


Protocolo Brasileño para las Infecciones de Transmisión Sexual 2020: hepatitis virales


doi: 10.1590/S1679-4974202100016.esp1

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

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

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

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

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

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

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

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

Resumen

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

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

Dirección para correspondencia:

Geraldo Duarte – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes, 3900, Sala 808, Campus Universitário da USP, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Código Postal: 14049-900
E-mail: gduarte@fmrp.usp.br

Presentación

Las hepatitis víricas constituyen uno de los temas que componen el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), siendo más específicamente abordados en los PCDT para Hepatitis B y para Hepatitis C y Coinfecciones, publicados por la Secretaría de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud de Brasil. Los referidos documentos fueron aprobados por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema Único de Salud (Conitec).¹⁻³ Para la elaboración del presente artículo, se realizó la selección y el análisis de evidencias disponibles en la literatura y discusión por especialistas en ITS en 2020.

Las hepatitis virales A, B y C son responsables de más de 1,34 millones de muertes anuales en todo el mundo, de las cuales el 66% se debe a la hepatitis B, el 30% a la hepatitis C y el 4% a la hepatitis A.

Aspectos epidemiológicos

Las hepatitis virales A, B y C son causadas por virus que tienen tropismo primario por el tejido hepático, lo que representa importante desafío para la salud pública en todo el mundo. Mundialmente, estas infecciones son responsables por más de 1,34 millones de muertes anuales, de las cuales el 66% es causada por la hepatitis B, el 30% por la hepatitis C y el 4% por la hepatitis A.⁴ Estas muertes se deben principalmente a complicaciones de las formas crónicas de hepatitis, como insuficiencia hepática, cirrosis y hepatocarcinoma.⁵ Datos tan significativos llevaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a asumir, como uno de sus objetivos, eliminar la hepatitis viral para 2030.⁶

En el período de 1999 a 2019, el Sistema de Información de Enfermedades de Notificación (Sinan) registró la ocurrencia de 673.389 casos de hepatitis viral en Brasil. De estos, 168.036 (25%) estaban relacionados con la hepatitis A, 247.890 (36,8%) con la hepatitis B, 253.307 (37,6%) con la hepatitis C y 4.156 (0,6%) con la hepatitis D.⁷

El virus de la hepatitis A (VHA) pertenece a la familia *Picornaviridae* y su genoma está compuesto por ácido ribonucleico (ARN), comúnmente transmitido a través del contacto oro-fecal y la ingestión de agua o alimentos contaminados. Su transmisión sexual se ha reportado especialmente entre hombres que tienen sexo con hombres, lo que refuerza la necesidad de incluir medidas de prevención entre adultos.⁸⁻¹²

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, cuyas variaciones genéticas permiten el reconocimiento de diez genotipos diferentes, aspecto de importancia epidemiológica, clínica y terapéutica.^{13,14} Entre los virus considerados hepatotrópicos, es el único con material genómico compuesto de ácido desoxirribonucleico (ADN). Los medios de transmisión más frecuentes del VHB son la exposición parenteral o percutánea, vertical y sexual.⁷ La sangre es el vehículo de transmisión más importante, pero otros fluidos también pueden transmitir el VHB, como el semen y el contenido vaginal.¹⁵ Las vías de transmisión predominantes varían según la prevalencia de la infección por VHB. En áreas de alta prevalencia, la vía perinatal y horizontal por el contacto cercano en la infancia son las principales formas de transmisión del virus.^{16,17} En áreas de baja prevalencia, la vía percutánea y el contacto sexual son las formas de mayor riesgo de contaminación.¹⁸

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia *Flaviviridae*, cuyo material genético está formado por una sola cadena de ARN positivo; su variación genética permite reconocer siete genotipos diferentes.¹⁹ Su transmisión ocurre por exposición percutánea, sexual y vertical. La frecuencia de ocurrencia para cada una de estas categorías varía según la población estudiada y la concomitancia de los factores asociados. Sin embargo, se enfatiza que la vía parenteral es mucho más eficiente y prevalente en la transmisión del VHC que la transmisión sexual y vertical. El mayor número de nuevas infecciones se ha observado entre los usuarios de drogas inyectables y el intercambio de jeringas.^{20,21}

En cuanto a la transmisión sexual del VHC, se sabe que es más frecuente entre hombres que tienen sexo con hombres.²² Como en otras infecciones de transmisión sexual, la presencia de otras ITS, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prácticas sexuales sin protección, especialmente aquellas con mayor riesgo de sangrado de mucosa (sexo anal sin usar lubricantes, introducción de partes del

miembro superior en la vagina o ano, sexo en grupo, compartir objetos sexuales y sexo bajo la influencia de drogas psicoactivas), constituyen un grupo importante de situaciones y factores que facilitan la transmisión del VHC.^{23,24} Si bien la transmisión del VHC es menor en personas con hábitos heterosexuales, aumenta entre quienes tienen un gran número de parejas sexuales o practican sexo anal.²¹

Aspectos clínicos

La hepatitis A es autolimitada, no evoluciona para enfermedad crónica y tiene en la vacuna su principal forma de control.²⁵ Su período de incubación varía de 15 a 50 días y es sintomática en 70% de los adultos.^{26,27} Se caracteriza por inicio súbito de náusea, vómitos, anorexia, fiebre, malestar y dolor abdominal, seguida por ictericia, coluria, acolia y prurito.²⁸ Personas infectadas por el VHA transmiten el virus durante el período de incubación, que dura de uno a seis meses, persistiendo hasta una semana después del inicio de la ictericia.²⁹

La hepatitis por VHB puede ser una enfermedad aguda o crónica. En la forma aguda, alrededor del 70% de los casos tienen la forma subclínica y el 30% la forma ictericia, posiblemente un curso más severo de la enfermedad.^{30,31} La ictericia, la coluria y el dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen son indistinguibles de otras hepatitis virales.³²

En la hepatitis por VHB, la proporción de progresión de infección aguda a crónica en individuos inmunocompetentes está determinada principalmente por la edad en que se adquiere la infección, siendo del 90% en la transmisión vertical,³³ del 20% al 50% entre uno y cinco años de edad,^{34,35} y 0 a 10% después de la adolescencia.^{12,36}

En su forma crónica, la hepatitis B suele ser asintomática, pero puede progresar a insuficiencia hepática crónica, cirrosis y hepatocarcinoma.³⁷

Sobre la infección por VHC, se observa que alrededor del 50% al 85% de las personas evolucionan a la forma crónica de la infección, presentando manifestaciones clínicas inespecíficas como cansancio, trastornos del sueño, náuseas, diarrea, dolor abdominal, anorexia, mialgia, artralgia, debilidad, cambios de comportamiento y pérdida de peso.^{38,39} Las manifestaciones extrahepáticas incluyen crioglobulinemia, glomerulonefritis proliferativa de membrana, tiroiditis

autoinmune, porfiria cutánea tardía, entre otras.⁴⁰ En ausencia de eliminación viral espontánea y de tratamiento, el 20% de los casos de infección por VHC progresan a cirrosis con el tiempo.⁴¹

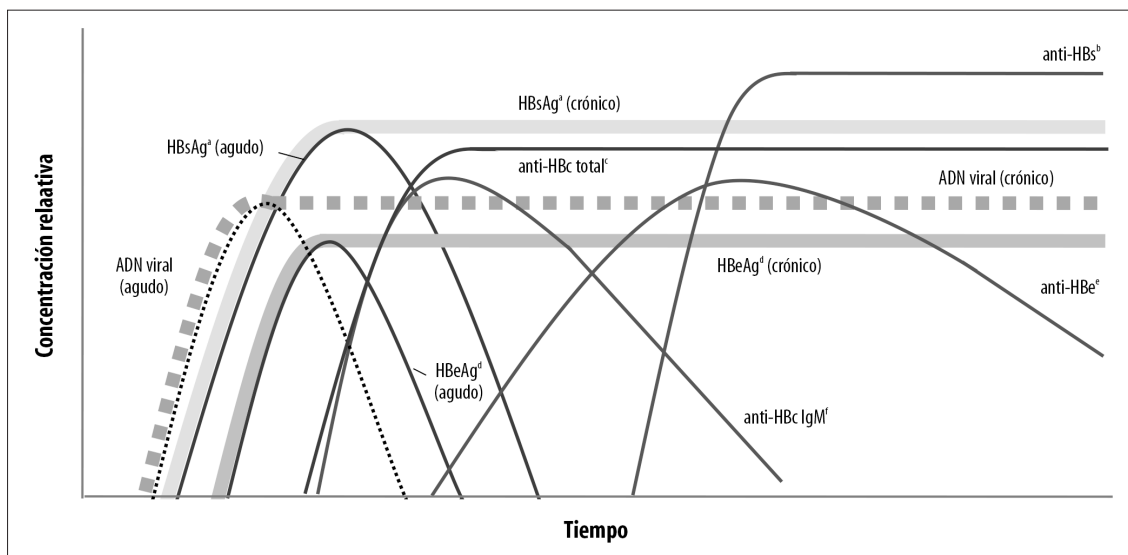
Diagnóstico

El diagnóstico de las hepatitis víricas A, B y C se basa en la detección de marcadores serológicos (antígenos virales y anticuerpos específicos) y moleculares (ácido nucleico viral) en sangre, suero, plasma o fluido oral de la persona infectada, mediante inmunoensayos o de técnicas de biología molecular.^{12,42,43} La incorporación de las pruebas rápidas al Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil amplió las oportunidades de prueba y diagnóstico precoz de estas infecciones, que pueden realizarse en lugares sin laboratorio o infraestructura de laboratorio o de difícil acceso.⁴⁴

Para el diagnóstico de la hepatitis A aguda, se utilizan pruebas de inmunoensayo para detectar anticuerpos IgM anti-VHA en el suero (hasta seis meses después del inicio de los síntomas). La búsqueda de anticuerpos IgG anti-VHA, ya sea mediante pruebas anti-VHA IgG o anti-VHA total (IgM e IgG), ayuda en la identificación de individuos no inmunizados o previamente infectados. Estas pruebas deben solicitarse siempre a personas expuestas a situaciones de riesgo de esta infección.^{44,45} La presencia de anticuerpos IgG anti-VHA indica una inmunidad duradera.⁴⁶

La mayoría de las personas infectadas por el VHB son asintomáticas y se diagnostican en la fase crónica de la enfermedad.⁴⁷ La Figura 1 ilustra la dinámica temporal de la variación de los marcadores de infección.⁴⁷ En la Figura 2⁴⁸ se muestra una breve definición de estos marcadores. Para detectar la infección, se utilizan pruebas de laboratorio de inmunoensayo o pruebas rápidas para detectar el antígeno de superficie del VHB (HBsAg). En casos positivos, la complementación diagnóstica se realiza con anti-HBc total y, si estuviera disponible, con pruebas moleculares (ADN-VHB). El HBeAg, anti-HBe y anti-HBs, junto con el resto de los marcadores, ayudan en la evaluación de la fase clínica y el monitoreo evolutivo de la infección.^{16,37,42-44,49}

En la hepatitis B aguda, el HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM y ADN-VHB son los primeros marcadores que se detectan. La presencia de HBsAg es una confirmación de la infección y puede detectarse de 2 a 12 semanas después de la exposición al virus. Su negativación,



Fuente: modificado y adaptado de Sablon & Shapiro, 2005.⁴⁷

Notas: a) HBsAg – antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB); b) Anti-HBs – anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB; c) Anti-HBc Total – anticuerpo de las clases IgM e IgG contra el antígeno del núcleo del VHB; d) HBeAg – antígeno “e” del VHB; e) Anti-HBe – anticuerpo contra el antígeno “e” del VHB; f) Anti-HBc IgM – anticuerpo de la clase IgM contra el antígeno del núcleo del VHB.

Figura 1 – Marcadores séricos de la infección causada por el virus de la hepatitis B de acuerdo con el tiempo de evolución de la infección

Marcador	Interpretación
HBsAg ^a	Marcador de infección actual por el virus de la hepatitis B (VHB), sea aguda o crónica. Detectado en la fase inicial de la infección aguda. Su persistencia por más de 6 meses sugiere la infección crónica.
VHB-ADN ^b	Marcador de intensidad de la replicación viral. Presente en la fase inicial de la infección aguda, pudiendo ser detectado antes del HBsAg. En la infección crónica, su presencia es detectable en la mayoría de los casos. Su cuantificación es útil en la clasificación de la forma clínica de la infección crónica.
HBeAg ^c	Marcador de la replicación viral. Su detección indica elevada replicación e infectividad del VHB. Está presente en la fase aguda y en algunas formas crónicas.
Anti-HBe ^d	El inicio de la detección coincide con la disminución de la concentración de HBeAg. Su presencia indica reducción de la replicación viral. Algunas formas replicativas de la enfermedad crónica presentan ese anticuerpo en la ausencia del HBeAg.
Anti-HBc IgM ^e	Marcador de infección reciente por el VHB. Presente durante la fase aguda de la infección. Eventualmente, puede ser detectado en la agudización de casos crónicos.
Anti-HBc IgG ^f	El inicio de la detección sucede durante la fase aguda de la infección y persiste por tiempo indeterminado. Su presencia indica infección vigente (cuando el HBsAg está positivo) o contacto previo con el VHB.
Anti-HBs ^g	Indica inmunidad contra el VHB. Presente después del desaparecimiento del HBsAg (cura funcional) o en respuesta a la vacuna.

Fuente: adaptado de Liang, 2009.⁴⁸

Notas: a) HBsAg – antígeno de superficie del VHB; b) VHB-ADN – ácido nucleico viral; c) HBeAg – antígeno “e” del VHB; d) Anti-HBe – anticuerpo contra el antígeno “e” del VHB; e) Anti-HBc IgM – anticuerpo de clase IgM contra el antígeno del núcleo del VHB; f) Anti-HBc IgG – anticuerpo IgG contra el antígeno del núcleo del VHB; g) Anti-HBs – anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB.

Figura 2 – Interpretación de los marcadores de la infección por el virus de la hepatitis B

cuando se elimina la infección, ocurre semanas después de la detección y puede durar hasta seis meses. El IgM anti-HBc evoluciona a negativación tras el control de la infección aguda, pero en los casos de reaparición de la hepatitis B es posible detectarlo.⁴⁸

El HBeAg es un marcador de intensa replicación viral y su detección está relacionada con la alta infectividad del VHB.⁴⁸ Los anticuerpos IgG anti-HBc también aparecen de forma precoz y suelen persistir durante el resto de la vida. No sirven para clasificar la forma clínica, ya que todos los individuos que han sido infectados, curados o no, tienen este marcador. Tiene uso epidemiológico, ya que indica contacto previo con el virus o infección actual. La presencia de anticuerpos anti-HBe indica el inicio de la recuperación, pero muchos individuos con una forma replicativa crónica de la enfermedad pueden presentar este marcador en ausencia del HBeAg.⁵⁰ El marcador anti-HBs aparece durante la fase de convalecencia, tras la desaparición del HBsAg. Su presencia indica inmunidad contra el VHB. En ausencia del anti-HBs, el anti-HBc total se convierte en el único marcador aislado de una infección previa. En personas no expuestas al VHB (anti-HBc IgG negativos), la presencia de anticuerpos anti-HBs indica inmunidad por la respuesta de la vacuna contra la hepatitis B.⁵¹

En la incapacidad de resolución de la infección aguda, algunos individuos se vuelven portadores crónicos del VHB. En esos casos, la persistencia del HBsAg por más de seis meses señala la infección crónica. En la hepatitis B crónica, los marcadores HBsAg y ADN-VHB permanecen presentes y detectables. La evaluación del HBeAg y anti-HBe, junto a los demás marcadores, auxilia en el monitoreo y evaluación de la fase clínica de la infección.^{48,50}

La prueba para la hepatitis B debe ser ofrecida, o solicitada, a todas las personas de mayor vulnerabilidad al agravamiento. Las personas cuyos resultados fueran negativos deben ser encaminadas para vacunación.^{16,44}

En la infección por el VHC la mayoría de las personas infectadas son asintomáticas y el rastreo se realiza mediante la detección de anticuerpos anti-VHC in inmunoensayos o pruebas rápidas. En personas con resultados reactivos, el diagnóstico se complementa con pruebas moleculares, en este caso, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*, RT-PCR) para detectar el ARN del VHC, confirmando

infección activa, aguda o crónica. Se deben solicitar pruebas de hepatitis C para todas las personas en situación de riesgo para la infección.^{12,52}

Tratamiento

No está disponible un tratamiento antiviral específico para la hepatitis A, solo medicamentos para alivio de los síntomas, los que generalmente desaparecen en cerca de dos meses.⁵³

Durante la infección aguda por el VHB, apenas medidas de soporte son suficientes, visto que más del 90% presenta resolución espontánea. Si hubiera necesidad de tratamiento, se utilizan los inhibidores de la transcriptasa inversa.⁵⁴ En Brasil, la elección es el tenofovir disoproxil fumarato o el entecavir.⁵⁷ Deben tomarse medidas preventivas para todos los contactos expuestos, indicándose inmunoglobulina y vacunación para los seronegativos o con serología desconocida, según criterios establecidos.⁵⁵

Después de seis meses de persistencia de HBsAg en sangre, la infección por VHB se considera crónica y debe evaluarse clínica y virológicamente para decidir la necesidad de tratamiento farmacológico. El tratamiento de la forma crónica de la hepatitis B tiene como principal objetivo la supresión viral, evitando así la progresión de la enfermedad hepática y el óbito. El HBsAg negativo y la seroconversión a anti-HBs (cura funcional) sería el resultado ideal, pero rara vez se logra. De no lograr este objetivo, la aparición de anti-HBe, la reducción de la carga viral y la normalización de las enzimas hepáticas se convierten en los desenlaces alternativos.^{37,56}

Debido a su complejidad, este tratamiento debe ser instituido con la orientación de un especialista, ya que depende de múltiples variables clínicas y de laboratorio, como la presencia de insuficiencia hepática significativa, la respuesta inmunológica a la infección, la carga viral y los factores de riesgo de progresión de la enfermedad (edad y antecedentes familiares de hepatocarcinoma).^{37,55} La biopsia hepática puede ser útil para evaluar el grado de agresión tisular y para los casos en los que es necesario descartar enfermedad hepática subyacente.⁵⁷ La definición de terapia antiviral en la infección crónica por VHB depende, en principio, del grado de la hepatopatía, la concentración de aminotransferasas y la carga viral (ADN-VHB).⁵⁸

Principales fármacos y asociaciones más frecuentes para el tratamiento de la hepatitis C
Sofosbuvir + daclatasvir
Sofosbuvir/ledipasvir
Sofosbuvir/velpatasvir
Elbasvir/grazoprevir
Glecaprevir/pibrentasvir
Ribavirina

Fuente: adaptado del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para Hepatitis C y Coinfecciones.⁴¹

Figura 3 – Principales fármacos y asociaciones más frecuentes para el tratamiento de la hepatitis C

Objetivamente, la infección por VHC se puede curar mediante un tratamiento antiviral de acción directa. Sin embargo, al tratarse de una infección asintomática en la mayoría de los casos, un gran número de personas infectadas no son diagnosticadas y aún existe un acceso limitado a la terapia en algunos lugares.⁵² Este tratamiento debe ser acompañado por especialistas, dada su complejidad.

Las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la infección por el HCV incorporadas al SUS presentan una elevada efectividad terapéutica, confirmada por respuesta virológica sostenida (Figura 3). Comparando situaciones clínicas semejantes, todos los esquemas propuestos presentan efectividad también similares. Características que los diferencian son las indicaciones para determinadas poblaciones, la comodidad posológica, el control más accesible y el costo. La terapia tiene como objetivo la respuesta virológica sostenida, que significa la negativación persistente del ARN viral después de 12 a 24 semanas del término del tratamiento.⁴¹

Vigilancia, prevención y control

La notificación de casos de hepatitis viral es obligatoria para todos los estados del país desde 2016. Todos los casos sospechosos también deben notificarse semanalmente a las autoridades sanitarias.⁵⁹

La prevención de la infección por VHA depende de la mejoría de las condiciones de salud de la población y de la realización de la vacunación (niños hasta los cinco años y personas expuestas a un mayor riesgo de contagio), según los criterios del Centro de Referencia de Inmunobiológicos Especiales.⁵⁶ Sin embargo, en los adultos también se debe considerar la transmisión

sexual, indicando y alentando prácticas sexuales seguras.¹² En el caso de exposición de riesgo a hepatitis A, la prueba está indicada y las personas negativas pueden vacunarse hasta 14 días después de la exposición.²⁹

Para el control de la infección por VHB, la mejor estrategia es la vacunación, que tiene altos porcentajes de efectividades, que varían según la edad (los niños prematuros y las personas mayores de 60 años tienen menores porcentajes de alteración serológica) y la presencia de comorbilidades, como personas en hemodiálisis, personas con enfermedad hepática, neoplasias y personas con VIH.^{33,56,60-62}

El hecho de que el 90% de las infecciones por VHB adquiridas en el período perinatal evolucionen a la cronicidad fundamenta las estrategias de vacunación universal de todos los recién nacidos, independientemente de que la madre sea portadora crónica del virus.^{56,60} Esta estrategia es fundamental para cumplir el objetivo de controlar la hepatitis B para el año 2030.^{6,63}

Las orientaciones y cuidados con las personas usuarias de drogas ilícitas y las que practican actividad sexual sin protección adecuada son las estrategias que potencialmente pueden traer mejores resultados en la reducción de las infecciones por el VHC.^{6,21-24} Otra forma de control de la infección por el VHC es la terapia antiviral de acción directa contra el virus, cuyo éxito amplió la discusión sobre el tratamiento como estrategia para la prevención de la enfermedad.⁶⁴

Poblaciones y situaciones especiales

El abordaje de la hepatitis causada por los virus VHA, VHB y VHC durante el embarazo requiere prestar atención a los aspectos profilácticos involucrados en

la transmisión tanto horizontal como vertical de estos virus. Para la reducción y control de las exposiciones al riesgo son necesarios los fundamentos sanitarios y conductuales de la profilaxis primaria, más los recursos de inmunoprofilaxis activa y pasiva, cuando existen.^{65,66} Se sabe que el control de la transmisión vertical del VHB y el VHC depende del cribado universal de estas infecciones durante la atención prenatal. En general, durante la atención prenatal es importante identificar si las parejas de estas embarazadas no infectadas son portadores de estas infecciones, lo que permite la adopción de estrategias que reduzcan las infecciones agudas durante el embarazo, como la inclusión de la pareja en la atención prenatal.⁶⁷

Hepatitis A en la gestación

El corto período de viremia y los cuidados durante el parto (evitando el contacto del feto con las heces maternas) justifican la rareza de la transmisión vertical del VHA.⁶⁸ El parto vaginal es el más adecuado para estas mujeres y se libera la lactancia natural.⁶⁹

Tanto la inmunoglobulina como la vacuna VHA son seguras para su uso durante el embarazo. En caso de exposición a factores de riesgo clínicos, laborales y de estilo de vida, además de viajar a zonas de alta prevalencia, se puede utilizar la inmunoprofilaxis.^{12,70}

Hepatitis B en la gestación

Las proporciones de infección crónica por VHB son más elevadas cuanto más precozmente se produce la infección.⁷¹ Por lo tanto, el control de la transmisión vertical potencialmente reduce la aparición de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma.^{72,73}

Se recomienda la investigación del HBsAg en la primera oportunidad en el período prenatal y su repetición en el momento del parto.⁷⁴ Para las mujeres embarazadas seronegativas, se debe iniciar el programa de vacunación de tres dosis. La información de la vacuna no excluye la necesidad de verificar si la mujer embarazada es portadora del VHB en todos estos momentos, ya que no hay seguridad de una conversión serológica vacunal incluso después de las tres dosis de la vacuna.⁷⁵

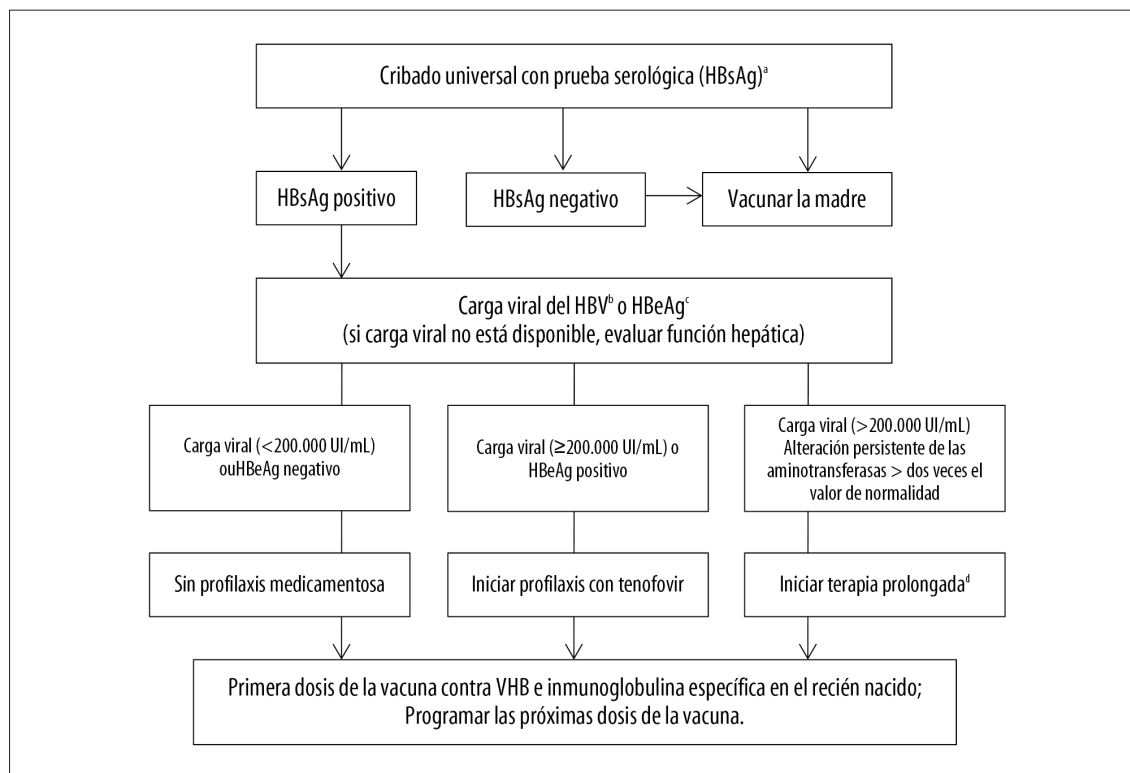
Con la función hepática normal el pronóstico de la infección por VHB no se modifica con el embarazo y la infección no cambia el pronóstico gestacional.^{76,77} En caso de insuficiencia hepática, el pronóstico materno y perinatal puede verse negativamente afectado.⁶⁵

La transmisión vertical del VHB está influenciada por la carga viral, la positividad de HBeAg y anti-HBe en la portadora y por la edad gestacional (la infección adquirida al final del embarazo aumenta el riesgo de carga viral elevada en el momento del parto). Sin una intervención profiláctica, el riesgo de transmisión vertical en pacientes crónicos oscila entre el 5% y el 30% (promedio del 8%). Sin embargo, si la mujer tiene HBeAg, la proporción de transmisión vertical es alta, pero extremadamente variable, en términos promedios variando entre 80% al 90% de las veces.^{4,33,65}

Durante la atención prenatal para mujeres embarazadas con VHB crónico, todos los procedimientos invasivos en el feto y la cámara amniótica (amniocentesis y cordocentesis) están contraindicados. En caso de exposición de riesgo, está indicada la inmunoprofilaxis, utilizando, en diferentes grupos musculares, la primera dosis de la vacuna e inmunoglobulina hiperimmune antihepatitis B (0,06 ml/kg de peso corporal, máximo 5 ml, intramuscular).^{56,74,78}

Además de la rutina habitual de laboratorio, en las embarazadas con VHB se deben solicitar las siguientes pruebas: pruebas de función hepática, marcadores de infección aún no solicitados (entre ellos HBeAg, anti-HBc, anti-HBe, anti-HBs) y carga viral. Todas las mujeres embarazadas que presenten carga viral del VHB superior a 200.000UI/mL (correspondientes a un millón de copias/mL) o positividad para HBeAg deben hacer profilaxis de la transmisión vertical. Alteraciones de la función hepática indican necesidad de tratamiento a largo plazo y no solamente profilaxis (Figura 4).⁶³

Para la profilaxis de la transmisión vertical del VHB, está indicado el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos antivirales (lamivudina, tenofovir y telbivudina).^{63,79} En Brasil, la opción es tenofovir disoproxil fumarato (300 mg, oral, dosis única diaria), a partir de la 28ª semana de gestación, extendiéndose en el puerperio para evitar cualquier aumento de la carga viral.⁷⁴ Considerando la necesidad de un tratamiento prolongado en mujeres embarazadas con VHB, también se utiliza tenofovir deproxil fumarato. Hasta el momento, se considera que el uso de entecavir durante el embarazo no es seguro, debiendo evitarse durante ese período.⁸⁰ Asimismo, tampoco está indicado su uso durante el período de lactancia.⁸¹



Fuente: modificado y adaptado de World Health Organization, 2020.⁷¹

Notas: a) HBsAg – antígeno de superficie del VHB; b) VHB – virus de la hepatitis B; c) HBeAg – antígeno “e” del VHB; d) Iniciar terapia prolongada con tenofovir disoproxil fumarato, ya que entecavir no es seguro para lactante.^{80,81}

Figura 4 – Algoritmo de las intervenciones preventivas para prevención de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B

El parto vaginal está liberado para mujeres portadoras de VHB, evitando episiotomía y partos instrumentalizados (fórceps o vacío) y el pinzamiento precoz del cordón umbilical. La lactancia natural también está liberada.⁸²

Todos los recién nacidos de mujeres con VHB deben recibir la primera dosis de la vacuna e inmunoglobulina específica frente al VHB (0,5 ml por vía intramuscular), preferiblemente dentro de las primeras 12 horas de vida, como se muestra en el algoritmo de la Figura 4. Existen varios esquemas de administración de dosis adicionales de la vacuna, algunos con dos, otros con tres dosis adicionales.⁶³ Países como China, Malasia y Hong Kong, entre otros, utilizan el calendario de dos dosis adicionales administradas en el segundo y sexto mes de vida del recién nacido.⁸³⁻⁸⁵ En los Estados Unidos de América y Canadá, también se utiliza el esquema de dos dosis adicionales administradas en el segundo y sexto mes de vida. Sin embargo, si el recién nacido es prematuro o pesa menos de

2,0 kg, el calendario de vacunación considera tres dosis adicionales de la vacuna, administradas en el segundo, cuarto y sexto mes de vida.^{75,86} En Brasil, el Programa Nacional de Inmunización indica un esquema de vacunación de tres dosis además de la dosis administrada en el momento del parto, utilizando vacunas combinadas (vacuna pentavalente) administradas en el segundo, cuarto y sexto mes de vida, independientemente de la prematuridad o el peso del recién nacido.^{74,87}

Cualquiera que sea el esquema de vacunación utilizado, se debe monitorear la situación del recién nacido hasta que se defina si la infección ha sido confirmada o descartada y la seroconversión medida.⁷¹ En Brasil, esta evaluación está indicada entre 30 y 60 días después de la última dosis de la vacuna anti-VHB.⁷⁴

Hepatitis C en la gestación

En 2020, el Ministerio de Salud incorporó el cribado universal de la infección por VHC durante el

embarazo.⁸⁸ La gran resistencia al cribado prenatal del VHC es que no existe profilaxis farmacológica o inmunológica para reducir su transmisión vertical.⁴ Sin embargo, existen estrategias conductuales y cuidados que reducen este riesgo, como realizar el control profiláctico y terapéutico de otras infecciones, prohibir propeúcticas invasivas en la cámara amniótica o fetal y evitar el tiempo de corioamniorraxis prolongado. Durante el parto, se debe evitar el uso de episiotomía, lo que indica un pinzamiento rápido del cordón umbilical.^{65,89,90} Además, es otra oportunidad para identificar a las portadoras del VHC, que pueden beneficiarse del tratamiento más adelante.

La transmisión vertical del VHC ocurre entre el 3.8% y el 7.8% de las mujeres embarazadas con infección crónica, mostrando una asociación positiva con la carga viral.⁹¹⁻⁹³ Estas proporciones de transmisión vertical también varían dependiendo de la edad gestacional en la que ocurrió la infección aguda y de la presencia de comorbilidades, como la infección por VIH.^{94,95} No hay confirmación de que el VHC pueda causar malformaciones fetales.⁹⁶

Se ha observado que la infección por VHC en mujeres embarazadas se asocia a pronóstico perinatal adverso, como restricción del crecimiento fetal y prematuridad.^{97,98} No parece que estos resultados se deban solo al efecto del VHC, sino a los innumerables factores

que coexisten en estas mujeres embarazadas.⁹⁴ Independientemente de la acción aislada o en asociación, lo que se confirma es la necesidad de identificar a las mujeres embarazadas con esta infección e indicar un adecuado cuidado prenatal y un adecuado seguimiento de sus hijos.^{88,99} Tanto el parto vaginal como la lactancia natural son liberados para mujeres con VHC^{66,79} siempre que no exista concomitancia con la infección por VIH.¹⁰⁰

Contribución de los autores

Duarte G, Pezzuto P, Barros TD, Mosimann Junior G y Martinez-Espinosa FE contribuyeron en la concepción, delineamiento, redacción y revisión crítica del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final del trabajo y son responsables por todos sus aspectos, incluyendo la garantía de su precisión e integridad.

Agradecimiento

Los autores agradecen la contribución significativa de los miembros de los grupos técnicos de especialistas responsables por la elaboración del PCDT para Atención Integral a las Personas con ITS 2020 y del PCDT para Hepatitis B y para Hepatitis C y Coinfecciones, publicados por el Ministerio de Salud.

Referencias

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2018 out 15]; Seção 1:88. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 43, de 9 de dezembro de 2016. Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e coinfeções, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2016 dez 9 [citado 2019 dez 16]; Seção 1:121. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/Portaria_SCTIE_47_2016.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/SCTIE nº 84, de 19 de dezembro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 dez 20 [citado 2018 out 15]; Seção 1:187. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE_82a84_2018.pdf.
4. World Health Organization - WHO. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. Geneva: World

- Health Organization; 2017 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
5. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 380(21):2041-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810477>
 6. World Health Organization - WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021: towards ending viral hepatitis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=65FC34B07F-74743F3C634F238D44E5E7?sequence=1>.
 7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Hepatites virais | 2020. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2020 jul [cited 2020 out 15]; especial. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>
 8. Cotter SM, Sansom S, Long T, Koch E, Kellenman S, Smith F, et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis* [Internet]. 2003 Apr [cited 2020 Oct 15]; 187(8):1235-40. Available from: <https://doi.org/10.1086/374057>
 9. Beebejaun K, Degala S, Balogun K, Simms I, Woodhall SC, Heinsbroek E, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 15]; 22(5):30454. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.5.30454>
 10. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, Friesema IH, van Rijckevorsel GG, Ruijs WL, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 22(8):30468. Available from: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30468>
 11. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, Sheng WH, Hsieh SM, Huang YC, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Oct 15]; 38(4):594-601. Available from: <https://doi.org/10.1111/liv.13468>
 12. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>.
 13. Kramvis, A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 15]; 57:141-50. Available from: <https://doi.org/10.1159/000360947>
 14. Aguilera A, Trastoy R, Rodríguez-Frias F, Muñoz-Bellido JL, Melón S, Suárez A, Orduña A, et al. GEHEP 010 study: prevalence and distribution of hepatitis B virus genotypes in Spain (2000-2016). *J Infect* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]; 81(4):600-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.019>
 15. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection – an update. *Microb Cell* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Oct 15]; 3(9):420-37. Available from: <https://doi.org/10.15698/mic2016.09.527>
 16. World Health Organization - WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
 17. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 49(1):11-23. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2015>
 18. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 33(2):e00046-19. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-19>
 19. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Oct 15]; 59(1):318-27. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.26744>

20. World Health Organization - WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2020 Oct 15]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf;jsessionid=AFFE108E396C753F82C287424A-20DAEA?sequence=1
21. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for hepatitis C screening among adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Oct 15]; 69(2):1-17. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6902a1>
22. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 15]; 29(17):2335-45. Available from: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000834>
23. Delaunay CL, Cox J, Klein M, Lambert G, Grace D, Lachowsky NJ, Maheu-Giroux M. Trends in hepatitis C virus seroprevalence and associated risk factors among men who have sex with men in Montréal: results from three cross-sectional studies (2005, 2009, 2018). *Sex Transm Infect* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054464>
24. Li H, Marks KM, Talal AH, van Seggelen WO, Akil B, Radix A, et al. Assessing routes of hepatitis C transmission in HIV-infected men who have sex with men using single genome sequencing. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 15(7):e0235237. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235237>
25. Linder KA, Malani PN. Hepatitis A. *JAMA* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 15]; 318(23):2393. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17244>
26. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2000 Aug [cited 2020 Oct 15]; 14(3):605-15. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70123-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70123-9)
27. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Oct [cited 2020 Oct 15]; 313(17):1059-67. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198510243131706>
28. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Viral hepatitis surveillance: United States, 2013 [Internet]. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2016 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2013surveillance/index.htm>
29. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 15]; 64:1. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
30. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* [Internet]. 1996 Oct [cited 2020 Oct 15]; 2(10):1104-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm1096-1104>
31. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Hsieh SY. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2020 Oct 15]; 93(3):354-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00354.x>
32. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Oct 15]; 61(Suppl 1):S58-68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
33. Stevens CE, Toy P, Kamili S, Taylor PE, Tong MJ, Xia GL, et al. Eradicating hepatitis B virus: the critical role of preventing perinatal transmission. *Biologicals* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 50:3-19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.08.008>
34. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* [Internet]. 1982 Aug [cited 2020 Oct 15]; 146(2):198-204. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/146.2.198>
35. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, Vincelot P, Sarr M, Diouf C, et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). *J Med Virol* [Internet]. 1987 May [cited 2020 Oct 15]; 22(1):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890220102>
36. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 May [cited 2020 Oct 15]; 13(17):2436-41. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436>

37. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite b e coinfeções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfeccoes>.
38. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JN, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2002 [cited 2020 Oct 15]; 35:433. Available from: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30688>
39. Evon DM, Stewart PW, Amador J, Serper M, Lok AS, Sterling RK, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: results from a large US multi-center observational study. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Oct 15]; 13(8):e0196908. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196908>
40. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatology* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 49(3):415-23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9684-3>
41. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
42. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 17(Suppl 1):699. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2775-0>
43. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2017 May [cited 2020 Oct 15]; 12(3):302-314. Available from: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000370>
44. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais>
45. Ntouva A, Sibal B, Balogun K, Mandal S, Harding N. Hepatitis A in primary care: working in partnership for diagnosis, management, and prevention of outbreaks. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 15]; 69(687):521-2. Available from: <https://doi.org/10.3399/bjgp19X705965>
46. Yin S, Barker L, Ly KN, Kilmer G, Foster MA, Drobeniuc J, Jiles RB. Susceptibility to hepatitis A virus infection in the United States, 2007-2016. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]; ciaa298. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa298>
47. Sablon E, Shapiro F. Advances in molecular diagnosis of HBV infection and drug resistance. *Int J Med Sci* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 15]; 2(1):8-16. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijms.2.8>
48. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* [Internet]. 2009 May [cited 2020 Oct 15]; 49(5 Suppl):S13-21. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.22881>
49. Lau KCK, Joshi SS, Mahoney DJ, Mason AL, van Marle G, Osioy C, et al. Differences in HBV replication, APOBEC3 family expression, and inflammatory cytokine levels between wild-type HBV and pre-core (G1896A) or basal core promoter (A1762T/G1764A) mutants. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 11:1653. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01653>
50. World Health Organization - WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
51. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 15]; 384(9959):2053-63. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
52. World Health Organization - WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World

- Health Organization; 2018 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>
53. Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Oct 25]; 8(9):a031708. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031708>
 54. Terrault NA, Lok ASE, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Oct 15]; 12(1):33-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/cld.728>
 55. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf>
 56. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *J Hepatol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 67(4):847-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.008>
 57. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Oct 15]; 134(5):1376-84. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.075>
 58. Sinn DH, Lee J, Goo J, Kim K, Gwak GY, Paik YH, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Oct 15]; 62(3):694-701. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.27889>
 59. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2016 fev 18 [citado 2020 out 15]; Seção 1:23. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html
 60. Schillie SF, Murphy TV. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Oct 15]; 31(21):2506-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.012>
 61. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 15]; 32(4):307-13. Available from: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827bd1b0>
 62. Yeo YH, Le MH, Chang ET, Henry L, Nguyen MH. Prevalence of undetectable vaccine-induced immunity against hepatitis B virus in US adults at high risk for infection. *Hepatology* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 69(4):1385-97. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.30285>
 63. World Health Organization - WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 64. Hajarizadeh B, Grebely J, Martinello M, Matthews GV, Lloyd AR, Dore GJ. Hepatitis C treatment as prevention: evidence, feasibility, and challenges. *Lancet Gastr Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 15]; 1(4):317-27. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30075-9)
 65. Duarte G, Coutinho CM, Metzker RC. Hepatites B e C em gestantes. In: Madi JM, Araujo BF, Zatti H. *Doenças infecciosas na prática obstétrica e neonatal*. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2008. p. 49-57.
 66. Seto MT, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 15]; S1521-6934(20)30050-X. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009>
 67. Duarte G. Extensão da assistência pré-natal ao parceiro como estratégia de aumento da adesão ao pré-natal e redução da transmissão vertical de infecções. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2007 abr [citado 2020 out 15]; 29(4):171-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032007000400001>

68. Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. Virus des hépatites: transmission mère-enfant [Hepatitis viruses: mother to child transmission]. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. 2002 Nov [cited 2020 Oct 15]; 50(9):568-75. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(02\)00351-6](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(02)00351-6)
69. Rac MW, Sheffield JS. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 15]; 41(4):573-92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.004>
70. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, Moore KL, Doshani M, Kamili S, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the united states: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2020. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; 69(5):1-38. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6905a1>
71. Cheung KW, Lao TT. Hepatitis B – vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]; 68:78-88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.014>
72. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Oct 15]; 4(6):466-76. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30042-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30042-1)
73. United States Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Oct 15]; 322(4):349-54. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9365>
74. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-prevencao-da-transmissao-vertical-de-hiv>
75. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Oct 15]; 67(1):1-31. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>
76. Lobstein S, Faber R, Tillmann HL. Prevalence of hepatitis B among pregnant women and its impact on pregnancy and newborn complications at a tertiary hospital in the eastern part of Germany. *Digestion* [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 15]; 83(1-2):76-82. Available from: <https://doi.org/10.1159/000320455>
77. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Oct 15]; 10(5):452-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.041>
78. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Oct 15]; 17(2):87-95. Available from: <https://doi.org/10.3350/kjhep.2011.17.2.87>
79. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. China study group for the mother-to-child transmission of hepatitis B. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Oct 15]; 374(24):2324-34. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508660>
80. Ayoub WS, Cohen E. Hepatitis B management in the pregnant patient: an update. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Oct 15]; 4(3):241-7. Available from: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00014>
81. National Institutes of Health (USA). Drugs and lactation database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2020 [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501744/>
82. Society for Maternal-Fetal Medicine - SMFM, Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Oct 15]; 214(1):6-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.100>
83. Woodring J, Pastore R, Brink A, Ishikawa N, Takashima Y, Tohme RA. Progress toward hepatitis B control and elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B virus – Western Pacific Region, 2005-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019

- Mar [cited 2020 Oct 15]; 68(8):195-200. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6808a2>
84. Zheng H, Zhang GM, Chan PL, Wang FZ, Rodewald LE, Miao N, et al. Compliance among infants exposed to hepatitis B virus in a post-vaccination serological testing program in four provinces in China. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2019 Jul [cited 2020 Oct 15]; 8(1):57. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0568-y>
 85. Huang H, Xu C, Liu L, Chen L, Zhu X, Chen J, et al. Increased protection of earlier use of immunoprophylaxis in preventing perinatal transmission of hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Oct 15]; ciaa898. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa898>
 86. Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-hepatitis B and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 39(3):181-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.11.001>
 87. Ministério da Saúde (BR). Programa Nacional de Imunização. Anexo V: instrução normativa referente ao calendário nacional de vacinação 2020 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/04/Instru----o-Normativa-Calend--rio-Vacinal-2020.pdf>
 88. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Portaria MS/SCTIE Nº 32, de 11 de agosto de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a testagem universal para hepatite viral C em gestantes no pré-natal, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 ago 19 [citado 2020 out 15]; Seção 1:18. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/Portaria_SCTIE_N42_05_10_2018.pdf
 89. Jhaveri R, Broder T, Bhattacharya D, Peters MG, Kim AY, Jonas MM. Universal screening of pregnant women for hepatitis C: the time is now. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 15]; 67(10):1493-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy586>
 90. Rossi RM, Wolfe C, Brokamp R, McAllister JM, Wexelblatt S, Warshak CR, Hall ES. Reported prevalence of maternal hepatitis C virus infection in the United States. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 135(2):387-95. Available from: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003644>
 91. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* [Internet]. 2000 Mar [cited 2020 Oct 15]; 31(3):751-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.510310328>
 92. Syriopoulou, V, Nikolopoulou G, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Nicolaidou P, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 15]; 37(5):350-3. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365540510032105>
 93. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad IJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 15]; 59(6):765-73. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu447>
 94. Society for Maternal-Fetal Medicine - SMFM, Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 217(5):B2-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.039>
 95. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2003 Oct [cited 2020 Oct 15]; 32(5):727-34. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyg107>
 96. Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2001 May [cited 2020 Oct 15]; 84(3):F201-4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Ffn.84.3.F201>
 97. Page CM, Hughes BL, Rhee EHJ, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: review of current knowledge and updated recommendations for management. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 72(6):347-55. Available from: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000442>
 98. Money D, Boucoiran I, Wagner E, Dobson S, Kennedy A, Lohn Z, et al. Obstetrical and neonatal outcomes among women infected with hepatitis C and their infants. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Dec 18]; 36(9):785-94. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30480-1)

99. Kushner T, Terrault NA. Hepatitis C in pregnancy: a unique opportunity to improve the hepatitis C cascade of care. *Hepatology Commun* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Oct 15]; 3(1):20-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep4.1282>
100. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* [Internet]. 2001 Apr [cited 2020 Oct 15]; 108(4):371-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00088.x>

Recibido en 08/09/2020
Aprobado en 03/10/2020

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