18 meses, detectámos conforme descrito na literatura, uma taxa elevada de falsos positivos. De facto, as recomendações actuais para o rastreio do VHC preconizam a realização da primeira serologia a partir dos 18 meses de idade para reduzir falsos positivos<sup>1,8</sup>. Não encontramos nenhum falso negativo.

Constatámos que o protocolo do serviço não tinha sido cumprido em todas as situações, correspondendo na maioria dos casos a crianças nascidas no ano de 2002, altura em que o protocolo ainda não estava bem implementado no serviço. Felizmente, as crianças com alta da consulta por serologia negativa aos nove meses e convocadas na segunda fase do estudo, para realização de nova serologia após os 18 meses de idade, mantiveram resultados negativos. Com este estudo pudemos detectar e corrigir erros na abordagem dos filhos de mãe VHC-positivo e consolidar as recomendações para o estudo da Hepatite C nestas crianças.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. HSU EK, MURRAY KF: Hepatitis C Virus In Children. *J Ped Infect Dis* 2007;2:3-9
2. ALTER MJ, KRUSZON-MORAN D, NAINAN OV et al: The Prevalence of Hepatitis C Infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562
3. Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado: Como vai o fígado dos Portugueses. em: <http://www.apef.com.pt/textos/?imr=12&d=69&sd=50> 2008 [Acedido a 12 de Janeiro de 2009]
4. American Academy of Pediatrics – Committee on Infectious Disease: Hepatitis C Virus Infection. *Pediatrics* 1998;101(3):481-5
5. ZEIN NN: Vertical transmission of hepatitis C: to screen or not to screen. *J Pediatr* 1997;130:859-861
6. European Paediatric: HCV Network, Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. Antenatal hepatitis C virus screening and management of infected women and their children: policies in Europe. *Eur J Pediatr* 1999;158:842-6
7. HAY JE: Viral Hepatitis in Pregnancy. *Viral Hepat Rev* 2000;6:205-215.
8. MAST E, HWANG L, SETO D et al: Risk Factors for Perinatal

Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) and the Natural History of HCV Infection Acquired in Infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880-9

9. HUTCHINSON S, GOLDBERG D, KING M et al: Hepatitis C Virus among childbearing women in Scotland: prevalence, deprivation, and diagnosis. *Gut* 2004;53(4):593-8

10. SYRRIOPOULOU V, NIKOLOPOULOU G, DAIKOS G et al: Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2005;37(5):350-3

11. ALTER M, MAST E, MARGOLIS H: Hepatitis C Virus. In: Feijin R, Cherry. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Saunders 1998;2013-20

12. American Academy of Pediatrics: Hepatitis C. In: American Academy of Pediatrics. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. Pickering LK 2000;354-8

13. CRUMPACHEN S: Hepatitis. In: Remington and Klein. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Saunders 2001;918-9

14. GIBB DM, GOODALL RL, DUNN DT et al: Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus: Evidence for Preventable Peripartum Transmission. *Lancet* 2000;356:904-7

15. TOVO PA, PALOMBA E, FERRARIS G et al: Increased Risk of Maternal-Infant Hepatitis C Virus Transmission for Women Coinfected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. Italian Study Group for HCV infection in children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1121-24

16. ZANETTI AR, TANZI E, ROMANO L et al: A prospective

study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 1998;41:208-212

17. European Pediatric 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; 192:1872-9

18. ENGLAND K, THORNE C, NEWELL ML: Vertically acquired pediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis* 2006;6:83-90

19. MOK J, PEMBREY L, TOVO PA, NEWELL ML: European Pediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F156-F160

20. RESTI M, AZZARI C, MANNELLI F et al: Mother to Child Transmission of Hepatitis C Virus: Prospective Study of Risk Factors and Timing of Infection in Children Born to Women Seronegative for HIV-1. *BMJ* 1998;317:437-441

21. RESTI M, AZZARI C, GALLI L et al: Maternal Drug Use Is a Preeminent Risk Factor for Mother-to-Child Hepatitis C Virus Transmission: Results from a Multicenter Study of 1372 Mother-Infant Pairs. *J Infect Dis* 2002;185:567-572

22. Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR* 1991;40:1-17

# Hospital de Santo André Leiria



# Pediatria