

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
PEDIATRIA

Estratégias para eliminar o Vírus da Hepatite B em idade pediátrica

Rafaela Filipa Alves da Silva Gaspar

M

2022



Estratégias para eliminar o Vírus da Hepatite B em idade pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Rafaela Filipa Alves da Silva Gaspar

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: rafaelfasgaspar@gmail.com

Orientadora: Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Hepatologia, no Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: ermelinda.dca@chporto.min-saude.pt

Coorientadora: Prof. Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins

Assistente Hospitalar Graduada Sénior de Pediatria, no Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: esmeralda.martins@chporto.min-saude.pt

Porto, junho de 2022

Estratégias para eliminar o Vírus da Hepatite B em idade pediátrica

Estudante:

Rafaela Gaspar

Orientadora:

Emelinda S. Silva

Coorientadora:

Emilio Nardi

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Ermelinda Santos Silva, por ter aceite o meu pedido, por toda a disponibilidade e atenciosidade prestada e pelo juízo crítico que foram fundamentais para o desenvolvimento desta dissertação.

À Prof. Doutora Esmeralda Martins pela receptividade demonstrada em coorientar a minha tese.

Resumo

Introdução: O Vírus da Hepatite B constitui um dos principais agentes etiológicos de doença hepática aguda e crónica, com uma elevada taxa de morbimortalidade associada. Embora as estratégias preventivas e terapêuticas atualmente em vigor já tenham evidenciado um impacto positivo na redução dos casos de infeção por este agente viral, este continua a constituir uma grande ameaça à saúde pública e individual. Em 2016, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu a meta de eliminar a infeção pelo Vírus da Hepatite B, enquanto ameaça á saude pública, até 2030.

Objetivos: Analisar os conhecimentos mais recentes sobre estratégias preventivas e terapêuticas da infeção pelo Vírus da Hepatite B na idade pediátrica, e dissertar sobre como podem ser otimizadas de modo a contribuir para a eliminação do Vírus da Hepatite B numa perspetiva global.

Metodologia: Revisão bibliográfica de artigos científicos publicados nos últimos 6 anos, na língua inglesa e portuguesa, em revistas indexadas na base de dados eletrónica PUBMED. Foram selecionados artigos publicados em revistas com elevado fator de impacto, dando preferência a artigos originais, artigos de revisão e documentos emitidos por sociedades científicas e governamentais de saúde.

Desenvolvimento: A transmissão vertical é a principal via de transmissão da infeção pelo Vírus da Hepatite B, principalmente em países em desenvolvimento. Contudo, também se pode verificar transmissão horizontal em crianças e adolescentes devido a exposição a hemoderivados e fluidos biológicos. A imunização universal contra o Vírus da Hepatite B é o ponto-chave na prevenção da infeção. Medidas adicionais, nomeadamente, o rastreio de grávidas, a administração de antivirais nas grávidas com elevada carga vírica e a imunoprofilaxia ativa e passiva em recém-nascidos de mães com Hepatite B crónica constituem medidas fundamentais na prevenção da transmissão da infeção por este agente viral. Programas de hemovigilância e promoção de comportamentos sexuais seguros são igualmente medidas que devem ser adotadas de modo a diminuir a transmissão em determinados grupos de risco. O tratamento com Interferão está recomendado para crianças na fase imunoativa da infeção. No entanto, o tratamento atualmente disponível não tem potencial para eliminar a infeção pelo Vírus da Hepatite B.

Conclusão: Uma otimização das estratégias preventivas e terapêuticas será imprescindível para que se alcance o objetivo da Organização Mundial de Saúde. Embora já se tenha constatado um aumento do número de países que incorporaram a vacina nos seus planos de vacinação nacional, devem ser realizados esforços para a implementação em países com escassos recursos financeiros. Uma das dificuldades atuais centra-se na complexidade da seleção de crianças e adolescentes para

tratamento. Além disso, a terapêutica atualmente disponível não tem potencial curativo, perspectivando-se o desenvolvimento de novas terapêuticas que o permitam no futuro.

Palavras-chave: Hepatite B, transmissão vertical, Imunoglobulina, vacina, estratégias preventivas, estratégias terapêuticas, crianças, adolescentes, eliminação global.

Abstract

Background: Hepatitis B Virus is one of the main etiologic agents of acute and chronic liver disease, associated with a high rate of morbidity and mortality. Although current preventive and therapeutic strategies have already shown a positive impact in reducing cases of infection by this viral agent, it continues to be a major threat to public and individual health. In 2016, the World Health Organization set the goal of eliminating HVB infection, as a threat to public health, by 2030.

Goal: To analyze the latest information on preventive and therapeutic strategies for Hepatitis B Virus infection in pediatric age and discourse on how they can be optimized in order to contribute to the elimination of Hepatitis B Virus in a global perspective.

Methodology: Bibliographic review of scientific articles published in the last 6 years, in English and Portuguese, in journals indexed in the electronic database PUBMED. This review includes articles published in journals with a high impact factor ($IF \geq 2.0$), giving privilege to original articles, literature review articles and documents published by scientific and governmental health societies.

Development: Maternal-fetal transmission is the main route of transmission of Hepatitis B Virus infection, mostly in developing countries. However, horizontal transmission can also be observed in children and adolescents due to their exposure to blood products and biological fluids. Universal immunization against Hepatitis B Virus is the key in preventing this infection. Additional measures, as the screening of pregnant women, the administration of antivirals in pregnant women with a high viral load and the active and passive immunoprophylaxis in newborns of mothers with chronic Hepatitis B are fundamental to prevent the transmission of infection by this viral agent. Hemovigilance programs and the promotion of safe sexual behavior are also important measures that must be adopted to reduce transmission in certain risk groups. Interferon treatment is recommended for children in the immunoreactive phase of infection. However, currently available treatment doesn't have the potential to eliminate Hepatitis B Virus infection.

Conclusion: An optimization of preventive and therapeutic strategies will be essential to reach the ambitious goal of World Health Organization. Although it has already been observed an increase in the countries that have incorporated the vaccine into their national vaccination plans, efforts must be made to implement this measure in countries with limited financial resources. One of the current difficulties is the complexity of selecting children and adolescents to receive treatment. In addition, the currently available therapy has no curative potential, with the prospect of developing new therapies that allow in the future.

Key-words: Hepatitis B, vertical transmission, immunoglobulin, vaccines, preventive strategies, therapeutic strategies, children, adolescents, global elimination.

Lista de Abreviaturas

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AgHBc – Antígeno do *core* do Vírus da Hepatite B

AgHBe – Antígeno *e* do Vírus da Hepatite B

AgHBs – Antígeno de superfície do Vírus da Hepatite B

ALT - Alanina aminotransferases

AN - Análogos Núcleos(t)ídeos

Anti-HBc - Anticorpo contra o antígeno do *core* do Vírus da Hepatite B

Anti-HBe – Anticorpo contra o antígeno *e* do Vírus da Hepatite B

Anti-HBs - Anticorpo contra antígeno de superfície do Vírus da Hepatite B

APASL - Asian Pacific Association for the Study of the Liver

APRI - AST com o rácio de plaquetas

AST - Aspartato aminotransferase

CHC – Carcinoma Hepatocelular

cccDNA - covalently closed circular DNA

EASL - European Association for the Study of the Liver

EMA – Associação Europeia de Medicamentos

ESPGHAN - European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control

FDA - Food and Drug Administration

IGHB– Imunoglobulina humana contra a Hepatite B

IFN - Interferão

IFN- α - Interferão- α

IFN α -PEG - Interferão- α peguilado

LAM – Lamivudina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PEI – Programa Expandido de Imunização

rcDNA - relaxed circular DNA

SINAVE - Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

TBV - Telbivudina

TDF – Tenofovir Disoproxil Fumarato

VHB – Vírus da Hepatite B

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iv
Lista de Abreviaturas.....	vi
Lista de tabelas.....	ix
Lista de figuras	x
I. Introdução	1
II. Objetivos	2
III. Metodologia	2
IV. Desenvolvimento	3
1. Agente viral e o seu ciclo de vida	3
2. Epidemiologia.....	4
3. Manifestações clínicas e História Natural da Doença	5
4. Diagnóstico e Rastreio.....	7
5. Estratégias Preventivas	8
5.1. Transmissão Vertical	9
5.2. Transmissão Horizontal	12
5.3. Vacinação Universal	14
6. Estratégias Terapêuticas	16
6.1. Terapêutica antiviral em idade pediátrica	16
6.2. Indicações para terapêutica antiviral em idade pediátrica.....	19
7. Perspetivas Futuras	19
V. Conclusões	22
Apêndice.....	24
Bibliografia	31

Lista de tabelas

Tabela I: História natural da infeção crónica pelo VHB	24
Tabela II: Interpretação dos resultados serológicos para a Hepatite B.....	25
Tabela III: Esquema vacinal da Hepatite B para os recém-nascidos, de acordo com o peso ao nascimento e o estado serológico da mãe.....	26
Tabela IV: Vacinação contra a Hepatite B e administração da IGHB recomendadas na pós-exposição, de acordo com o estado serológico/vacinal	27
Tabela V: Tratamento da infeção pelo VHB com antivirais, de acordo com a idade (posologias recomendadas e vias de administração).....	28
Tabela VI: Recomendações das Sociedades Científicas Internacionais para tratamento da infeção pelo VHB em idade pediátrica.....	29

Lista de figuras

Figura 1: Ciclo de vida do VHB	30
---	----

I. Introdução

O vírus da Hepatite B (VHB) é um vírus hepatotrópico, pertencente à família *Hepadnaviridae*¹, e constitui um dos principais agentes etiológicos de doença hepática aguda e crônica, a nível mundial, associada a uma elevada morbimortalidade². Globalmente, existem 296 milhões de indivíduos com infeção crónica pelo VHB^{3,4} com a incidência anual de novas infeções a permanecer muito elevada, incluindo aproximadamente 2 milhões de novas infeções em crianças com idade inferior a 5 anos^{5,6}.

A maioria das infeções crónicas pelo VHB resultam de infeções transmitidas verticalmente, particularmente em países de alta prevalência^{2,7-9}. Em contrapartida, os adolescentes e as crianças mais velhas podem adquirir a infeção pelo VHB através de comportamentos de risco, nomeadamente, práticas sexuais inseguras ou pela exposição a materiais injetáveis não esterilizados que possam estar contaminados^{2,10,11}. Nos países que ainda não adotaram programas de hemovigilância, a transmissão da infeção por transfusão de hemoderivados continua a ser uma realidade¹¹⁻¹³.

Em crianças, a hepatite pelo VHB tende a ser anictérica, podendo ser totalmente assintomática². As complicações observadas na população adulta, nomeadamente cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC), constituem uma raridade na idade pediátrica^{14,15}. No entanto, as infeções adquiridas nesta faixa etária evoluem mais frequentemente para a cronicidade e as mesmas complicações (cirrose hepática e CHC) vão surgir a longo prazo.

A vacinação universal tem-se mostrado eficaz na diminuição de novas infeções em idade pediátrica, sendo um dos pontos-chave para a eliminação da infeção pelo VHB¹⁶⁻¹⁸. No entanto, a existência de um grande número de doentes crónicos infetados a nível global exige a complementaridade de estratégias terapêuticas para promover a eliminação do vírus. Atualmente, existem fármacos aprovados na supressão da carga viral e na minimização de complicações provenientes da infeção crónica pelo VHB, nomeadamente o Interferão- α (IFN- α) e os análogos nucleos(t)ídeos (AN)¹⁹. No entanto, nenhum destes fármacos tem potencial curativo, sendo necessárias novas terapêuticas capazes de eliminar o VHB dos hepatócitos infetados¹⁹. Neste contexto, o tratamento em idade pediátrica é recomendado apenas a crianças com transaminases persistentemente elevadas e alta carga viral, correspondendo a uma minoria de candidatos a estas terapêuticas²⁰.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) endossou em 2016 a primeira Estratégia do Setor da Saúde para as Hepatites Virais²¹ e que tem como objetivo a eliminação da infeção pelo VHB enquanto ameaça à saúde pública até 2030, sendo esta definida por uma redução de 90% das infeções crónicas e um decréscimo de 65% da mortalidade resultante das complicações hepáticas²¹.

A abordagem atual para combater o VHB, centralizada essencialmente na vacinação universal ao nascimento, demonstrou já enormes ganhos ao nível da saúde pública e individual nos países que a adotaram. No entanto, é fulcral uma otimização das estratégias preventivas e terapêuticas a nível global para alcançar o objetivo ousado da OMS²².

II. Objetivos

Analisar os conhecimentos mais recentes sobre estratégias preventivas e terapêuticas para eliminar a infeção pelo Vírus da Hepatite B em idade pediátrica, e dissertar sobre como podem ser otimizadas de modo a contribuir para a eliminação do Vírus da Hepatite B numa perspetiva global.

III. Metodologia

Revisão bibliográfica narrativa (não sistemática) de artigos científicos publicados nos últimos 6 anos (Janeiro 2016 a Dezembro 2021), em língua inglesa e portuguesa, em revistas indexadas na base de dados eletrónica PUBMED. A pesquisa foi efetuada com base nas seguintes palavras-chave: *hepatitis B, vertical transmission, immunoglobulin, vaccines, preventive strategies, therapeutic strategies, children, adolescents, global elimination*. Foram selecionados artigos publicados em revistas com elevado fator de impacto ($FI \geq 2.0$), e foi dada preferência a artigos reportando estudos populacionais ou ensaios clínicos randomizados, estudos multicêntricos ou com grandes amostragens, bem como artigos de revisão ou de consenso em representação de sociedades científicas ('position papers'). Excecionalmente foram incluídos artigos anteriores ao período acima referido, sempre que o seu conteúdo foi considerado de especial relevância para o enquadramento do tema. Foram também consultados (e incluídos quando relevantes) outros documentos emitidos por sociedades científicas e entidades governamentais de saúde.

IV. Desenvolvimento

1. Agente viral e o seu ciclo de vida

O VHB é um vírus hepatotrópico, pertencente à família *Hepadnaviridae*¹, tendo sido descrito pela primeira vez em 1965 por Baruch Blumberg sob a designação de “antigénio da Austrália” que, atualmente, se denomina por antigénio de superfície da Hepatite B (AgHBs)²³. O VHB é um pequeno vírus de ácido dextrorribonucleico (ADN) circular, de cadeia parcialmente dupla com aproximadamente 3,2 Kb, revestido por invólucro e nucleocápside^{24,25}. A partícula vírica infecciosa ou virião do VHB, denominada partícula Dane, apresenta uma estrutura esférica de 42 nm de diâmetro que encerra no seu interior o ADN vírico²³. Para além destas partículas infecciosas, existem também partículas tubulares com 20 nm de diâmetro²³; estas são partículas subvirais (não infecciosas) uma vez que apenas contém o AgHBs, não contemplando na sua constituição o genoma do vírus²³. O genoma do VHB encontra-se organizado em quatro quadros de leitura aberta (ORF's) que codificam proteínas víricas: a polimerase viral/transcriptase reversa (POL/TV), envolvida no processo de replicação²⁶, AgHBs (L,M,S) que medeia a entrada do vírus nos hepatócitos²⁶, antigénio do core do Vírus da Hepatite B (AgHBc), o antigénio e do Vírus da Hepatite B (AgHBe) e a proteína HBx, necessária à replicação viral²⁶. A análise da divergência da sequência genómica do VHB permitiu identificar génotipos (A-J) e subgénotipos do VHB²⁷ que diferem entre si nas características virológicas, modos de transmissão, e distribuição geográfica¹.

O ciclo de vida do VHB encontra-se representado na figura 1. A interação do vírus através do domínio pré-S1 do AgHBs com proteoglicanos de sulfato de heparano e, posteriormente, com o recetor do polipéptido cotransportador de taurocolato-sódio (NTCP) na membrana hepatocitária é uma etapa crucial, permitindo a entrada do agente viral no hepatócito^{19,26,28-32}. Após a endocitose do VHB, a nucleocápside é transportada para o núcleo do hepatócito, ocorrendo no nucleoplasma, através da DNA polimerase, a conversão do relaxed circular DNA (rcDNA) em covalently closed circular DNA (cccDNA), representando este a base transcricional dos ARN mensageiros (ARNm) e do ARN pré-genómico (pgARN)^{19,24,26,29-31,33}. No citoplasma, estes intermediários de Ácido Ribonucleico (ARN) são traduzidos em proteínas víricas estruturais e não estruturais e a ligação da DNA polimerase com pgARN potencia a gênese de nucleocapsídeos e a síntese de rcDNA, a partir da transcriptase reversa^{19,24,34}. Numa última instância, os capsídeos virais maduros podem ser envoltos pelo AgHBs e exteriorizados do hepatócito como viriões, ou então, transportados para o núcleo do hepatócito de forma a manter a pool de cccDNA^{19,24,26,34}. O cccDNA é estável e evidencia

uma semivida longa nos hepatócitos infetados constituindo a sua eliminação uma meta difícil de alcançar com os tratamentos atualmente disponíveis³⁰.

2. Epidemiologia

As estimativas globais da prevalência da infeção pelo VHB em idade pediátrica são baseadas em dados referentes à população adulta^{5,6,10}. A OMS estima que atualmente existam 296 milhões de indivíduos com infeção crónica pelo VHB^{3,4}, o que é consistente com a estimativa obtida pelos colaboradores do Observatório Polaris que em 2016 constataram uma prevalência de AgHBs de 3,9%, o equivalente a 290 milhões de infeções pelo VHB a nível mundial², sendo 1,8 milhões destas infeções referentes à idade pediátrica⁶. Já anteriormente, em 2015, a OMS tinha estimado que a prevalência de AgHBs em crianças com idade inferior a 5 anos era, aproximadamente, de 1,3%, comparativamente com os 4,7%² obtidos previamente à adoção de políticas de vacinação universal em determinados países¹⁷. Em Portugal, de acordo com o Inquérito Serológico Nacional 2015-2016 - Doenças Evitáveis por Vacinação, realizado pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, a prevalência de infeções crónicas pelo VHB foi de 0,2% e 0,7% nos géneros feminino e masculino respetivamente, traduzindo uma endemicidade baixa a nível nacional³⁵.

Presume-se que, anualmente, existam quase 2 milhões de novas infeções em crianças com idade inferior a 5 anos essencialmente por transmissão vertical^{5,6}. Entre 2011 e 2015 foram notificados a nível nacional, através do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE), 14 novos casos de infeção pelo VHB em idade pediátrica, tendo-se verificado que a faixa etária que apresentou um maior número de casos foi a correspondente às idades entre os 15 e os 19 anos³⁶.

A distribuição geográfica da infeção pelo VHB é idêntica em adultos e crianças e apresenta variações nas diversas regiões a nível mundial². Atendendo à prevalência de portadores crónicos do VHB, a OMS estabeleceu 3 diferentes graus de endemicidade: baixa (<2%), intermédia (2-7%) e alta ($\geq 8\%$)¹⁶. Mais de metade dos indivíduos com esta patologia residem em países com uma endemicidade intermédia/alta sendo que, as regiões que apresentam uma maior taxa de prevalência, são a África Subsariana e Ocidental e o Pacífico Ocidental³⁷. A alta prevalência da infeção crónica no continente Africano deve-se ao facto de o mesmo apresentar uma baixa cobertura de vacinação ao nascimento comparativamente à restante população mundial³⁷. Em contrapartida, o continente Americano e Europeu são aqueles que apresentam uma menor prevalência da infeção pelo VHB³⁷. No entanto, a incidência e a prevalência da infeção pelo VHB tem sofrido alterações em países europeus de baixa endemicidade, devido ao acolhimento de migrantes e refugiados provenientes de regiões com altas taxas de prevalência de AgHBs^{38,39}.

Na Europa, África e América do Norte verifica-se um predomínio dos genótipos A e D em detrimento dos genótipos B e C que são mais frequentes no continente Asiático^{11,40}. Indivíduos com infeção pelo genótipo C tendem a evidenciar uma seroconversão do AgHBe mais tardia comparativamente aos restantes genótipos e, por este motivo, grávidas oriundas desta região podem apresentar cargas virais mais elevadas o que, por sua vez, constitui um fator de risco acrescido para infeção perinatal⁴¹. Desta forma, a transmissão vertical representa a forma mais frequente de infeção pelo VHB no continente asiático^{1,41}. Em contrapartida, noutros locais endémicos como África, os genótipos predominantes são o A, D e E, que se associam a infeções pelo VHB AgHBe negativo, traduzindo-se em cargas virais mais baixas⁴¹. Desta forma, a transmissão vertical não constitui a principal via de transmissão da infeção no continente africano, verificando-se que a maioria das infeções ocorrem por transmissão horizontal na infância^{1,41}.

A transmissão horizontal, sob a forma de transmissão criança-criança, intra ou interfamiliar pode ser responsável por até 1/3 das infeções pelo VHB adquiridas na primeira infância, principalmente, na África Subsariana e entre crianças migrantes, não vacinadas, que migram para a Europa². Além disso, a transmissão também pode ocorrer por iatrogenia (por exposição acidental a sangue ou agulhas que possam estar contaminadas ou por utilização de equipamentos inseguros e não esterilizados em procedimentos médicos, cirúrgicos e odontológicos), pela utilização indevida de seringas nos consumidores de drogas intravenosas ou atividades como a tatuagem e acupuntura^{2,10,11,18,42}. A exposição ao VHB durante a infância pode culminar num grande número de adolescentes infetados, podendo estes constituir um veículo de transmissão importante quando atingem a maturidade sexual (especialmente adolescentes com múltiplos parceiros sexuais e homens que fazem sexo com homens que não se encontrem vacinados contra a Hepatite B), sendo a atividade sexual a principal via de transmissão nesta faixa etária^{2,10,11,18,21,42,43}.

3. Manifestações clínicas e História Natural da Doença

A maioria das crianças e adolescentes com infeção pelo VHB são assintomáticas e o seu diagnóstico é obtido acidentalmente através da deteção de hepatomegalia, elevação das transaminases e positividade do AgHBs¹².

O VHB pode originar doença hepática aguda ou crónica em crianças e adolescentes sendo que, maioritariamente, as infeções transmitidas verticalmente são assintomáticas e evoluem para a cronicidade². Numa minoria de infeções, a hepatite aguda (que se pode manifestar por icterícia, dor abdominal, náuseas e fadiga)¹⁷ pode culminar numa hepatite fulminante². O genótipo D do VHB encontra-se significativamente associado com uma apresentação clínica de hepatite aguda²⁵. Por

vezes, a infecção pelo VHB pode cursar com manifestações extra-hepáticas, tais como, vasculites (poliartrite nodosa, vasculite crioglobulinêmica e leucocitoclástica) e glomerulonefrite (membranosa, membranoproliferativa e, raramente, Nefropatia de IgA)⁴⁴.

O principal determinante da evolução da infecção para a cronicidade é a idade com a qual a mesma é adquirida^{2,41}. O risco de desenvolver infecção crônica pelo VHB após exposição é de 90% nos recém-nascidos, 25-30% em crianças com idade inferior a 5 anos e de <5% na idade adulta^{2,9,41}. As infecções pelo genótipo A do VHB correlacionam-se mais fortemente com a evolução para a cronicidade comparativamente aos genótipos B e C⁴⁵.

A história natural da infecção crônica pelo VHB é dinâmica²⁵, refletindo a interação entre a replicação do VHB e a resposta imunitária do hospedeiro^{14,24}. De acordo com a nova nomenclatura adotada pela European Association for the Study of the Liver (EASL) em 2017²⁴, a infecção crônica pelo VHB é caracterizada atendendo a presença ou ausência de hepatite (definida como níveis elevados ou normais de aminotransferase, respetivamente) e ao status do AgHBe²⁴. As diferentes fases estão representadas na tabela I²⁴. Quando a infecção pelo VHB é adquirida verticalmente ou na primeira infância, as crianças comumente encontram-se numa fase de alta replicação viral e de um estado inflamatório mínimo (que pode perdurar várias décadas), sendo esta fase caracterizada pela deteção sérica de AgHBs e AgHBe, concentrações elevadas de ADN do VHB, níveis de Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST) normais ou ligeiramente elevados e uma histologia hepática relativamente benigna, denotando ausência ou mínima necroinflamação/fibrose^{2,11}.

Embora as infecções pelo VHB em idade pediátrica sejam maioritariamente assintomáticas, pode-se verificar uma progressão da fibrose hepática que, eventualmente, pode culminar em desfechos desfavoráveis na idade adulta, nomeadamente, cirrose e CHC²⁵. Estes eventos são raros em idade pediátrica, estimando-se que cerca de 3-5%^{14,15} e 0,01-0,03%¹⁵ das crianças com infecção crônica pelo VHB apresentem cirrose e CHC respetivamente, antes da idade adulta¹⁵. A aquisição da infecção pelo VHB em idade pediátrica, a seroconversão precoce do AgHBe (antes dos 3 anos de idade), que se associa a uma atividade necroinflamatória grave, aliada a uma duração mais duradoura da fase imuno-ativa (caracterizada pela positividade para o AgHBs, AgHBe, níveis elevados da carga viral e das enzimas hepáticas e evidência de doença hepática ativa) constituem fatores de risco para o desenvolvimento destas complicações^{2,15}.

Crianças e adolescentes infetadas pelos genótipos B e C apresentam, frequentemente, positividade para o AgHBe, traduzindo-se em cargas virais mais elevadas comparativamente aos restantes genótipos^{41,46}. Além disso, a seroconversão do AgHBe ocorre mais tardiamente no

genótipo C em detrimento do B, motivo pelo qual o genótipo C apresenta um risco acrescido de desenvolvimento de doença hepática severa na idade adulta^{41,46}. Por outro lado, a correlação entre o genótipo viral e o risco de desenvolver CHC na população pediátrica ainda não se encontra totalmente esclarecido, embora o genótipo B tenha sido associado a um risco acrescido de CHC em crianças e adolescentes^{1,2}. Outros estudos mostraram que cirrose hepática e CHC estão mais correlacionados com os genótipos C e F²⁵.

4. Diagnóstico e Rastreio

Para o estabelecimento do diagnóstico de infecção pelo VHB em crianças (> 12 meses de idade) e adolescentes é necessária a detecção do AgHBs², considerando-se que esta evoluiu cronicamente quando a positividade do AgHBs permanece por um período ≥ 6 meses^{12,46}. Segundo as recomendações da EASL, o diagnóstico de infecção pelo VHB deve atender à pesquisa de AgHBs, AgHBe/anti-HBe (anticorpo contra o antígeno e do Vírus da Hepatite B) e a quantificação sérica de ADN do VHB²⁴. Numa primeira instância, a identificação do genótipo do VHB não é crucial, embora possa ter sobretudo utilidade prognóstica²⁴.

Testes serológicos para o diagnóstico da infecção pelo VHB em crianças expostas a este agente viral não devem ser realizados nos primeiros 6 meses de vida, uma vez que estas crianças podem apresentar transitoriamente AgHBs e carga viral sem que estes achados traduzam a presença de infecção^{2,47}. Assim, estas crianças devem ser testadas apenas aos 9-12 meses de idade com o objetivo de reduzir o número de falsos-positivos^{15,48}.

A interpretação do estado serológico para a Hepatite B encontra-se evidenciada na tabela II.

A avaliação e a monitorização da gravidade da doença hepática pelo VHB deve ter em consideração a avaliação de parâmetros bioquímicos (AST e ALT), que são indicadores indiretos da atividade necroinflamatória e de fibrose hepáticas^{24,25}. Esta última pode ser melhor caracterizada através da histologia hepática, ou de exames não invasivos como a elastografia transitória (FibroScan), ou scores diagnósticos baseados em biomarcadores como por exemplo, rácio AST/plaquetas (APRI), Fib-4 e fibrotest^{24,25,49}; na idade adulta, os métodos não invasivos já substituem a histologia hepática para esta finalidade^{8,24,25,48}. De entre os métodos não invasivos mencionados, a elastografia transitória é a que apresenta maior acuidade para a detecção da cirrose hepática²⁴.

Na faixa etária pediátrica, a histologia hepática é considerada o método mais fidedigno na determinação da fibrose hepática, não se encontrando bem estabelecido o valor diagnóstico e

prognóstico da elastografia transitória em crianças e adolescentes^{15,50}. No entanto, a histologia hepática é um método invasivo sendo, por isso, crucial o desenvolvimento de métodos alternativos, não invasivos, para a avaliação da fibrose hepática em idade pediátrica².

O rastreio da infeção pelo VHB deve contemplar crianças e adolescentes com sintomatologia compatível com hepatite ou elevação inexplicável das aminotransferases, grávidas, crianças nascidas de mães com infeção crónica pelo VHB, adolescentes com comportamentos de risco (utilização de drogas intravenosas ou múltiplos parceiros sexuais), todas as crianças adotadas internacionalmente, homens que fazem sexo com homens, indivíduos com história de infeções sexualmente transmissíveis e dadores e recetores de hemoderivados^{11,46}.

A OMS preconiza apenas a pesquisa de AgHBs como teste de rastreio¹¹. A American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomenda a pesquisa de AgHBs e anticorpo contra o antígeno de superfície do Vírus da Hepatite B (anti-HBs)⁴⁸, e a Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) recomenda que, para além da deteção de AgHBs e de anti-HBs se deva efetuar a pesquisa de anticorpo contra o antígeno core do Vírus da Hepatite B (anti-HBc)^{8,11}. No entanto, a EASL não contempla normas específicas acerca de quais as populações alvo que devem ser inseridas no rastreio e que testes serológicos devem ser utilizados¹¹.

5. Estratégias Preventivas

O conhecimento das vias de transmissão da Hepatite B determinou as medidas preventivas que foram sendo progressivamente adotadas, com destaque para os programas de hemovigilância, a utilização de equipamentos médicos seguros, e a promoção de relações sexuais protegidas. No entanto, a grande arma preventiva desenvolvida contra a infeção pelo VHB haveria de ser o desenvolvimento da imunoprofilaxia, passiva e ativa, a saber: a Imunoglobulina Humana contra a Hepatite B (IGHB), e depois a vacina.

A IGHB consiste numa solução purificada do plasma humano, com um elevado título de anti-HBs⁵¹ conferindo a sua administração conjunta com a vacina, eficácia na imunoprofilaxia pós-exposição^{2,15,23}. A disponibilidade da IGHB na prática clínica precedeu a da vacina, após alguns estudos bem sucedidos no início dos anos 80 do século XX⁵². A primeira vacina foi desenvolvida por Blumberg e Millman em 1969⁵³. Em 1982, a vacina derivada de plasma foi implementada em programas de imunização que tinham como objetivo a vacinação de grupos com maior risco de aquisição da infeção pelo VHB, nomeadamente, doentes em hemodiálise, hemofílicos, recém-nascidos de mães AgHBs positivo, coabitantes de portadores da Hepatite B e toxicodependentes¹⁷.

Em 1986, estas vacinas foram substituídas pelo aparecimento de novas vacinas geneticamente modificadas, desenvolvidas através do AgHBs recombinante de células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*)^{17,53,54}. Desde a sua implementação até à atualidade, tem-se constatado que a vacinação contra a Hepatite B se apresenta como a medida mais eficaz na prevenção da infeção por este agente viral, apresentando um perfil seguro e uma eficácia de 95 a 99%¹⁶⁻¹⁸. Avanços ao nível da diminuição da infeção pelo VHB em idade pediátrica decorreram após a descoberta e implementação da vacina contra a Hepatite B⁵⁵.

No entanto, a nível global existem muitas assimetrias na aplicação destas medidas preventivas, na dependência dos recursos económicos e das capacidades organizativas de cada país.

5.1. Transmissão Vertical

Rastreio da infeção pelo VHB em mulheres grávidas

O rastreio da infeção pelo VHB a todas as grávidas reveste-se de extrema importância na prevenção da transmissão materno-fetal, tendo a grande maioria dos países já implementado o rastreio com base na determinação sérica do AgHBs^{8,48,56-58}. Em Portugal, este rastreio já se efetua desde 1992⁵⁹.

As várias sociedades científicas internacionais, incluindo a APASL, a EASL e a AASLD preconizam o rastreio a todas as futuras grávidas, ou então, durante o primeiro trimestre da gravidez^{8,48,57}. Nas grávidas infetadas pelo VHB deve ser excluída infeção aguda e, posteriormente, deve proceder-se à realização de exames adicionais⁵⁶. Existe unanimidade nas várias sociedades científicas no que concerne à recomendação da determinação da carga viral (no máximo até às 30 semanas de gestação), como auxiliar à decisão de iniciar terapêutica antiviral durante a gravidez de modo a diminuir o risco de transmissão vertical^{8,48,56,57}.

No entanto, Wen *et al.* demonstraram uma correlação significativa entre os níveis de AgHBs na gravidez e o risco de ocorrer transmissão vertical da infeção⁶⁰, sendo este marcador serológico um indicador mais estável e económico do que a carga viral, podendo ser utilizado como determinante do risco da transmissão materno-fetal em países com baixos recursos financeiros⁵⁶. No entanto, apenas a EASL recomenda a monitorização deste marcador serológico durante a gravidez em mulheres com infeção crónica pelo VHB²⁴.

Para além de permitir o tratamento das mulheres grávidas infetadas, este rastreio permite sobretudo identificar os recém-nascidos que poderão beneficiar de imunoprofilaxia distinta e reforçada em relação à população geral.

Imunoprofilaxia pós-natal

A primeira medida de elevada eficiência na prevenção da infeção pelo VHB foi a imunização universal dos recém-nascidos^{14,15,61} com uma dose de vacina ao nascimento, a ser fornecida nas primeiras 12-24 horas de vida, seguida de mais 2 doses aos 1 e 6 meses de vida nos recém-nascidos de mães AgHBs positivo^{2,15,17,24,37,58,62,63}. Adicionalmente, estes recém-nascidos devem receber concomitantemente à imunoprofilaxia ativa, a IGHB num espaço temporal de 12h após o nascimento de forma a minimizar ainda mais o risco de transmissão materno-fetal^{8,15,24,37,48,56,62-64}. Os esquemas vacinais divergem de acordo com o peso ao nascimento, e com o estado AgHBs das mães (ver tabela III)⁶². Aos recém-nascidos filhos de mães com status de AgHBs desconhecido aplica-se um esquema semelhante ao dos nascidos de mães com infeção crónica pelo VHB, devendo as mesmas serem testadas rapidamente para o AgHBs^{58,62}. Em Portugal, a administração da IGHB ao nascimento (aos filhos de mães AgHBs positivas) iniciou-se antes da vacinação universal de todos os recém-nascidos, tendo esta última tido início em 2000¹⁶.

A imunoprofilaxia ativa (vacina) reduziu a transmissão vertical de 90% para 21% em recém-nascidos filhos de mães AgHBs e AgHBe positivos, e de 30% para 2,6% nos filhos de mães com infeção crónica pelo VHB AgHBe negativo⁵⁶. Além disso, a administração concomitante da imunoprofilaxia ativa e passiva (vacina + IGHB) reduziu ainda mais o risco de transmissão materno-fetal, principalmente nos recém-nascidos filhos de mães AgHBs e AgHBe positivos^{2,15,24,37,42,56,65-67}.

Embora alguns estudos tenham constatado que a vacina, isoladamente, apresenta uma eficácia similar comparativamente à administração conjunta com a IGHB na prevenção da transmissão vertical de recém-nascidos de mães AgHBs+/AgHBe^{-58,68,69}, as recomendações atuais defendem a imunoprofilaxia passiva e ativa imediatamente após o nascimento, independentemente do status do AgHBe materno^{8,15,24,37,48,56,62-64}, uma vez que esta se correlaciona com o decréscimo de casos de hepatite fulminante¹⁵. Como supramencionado, uma administração atempada da imunoglobulina é eficaz na prevenção da transmissão materno-fetal, verificando-se uma diminuição da eficácia quando a administração é tardia (superior a 48 horas)^{17,58}.

Concluído o esquema vacinal, crianças nascidas de mães com infeção crónica pelo VHB devem ser testadas para o AgHBs e anti-HBs entre os 9-12 meses de idade, com o objetivo de avaliar a imunidade para o VHB^{15,17,58,62}. O esquema vacinal completo contra a Hepatite B permite alcançar

um título protetor (anti-HBs ≥ 10 UI/L) em cerca de 95% das crianças saudáveis⁵⁶. Caso as crianças apresentem negatividade para o AgHBs e não evidenciem título protetor de anticorpos, é recomendada a administração de uma dose de reforço da vacina contra o VHB e que, passado um período de tempo de 1-2 meses, seja novamente quantificado o nível de anticorpos⁶². Se anti-HBs < 10 UI/l, deve proceder-se à administração adicional de 2 doses espaçadas entre si por, pelo menos, 4 meses, seguindo-se um novo doseamento de anti-HBs 1-2 meses depois⁶². Se, mesmo assim, a criança não apresentar um título protetor de anticorpos, esta é considerada como não-respondedora e a administração de mais doses de vacina não está recomendada⁶².

Profilaxia antiviral na gestação

Embora a imunização passiva e ativa no período pós-natal tenha demonstrado benefício no decréscimo da transmissão vertical, aproximadamente 10% dos recém-nascidos continuam a ser infectados pelo VHB^{2,43,70-72}, especialmente aqueles nascidos de mães com AgHBe positivo e com níveis de ADN do VHB > 200000 UI/mL^{24,43,49,58,67,71,73}. A terapêutica antiviral com AN, nomeadamente a Lamivudina (LAM), Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e a Telbivudina (TBV) têm sido estudados como uma medida preventiva na redução da transmissão intrauterina do VHB em mulheres grávidas com uma viremia elevada^{24,48,67}, sendo o TDF o AN recomendado dado o seu perfil seguro e o baixo risco de desenvolver resistências^{2,48,56}. Pan *et al.* realizaram um ensaio clínico randomizado⁷¹ em grávidas AgHBe positivo e com carga viral VHB > 200000 UI/mL, tendo sido demonstrada uma correlação positiva entre as grávidas que receberam TDF durante o 3º trimestre da gestação e a diminuição da transmissão intrauterina⁷¹. Adicionalmente, outros estudos corroboraram a segurança e eficácia do TDF na diminuição da transmissão em grávidas com viremias elevadas^{74,75}. Em oposição, um ensaio clínico multicêntrico realizado por Jourdain *et al.* não demonstrou redução da transmissão materno-fetal com a terapêutica antiviral em grávidas de alto risco⁶⁷.

Em suma, atendendo aos estudos clínicos realizados^{71,74-76}, várias diretrizes incluindo as da EASL²⁴, APASL⁸, AASLD⁴⁸ e OMS⁷³ recomendam que, em associação com a imunoprofilaxia nos recém-nascidos, sejam adotadas medidas preventivas adicionais com o objetivo de reduzir a transmissão materno-fetal preconizando-se, assim, a administração de TDF entre as 28-32 semanas de gestação em mulheres grávidas com cargas virais > 200000 UI/mL^{8,24,48,73}.

Tipo de parto

A transmissão materno-fetal ocorre essencialmente in útero e durante o parto⁷⁷. Relatos na literatura descreveram uma taxa inferior de infeção pelo VHB em recém-nascidos quando as

grávidas eram eletivamente submetidas a cesariana⁷⁸⁻⁸¹ sugerindo que esta poderia constituir uma potencial medida preventiva da transmissão em mulheres com cargas virais elevadas^{79,82}. Pan *et al.*⁷⁹ demonstraram uma taxa de infecção pelo VHB de 2,9% e de 7,6% em recém-nascidos filhos de mães com alta carga viral (>1000000 UI/mL) que foram submetidas, respetivamente, a cesariana eletiva versus parto eutócico⁷⁹.

Contudo, existem outros estudos que não demonstraram correlação entre o tipo de parto e o risco acrescido de transmissão da infecção, desde que o recém-nascido tenha realizado uma imunoprofilaxia adequada^{77,82-84}. Dada a ausência de evidências claras e fortes acerca do contributo da cesariana eletiva na redução da transmissão materno-fetal, esta não deve ser recomendada como medida preventiva a adotar^{77,82,85}, podendo eventualmente desempenhar um papel protetor em mulheres com alta carga viral^{79,82}.

Amamentação

O ADN do VHB e o AgHBs foram detetados no leite materno/coloostro, o que coloca a questão de isso poder constituir um fator de risco para a transmissão do vírus no período pós-natal^{46,86,87}. Até ao momento, vários estudos foram realizados neste âmbito tendo-se verificado que a amamentação não adiciona risco para a transmissão materno-fetal em recém-nascidos que tenham recebido uma imunoprofilaxia adequada⁸⁷⁻⁹⁰.

Outra questão é saber se a presença de lesões/fissuras nos mamilos de mulheres com infecção pelo VHB pode aumentar o risco de exposição do lactente ao vírus durante a amamentação^{46,87} constatando-se que, com uma imunoprofilaxia adequada ao nascimento este risco é insignificante, não havendo evidências na literatura que comprovem uma transmissão acrescida através de fissuras ou de hemorragias pelo mamilo⁸⁶. Ainda assim, recomenda-se que mulheres com cargas virais elevadas não amamentem se este tipo de lesões estiverem presentes⁸⁸.

Atualmente, várias diretrizes promovem e apoiam a amamentação de recém-nascidos de mães com infecção pelo VHB após uma imunoprofilaxia adequada^{24,48,73}.

5.2. Transmissão Horizontal

Consumo de drogas ilícitas intravenosas

Os consumidores de drogas intravenosas têm um risco acrescido de infecção pelo VHB através da partilha de dispositivos injetáveis^{21,43,91}. Globalmente, estima-se que aproximadamente 15,6

milhões de indivíduos com idades entre os 16-65 anos sejam consumidores de drogas intravenosas, com cerca de 9,1% a serem AgHBs positivos^{43,92}. Desta forma, a Estratégia do Setor da Saúde para as Hepatites Virais endossou estratégias de redução de danos para este grupo de risco com o objetivo de diminuir o risco de infeção²¹. Estas medidas incluem programas de troca de seringas e agulhas, vacinação contra a Hepatite B, educação populacional, diagnóstico e tratamento adequado da infeção pelo VHB^{21,43}.

Transmissão sexual

A transmissão sexual constitui a principal via de transmissão da infeção pelo VHB em adolescentes e jovens adultos^{18,43}. Medidas preventivas devem ser adotadas com vista à redução da transmissão da Hepatite B por esta via, nomeadamente, a administração da vacina contra a Hepatite B a crianças e adolescentes até aos 18 anos, que não tenham sido alvo de imunização prévia, e a grupos com maior risco de contrair infeção, nomeadamente, homens que fazem sexo com homens e aqueles que apresentam múltiplos parceiros sexuais^{21,42,43,93}. Adicionalmente, práticas sexuais seguras, conseguidas através da utilização adequada de preservativos masculinos e femininos e a redução do número de parceiros sexuais contribuem para a diminuição da aquisição desta infeção sexualmente transmissível^{21,43}.

Transmissão iatrogénica

A infeção pelo VHB associada aos cuidados de saúde pode ocorrer através de transfusões sanguíneas e hemoderivados, procedimentos médicos invasivos e utilização de injeções inseguras^{21,43}. A nível global, entre 2000 e 2010 constatou-se um decréscimo de 83% no número de infeções pelo VHB associados aos dispositivos injetáveis, como resultado do aumento do número de seringas e agulhas de utilização única^{21,43}. No entanto, esta continua a ser uma fonte importante de transmissão do vírus sobretudo em países onde não foram adotadas medidas de segurança como a utilização única e esterilizada de equipamento injetável⁴³. Neste sentido, para que seja possível a eliminação da Hepatite B, devem ser adotadas medidas que assegurem a segurança na utilização destes dispositivos médicos globalmente^{21,43}.

Em 1970, Portugal introduziu o rastreio de AgHBs para dadores sanguíneos, uma medida fulcral na prevenção da infeção, com um impacto significativo na redução do número de novas infeções⁷². Melhorias no âmbito da hemovigilância proporcionaram uma redução da transmissão do VHB através de transfusões sanguíneas e hemoderivados, no entanto, estes continuam a ser um importante veículo de transmissão, particularmente em países onde as políticas de rastreio aos

dadores sanguíneos ainda não se encontram em vigor¹¹⁻¹³. Por conseguinte, é fundamental assegurar a disponibilidade e a segurança de hemoderivados nesses países^{21,43}. Adicionalmente, devem evitar-se transfusões desnecessárias e garantir um rastreio adequado para a Hepatite B quer em dadores de sangue quer nos recetores, garantindo 100% das doações seguras por voluntários não remunerados^{21,43}.

Crianças imigradas ou adotadas internacionalmente

Crianças nascidas em países de baixa endemicidade apresentam taxas reduzidas de infeção pelo VHB, contudo, estima-se que, cerca de 2-5% das crianças adotadas de países endémicos sejam portadoras de Hepatite B^{15,94}. Torna-se evidente a necessidade das crianças adotadas serem submetidas a uma avaliação cuidadosa de forma a garantir uma orientação adequada e a diminuir o risco de infeção para a toda a família adotiva^{15,94}. Além disso, estas crianças podem ser portadoras de diferentes genótipos do VHB que condicionem um risco acrescido de complicações^{15,18}. Assim, o European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) recomenda o rastreio, que inclui o doseamento de AgHBs, anti-HBs e anti-HBc, a todas as crianças imigrantes/adotadas provenientes de países com uma endemicidade intermédia-alta⁹⁴.

Imunoprofilaxia pós-exposição

Nas crianças e adolescentes acidentalmente expostas a hemoderivados, fluídos biológicos ou outros fluídos orgânicos é crucial proceder-se a uma avaliação do estado serológico do VHB tanto no doente (caso) como no seu contacto⁶². As indicações para profilaxia pós-exposição vão depender do estado serológico dos intervenientes e estão indicadas na tabela IV⁶². Se tiver decorrido mais de 14 dias pós-exposição, a IGHB não é administrada, sendo apenas recomendada a vacinação caso as serologias demonstrem que a criança não se encontra devidamente imunizada⁶².

5.3. Vacinação Universal

Vacinação Universal – Portugal e o Mundo

Em 1992, o Programa Expandido de Imunização (PEI) da OMS recomendou que a implementação da vacinação contra a Hepatite B em programas nacionais de imunização infantil

tivesse início até 1995 em países com uma elevada endemicidade, e até 1997 nos restantes países^{53-55,72,73,95}. Até 2020, 190 países incorporaram a vacina contra a Hepatite B nos seus programas nacionais de vacinação e 113 implementaram a vacinação a recém-nascidos nas primeiras 24 horas de vida⁹⁶. Estima-se que a taxa de cobertura global com 3 doses da vacina contra o VHB seja de 83%⁹⁶, apresentando variações substanciais nas diversas regiões da OMS, encontrando-se acima da média global a região do Pacífico Ocidental (90%), América (89%) e o Sudeste Asiático (87%), enquanto que a Europa (81%), região do Mediterrâneo Oriental (80%) e o continente Africano (75%) evidenciam taxas de cobertura mais baixas^{17,96}. Globalmente, a cobertura da vacina ao nascimento é de 42%, com a região do Pacífico Ocidental a evidenciar uma das taxas de cobertura mais elevadas (84%) ao invés da região de África que apresenta apenas uma cobertura de 6%⁹⁶. Desta forma, a baixa taxa de cobertura da dose ao nascimento, a nível mundial, constitui um dos motivos pelos quais o VHB continua a ser uma ameaça para a saúde pública e individual¹⁷.

Em Portugal, a implementação da vacinação contra a Hepatite B no Programa Nacional de Vacinação, ocorreu em 1994, inicialmente focada em adolescentes entre os 11 e os 13 anos de idade¹⁶. Em 2000, Portugal adotou a vacinação universal a todos os recém-nascidos (1ª dose idealmente nas primeiras 12h de vida) com um esquema de administração de 3 a 4 doses, segundo esquematizado na tabela III^{16,62}. Em 2018, a cobertura da vacina contra a Hepatite B aos 12 meses de idade foi de 98% no território nacional, com impacto no número de casos notificados¹⁶ (407 casos em 1999⁹⁷ versus 174 casos em 2018¹⁶). No nosso país, a vacina contra o VHB está recomendada a todos os recém-nascidos, crianças e adolescentes até aos 18 anos que não foram previamente imunizados, e a adultos pertencentes a grupos de risco para infeção pelo VHB^{17,42,62,63,93,98,99}, mencionados na Circular Normativa nº 15/DT de 15/10/2001⁹⁸.

Vacinação Universal: um modelo de sucesso

Os programas de vacinação universal têm demonstrado benefício na redução da incidência da infeção pelo VHB e de CHC em crianças, tanto a nível nacional¹⁶ como global, tornando-se evidente a importância que esta medida apresenta para que seja possível alcançar o objetivo ousado da OMS de eliminar a Hepatite viral como ameaça à saúde pública até 2030^{12,17,24,40,43,61,67,72,100,101}.

O sucesso da vacina foi primeiramente demonstrado em Taiwan, um dos países pioneiros na implementação da vacinação universal, constatando-se um decréscimo de 90% da infeção crónica pelo VHB e mortalidade por CHC em crianças e jovens adultos vacinados, em comparação com os não vacinados^{18,43}. Na era pré-vacina, a prevalência da infeção crónica pelo VHB em crianças

com idade inferior a 5 anos era de 4,7% comparativamente a 1% em 2019, demonstrando-se assim, o sucesso da imunização universal¹⁷. A expansão mundial da vacinação contra o VHB promoveu uma acentuada diminuição da incidência da infeção, principalmente na região do Pacífico Ocidental^{17,43}, cuja prevalência era de 8,3% antes da adoção da vacinação, tendo diminuído para uma incidência de 0,93% em 2015¹⁷.

Vacina contra Hepatite B ao nascimento – desafios na implementação

A vacinação contra a Hepatite B, com a 1ª dose ao nascimento, é um ponto-chave na prevenção da transmissão materno-fetal do VHB⁴³. Contudo, tem-se assistido a uma progressão lenta na cobertura da dose ao nascimento comparativamente à da imunização infantil, principalmente em países com escassos recursos financeiros⁴³. Tal facto, deve-se essencialmente ao elevado número de partos domiciliares, sem apoio de profissionais de saúde instruídos, impossibilitando, por conseguinte, uma administração oportuna da dose ao nascimento^{42,43}.

Adicionalmente, o elevado custo também representa uma barreira à sua implementação nestes países, uma vez que apenas a vacina pentavalente contra o VHB é comparticipada pela Aliança Global para as Vacinas (GAVI)^{42,43,102} sendo que esta não pode ser administrada a recém-nascidos como dose de nascimento (apenas a partir das 6 semanas de vida)⁴². Outra limitação desta vacina é a necessidade de uma cadeia de frio para o seu armazenamento^{42,102}. No entanto, a vacina monovalente (administrada ao nascimento) é capaz de suportar temperaturas até 37°C por 1 mês sem afetar a sua imunogenicidade permitindo, por conseguinte, aumentar a taxa de cobertura da dose ao nascimento em países onde os partos domiciliários são frequentes e o armazenamento em cadeia fria é difícil^{103–105}.

6. Estratégias Terapêuticas

O tratamento de crianças e adolescentes com infeção crónica pelo VHB tem por objetivo essencialmente a prevenção da progressão da doença hepática para cirrose hepática e CHC^{8,15,24,48}. Atualmente não há fármacos que permitam eliminar o VHB do organismo humano.

6.1. Terapêutica antiviral em idade pediátrica

Atualmente, existem fármacos aprovados eficazes na supressão da replicação viral e na redução de complicações provenientes da infeção crónica pelo VHB, nomeadamente, os

imunomoduladores [IFN- α e o Interferão- α peguilado (IFN α -PEG)] e os AN^{2,14,32,34,106}. No entanto, encontrar uma terapêutica segura e eficaz para o combate à Hepatite B crónica em crianças com idade inferior a 12 anos constitui um grande desafio^{15,107,108}. A European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), a AASLD e a APASL recomendam o IFN- α (incluindo o IFN α -PEG), o Entecavir e o TDF como fármacos preferenciais no tratamento da infeção crónica pelo VHB em idade pediátrica^{8,15,48}.

O IFN- α e o IFN α -PEG podem ser administrados por um período de tempo finito e apresentam como objetivo a inibição da replicação viral ao mesmo tempo que permitem obter um controlo imunomediado da infeção pelo VHB de forma a alcançar uma supressão duradoura da viremia após descontinuação da terapêutica^{15,106}. Adicionalmente, o seu uso parece correlacionar-se com taxas mais elevadas de eliminação do AgHBs em detrimento do alcançado com os AN¹⁰⁹. No entanto, o tratamento com Interferão (IFN) apresenta inúmeros efeitos adversos (como por exemplo, citopénias, elevação transitória das transaminases e síndrome gripal)¹⁰⁷, sendo utilizado apenas num grupo restrito de doentes^{32,110}.

O IFN α -2b encontra-se aprovado para a terapêutica da Hepatite B crónica na faixa etária pediátrica, mostrando alguma eficácia na eliminação do AgHBs (10%)¹⁰⁷. Um ensaio clínico randomizado e multicêntrico conduzido por Wirth *et al.* também demonstrou alguma eficácia do IFN α -PEG-2a na população pediátrica (25,7% de seroconversão AgHBe e 8,9% na eliminação do AgHBs)¹⁰⁷, sendo preconizada a sua utilização desde 2017 para o tratamento da Hepatite B crónica em crianças e adolescentes entre os 3-17 anos de idade^{2,107}. O facto de este imunomodulador ser administrado 1 vez por semana constitui um benefício em detrimento do recurso ao IFN α -2b (com necessidade de 3 administrações semanais por via subcutânea)¹¹¹. Sendo assim, a terapêutica com IFN α -PEG-2a pode constituir uma melhor opção terapêutica na população pediátrica¹¹¹.

Comparativamente aos AN, o tratamento com Interferão evidencia uma duração finita, podendo potenciar uma resposta virológica sustentada após descontinuação do mesmo correlacionando-se, adicionalmente, com taxas mais elevadas de seroconversão do AgHBe e do AgHBs sem resistências, até ao momento, documentadas^{107,111}. Preocupações no que concerne à monoterapia com Interferão centram-se, essencialmente, nos efeitos adversos que apresenta^{32,110}. Além disso, o facto de ser administrado por via subcutânea também pode constituir uma barreira ao tratamento na população pediátrica embora que com o IFN α -PEG-2a seja necessário apenas 1 administração semanal (vantagem relativamente ao IFN α -2b)^{2,107,111,112}. Assim, a ESPGHAN dá primazia ao interferão como primeira linha no tratamento da infeção crónica pelo VHB em crianças que se encontrem na fase imunoativa^{107,111}.

Os AN são antivirais de ação direta que inibem a transcrição reversa do ADN, um passo crucial no ciclo de vida do VHB, sendo eficazes na supressão da carga viral^{32,34,106}. Lamivudina, Telbivudina e Adefovir são AN que apresentam uma baixa barreira genética e, por conseguinte, se associam a altas taxas de resistências¹⁴. Em contrapartida, Tenofovir e Entecavir são fármacos com uma elevada barreira genética, mostrando-se seguros e eficazes como terapêutica oral a longo-prazo na manutenção da supressão da carga viral^{2,14,24,113}. Contudo, uma vez iniciada a terapêutica com AN esta é vitalícia, uma vez que a seroconversão do AgHBe e a eliminação do AgHBs raramente são conseguidos nas crianças e a sua descontinuação associa-se a taxas elevadas de reativação clínica e virológica do VHB^{2,14,32}. Além disso, estes antivirais constituem a única opção terapêutica para doentes com doença hepática descompensada, transplante hepático e como profilaxia de reativação do VHB em crianças imunocomprometidas^{24,40}.

A Lamivudina foi o primeiro AN a ser aprovado para o tratamento da infeção crónica pelo VHB na idade pediátrica (≥ 3 anos)^{2,40}. No entanto, este não constitui um fármaco de primeira linha devido ao risco de desenvolver mutações resistentes à terapêutica podendo produzir, a longo prazo, outros efeitos adversos, como por exemplo, cefaleias, infeções das vias aéreas superiores, dor abdominal, aumento das transaminases hepáticas, entre outros^{34,40,112,114}.

Mais recentemente, a Food Drug and Administration (FDA) aprovou o uso de Entecavir em crianças com idade superior a 2 anos⁴⁰. Um ensaio clínico randomizado realizado por Jonas *et al*, demonstrou uma seroconversão do AgHBe em 24% das crianças após 48 semanas de terapêutica com Entecavir¹¹⁵. Contudo, este AN apresenta uma menor taxa de supressão da carga viral na população pediátrica (49%)¹¹⁵ do que em adultos (69%)¹¹⁵, associando-se também a uma maior taxa de resistências^{107,115}.

Murray *et al*.¹¹⁶ estudaram o TDF numa amostra de adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos, tendo-se constatado uma resposta virológica em 89% dos que foram submetidos a tratamento em detrimento do grupo placebo (0%), não se tendo verificado resistências associadas¹¹⁶. Este fármaco foi inicialmente aprovado pela FDA para tratamento da Hepatite B crónica em adolescentes com idade superior a 12 anos^{2,107,112}, e em 2019 a Associação Europeia do Medicamento (EMA) aprovou a sua administração para crianças com idade superior a 2 anos².

Na tabela V estão esquematizados os fármacos que são aprovados em idade pediátrica, assim como a sua posologia e via de administração.

6.2. Indicações para terapêutica antiviral em idade pediátrica

Segundo as recomendações da ESPGHAN e da AASLD, a decisão de iniciar o tratamento tem em consideração o estadio da doença hepática, a carga viral do VHB, os níveis séricos de ALT, o status do AgHBe, a história familiar de CHC e a co-infecção com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou outras patologias hepáticas^{15,48}.

Em oposição aos adultos, existem poucas evidências para as recomendações referentes ao início da terapêutica contra a infeção crónica pelo VHB em crianças e adolescentes², e há divergências nas recomendações emitidas pelas diversas Sociedades Internacionais^{8,15,48}. Independentemente da faixa etária, todas as diretrizes preconizam terapêutica com antivirais em doentes com disfunção hepática e/ou cirrose hepática^{8,24,48}.

As recomendações da ESPGHAN¹⁵ recomendam o tratamento de crianças e adolescentes perante a presença de elevações persistentes das transaminases (ALT > 1,5 x limite superior do normal)⁴⁰ por um período de tempo ≥ 6 meses se AgHBe positivo (ou ≥ 12 meses se AgHBe negativo), carga viral VHB >2000 UI/mL e evidência histológica de necroinflamação moderada/fibrose ou atividade inflamatória ligeira e história familiar de CHC¹⁵. Relativamente às indicações propostas por outras entidades Internacionais nomeadamente pela APASL⁸ e AASLD⁴⁸, estas encontram-se definidas na tabela VI. Adicionalmente, crianças submetidas a transplante hepático e aquelas que se encontram sob terapêutica citotóxica, imunossupressora ou biológica também constituem indicação para iniciar tratamento com antivirais⁴⁰ sendo que, nesta população pediátrica em especial, os únicos fármacos recomendados são os AN²⁴.

7. Perspetivas Futuras

Limitações das terapêuticas atuais e terapêuticas emergentes

Embora a terapêutica atualmente em vigor em idade pediátrica tenha evidenciado eficácia na inibição da replicação viral e no decréscimo das complicações provenientes da infeção crónica pelo VHB, esta não apresenta potencial curativo devido à persistência do cccDNA e à incapacidade de eliminar o ADN viral integrado no núcleo dos hepatócitos sendo estes, perpetuadores da infeção pelo VHB^{14,19,24,31,32,34}. Uma melhor compreensão do ciclo de vida do VHB possibilitou o desenvolvimento de novas linhas de investigação com o objetivo de descobrir estratégias que conduzam à redução permanente do número de células infetadas ou à eliminação dos intermediários envolvidos no processo de replicação do VHB, nomeadamente, o cccDNA^{2,19,30}. Assim, estas investigações têm-se orientado principalmente para 2 vertentes terapêuticas: os

antivíricos de ação direta, capazes de interromper o ciclo de vida do vírus e a imunoterapia, que potencia as respostas imunológicas do hospedeiro, imitando a resolução espontânea da infecção pelo VHB^{19,106}. Uma associação entre os antivirais e imunomoduladores provavelmente será necessária para alcançar uma cura funcional para a Hepatite B, que se caracteriza por uma eliminação sustentada do AgHBs com ou sem seroconversão de anti-HBs, níveis indetetáveis do ADN viral e normalização do valor das transaminases após um curso de tratamento finito^{19,32,117,118}.

Novos antivíricos em fase pré-clínica e nas primeiras fases clínicas encontram-se a ser desenvolvidos e atuam ao nível das várias etapas do ciclo de vida ou componentes do VHB, nomeadamente, inibindo a entrada do VHB (como o Myrcludex B), interferindo com o cccDNA, proteína HBx, RNA de interferência, moduladores alostéricos da proteína core e inibidores do AgHBs^{19,30,32,40,119,120}. Adicionalmente, vacinas terapêuticas e agonistas toll-like receptor 7 e 8, são exemplos de novas terapêuticas que se encontram em fase de estudo com o objetivo de potenciar a resposta imunológica do hospedeiro ao VHB^{32,121,122}. Efetivamente, algumas terapêuticas parecem evidenciar um futuro promissor na abordagem terapêutica da infecção crónica pelo VHB^{19,119-122}. Contudo, estudos na população pediátrica serão necessários para que estes fármacos possam ser aprovados para utilização nesta população, e possa ser alcançada a erradicação da infecção crónica pelo VHB nesta faixa etária⁴⁰.

Estirpes mutantes e falência vacinal – o contributo da vacina de 3ª geração

Estirpes mutantes foram relatadas como causas de falência vacinal em crianças apesar de terem sido submetidas a uma imunoprofilaxia adequada^{53,61,67}. O VHB pode sofrer mutações no principal alvo dos anticorpos, particularmente no determinante “ α ” do AgHBs (mutações no gene S) pelo que crianças portadoras de mutantes do AgHBs podem evidenciar resistência aos anti-HBs^{53,61,95,123}. Adicionalmente, estes mutantes podem ser indetetáveis nos testes diagnósticos em vigor, podendo representar uma potencial ameaça à segurança dos programas de hemovigilância⁹⁵. Foram documentados alguns mutantes de fuga imunológica, sendo o predominante aquele que resulta da mutação que condiciona a substituição da glicina pela arginina no codão 145 (G145R)^{53,54,95,123}. Há evidências que a terapêutica com AN, essencialmente aqueles que apresentam uma baixa barreira genética (como a Lamivudina, Adefovir e Telbivudina), podem potenciar resistência ao tratamento devido a mutações que envolvem o gene da polimerase (que se encontra sobreposto ao gene S)^{14,124}. Mutações neste gene poderão condicionar alterações no AgHBs e vice-versa sendo que, a emergência destes mutantes podem ser causa de falha vacinal¹²⁴.

Dado o sucesso da vacinação massiva contra o VHB, uma das preocupações levantadas

centra-se no facto de estes mutantes de fuga vacinal poderem ameaçar os programas universais da vacinação contra a Hepatite B^{95,123}. Contudo, dada a sua prevalência se manter baixa e constante ao longo dos últimos anos, estes parecem apresentar um impacto pouco significativo na eficácia vacinal não representando, atualmente, uma séria ameaça aos programas de vacinação estabelecidos^{61,95}.

As vacinas de terceira geração contra o VHB são vacinas recombinantes derivadas de células mamíferas que, além de conter na sua constituição a proteína S, também contemplam as proteínas pré-S1 e pré-S2^{54,125,126}. Krawczyk *et al.* concluíram que uma vacina de 3ª geração apresenta capacidade para induzir níveis protetores de anticorpos contra a Hepatite B em indivíduos não respondedores às vacinas de 2ª geração atualmente disponíveis¹²⁶. Assim, embora ainda não se encontrem disponíveis, estas poderão constituir uma alternativa eficaz para não respondedores à imunização contra o VHB e na prevenção da infeção por mutantes do AgHBs diminuindo deste modo a falência vacinal^{54,125,126}.

V. Conclusões

A infeção pelo VHB associa-se a uma elevada taxa de morbimortalidade, constituindo um importante problema de saúde pública a nível mundial. Desta forma, torna-se crucial otimizar as estratégias preventivas e terapêuticas de modo a conseguir alcançar o objetivo ousado da OMS de eliminar a Hepatite B até 2030.

A cronicidade da infeção pelo VHB depende sobretudo da idade com a qual a mesma é adquirida (maior risco quanto menor for a idade), e por esse motivo são fundamentais as medidas preventivas e terapêuticas com impacto na idade pediátrica.

O ponto-chave da prevenção e controlo da infeção pelo VHB em idade pediátrica assenta na imunização universal, com a 1ª dose de vacina a ser administrada nas primeiras 24 horas de vida. Embora se tenha verificado uma ampliação ao nível dos programas de imunização, uma percentagem significativa de países ainda não implementaram a vacina contra o VHB nos seus planos de vacinação incluindo a 1ª dose ao nascimento. Desta forma, algumas estratégias devem ser adotadas com o objetivo de aumentar a taxa de cobertura da 1ª dose de vacina ao nascimento, especialmente em países com alta endemicidade⁴².

As Entidades Internacionais de Saúde devem promover a inclusão da dose ao nascimento nos planos nacionais de imunização de cada país⁴³. Para crianças nascidas em ambiente domiciliário, deve ser garantido que os prestadores de cuidados de saúde tenham formação qualificada em partos e sejam detentores da vacina monovalente que pode ser administrada através de dispositivos injetáveis pré-preenchidos e de dose única^{42,105}. É necessário conseguir fundos financeiros para permitir que países com escassos recursos económicos possam providenciar uma adequada imunização aos recém-nascidos^{42,43,91}. Além disso, a promoção de partos em unidades de saúde em detrimento dos partos domiciliários também pode contribuir para o aumento da taxa de administração oportuna da 1ª dose ao nascimento, particularmente em regiões onde não é possível garantir uma imunização adequada do recém-nascido no domicílio. Por último, o recurso a vacinas que não requerem um armazenamento complexo pode igualmente auxiliar no progresso da cobertura da 1ª dose ao nascimento da vacina contra o VHB⁴².

É extremamente importante o rastreio de todas as mulheres grávidas com vista à identificação precoce de mulheres com infeção crónica pelo VHB, possibilitando a implementação de medidas adicionais na prevenção da transmissão, nomeadamente a profilaxia antiviral pré-natal e a imunoprofilaxia do recém-nascido com IGHB e vacina nas primeiras 12h de vida. Além disso, é importante referir que os esquemas de imunoprofilaxia divergem consoante seja um recém-

nascido de mãe AgHBs positivo ou negativo. Neste âmbito, devem ser adotadas/reforçadas medidas educacionais dos profissionais de saúde de forma a assegurar a administração correta da imunização.

É também muito importante apostar numa forte educação populacional para práticas sexuais seguras e, se possível, para a redução do número de parceiros sexuais, devendo-se promover programas de distribuição gratuita de contraceptivos de barreira nesta faixa etária. Adicionalmente, devem ser realizados esforços para implementar programas de hemovigilância em países onde ainda não se encontrem em vigor.

As terapêuticas atualmente disponíveis são eficazes em termos de supressão da carga viral mas, infelizmente, não têm capacidade para obter a eliminação do vírus e a cura. Além disso, o recurso a AN tem resultado em resistências ao tratamento e em mutantes de fuga imunológica. Sendo a imunização universal a arma mais importante para a eliminação do VHB, é importante ponderar o risco/benefício de iniciar tratamento com AN. Até ao momento, não há evidência de que as estirpes mutantes tenham afetado a eficácia dos programas de vacinação, contudo, parece ser prudente restringir o tratamento aos casos mais graves.

Dada a emergência de mutantes e o facto de os tratamentos disponíveis não terem capacidade de eliminar o vírus e obter a cura, novas linhas de investigação têm sido alvo de estudo e parecem ser promissoras para o objetivo da eliminação do AgHBs. No entanto, estes estudos não têm tido como alvo a faixa etária pediátrica sendo, posteriormente, necessária a realização de estudos em crianças e adolescentes. Neste contexto, assume também particular importância a vacina de 3ª geração no desenvolvimento de anticorpos protetores em indivíduos previamente não-respondedores e na prevenção da infeção por estirpes mutantes.

Finalmente, destacamos a pertinência de efetuar estudos epidemiológicos em Portugal, de modo a obter dados mais recentes sobre prevalência e uma melhor caracterização da população pediátrica portuguesa com Hepatite B crónica.

Resumindo, é evidente a necessidade de uma abordagem holística no controlo da infeção pelo VHB de modo a eliminar as infeções adquiridas por transmissão materno-fetal, ou na primeira infância e na adolescência. Adicionalmente, a terapêutica antiviral, embora sem potencial curativo pode ter um papel crucial na supressão da carga viral em grávidas e em casos selecionados de crianças e adolescentes. No entanto, para eliminar o vírus e o risco de progressão para cirrose e CHC são necessárias novas terapêuticas, e para suprimir o risco de falência vacinal devido a estirpes mutantes é fundamental o sucesso de uma nova vacina de 3ª geração.

Apêndice

Tabela I: História natural da infecção crónica pelo VHB

	AgHBe positivo		AgHBe negativo	
	Infeção crónica	Hepatite crónica	Infeção crónica	Hepatite crónica
AgHBs	Alto	Alto/intermédio	Baixo	Intermédio
AgHBe	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
ADN VHB	$> 10^7$ IU/ml	10^4 - 10^7 IU/ml	< 2.000 IU/ml	> 2.000 IU/ml
ALT	Normal	Elevado	Normal	Elevado
Doença Hepática	Nenhum/mínimo	Moderado/severo	Nenhum	Moderado/severo
Terminologia antiga	Imuno-tolerante	Imuno-reativa AgHBe positivo	Portador inativo	Hepatite crónica AgBHe negativa

Adaptado de Lampertico P, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/J.JHEP.2017.03.021

Tabela II: Interpretação dos resultados serológicos para a Hepatite B

	Infeção aguda pelo VHB	Infeção crónica pelo VHB	Resolução da infeção pelo VHB	Vacinado contra o VHB
IgM Anti- HBc	+	-	-	-
IgG Anti-HBc	+	+	+	-
AgHBs	+	+	-	-
Anti-HBs	-	-	+	+
AgHBe	+	+/-	-	-
Anti-HBe	-	+/-	+/-	-
ADN VHB	Alto/baixo	Baixo/alto	-	-

Legenda- IgM anti-HBc: IgM do anticorpo core da Hepatite B; IgG anti-HBc: IgG do anticorpo core da Hepatite B; AgHBs: antígeno de superfície da Hepatite B; Anti-HBs: Anticorpo contra antígeno de superfície do Vírus da Hepatite B; AgHBe: antígeno e da Hepatite B; Anti-HBe: anticorpos contra o antígeno e da Hepatite B; VHB: Vírus da Hepatite B

Adaptado de Pattyn J, et al. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(Supplement_4):S343-S351. doi:10.1093/INFDIS/JIAA668.

Tabela III: Esquema vacinal da Hepatite B para os recém-nascidos, de acordo com o peso ao nascimento e o estado serológico da mãe

Vacina	Peso ao nascimento <2.000g	Peso ao nascimento ≥2.000g
VHB	<p>A) Mãe AgHBs negativo. Vacinação- Esquema de 3 doses(0,2,6 meses de idade): <i>1ª dose</i> - quando atingir 1 mês de idade ou 2.000g(o que se verificar primeiro); <i>2ª dose</i> - 2 meses de idade (≥ 4 semanas após a 1ª dose); <i>3ª dose</i> - 6 meses de idade (≥ 16 semanas após a 1ª dose e ≥ 8 semanas após a 2ª dose).</p>	<p>D) Mãe Ag HBs negativo Vacinação - Esquema PNV: 0,2,6 meses de idade</p>
	<p>B) Mãe AgHBs positivo Primeiras 12 h de vida: Vacina + IGHB Vacinação-esquema de 4 doses: 0,1,2,6 meses de idade</p>	<p>E) Mãe Ag HBs positivo Primeiras 12h de vida: Vacina + IGHB Vacinação - Esquema de 3 doses: 0,1,6 meses de idade</p>
	<p>C) Mãe AgHBs desconhecido Investigar imediatamente serologia materna: Mãe AgHBs negativo - igual a A Mãe AgHBs positivo - igual a B Se não for possível efetuar serologia ou se os resultados permanecerem desconhecidos até às 12 horas de vida: Proceder como mãe AgHBs positivo igual a B</p>	<p>F) Mãe Ag HBs desconhecido Investigar imediatamente serologia materna: Mãe AgHBs negativo - igual a D Mãe AgHBs positivo - igual a E Se não for possível efetuar serologia ou se os resultados permanecerem desconhecidos até às 12 horas de vida: proceder como mãe AgHBs positivo - igual a E.</p>

Adaptado e modificado de DGS. Pnv 2020. Published online 2019:1-108.

Tabela IV: Vacinação contra a Hepatite B e administração da IGHB recomendadas na pós-exposição, de acordo com o estado serológico/vacinal

Estado vacinal/serológico de pessoa exposta	Exposição a caso AgHBs positivo	Exposição a "caso" com estado serológico desconhecido e não pertencente a grupo de risco
A) Não vacinado	Iniciar esquema de 3 doses VHB (0,1,6 meses) Administrar 1 dose de IGHB, simultaneamente com a 1ª dose de VHB.	Iniciar esquema de 3 doses VHB (0,1,6 meses)
B) Esquema vacinal incompleto	Completar esquema de 3 doses VHB (0,1,6 meses) Administrar 1 dose de IGHB simultaneamente com a 1ª dose de VHB	Completar esquema de 3 doses VHB (0,1,6 meses)
C) Vacinado/Imunizado (anti-HBs ≥ 10 UI/l)		
D) Vacinado e após 3 doses, anti-HBs <10 UI/l	1. 1 dose VHB + 1 dose de IGHB 2. Quantificar anti-HBs 4-6 meses depois 3. Se anti-HBs <10 UI/l, administrar mais 2 doses de VHB (intervalo mínimo de 4 meses)	1. 1 dose VHB 2. Quantificar anti-HBs 1-2 meses depois 3. Se anti-HBs <10 UI/l, administrar mais 2 doses de VHB (intervalo mínimo de 4 meses)
E) Vacinado e após 6 doses anti-HBs <10 UI/l	Administrar 2 doses de IGHB (0,1 mês)	

Adaptado de DGS. Pnv 2020. Published online 2019:1-108.

Tabela V: Tratamento da infecção pelo VHB com antivirais, de acordo com a idade (posologias recomendadas e vias de administração)

	Idades para as quais o fármaco é aprovado	Posologia	Via de administração
Interferon alfa-2b	≥ 1 ano	6 milhões IU/m 3x/semana	Subcutânea
Peginterferon alfa-2a	≥ 3 anos	180 µg/1,73 m ² 1x/semana	Subcutânea
Peginterferon alfa-2b	Não aprovado		
Lamivudina	≥ 3 anos	3 mg/kg/dia (máximo de 100 mg)	Solução oral(5 mg/mL) ou comprimidos (100 mg)
Entecavir	≥ 2 anos	10-30 kg: 0,015 mg/kg/dia (máximo 0,5 mg); >30 kg: 0,5 mg/dia	Solução oral (0,5 mg/mL) ou comprimidos (0,5 mg e 1 mg)
Adefovir	≥ 12 anos	10 mg/dia	Comprimidos (10 mg)
Tenofovir disoproxil fumarato	≥ 2 anos	300 mg/dia	Pó oral (40 mg por 1 g) Comprimidos (150 mg, 200 mg, 250 mg e 300 mg)
Tenofovir alafenamida	≥12 anos	25 mg/dia	Comprimidos (25 mg)
Telbivudina	Não aprovado		

Adaptado de Indolfi G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):466-476. doi:10.1016/S2468-1253(19)30042-1.

Tabela VI: Recomendações das Sociedades Científicas Internacionais para tratamento da infeção pelo VHB em idade pediátrica

<p>American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)</p>	<p>Crianças AgHBe positivas (2-17 anos de idade) com concentrações elevadas de ALT e mensuráveis de ADN VHB.</p>
<p>European Association for the Study of the Liver (EASL)</p>	<p>Uma abordagem conservadora é preferível.</p>
<p>World Health Organization (WHO)</p>	<p>Todos os adolescentes e crianças com evidência clínica de cirrose compensada ou descompensada, independentemente da concentração ALT, AgHBe, ou concentração do ADN do VHB.</p>
<p>Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Crianças com cirrose (compensada ou descompensada); - Crianças com reativação severa da Hepatite B crónica (DNA VHB detetável e ALT elevado) - Não cirrótico, com infeção crónica pelo VHB AgHBe positivo, ADN VHB >20000 IU/mL, e ALT > 2 LN durante mais de 12 meses - Não cirrótico, com infeção crónica pelo VHB AgHBe positivo e ADN VHB >20000 IU/mL e ALT > 2 LN durante mais de 12 meses, ou uma história familiar de carcinoma hepatocelular ou cirrose e inflamação moderada a grave ou fibrose acentuada; - Não cirrótico, com infeção crónica pelo VHB AgHBe positivo, ADN VHB 20000 UI/mL e inflamação moderada a grave ou fibrosa acentuada; - Não cirrótico, com infeção crónica pelo VHB AgHBe negativo, ADN VHB >2000 UI/mL e ALT > 2 LN - Não cirrótico, com infeção crónica pelo VHB AgHBe negativo e inflamação moderada a grave ou fibrose pronunciada, independentemente da concentração do ADN VHB.
<p>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)</p>	<p>Níveis séricos elevados de ALT durante 6 meses se AgHBe positivo (ou ≥ 12 meses se AgHBe negativo), DNA VHB > 2000UI/mL e evidência histológica de necroinflamação moderada/fibrose ou atividade inflamatória ligeira e história familiar de CHC.</p>

Adaptado e modificado de Indolfi G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):466-476. doi:10.1016/S2468-1253(19)30042-1.

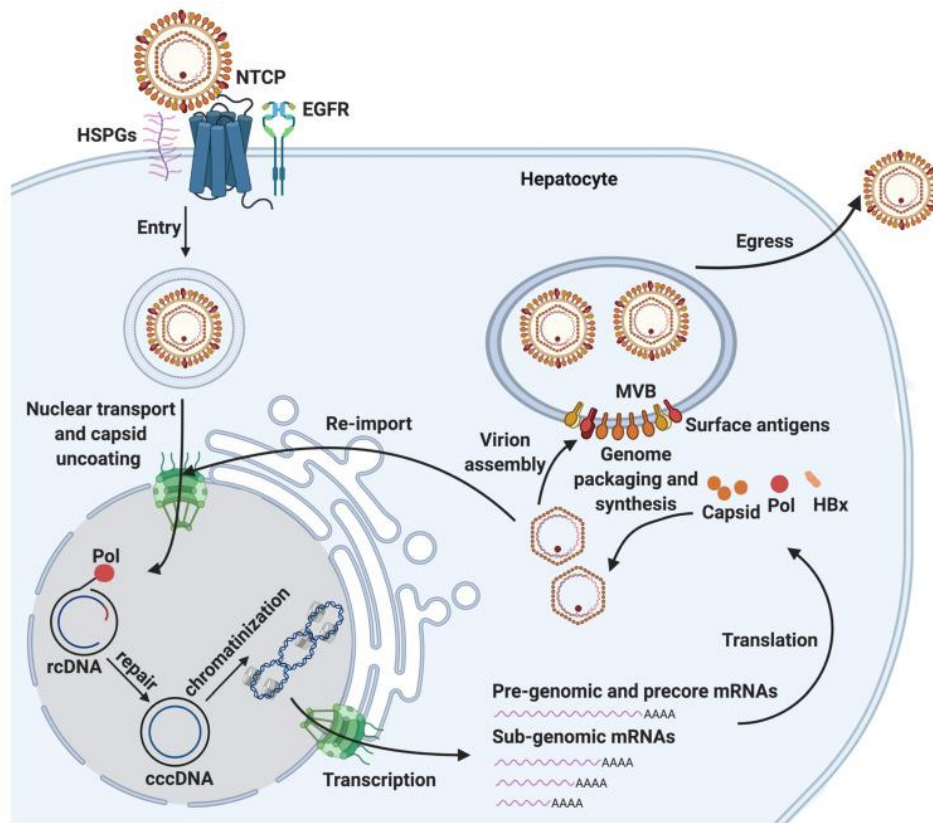


Figura 1: Ciclo de vida do VHB

Open access. Wei L, Ploss A. Mechanism of Hepatitis B Virus cccDNA Formation. *Viruses*. 2021;13(8). doi:10.3390/V13081463.

Bibliografia

1. Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, Janssen HLA. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? *J Hepatol*. 2017;67(6):1281-1297. doi:10.1016/J.JHEP.2017.07.011
2. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(6):466-476. doi:10.1016/S2468-1253(19)30042-1
3. Global Viral Hepatitis: Millions of People are Affected | CDC. Accessed May 31, 2022. <https://www.cdc.gov/hepatitis/global/index.htm>
4. Hepatitis B. Accessed May 31, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
5. WHO. Epidemiological update: increasing mortality calls for action 03. *Glob Hepat report, 2017*. Published online 2017:7-20.
6. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):383-403. doi:10.1016/S2468-1253(18)30056-6
7. Latthaphasavang V, Vanhems P, Ngo-Giang-Huong N, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in Lao PDR: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0215011
8. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98. doi:10.1007/S12072-015-9675-4
9. Khue PM, Thuy Linh NT, Vinh VH, Dung LV, Nguyen Van B. Hepatitis B Infection and Mother-to-Child Transmission in Haiphong, Vietnam: A Cohort Study with Implications for Interventions. *Biomed Res Int*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/4747965
10. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10003):1546-1555. doi:10.1016/S0140-6736(15)61412-X
11. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2). doi:10.1128/CMR.00046-19
12. Sathiyasekaran M, Ramaswamy G. Diagnosis and Management of Hepatitis B and Hepatitis C Infections in Children. doi:10.5005/jp-journals-10081-1238
13. Hu Y, Yu H. Prevention strategies of mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) infection. *Pediatr Investig*. 2020;4(2):133. doi:10.1002/PED4.12205
14. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(4):527-538. doi:10.1097/MPG.0000000000002628
15. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*.

- 2013;59(4):814-829. doi:10.1016/J.JHEP.2013.05.016
16. PROGRAMA NACIONAL PARA AS HEPATITES VIRAIS. <https://www.sip-spp.pt/media/Or3pxisw/hepatites-virais-programa-nacional-2019-dgs.pdf>.
 17. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(Supplement_4):S343-S351. doi:10.1093/INFDIS/JIAA668
 18. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol.* 2016;26(4):285. doi:10.1002/RMV.1885
 19. Spyrou E, Smith CI, Ghany MG. Hepatitis B: Current Status of Therapy and Future Therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(2):215. doi:10.1016/J.GTC.2020.01.003
 20. Ling SC, Mogul D. Treatment of infants with hepatitis B virus: A window of opportunity? *J Hepatol.* 2019;71(5):856-858. doi:10.1016/J.JHEP.2019.08.007/ATTACHMENT/EF1AD931-96AF-4085-9A6B-005F62750AEB/DISCLOSURES.PDF
 21. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. *Glob Hepat Program Dep HIV/AIDS.* 2016;(June):56.
 22. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1399-1408. doi:10.1016/S1473-3099(16)30204-3/ATTACHMENT/3FC41082-CF65-409D-B18D-F9C8AFA6CAC5/MMC1.PDF
 23. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res.* 2020;182:104925. doi:10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104925
 24. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/J.JHEP.2017.03.021
 25. GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION. Published online 2015.
 26. Wei L, Ploss A. Mechanism of Hepatitis B Virus cccDNA Formation. *Viruses.* 2021;13(8). doi:10.3390/V13081463
 27. Tong S, Revill P. Overview of viral replication and genetic variability. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S4. doi:10.1016/J.JHEP.2016.01.027
 28. Verrier ER, Colpitts CC, Bach C, et al. A targeted functional RNA interference screen uncovers glypican 5 as an entry factor for hepatitis B and D viruses. *Hepatology.* 2016;63(1):35-48. doi:10.1002/HEP.28013/SUPPINFO
 29. Wu CC, Chen YS, Cao L, Chen XW, Lu MJ. Hepatitis B virus infection: Defective surface antigen expression and pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(31):3488-3499. doi:10.3748/WJG.V24.I31.3488
 30. Xia Y, Liang TJ. Development of Direct-acting Antiviral and Host-targeting Agents for Treatment of HBV Infection HHS Public Access. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.057
 31. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov* 2019 1811. 2019;18(11):827-844. doi:10.1038/s41573-019-0037-0
 32. Tsounis EP, Tourkochristou E, Mouzaki A, Triantos C. Toward a new era of hepatitis B virus therapeutics: The pursuit of a functional cure. *World J Gastroenterol.* 2021;27(21):2727-2757. doi:10.3748/WJG.V27.I21.2727

33. Ko C, Michler T, Protzer U. Novel viral and host targets to cure hepatitis B. *Curr Opin Virol.* 2017;24:38-45. doi:10.1016/J.COVIRO.2017.03.019
34. Kinge CNW, Bhoola NH, Kramvis A. In Vitro Systems for Studying Different Genotypes/Sub-Genotypes of Hepatitis B Virus: Strengths and Limitations. *Viruses.* 2020;12(3). doi:10.3390/V12030353
35. Nacional I, Doutor S, Jorge R. Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Doenças Evitáveis por Vacinação. Published online 2015.
36. Saúde D-G da. Direção de Serviços de Informação e Análise Programa Nacional para a Diabetes Programa Nacional para as Doenças Cérebro-cardiovasculares Programa Nacional para as Hepatites Virais Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA e Tuberculose Programa Nacional p. Published online 2016.
37. Lee YS, Lee HS, Kim JH, et al. Role of tenofovir disoproxil fumarate in prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus from mother to child: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med.* 2021;36(1):76. doi:10.3904/KJIM.2018.465
38. Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill.* 2015;20(35). doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.35.30009
39. Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GMN, Jablonka A. [Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016;59(5):578-583. doi:10.1007/S00103-016-2333-8
40. Sokal EM, Nannini P. Chapter 6.1. Pediatric Chronic Hepatitis B and C: 30 Years of ESPGHAN Clinical Research and Recommendations HEPATITIS B Epidemiology and Natural History. doi:10.1097/MPG.0000000000001916
41. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Ann Transl Med.* 2017;5(3). doi:10.21037/ATM.2016.11.52
42. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):607-628. doi:10.1016/J.CLD.2016.06.006
43. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(2):135-184. doi:10.1016/S2468-1253(18)30270-X/ATTACHMENT/OE6F6905-D8DA-413B-BE6D-141870BE357F/MMC1.PDF
44. Virlogeux V, Trépo C. Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis B Infection. *Curr Hepatol Reports.* 2018;17(3):156-165. doi:10.1007/S11901-018-0403-0
45. Wang W, Shu Y, Bao H, et al. Genotypes and Hot Spot Mutations of Hepatitis B Virus in Northwest Chinese Population and Its Correlation with Diseases Progression. *Biomed Res Int.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/3890962
46. Karnsakul W, Schwarz KB. Hepatitis B and C. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(3):641. doi:10.1016/J.PCL.2017.01.007
47. Yin Y, Wu L, Zhang J, Zhou J, Zhang P, Hou H. Identification of risk factors associated with immunoprophylaxis failure to prevent the vertical transmission of hepatitis B virus. *J Infect.*

2013;66(5):447-452. doi:10.1016/J.JINF.2012.12.008

48. Terrault NA, Chang KM, Hwang JP, Mm J, Brown RS. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance Purpose and Scope of the Guidance HHS Public Access. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800
49. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-283. doi:10.1002/HEP.28156/SUPPINFO
50. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver biopsy in children: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):408-420. doi:10.1097/MPG.0000000000000632
51. Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;2(2). doi:10.1002/14651858.CD008545.PUB2
52. Palmer Beasley R, Lin CC, Wang KY, et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1981;2(8243):388-393. doi:10.1016/S0140-6736(81)90832-1
53. Das S, Ramakrishnan K, Behera SK, Ganesapandian M, Xavier AS, Selvarajan S. Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin: Key Concepts. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):165. doi:10.14218/JCTH.2018.00037
54. Tajiri K, Shimizu Y. Unsolved problems and future perspectives of hepatitis B virus vaccination. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7074. doi:10.3748/WJG.V21.I23.7074
55. Al Awaidy ST, Ezzikouri S. Moving towards hepatitis B elimination in Gulf Health Council states: From commitment to action. *J Infect Public Health*. 2020;13(2):221-227. doi:10.1016/J.JIPH.2019.08.004
56. Belopolskaya M, Belopolskaya M, Avrutin V, Kalinina O, Dmitriev A, Gusev D. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches. *World J Gastroenterol*. 2021;27(23):3279. doi:10.3748/WJG.V27.I23.3279
57. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure q. Published online 2017. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.003
58. Hou J, Cui F, Ding Y, et al. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(10):1929-1936.e1. doi:10.1016/J.CGH.2018.10.007
59. George F, Moura H. Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco. *Norma da Direção-Geral da Saúde*. 2013;37:1-4.
60. Wen WH, Huang CW, Chie WC, et al. Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2016;64(5):1451-1461. doi:10.1002/HEP.28589
61. Whitford K, Liu B, Micallef J, et al. Systematic reviews Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Heal Organ*. 2018;96:484-497. doi:10.2471/BLT.17.205153
62. DGS. *Pnv 2020*. Published online 2019:1-108.

63. Shah NJ, Aloysius MM, Sharma NR, Pallav K. Advances in treatment and prevention of hepatitis B. *http://www.wjgnet.com/*. 2021;12(4):56-78. doi:10.4292/WJGPT.V12.I4.56
64. Fitzgerald B, Kenzie WR Mac, Rasmussen SA, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serials) MMWR Editorial Board. *Recomm Reports*. 2018;67(1).
65. Pan YC, Jia ZF, Wang YQ, et al. The role of caesarean section and nonbreastfeeding in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus in HBsAg-and HBeAg-positive mothers: results from a prospective cohort study and a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2020;27(10):1032-1043. doi:10.1111/JVH.13314
66. Gong J, Liu X. Effect of HBIG combined with hepatitis B vaccine on blocking HBV transmission between mother and infant and its effect on immune cells. *Exp Ther Med*. 2018;15(1):919. doi:10.3892/ETM.2017.5474
67. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med*. 2018;378(10):911-923. doi:10.1056/NEJMOA1708131/SUPPL_FILE/NEJMOA1708131_DISCLOSURES.PDF
68. Machaira M, Papaevangelou V, Vouloumanou EK, Tansarli GS, Falagas ME. Hepatitis B vaccine alone or with hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBsAg+/HBeAg- mothers: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):396-404. doi:10.1093/JAC/DKU404
69. Lu Y, Liang XF, Wang FZ, et al. Hepatitis B vaccine alone may be enough for preventing hepatitis B virus transmission in neonates of HBsAg (+)/HBeAg (-) mothers. *Vaccine*. 2017;35(1):40-45. doi:10.1016/J.VACCINE.2016.11.061
70. Chen Z, Zeng M, Liu D, Wu L, Zhang L. Antenatal administration of hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine to prevent mother to child transmission in hepatitis B virus surface antigen positive pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19886. doi:10.1097/MD.00000000000019886
71. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med*. 2016;374(24):2324-2334. doi:10.1056/NEJMOA1508660/SUPPL_FILE/NEJMOA1508660_DISCLOSURES.PDF
72. Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S76-S86. doi:10.1016/J.JHEP.2015.01.018
73. World Health Organization. Global Hepatitis Programme. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus : guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. :41.
74. Lin Y, Liu Y, Ding G, et al. Efficacy of tenofovir in preventing perinatal transmission of HBV infection in pregnant women with high viral loads. *Sci Reports 2018 81*. 2018;8(1):1-9. doi:10.1038/s41598-018-33833-w
75. Wang M, Bian Q, Zhu Y, et al. Real-world study of tenofovir disoproxil fumarate to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(2):211-217. doi:10.1111/APT.15064
76. Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):319-333.

doi:10.1002/HEP.28302/SUPPINFO

77. Hu Y, Chen J, Wen J, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13(1):1-5. doi:10.1186/1471-2393-13-119/TABLES/3
78. Dwivedi M, Misra SP, Misra V, et al. Seroprevalence of hepatitis B infection during pregnancy and risk of perinatal transmission. *Indian J Gastroenterol* 2011 302. 2011;30(2):66-71. doi:10.1007/S12664-011-0083-Y
79. Pan CQ, Zou H Bin, Chen Y, et al. Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection From Hepatitis B Surface Antigen–Positive Women to Their Infants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1349-1355. doi:10.1016/J.CGH.2013.04.026
80. Liu C-P, Zeng Y-L, Zhou M, et al. Factors Associated with Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus Despite Immunoprophylaxis. doi:10.2169/internalmedicine.54.3514
81. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review. *Virology*. 2008;5:100. doi:10.1186/1743-422X-5-100
82. Chen HL, Cai JY, Song YP, Zha ML, Qin G. Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: A systematic review and a meta-analysis. *Midwifery*. 2019;74:116-125. doi:10.1016/J.MIDW.2019.03.024
83. Yin Y, Wu L, Zhang J, Zhou J, Zhang P, Hou H. Identification of risk factors associated with immunoprophylaxis failure to prevent the vertical transmission of hepatitis B virus. *J Infect*. 2013;66(5):447-452. doi:10.1016/J.JINF.2012.12.008
84. Zhang L, Gui X, Wang B, et al. A study of immunoprophylaxis failure and risk factors of hepatitis B virus mother-to-infant transmission. *Eur J Pediatr* 2014 1739. 2014;173(9):1161-1168. doi:10.1007/S00431-014-2305-7
85. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol*. 2016;77:32-39. doi:10.1016/J.JCV.2016.02.003
86. Liu J-F, Chen T-Y, Zhao Y-R. Vertical transmission of hepatitis B virus: propositions and future directions. Published online 2021. doi:10.1097/CM9.0000000000001800
87. Chen X, Chen J, Wen J, et al. Breastfeeding Is Not a Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. doi:10.1371/journal.pone.0055303
88. Li MZ, Lirong L, Fangli H, Yi SN. Breast-Feeding is Not a Risk Factor of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. Published online 2021. doi:10.2147/IJGM.S289804
89. Mavilia MG, Wu GY. Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(2):119. doi:10.14218/JCTH.2016.00067
90. Shi Z, Yang Y, Wang H, et al. Breastfeeding of Newborns by Mothers Carrying Hepatitis B Virus: A Meta-analysis and Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(9):837-846. doi:10.1001/ARCHPEDIATRICS.2011.72
91. Waheed Y, Siddiq M, Jamil Z, Najmi MH. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. *World J Gastroenterol*. 2018;24(44):4959-4961. doi:10.3748/wjg.v24.i44.4959
92. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and

- sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Heal*. 2017;5(12):e1192-e1207. doi:10.1016/S2214-109X(17)30375-3/ATTACHMENT/52722CFF-AF23-4996-8332-0DFD43EB42AD/MMC1.PDF
93. GUVENIR M, ARIKAN A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Polish J Microbiol*. 2020;69(4):391. doi:10.33073/PJM-2020-044
 94. Chiappini E, Bortone B, Borgi S, et al. Infectious Diseases in Internationally Adopted Children and Intercountry Discrepancies Among Screening Protocols, A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2019;7:448. doi:10.3389/FPED.2019.00448
 95. Romanò L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):53-57. doi:10.4161/hv.34306
 96. World Health Organization. Immunization coverage. Published July 15, 2021. Accessed March 24, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
 97. PORDATA - Ambiente de Consulta. Accessed May 31, 2022. <https://www.pordata.pt/DB/Portugal/Ambiente+de+Consulta/Gráfico>
 98. Direção-Geral da Saúde. Accessed May 12, 2022. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-15dt-de-15102001.aspx>
 99. Abara WE, Qaseem A, Schillie S, McMahon BJ, Harris AM. Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: Best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):794-804. doi:10.7326/M17-1106
 100. Qu C, Chen T, Fan C, et al. Efficacy of Neonatal HBV Vaccination on Liver Cancer and Other Liver Diseases over 30-Year Follow-up of the Qidong Hepatitis B Intervention Study: A Cluster Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2014;11(12). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1001774
 101. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-Nguanmoo P, et al. The Success of a Universal Hepatitis B Immunization Program as Part of Thailand's EPI after 22 Years' Implementation. Published online 2016. doi:10.1371/journal.pone.0150499
 102. Phd S, Gogela N, Sa] F], et al. Viral hepatitis in sub-Saharan Africa 1 Hepatitis B in sub-Saharan Africa: strategies to achieve the 2030 elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:900-909. doi:10.1016/S2468-1253(17)30295-9
 103. Breakwell L, Anga J, Dadari I, Sadr-Azodi N, Ogaoga D, Patel M. Evaluation of storing hepatitis B vaccine outside the cold chain in the Solomon Islands: Identifying opportunities and barriers to implementation HHS Public Access. 2017;35(21):2770-2774. doi:10.1016/j.vaccine.2017.04.011
 104. Kolwaite AR, Xeuatvongsa A, Ramirez-Gonzalez A, et al. Hepatitis B vaccine stored outside the cold chain setting: a pilot study in rural Lao PDR HHS Public Access. *Vaccine*. 2016;34(28):3324-3330. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.080
 105. Childs L, Adrien P, Minta AA, et al. Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection among Children in Haiti, 2017. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(1):214-219. doi:10.4269/ajtmh.19-0117
 106. Revill PA, Chisari F V, Block JM, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet*

107. Wirth S, Zhang H, Hardikar W, et al. Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2a (40KD) in Children With Chronic Hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE Study. *Hepatology.* 2018;68(5):1681-1694. doi:10.1002/HEP.30050/SUPPINFO
108. Hu Y, Ye Y, Ye L, Wang X, Yu H. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B A long-term follow-up cohort study from China. Published online 2019. doi:10.1097/MD.00000000000016683
109. Jonas MM, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):307-318. doi:10.1002/HEP.28278
110. Viganò M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int.* 2018;38:79-83. doi:10.1111/LIV.13635
111. He Y, Yin J, Xu H. Efficacy and Safety of Pegylated Interferon for the Treatment of Chronic Hepatitis B in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):1121-1126. doi:10.1097/INF.0000000000002876
112. Stinco M, Rubino C, Trapani S, Indolfi G, Meh K. World Journal of Gastroenterology Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents Conflict-of-interest statement: Country/Territory of origin: Italy Peer-review report's scientific quality classification Grade A (Excellent): 0 Grade B (Very good): B Grade C (Good): C Grade D (Fair): 0 Grade E (Poor): 0 P-Reviewer. *World J Gastroenterol.* 2021;27(36):6053-6063. doi:10.3748/wjg.v27.i36.6053
113. Grossi G, Viganò M, Loglio A, Lampertico P. Hepatitis B virus long-term impact of antiviral therapy nucleot(s)ide analogues (NUCs). *Liver Int.* 2017;37:45-51. doi:10.1111/LIV.13291
114. Scherer De Fraga R, Victor •, Vaisberg V, et al. Adverse events of nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: a systematic review. *J Gastroenterol.* 55. doi:10.1007/s00535-020-01680-0
115. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(2):377-387. doi:10.1002/HEP.28015/SUPPINFO
116. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2012;56(6):2018-2026. doi:10.1002/HEP.25818
117. Cornberg M, Lok ASF, Terrault NA, et al. Guidance for Design and Endpoints of Clinical Trials in Chronic Hepatitis B—Report From the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *Hepatology.* 2020;71(3):1070-1092. doi:10.1002/HEP.31030
118. Block TM, Locarnini S, McMahon BJ, Rehermann B, Peters MG. Use of Current and New Endpoints in the Evaluation of Experimental Hepatitis B Therapeutics. 2017;64(9):1283-1291. doi:10.1093/cid/cix129
119. Lin SR, Yang HC, Kuo YT, et al. The CRISPR/Cas9 System Facilitates Clearance of the Intrahepatic HBV Templates In Vivo. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2014;3(8):e186. doi:10.1038/MTNA.2014.38
120. Verrier ER, Colpitts CC, Bach C, et al. A targeted functional RNA interference screen uncovers glypican 5 as an entry factor for hepatitis B and D viruses. *Hepatology.* 2016;63(1):35-48.

doi:10.1002/HEP.28013/SUPPINFO

121. Akbar SMF, Al Mahtab M, Aguilar JC, et al. The Safety and Efficacy of a Therapeutic Vaccine for Chronic Hepatitis B: A Follow-Up Study of Phase III Clinical Trial. *Vaccines* 2022, Vol 10, Page 45. 2021;10(1):45. doi:10.3390/VACCINES10010045
122. Mahtab M Al, Akbar SMF, Aguilar JC, et al. Treatment of chronic hepatitis B naïve patients with a therapeutic vaccine containing HBs and HBc antigens (a randomized, open and treatment controlled phase III clinical trial). *PLoS One*. 2018;13(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0201236
123. Yan B, Lv J, Feng Y, et al. Temporal trend of hepatitis B surface mutations in the post-immunization period: 9 years of surveillance (2005–2013) in eastern China. *Sci Reports* 2017 71. 2017;7(1):1-8. doi:10.1038/s41598-017-07085-z
124. Romanò L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination: Are escape mutant viruses a matter of concern? *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(1):53-57. doi:10.4161/HV.34306
125. Nguyen TT, Choi J ah, Kim JS, et al. Skin immunization with third-generation hepatitis B surface antigen using microneedles. *Vaccine*. 2019;37(40):5954-5961. doi:10.1016/J.VACCINE.2019.08.036
126. Krawczyk A, Ludwig C, Jochum C, et al. Induction of a robust T- and B-cell immune response in non- and low-responders to conventional vaccination against hepatitis B by using a third generation PreS/S vaccine. *Vaccine*. 2014;32(39):5077-5082. doi:10.1016/J.VACCINE.2014.06.076

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

