

Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais


doi: 10.1590/S1679-4974202100016.esp1

Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: viral hepatitis


Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: hepatitis virales

Geraldo Duarte¹ –  orcid.org/0000-0002-1689-6142

Paula Pezzuto² –  orcid.org/0000-0001-9570-8244

Tiago Dahrug Barros² –  orcid.org/0000-0001-6960-3801

Gláucio Mosimann Junior² –  orcid.org/0000-0002-1687-5026

Flor Ernestina Martínez-Espinosa³ –  orcid.org/0000-0002-0325-3674

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

²Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

³Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Leônidas e Maria Deane, Manaus, AM, Brasil

Resumo

Este artigo aborda as hepatites virais, tema tratado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis e, mais precisamente, nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e para Hepatite C e Coinfecções, publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil. Além do espectro ampliado de acometimento da saúde, os vírus das hepatites A, B e C também apresentam diferentes formas de transmissão, seja parenteral, sexual, vertical ou oral. Entre as estratégias sugeridas para o controle das hepatites virais, além das medidas comportamentais, estão o diagnóstico ampliado, a vacinação precoce contra os vírus da hepatite A e hepatite B e o acesso aos recursos terapêuticos disponíveis. Considerando a transmissão vertical dos vírus da hepatite B e hepatite C, a triagem das gestantes portadoras crônicas desses vírus é uma importante estratégia de saúde perinatal, indicando com precisão quem pode se beneficiar das intervenções profiláticas disponíveis.

Palavras-chave: Hepatite A; Hepatite B; Hepatite C; Vacinas; Terapêutica; Prevenção de Doenças.

Endereço para correspondência:

Geraldo Duarte – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes, 3900, Sala 808, Campus Universitário da USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. CEP: 14049-900

E-mail: gduarte@fmrp.usp.br



Apresentação

As hepatites virais constituem um dos temas que compõem o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), sendo mais especificamente abordado no PCDT para Hepatite B e Coinfecções e PCDT para Hepatite C e Coinfecções, publicados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil. Os referidos documentos foram aprovados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).¹⁻³ Para a elaboração do presente artigo, foram realizadas seleção e análise de evidências disponíveis na literatura e discussão por especialistas em IST em 2020.

As hepatites virais A, B e C são responsáveis por mais de 1,34 milhão de óbitos anualmente em todo o mundo, dos quais 66% são decorrentes da hepatite B, 30% da hepatite C e 4% da hepatite A.

Aspectos epidemiológicos

As hepatites virais A, B e C são causadas por vírus que apresentam tropismo primário pelo tecido hepático, constituindo grande desafio à saúde pública em todo o mundo. Globalmente, essas infecções são responsáveis por mais de 1,34 milhão de óbitos anualmente, dos quais 66% são causadas pela hepatite B, 30% pela hepatite C e 4% pela hepatite A.⁴ Essas mortes decorrem principalmente das complicações das formas crônicas das hepatites, como insuficiência hepática, cirrose e hepatocarcinoma.⁵ Dados tão significativos levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a assumir, como um dos seus objetivos, eliminar as hepatites virais até 2030.⁶

No período de 1999 a 2019, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) registrou a ocorrência de 673.389 casos de hepatites virais no Brasil. Destes, 168.036 (25%) foram referentes à hepatite A, 247.890 (36,8%) à hepatite B, 253.307 (37,6%) à hepatite C e 4.156 (0,6%) à hepatite D.⁷

O vírus da hepatite A (*hepatitis A virus*, HAV) pertence à família *Picornaviridae* e seu genoma é composto por ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*, RNA), comumente transmitido por meio de contato orofecal e ingestão de água ou alimentos contaminados. Sua transmissão sexual tem sido relatada especialmente entre homens que fazem sexo com homens, o que reforça a necessidade de incluir as medidas de prevenção entre adultos.⁸⁻¹²

O vírus da hepatite B (*hepatitis B virus*, HBV) pertence à família *Hepadnaviridae*, cujas variações genéticas permitem reconhecer dez diferentes genótipos, aspecto de importância epidemiológica, clínica e terapêutica.^{13,14} Dentre os vírus considerados hepatotróficos, é o único com material genômico composto por ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid*, DNA). Os meios mais frequentes de transmissão do HBV são a exposição parenteral ou percutânea, vertical e sexual.⁷ O sangue é o veículo de transmissão mais importante, mas outros fluidos também podem transmitir o HBV, como sêmen e conteúdo vaginal.¹⁵ As rotas de transmissão predominantes variam de acordo com a prevalência da infecção pelo HBV. Em áreas com alta prevalência, a via perinatal e a horizontal por contato próximo na infância são as principais formas de transmissão do vírus.^{16,17} Em áreas de baixa prevalência, a via percutânea e o contato sexual são as formas de maior risco de contaminação.¹⁸

O vírus da hepatite C (*hepatitis C virus*, HCV) pertence à família *Flaviviridae*, cujo material genético é formado por fita única de RNA de sentido positivo; sua variação genética permite reconhecer sete genótipos diferentes.¹⁹ Sua transmissão ocorre por meio da exposição percutânea, sexual e vertical. As frequências de ocorrência para cada uma dessas categorias variam conforme a população estudada e a concomitância de fatores associados. No entanto, ressalta-se que a via parenteral é muito mais eficiente e prevalente na transmissão do HCV do que a transmissão sexual e vertical. O maior número de novas infecções vem sendo observado entre usuários de drogas injetáveis e pelo compartilhamento de seringas.^{20,21}

Sobre a transmissão sexual do HCV, sabe-se que é mais frequente entre homens que fazem sexo com homens.²² Como em outras infecções de transmissão sexual, a presença de outras IST, a exemplo da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV) e práticas sexuais

desprotegidas, especialmente aquelas com maior risco de sangramento mucoso (sexo anal sem uso de lubrificantes, introdução de partes do membro superior na vagina ou no ânus, sexo grupal, compartilhamento de objetos sexuais e prática de sexo sob influência de drogas psicoativas), constituem importante grupo de situações e fatores facilitadores de transmissão do HCV.^{23,24} Apesar de a transmissão do HCV ser mais baixa em pessoas com hábitos heterossexuais, ela se eleva entre aquelas com grande número de parcerias sexuais ou que praticam sexo anal.²¹

Aspectos clínicos

A hepatite A é autolimitada, não evolui para doença crônica e tem na vacina a sua principal forma de controle.²⁵ Seu período de incubação varia de 15 a 50 dias e é sintomática em 70% dos adultos.^{26,27} Caracteriza-se por início súbito de náusea, vômitos, anorexia, febre, mal-estar e dor abdominal, seguida por icterícia, colúria, acolia e prurido.²⁸ Pessoas infectadas pelo HAV transmitem o vírus durante o período de incubação, que dura entre um e seis meses, persistindo até uma semana depois do início da icterícia.²⁹

A hepatite pelo HBV pode mostrar-se como doença aguda ou crônica. Na forma aguda, cerca de 70% dos casos apresentam a forma subclínica e 30% a forma icterícia, eventualmente um curso mais grave da doença.^{30,31} Na fase aguda, as manifestações clínicas como anorexia, astenia, mal-estar, náusea, icterícia, colúria e dor no quadrante superior direito do abdome são indistinguíveis de outras hepatites virais.³²

Na hepatite pelo HBV, a proporção de progressão de infecção aguda para crônica em indivíduos imunocompetentes é determinada principalmente pela idade em que a infecção ocorre, sendo de 90% na transmissão vertical,³³ de 20% a 50% entre 1 e 5 anos de idade^{34,35} e de 0 a 10% após a adolescência.^{12,36} Na sua forma crônica, a hepatite B é frequentemente assintomática, mas pode evoluir para insuficiência hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma.³⁷

Sobre a infecção causada pelo HCV, observa-se que cerca de 50% a 85% das pessoas evoluem para a forma crônica da infecção, apresentando manifestações clínicas inespecíficas como cansaço, alterações do sono, náusea, diarreia, dor abdominal, anorexia, mialgia, artralgia, fraqueza, alterações comportamentais e perda de peso.^{38,39} Manifestações extra-hepáticas incluem

crioglobulinemia, glomerulonefrite membrano-proliferativa, tireoidite autoimune, porfiria cutânea tarda, entre outras.⁴⁰ Na ausência de eliminação viral espontânea e de tratamento, 20% dos casos de infecção pelo HCV evoluem para cirrose ao longo do tempo.⁴¹

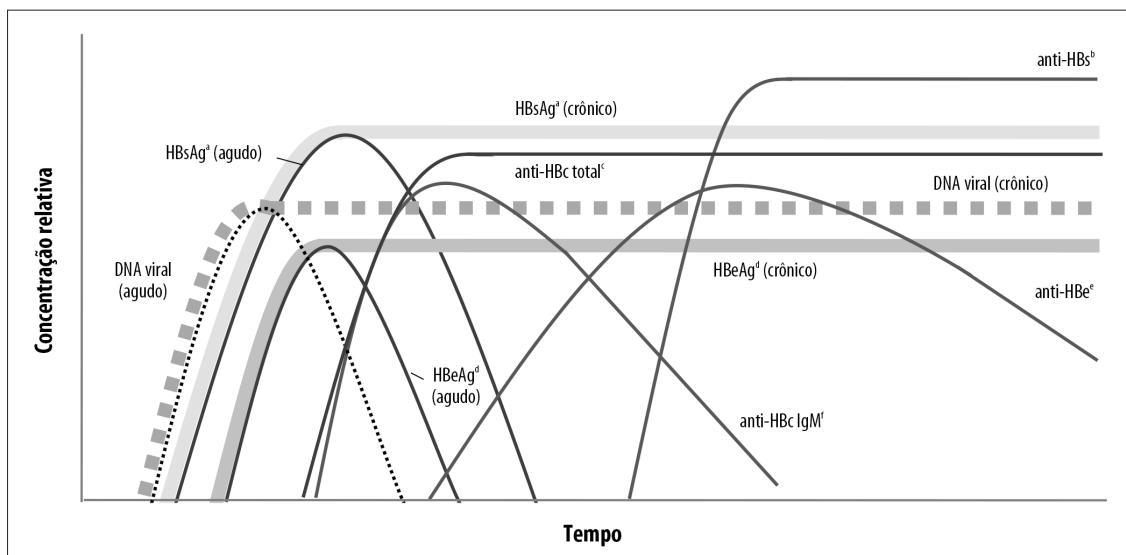
Diagnóstico

O diagnóstico das hepatites virais A, B e C baseia-se na detecção de marcadores sorológicos (antígenos virais e anticorpos específicos) e molecular (ácido nucleico viral) no sangue, soro, plasma ou fluido oral da pessoa infectada, por meio de imunoenaios ou de técnicas de biologia molecular.^{12,42,43} A incorporação dos testes rápidos ao Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil ampliou as oportunidades de testagem e de diagnóstico precoce dessas infecções, os quais podem ser realizados em locais sem infraestrutura laboratorial ou de difícil acesso.⁴⁴

Para o diagnóstico da hepatite A aguda, utilizam-se testes de imunoenasão que detectam anticorpos IgM anti-HAV no soro (até seis meses após o início dos sintomas). A pesquisa por anticorpos IgG anti-HAV, seja por testes anti-HAV IgG ou anti-HAV total (IgM e IgG), auxilia na identificação de indivíduos não imunizados ou previamente infectados. Esses exames devem ser sempre solicitados para pessoas expostas a situações de risco para essa infecção.^{44,45} A presença de anticorpos IgG anti-HAV indica imunidade duradoura.⁴⁶

A maioria das pessoas infectadas pelo HBV é assintomática e diagnosticada na fase crônica da doença. A Figura 1 ilustra a dinâmica temporal da variação dos marcadores da infecção.⁴⁷ A definição sucinta desses marcadores consta na Figura 2.⁴⁸ Para a triagem da infecção, é utilizado teste laboratorial de imunoenasão ou teste rápido visando à detecção do antígeno de superfície do HBV (HBsAg). Nos casos positivos, a complementação diagnóstica é feita com o anti-HBc total e, se disponível, com teste molecular (HBV-DNA). O HBeAg, anti-HBe e anti-HBs, juntos aos demais marcadores, auxiliam na avaliação da fase clínica e monitoramento evolutivo da infecção.^{16,37,42-44,49}

Na hepatite B aguda, o HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM e o HBV-DNA são os primeiros marcadores a serem detectados. A presença do HBsAg é confirmação da infecção, podendo ser detectada de duas a 12 semanas após a exposição ao vírus. Sua negatificação, quando a infecção é debelada, acontece semanas após



Fonte: modificado e adaptado de Sablon & Shapiro, 2005.⁴⁷

Notas: a) HBsAg – antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBV); b) Anti-HBs – anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV; c) Anti-HBc Total – anticorpo das classes IgM e IgG contra o antígeno do núcleo do HBV; d) HBeAg – antígeno “e” do HBV; e) Anti-HBe – anticorpo contra o antígeno “e” do HBV; f) Anti-HBc IgM – anticorpo da classe IgM contra o antígeno do núcleo do HBV.

Figura 1 – Marcadores séricos da infecção causada pelo vírus da hepatite B de acordo com o tempo de evolução da infecção

Marcador	Interpretação
HBsAg ^a	Marcador de infecção atual pelo vírus da hepatite B (HBV), seja aguda ou crônica. Detectado na fase inicial da infecção aguda. Sua persistência por mais de 6 meses sinaliza para a infecção crônica.
HBV-DNA ^b	Marcador de intensidade da replicação viral. Presente na fase inicial da infecção aguda, podendo ser detectado antes do HBsAg. Na infecção crônica, sua presença é detectável na maioria dos casos. Sua quantificação é útil na classificação da forma clínica da infecção crônica.
HBeAg ^c	Marcador da replicação viral. Sua detecção indica elevada replicação e infecciosidade do HBV. Está presente na fase aguda e em algumas formas crônicas.
Anti-HBe ^d	O início da detecção coincide com o declínio da concentração de HBeAg. Sua presença indica redução da replicação viral. Algumas formas replicativas da doença crônica apresentam esse anticorpo na ausência do HBeAg.
Anti-HBc IgM ^e	Marcador de infecção recente pelo HBV. Presente durante a fase aguda da infecção. Eventualmente, pode ser detectado na reavidação de casos crônicos.
Anti-HBc IgG ^f	O início da detecção acontece durante a fase aguda da infecção e persiste por tempo indeterminado. Sua presença indica infecção vigente (quando o HBsAg está positivo) ou contato prévio com o HBV.
Anti-HBs ^g	Indica imunidade contra o HBV. Presente após o desaparecimento do HBsAg (cura funcional) ou em resposta à vacina.

Fonte: adaptado de Liang, 2009.⁴⁸

Notas: a) HBsAg – antígeno de superfície do HBV; b) HBV-DNA – ácido nucleico viral; c) HBeAg – antígeno “e” do HBV; d) Anti-HBe – anticorpo contra o antígeno “e” do HBV; e) Anti-HBc IgM – anticorpo da classe IgM contra o antígeno do núcleo do HBV; f) Anti-HBc IgG – anticorpo IgG contra o antígeno do núcleo do HBV; g) Anti-HBs – anticorpo contra o antígeno de superfície do HBV.

Figura 2 – Interpretação dos marcadores da infecção pelo vírus da hepatite B

a detecção, podendo se prolongar por até seis meses. O anti-HBc IgM evolui para negatividade após controle da infecção aguda, mas, em casos de reagudização da hepatite B, pode ser detectado.⁴⁸

O HBeAg é marcador da intensa replicação viral e sua detecção relaciona-se à alta infecciosidade do HBV.⁴⁸ Os anticorpos anti-HBc IgG também aparecem precocemente e normalmente persistem pelo resto da vida. Não servem para classificar forma clínica, pois todos os indivíduos que foram infectados, curados ou não, apresentam esse marcador. Tem uso epidemiológico, pois indica contato prévio com o vírus ou infecção vigente. A presença de anticorpos anti-HBe indica o início da recuperação, mas muitos indivíduos com forma crônica replicativa da doença podem apresentar esse marcador na ausência do HBeAg.⁵⁰ O marcador anti-HBs surge durante a fase de convalescença, após o desaparecimento do HBsAg. Sua presença indica imunidade contra o HBV. Na ausência do anti-HBs, o anti-HBc total passa a ser o único marcador isolado da infecção prévia. Em indivíduos não expostos ao HBV (anti-HBc IgG negativos), a presença de anticorpos anti-HBs indica imunidade pela resposta vacinal contra a hepatite B.⁵¹

Na incapacidade de resolução da infecção aguda, alguns indivíduos tornam-se portadores crônicos do HBV. Nesses casos, a persistência do HBsAg por mais de seis meses sinaliza para a infecção crônica. Na hepatite B crônica, os marcadores HBsAg e HBV-DNA permanecem presentes e detectáveis. A avaliação do HBeAg e anti-HBe, junto aos demais marcadores, auxilia no monitoramento e avaliação da fase clínica da infecção.^{48,50}

A testagem para hepatite B deve ser ofertada ou solicitada para todas as pessoas de maior vulnerabilidade ao agravo. Aquelas cujos resultados forem negativos devem ser encaminhadas para vacinação.^{16,44}

Na infecção pelo HCV a maioria das pessoas infectadas é assintomática e o rastreamento é feito pela detecção de anticorpos anti-HCV utilizando teste de imunoensaio ou teste rápido. Nas pessoas com resultados reagentes, a complementação do diagnóstico é feita por teste molecular, no caso, a reação em cadeia da polimerase mediada por transcrição reversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*, RT-PCR) para detectar o RNA do HCV, confirmando a infecção ativa, aguda ou crônica. A testagem para

hepatite C deve ser solicitada para todos os indivíduos em situações de risco para a infecção.^{12,52}

Tratamento

Não está disponível tratamento antiviral específico para a hepatite A, apenas medicamentos para alívio dos sintomas, os quais geralmente desaparecem dentro de dois meses.⁵³

Durante a infecção aguda pelo HBV, apenas medidas de suporte são suficientes, visto que mais de 90% apresentam resolução espontânea. Se houver necessidade de tratamento, utilizam-se os inibidores de transcriptase reversa.⁵⁴ No Brasil, a escolha é o fumarato de tenofovir desoproxila ou o entecavir.³⁷ Medidas preventivas devem ser tomadas para todos os contatos expostos, indicando-se imunoglobulina e vacinação para aqueles soronegativos ou com sorologia desconhecida, segundo critérios estabelecidos.⁵⁵

Após seis meses de persistência do HBsAg no sangue, a infecção pelo HBV é considerada crônica e deve ser avaliada clínica e virológica para decisão sobre necessidade de terapia medicamentosa. O tratamento da forma crônica da hepatite B tem como principal objetivo a supressão viral, evitando, com isso, a progressão da hepatopatia e o óbito. A negativação do HBsAg e soroconversão para o antiHBs (cura funcional) seria o resultado ideal, mas raramente alcançado. Não cumprindo esse objetivo, o aparecimento do anti-HBe, a redução da carga viral e a normalização das enzimas hepáticas passam a ser os desfechos alternativos.^{37,56}

Devido à sua complexidade, esse tratamento deve ser instituído com orientação do especialista, visto que depende de múltiplas variáveis clínicas e laboratoriais, como a presença de acometimento hepático significativo, resposta imunológica à infecção, carga viral e fatores de risco para a progressão da doença (idade e histórico familiar de hepatocarcinoma).^{37,55} A biopsia hepática pode ser útil para avaliar o grau de agressão tecidual e para os casos em que seja necessário descartar doença hepática de base.⁵⁷ A definição de terapia antiviral na infecção crônica pelo HBV depende, a princípio, do grau da hepatopatia, da concentração de aminotransferases e da carga viral (HBV-DNA).⁵⁸

Objetivamente, a infecção pelo HCV pode ser curada utilizando-se tratamento antiviral de ação direta. Entretanto, por ser uma infecção assintomática na maioria dos casos, grande número de pessoas infectadas

Principais fármacos e associações mais frequentes para o tratamento da hepatite C
Sofosbuvir + daclatasvir
Sofosbuvir/ledipasvir
Sofosbuvir/velpatasvir
Elbasvir/grazoprevir
Glecaprevir/pibrentasvir
Ribavirina

Fonte: adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções.⁴¹

Figura 3 – Principais fármacos e associações mais frequentes para o tratamento da hepatite C

não são diagnosticadas e ainda existe limitação de acesso à terapia em alguns locais.⁵² Esse tratamento deve ser acompanhado por especialistas, visto sua complexidade.

As alternativas terapêuticas para o tratamento da infecção pelo HCV incorporadas ao SUS apresentam elevada efetividade terapêutica, confirmada por resposta virológica sustentada (Figura 3). Comparando-se situações clínicas semelhantes, todos os esquemas propostos apresentam efetividades também similares. Características que os diferenciam são as indicações para determinadas populações, a comodidade posológica, o controle mais acessível e o custo. A terapia tem como objetivo a resposta virológica sustentada, que significa negatificação persistente do RNA viral após 12 a 24 semanas do término do tratamento.⁴¹

Vigilância, prevenção e controle

A notificação dos casos de hepatites virais é compulsória para todos os estados do país desde 2016. Todos os casos suspeitos também devem ser comunicados semanalmente às autoridades de saúde.⁵⁹

A prevenção da infecção pelo HAV depende da melhoria das condições sanitárias da população e da realização da vacinação (crianças até os 5 anos de idade e pessoas expostas a maior risco da infecção), segundo os critérios do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais.⁵⁶ No entanto, em adultos, deve ser considerada também a transmissão sexual, indicando e incentivando práticas sexuais seguras.¹² No caso de exposição de risco para a hepatite A, há indicação de testagem e as pessoas negativas podem ser vacinadas até 14 dias após a exposição.²⁹

Para o controle da infecção pelo HBV, a melhor estratégia é a vacinação, que apresenta elevados

percentuais de efetividade, os quais variam de acordo com a idade (crianças pré-termo e pessoas acima de 60 anos apresentam menores percentuais de viragem sorológica) e a presença de comorbidades, a exemplo de pessoas em hemodiálise, pessoas com hepatopatias, neoplasias e aquelas portadoras do HIV.^{33,56,60-62}

O fato de que 90% das infecções pelo HBV adquiridas no período perinatal evoluem para a cronicidade fundamentam as estratégias de vacinação universal de todos os recém-nascidos, independentemente de a mãe ser portadora crônica do vírus.^{56,60} Essa estratégia é fundamental para cumprir o objetivo de controlar a hepatite B até o ano 2030.^{6,63}

As orientações e cuidados com as pessoas usuárias de drogas ilícitas e aquelas que praticam atividade sexual sem proteção adequada são as estratégias que potencialmente podem trazer melhores resultados na redução das infecções pelo HCV.^{6,21-24} Outra forma de controle da infecção pelo HCV é a terapia antiviral de ação direta contra o vírus, cujo sucesso ampliou a discussão sobre o tratamento como estratégia para prevenção da doença.⁶⁴

Populações e situações especiais

A abordagem das hepatites causadas pelos vírus HAV, HBV e HCV durante a gravidez exige atenção sobre os aspectos profiláticos envolvidos tanto na transmissão horizontal quanto na transmissão vertical desses vírus. Para a redução e controle de exposições de risco, são necessários os fundamentos comportamentais e sanitários da profilaxia primária, acrescidos dos recursos da imunoprofilaxia ativa e passiva, quando existentes.^{65,66} Sabe-se que o controle da transmissão vertical do HBV e do HCV depende da triagem universal dessas infecções durante o pré-natal. De forma geral, durante o pré-natal é importante identificar

se os parceiros das gestantes não infectadas são portadores dessas infecções, o que permite a adoção de estratégias que reduzem as infecções agudas durante a gravidez, a exemplo da inclusão do parceiro na assistência pré-natal.⁶⁷

Hepatite A na gestação

O período curto de viremia e os cuidados durante o parto (evitando o contato do feto com fezes maternas) justificam a raridade da transmissão vertical do HAV.⁶⁸ O parto vaginal é o mais indicado para essas mulheres e a amamentação natural é liberada.⁶⁹

Tanto a imunoglobulina quanto a vacina contra o HAV são seguras para uso durante a gravidez. Em caso de exposição a fatores de risco clínicos, ocupacionais e de estilo de vida, além de viagens para áreas de elevada prevalência, a imunoprofilaxia pode ser utilizada.^{12,70}

Hepatite B na gestação

As proporções de cronicidade da infecção pelo HBV são mais elevadas quanto mais precocemente ocorrer a infecção.⁷¹ Por isso, o controle da transmissão vertical potencialmente reduz a ocorrência de hepatite crônica, cirrose e hepatocarcinoma.^{72,73}

Orienta-se a pesquisa do HBsAg na primeira oportunidade no pré-natal e sua repetição no momento do parto.⁷⁴ Para gestantes soronegativas, deve-se iniciar o esquema vacinal de três doses. A informação vacinal não exclui a necessidade de verificar se a gestante é portadora do HBV em todos esses momentos, pois não há certeza de viragem sorológica vacinal mesmo após as três doses da vacina.⁷⁵

Com função hepática normal o prognóstico da infecção pelo HBV não é modificado pela gravidez e a infecção não altera o prognóstico gestacional.^{76,77} Em caso de comprometimento hepático, os prognósticos materno e perinatal poderão ser negativamente afetados.⁶⁵

A ocorrência de transmissão vertical do HBV é influenciada pela carga viral, pela positividade do HBeAg e do anti-HBe da portadora e pela idade gestacional (infecção adquirida no fim da gestação aumenta o risco de alta carga viral na hora do parto). Sem nenhuma intervenção profilática, o risco de transmissão vertical em portadoras crônicas varia de 5% a 30% (média de 8%). No entanto, se a gestante for portadora do HBeAg, a proporção de transmissão vertical é elevada, mas extremamente variável, ocorrendo em 80% a 90% das vezes.^{4,33,65}

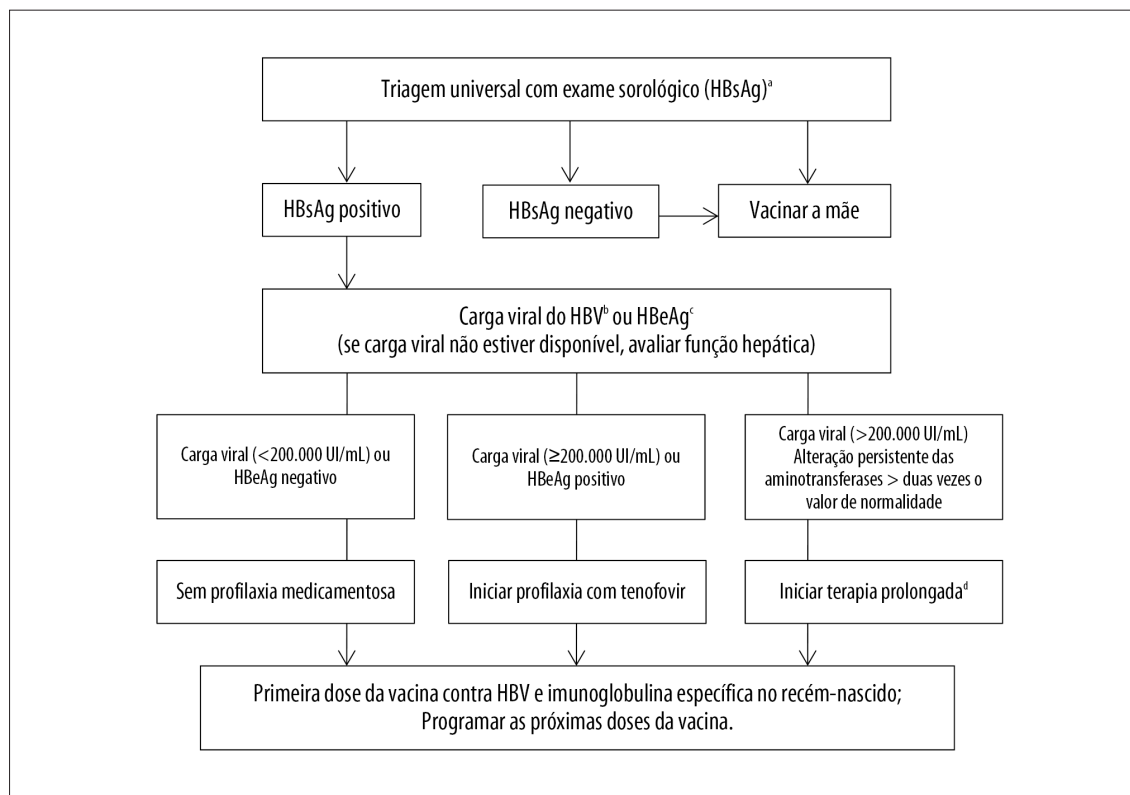
Durante o pré-natal de gestantes portadoras crônicas do HBV, estão contraindicadas todas as condutas invasivas sobre o feto e câmara amniótica (amniocentese e cordocentese). Havendo exposição de risco, está indicada a imunoprofilaxia, utilizando, em grupos musculares diferentes, a primeira dose da vacina e imunoglobulina hiperimune anti-hepatite B (0,06mL/kg de peso corporal, máximo de 5mL, intramuscular).^{56,74,78}

Além da rotina laboratorial usual, devem ser solicitados os seguintes exames para gestantes portadoras do HBV: provas de função hepática, marcadores da infecção ainda não solicitados (entre eles HBeAg, anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs) e carga viral. Todas as gestantes que apresentam carga viral do HBV superior a 200.000UI/mL (correspondentes a 1 milhão de cópias/mL) ou positividade para HBeAg devem fazer profilaxia da transmissão vertical. Alterações da função hepática indicam necessidade de tratamento de longo prazo e não apenas profilaxia (Figura 4).⁶³

Para a profilaxia da transmissão vertical do HBV, está indicado o uso de antivirais inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (lamivudina, tenofovir e telbivudina).^{63,79} No Brasil, a opção é o fumarato de tenofovir desopoxila (300mg, via oral, dose única diária), iniciado a partir da 28ª semana de gravidez, prolongando-se no puerpério para evitar eventual aumento da carga viral.⁷⁴ Considerando a necessidade de tratamento prolongado em gestantes portadoras do HBV, também se utiliza o fumarato de tenofovir desopoxila. Até o momento, considera-se que o uso do entecavir durante a gravidez não é seguro, devendo ser evitado nesse período.⁸⁰ Da mesma forma, também não está indicado para ser usado durante o período de amamentação.⁸¹

O parto vaginal é liberado para mulheres portadoras do HBV, evitando-se episiotomia e partos instrumentalizados (fórceps ou vácuo) e clampeando rapidamente o cordão umbilical. A amamentação natural também está liberada.⁸²

Todos os recém-nascidos de mulheres portadoras do HBV deverão receber a primeira dose da vacina e a imunoglobulina específica contra o HBV (0,5mL intra-muscular), de preferência nas primeiras 12 horas de vida, conforme apresentado no algoritmo da Figura 4. Existem vários esquemas para a administração das doses adicionais da vacina, alguns com duas, outros com três doses adicionais.⁶³ Países como China, Malásia e Hong Kong, entre outros, utilizam o



Fonte: modificado e adaptado de World Health Organization, 2020.⁷¹

Notas: a) HBsAg – antígeno de superfície do HBV; b) HBV – vírus da hepatite B; c) HBeAg – antígeno “e” do HBV; d) Iniciar terapia prolongada com fumarato de tenofovir desoproxila, pois entecavir não é seguro para lactante.^{80,81}

Figura 4 – Algoritmo das intervenções preventivas para prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B

calendário de duas doses adicionais administradas no segundo e sexto meses de vida do recém-nascido.⁸³⁻⁸⁵ Nos Estados Unidos da América e no Canadá, utiliza-se também o esquema de duas doses adicionais administradas no segundo e sexto meses de vida. No entanto, se o recém-nascido for pré-termo ou com peso abaixo de 2,0kg, o esquema vacinal considera três doses adicionais da vacina, administradas no segundo, quarto e sexto meses de vida.^{75,86} No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações indica esquema vacinal de três doses adicionais à dose administrada no momento do parto, utilizando vacinas combinadas (vacina pentavalente) administradas no segundo, quarto e sexto meses de vida, independentemente de prematuridade ou peso do neonato.^{74,87}

Seja qual for o esquema vacinal utilizado, a situação do recém-nascido deve ser acompanhada até se definir se a infecção foi confirmada ou descartada e a soroconversão aferida.⁷¹ No Brasil, indica-se essa

avaliação entre 30 e 60 dias após a última dose da vacina anti-HBV.⁷⁴

Hepatite C na gestação

Em 2020, o Ministério da Saúde incorporou a triagem universal da infecção pelo HCV durante a gravidez.⁸⁸ A grande resistência à triagem pré-natal do HCV é que não existe profilaxia farmacológica ou imune para reduzir sua transmissão vertical.⁴ No entanto, existem estratégias comportamentais e assistenciais que reduzem esse risco, como realizar o controle profilático e terapêutico de outras infecções, proibir propedêutica invasiva sobre a câmara amniótica ou fetal e evitar tempo prolongado de corioamniorrexe. Durante o parto deve-se evitar o uso da episiotomia, indicando-se o clampamento rápido do cordão umbilical.^{65,89,90} Além disso, é mais uma oportunidade de identificar portadores do HCV, que podem se beneficiar do tratamento posteriormente.

A transmissão vertical do HCV ocorre entre 3,8% e 7,8% das gestantes com infecção crônica, mostrando associação positiva com a carga viral.⁹¹⁻⁹³ Essas proporções de transmissão vertical variam também a depender da idade gestacional em que ocorreu a infecção aguda e da presença de comorbidades, a exemplo da infecção pelo HIV.^{94,95} Não existe confirmação de que o HCV possa causar malformação fetal.⁹⁶

Tem sido observado que a infecção pelo HCV em gestantes associa-se com prognósticos perinatais adversos, como restrição de crescimento fetal e prematuridade.^{97,98} Não parece que esses resultados sejam decorrentes apenas do efeito do HCV, mas também dos inúmeros fatores que coexistem nessas gestantes.⁹⁴ Independentemente de ação isolada ou em associação, o que se confirma é a necessidade de identificar as gestantes portadoras dessa infecção e indicar assistência pré-natal apropriada e seguimento adequado a seus filhos.^{88,99} Tanto o parto vaginal quanto a amamentação

natural estão liberadas para mulheres portadoras do HCV^{66,79} desde que não haja concomitância com a infecção pelo HIV.¹⁰⁰

Contribuição dos autores

Duarte G, Pezzuto P, Barros TD, Mosimann Junior G e Martinez-Espinosa FE contribuíram na concepção, delineamento, redação e revisão crítica do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Agradecimento

Os autores agradecem a contribuição significativa dos membros dos grupos técnicos de especialistas responsáveis pela elaboração do PCDT para Atenção Integral às Pessoas com IST em 2020, e dos PCDT para Hepatite B e Coinfecções e PCDT para Hepatite C e Coinfecções, publicados pelo Ministério da Saúde.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2018 out 15]; Seção 1:88. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 43, de 9 de dezembro de 2016. Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e coinfeções, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2016 dez 9 [citado 2019 dez 16]; Seção 1:121. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/Portaria_SCTIE_47_2016.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 84, de 19 de dezembro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 dez 20 [citado 2018 out 15]; Seção 1:187. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE_82a84_2018.pdf.
4. World Health Organization - WHO. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
5. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. N Engl J Med [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 380(21):2041-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810477>
6. World Health Organization - WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021: towards ending viral hepatitis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=65FC34B07F-74743F3C634F238D44E5E7?sequence=1>.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Hepatites virais | 2020. Bol Epidemiol [Internet].

- 2020 jul [citado 2020 out 15]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>
8. Cotter SM, Sansom S, Long T, Koch E, Kellerman S, Smith F, et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis* [Internet]. 2003 Apr [cited 2020 Oct 15]; 187(8):1235-40. Available from: <https://doi.org/10.1086/374057>
 9. Beebejaun K, Degala S, Balogun K, Simms I, Woodhall SC, Heinsbroek E, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 15]; 22(5):30454. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30454>
 10. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, Friesema IH, van Rijckevorsel GG, Ruijs WL, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 22(8):30468. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30468>
 11. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, Sheng WH, Hsieh SM, Huang YC, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Oct 15]; 38(4):594-601. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.13468>
 12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>.
 13. Kramvis, A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 15]; 57:141-50. Available from: <https://doi.org/10.1159/000360947>
 14. Aguilera A, Trastoy R, Rodríguez-Frias F, Muñoz-Bellido JL, Melón S, Suárez A, Orduña A, et al. GEHEP 010 study: prevalence and distribution of hepatitis B virus genotypes in Spain (2000-2016). *J Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]; 81(4):600-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.019>
 15. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection – an update. *Microb Cell* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Oct 15]; 3(9):420-37. Available from: <https://doi.org/10.15698/mic2016.09.527>
 16. World Health Organization - WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
 17. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 49(1):11-23. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2015>
 18. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 33(2):e00046-19. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-19>
 19. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Oct 15]; 59(1):318-27. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
 20. World Health Organization - WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Oct 15]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf;jsessionid=AFFE108E396C753F82C287424A-20DAEA?sequence=1
 21. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for hepatitis c screening among adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Oct 15]; 69(2):1-17. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6902a1>
 22. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 15]; 29(17):2335-45. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000834>

23. Delaunay CL, Cox J, Klein M, Lambert G, Grace D, Lachowsky NJ, Maheu-Giroux M. Trends in hepatitis C virus seroprevalence and associated risk factors among men who have sex with men in Montréal: results from three cross-sectional studies (2005, 2009, 2018). *Sex Transm Infect* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054464>
24. Li H, Marks KM, Talal AH, van Seggelen WO, Akil B, Radix A, et al. Assessing routes of hepatitis C transmission in HIV-infected men who have sex with men using single genome sequencing. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 15(7):e0235237. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235237>
25. Linder KA, Malani PN. Hepatitis A. *JAMA* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 15]; 318(23):2393. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17244>
26. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2000 Aug [cited 2020 Oct 15]; 14(3):605-15. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70123-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70123-9)
27. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Oct [cited 2020 Oct 15]; 313(17):1059-67. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198510243131706>
28. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Viral hepatitis surveillance: United States, 2013 [Internet]. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2016 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/index.htm>.
29. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 15]; 64:1. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>.
30. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* [Internet]. 1996 Oct [cited 2020 Oct 15]; 2(10):1104-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm1096-1104>
31. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Hsieh SY. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2020 Oct 15]; 93(3):354-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00354.x>
32. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Oct 15]; 61(Suppl 1):S58-68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
33. Stevens CE, Toy P, Kamili S, Taylor PE, Tong MJ, Xia GL, et al. Eradicating hepatitis B virus: the critical role of preventing perinatal transmission. *Biologicals* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 50:3-19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.08.008>
34. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* [Internet]. 1982 Aug [cited 2020 Oct 15]; 146(2):198-204. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/146.2.198>
35. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Vincelot P, Sarr M, Diouf C, et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* [Internet]. 1987 May [cited 2020 Oct 15]; 22(1):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890220102>
36. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 May [cited 2020 Oct 15]; 13(17):2436-41. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436>
37. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite b e coinfeções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfeccoes>.
38. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JN, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2002 [cited 2020 Oct 15]; 35:433. Available from: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30688>
39. Evon DM, Stewart PW, Amador J, Serper M, Lok AS, Sterling RK, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic

- hepatitis C: results from a large US multi-center observational study. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Oct 15]; 13(8):e0196908. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196908>
40. Gill K, Ghazianian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 10(3):415-23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9684-3>
 41. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
 42. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 17(Suppl 1):699. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2775-0>
 43. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2017 May [cited 2020 Oct 15]; 12(3):302-314. Available from: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000370>
 44. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais>
 45. Ntouva A, Sibal B, Balogun K, Mandal S, Harding N. Hepatitis A in primary care: working in partnership for diagnosis, management, and prevention of outbreaks. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 15]; 69(687):521-2. Available from: <https://doi.org/10.3399/bjgp19X705965>
 46. Yin S, Barker L, Ly KN, Kilmer G, Foster MA, Drobeniuc J, Jiles RB. Susceptibility to hepatitis A virus infection in the United States, 2007-2016. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]:ciaa298. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa298>
 47. Sablon E, Shapiro F. Advances in molecular diagnosis of HBV infection and drug resistance. *Int J Med Sci* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 15]; 2(1):8-16. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijms.2.8>
 48. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Oct 15]; 49(5 Suppl):S13-21. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.22881>
 49. Lau KCK, Joshi SS, Mahoney DJ, Mason AL, van Marle G, Osioy C, et al. Differences in HBV replication, APOBEC3 family expression, and inflammatory cytokine levels between wild-type HBV and pre-core (G1896A) or basal core promoter (A1762T/G1764A) mutants. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 11:1653. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01653>
 50. World Health Organization - WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
 51. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 15]; 384(9959):2053-63. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
 52. World Health Organization - WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>
 53. Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Oct 25]; 8(9):a031708. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031708>
 54. Terrault NA, Lok ASE, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Oct 15]; 12(1):33-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/cld.728>
 55. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov>

- br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf
56. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *J Hepatol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 67(4):847-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.008>
 57. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Oct 15]; 134(5):1376-84. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.075>
 58. Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak GY, Paik YH, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Oct 15]; 62(3):694-701. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.27889>
 59. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2016 fev 18 [citado 2020 out 15]; Seção 1:23. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html
 60. Schillie SF, Murphy TV. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Oct 15]; 31(21):2506-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.012>
 61. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 15]; 32(4):307-13. Available from: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827bd1b0>
 62. Yeo YH, Le MH, Chang ET, Henry L, Nguyen MH. Prevalence of undetectable vaccine-induced immunity against hepatitis B virus in US adults at high risk for infection. *Hepatology* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 69(4):1385-97. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30285>
 63. World Health Organization - WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 64. Hajarizadeh B, Grebely J, Martinello M, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Hepatitis C treatment as prevention: evidence, feasibility, and challenges. *Lancet Gastr Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 1(4):317-27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30075-9)
 65. Duarte G, Coutinho CM, Metzker RC. Hepatites B e C em gestantes. In: Madi JM, Araujo BF, Zatti H. *Doenças infecciosas na prática obstétrica e neonatal*. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2008. p. 49-57.
 66. Seto MT, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]; S1521-6934(20)30050-X. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009>
 67. Duarte G. Extensão da assistência pré-natal ao parceiro como estratégia de aumento da adesão ao pré-natal e redução da transmissão vertical de infecções. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2007 abr [citado 2020 out 15]; 29(4):171-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032007000400001>
 68. Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. Virus des hépatites: transmission mère-enfant [Hepatitis viruses: mother to child transmission]. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. 2002 Nov [cited 2020 Oct 15]; 50(9):568-75. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(02\)00351-6](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(02)00351-6)
 69. Rac MW, Sheffield JS. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 15]; 41(4):573-92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.004>
 70. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, Moore KL, Doshani M, Kamili S, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the united states: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2020. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 69(5):1-38. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6905a1>
 71. Cheung KW, Lao TT. Hepatitis B – vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission.

- Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]; 68:78-88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.014>
72. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Oct 15]; 4(6):466-76. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30042-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30042-1)
 73. United States Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Oct 15]; 322(4):349-54. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9365>
 74. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
 75. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Oct 15]; 67(1):1-31. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>
 76. Lobstein S, Faber R, Tillmann HL. Prevalence of hepatitis B among pregnant women and its impact on pregnancy and newborn complications at a tertiary hospital in the eastern part of Germany. *Digestion* [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 15]; 83(1-2):76-82. Available from: <https://doi.org/10.1159/000320455>
 77. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Oct 15]; 10(5):452-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.041>
 78. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Oct 15]; 17(2):87-95. Available from: <https://doi.org/10.3350/kjhep.2011.17.2.87>
 79. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. China study group for the mother-to-child transmission of hepatitis B. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Oct 15]; 374(24):2324-34. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508660>
 80. Ayoub WS, Cohen E. Hepatitis B management in the pregnant patient: an update. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Oct 15]; 4(3):241-7. Available from: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00014>
 81. National Institutes of Health (USA). Drugs and lactation database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501744/>
 82. Society for Maternal-Fetal Medicine - SMFM, Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Oct 15]; 214(1):6-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.100>
 83. Woodring J, Pastore R, Brink A, Ishikawa N, Takashima Y, Tohme RA. Progress toward hepatitis B control and elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B virus – Western Pacific Region, 2005-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Oct 15]; 68(8):195-200. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6808a2>
 84. Zheng H, Zhang GM, Chan PL, Wang FZ, Rodewald LE, Miao N, et al. Compliance among infants exposed to hepatitis B virus in a post-vaccination serological testing program in four provinces in China. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Oct 15]; 8(1):57. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0568-y>
 85. Huang H, Xu C, Liu L, Chen L, Zhu X, Chen J, et al. Increased protection of earlier use of immunoprophylaxis in preventing perinatal transmission of hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; ciaa898. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa898>
 86. Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-hepatitis B and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 39(3):181-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.11.001>

87. Ministério da Saúde (BR). Programa Nacional de Imunização. Anexo V: instrução normativa referente ao calendário nacional de vacinação 2020 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Instrucao-Normativa-Calendario-Vacinal-2020.pdf>
88. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Portaria MS/SCTIE Nº 32, de 11 de agosto de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 ago 19 [citado 2020 out 15]; Seção 1:18. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf
89. Jhaveri R, Broder T, Bhattacharya D, Peters MG, Kim AY, Jonas MM. Universal screening of pregnant women for hepatitis C: the time is now. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 15]; 67(10):1493-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy586>
90. Rossi RM, Wolfe C, Brokamp R, McAllister JM, Wexelblatt S, Warshak CR, Hall ES. Reported prevalence of maternal hepatitis C virus infection in the United States. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 135(2):387-95. Available from: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003644>
91. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* [Internet]. 2000 Mar [cited 2020 Oct 15]; 31(3):751-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.510310328>
92. Syriopoulou, V, Nikolopoulou G, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Nicolaidou P, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 15]; 37(5):350-3. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365540510032105>
93. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad IJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 15]; 59(6):765-73. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu447>
94. Society for Maternal-Fetal Medicine - SMFM, Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 217(5):B2-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.039>
95. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2003 Oct [cited 2020 Oct 15]; 32(5):727-34. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyg107>
96. Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2001 May [cited 2020 Oct 15]; 84(3):F201-4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Ffn.84.3.F201>
97. Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: review of current knowledge and updated recommendations for management. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 72(6):347-55. Available from: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000442>
98. Money D, Boucoiran I, Wagner E, Dobson S, Kennedy A, Lohn Z, et al. Obstetrical and neonatal outcomes among women infected with hepatitis C and their infants. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Dec 18]; 36(9):785-94. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30480-1)
99. Kushner T, Terrault NA. Hepatitis C in pregnancy: a unique opportunity to improve the hepatitis C cascade of care. *Hepatol Commun* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Oct 15]; 3(1):20-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1282>
100. 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. *BJOG* [Internet]. 2001 Apr [cited 2020 Oct 15]; 108(4):371-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00088.x>

Abstract

This article discusses viral hepatitis, a theme addressed by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines to Comprehensive Care for People with Sexually Transmitted Infections and, more precisely, by the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines for Hepatitis B and Hepatitis C and Coinfections, published by the Brazilian Ministry of Health. Besides the broad spectrum of health impairment, hepatitis A, B and C viruses also present different forms of transmission, whether parenteral, sexual, vertical or oral. Among the strategies suggested for the control of viral hepatitis, in addition to behavioral measures, are expanded diagnosis, early vaccination against hepatitis A and hepatitis B viruses, and access to available therapeutic resources. Considering vertical transmission of the hepatitis B and hepatitis C viruses, screening for pregnant women with chronic hepatitis B and C is an important perinatal health strategy, indicating with precision those who can benefit from the prophylactic interventions.

Keywords: Hepatitis A; Hepatitis B; Hepatitis C; Vaccines; Therapeutics; Disease Prevention.

Resumen

Este artículo aborda las hepatitis virales, tema que hace parte del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual y más precisamente de los Protocolos Clínicos y Guías Terapéuticas para Hepatitis B, Hepatitis C y Coinfecciones, publicados por el Ministerio de Salud. Además del amplio espectro de deterioro de la salud, los virus de las hepatitis A, B y C presentan diferentes formas de transmisión, como parenteral, sexual, vertical u oral. Entre las estrategias sugeridas para el control de las hepatitis virales, están las medidas conductuales, el diagnóstico ampliado, la vacunación precoz contra los virus de las hepatitis A y B y el acceso facilitado a los recursos terapéuticos disponibles. Considerando la transmisión vertical de los virus de la hepatitis B y C, la identificación de embarazadas portadoras crónicas de estos virus es importante estrategia de salud perinatal, indicando quiénes pueden beneficiarse de las intervenciones profilácticas.

Palabras clave: Hepatitis A; Hepatitis B; Hepatitis C; Vacunas; Terapéutica; Prevención de Enfermedades.

Recebido em 08/09/2020
Aprovado em 03/10/2020

Editora associada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho –  orcid.org/0000-0002-0734-0783