



**INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL**
DESDE 1902

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B

PREVALÊNCIA, FACTORES DE RISCO, PERFIL SEROLÓGICO E GENOTÍPICO VIRAL.

ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO DE UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO A NÍVEL DOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS EM LUANDA

CONTRIBUIÇÃO PARA A PREVENÇÃO E CONTROLO DA HEPATITE VIRAL B.

ANTÓNIA FRANCISCO MATOSO CONSTANTINO

**TESE APRESENTADA PARA CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM SAÚDE
INTERNACIONAL NA ESPECIALIDADE DE SAÚDE PÚBLICA TROPICAL.**

(Março, 2024)



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902

Universidade Nova de Lisboa

Instituto de Higiene e Medicina Tropical

Infecção pelo vírus da Hepatite B

Prevalência, factores de risco, perfil serológico e genotípico viral.

Análise e caracterização de uma amostra da população a nível dos cuidados de saúde primários em Luanda

Contribuição para a prevenção e controlo da Hepatite viral B.

Autora: Antónia Francisco Matoso Constantino

Orientador - Professor Doutor Celso Vladimiro Ferreira de Abreu Cunha

Co-orientadores: Professor Doutor Augusto Cassul e Professor Doutor Filomeno Fortes

Tese apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Saúde Internacional na Especialidade de Saúde Pública Tropical.

Produção científica associada a este estudo:

XIII Jornadas Científicas do IHMT - Lisboa, Dezembro, 2022: Infecção pelo vírus da hepatite B a nível dos cuidados de saúde primários em Luanda – Prevalência, Factores de risco, Perfil serológico e genotípico viral - Estudo piloto - Oral flash poster presentation. A. Constantino, R. Marcelino, H. Proença, T. Rodrigues, M. Moura, A. Cassul, F. Fortes, C. Cunha

Agradecimentos

Agora, sempre e por tudo na minha vida...obrigada, meu Deus.

Um trabalho para Tese de Doutorado envolve para além do exercício de investigação científica em si, esforço, suor, persistência, resiliência, momentos gratificantes e encorajadores, mas também e muitas vezes, frustrações e lágrimas, que nos fortalecem e impelem a atingir a nossa meta.

Assim, permitam-me expressar o meu mais profundo agradecimento aos obstáculos constituídos que tornaram esta caminhada penosa e prolongada para além da capacidade de suporte do meu sistema imunológico pois, fizeram parte do meu amadurecimento. Permitiram testar a minha resiliência, persistência e capacidade de recomeço “like a Fénix”. Tudo tem a sua razão de ser e tudo acontece no tempo de Deus e não tempo dos homens.

A todos os que directa ou indirectamente influenciaram positivamente encorajando a não desistir, mesmo quando a lógica linear indicava ser o mais sensato, mas, talvez fosse apenas ... o menos difícil. A todos, a minha eterna gratidão.

À minha família que tornou possível a minha vinda para Portugal.

Aos meus filhos pela compreensão, encorajamento, companheirismo e maturidade demonstrados nos momentos mais difíceis e a quem privei tantas horas de convívio em troca desta realização. Saibam que “o sonho as vezes comanda a vida” e vale a pena sonhar porque segundo o poeta “***Tudo vale a pena quando a alma não é pequena***”.

A minha mãe que do alto da sua octogenária experiência de vida, olhar terno, discreto, sempre atento e amor incondicional repetia volta e meia (e ainda hoje): “a *Toninha nuca larga os livros. Sempre foi assim desde pequenina*”. Saiba mãe, que és o meu maior exemplo de resiliência.

Ao meu pai “in memoriam” pelo incentivo sempre presente pois até nos últimos momentos da sua vida, encorajou-me a procurar a minha diferenciação académica e profissional, em Portugal. Gratidão ao meu tutor e a todos os que fizeram parte deste percurso académico.

Resumo

A OMS considera a infecção VHB um problema de saúde pública global, com estimativa actual de 296 milhões de pessoas cronicamente infectadas e incidência 1.500.000/ano, dos quais 990.000 em África, onde com uma prevalência de 82.300.000, é causa de 50 - 70% das hepatites agudas, principal causa de hepatite crónica, cirrose, 3/4 dos hepatocarcinomas e 230.000 mortes/ano. Das 6,300.000 crianças menores de 5 anos AgHBs+, 70% residem em África. Segundo a OMS, o combate ao VHB exige políticas baseadas em evidências epidemiológicas loco-regionais para acções ajustadas à realidade de cada país. Escassa ainda é a informação sobre o VHB em Angola. O objectivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico da infecção VHB a nível dos cuidados de saúde primários, em Luanda. Realizou-se um estudo de prevalência transversal descritivo. A dimensão da amostra foi determinada utilizando-se o OpenEpi Versão 2 - SAprior, assumindo-se uma estimativa de 5.000.000 de habitantes e prevalência do VHB de 15%, semelhante aos países da mesma região. Foram seleccionados por amostragem aleatória simples por sorteio em 6 centros de saúde em Luanda, de 5 de Junho a 21 de Julho de 2005, 1123 indivíduos angolanos de ambos sexos com idades entre 1-72 anos. A recolha dos dados demográficos e factores de risco comumente associados ao VHB foi feita por inquérito utilizando-se um questionário com perguntas fechadas. Salvaguardaram-se os direitos dos participantes segundo os princípios normativos positivos da Declaração de Helsínquia. Determinaram-se a serologia para o VHB, VHD e a ALT, pelo método de Imunoensaio por quimioluminescência. A genotipagem foi feita por PCR e para a extração do DNA viral, utilizou-se o kit QIAmp DNA Blood M, (Qiagen, GmbH - USA). Os nossos resultados mostraram predomínio feminino (77,6%) com 82,3% da amostra com idade compreendida entre 16-40 anos, ≤ 15 anos (9,5%) e > 40 anos (8,3%). Todos negavam vacinação prévia contra o VHB. A prevalência global de AgHBs foi alta (13%) sendo maior nas mulheres grávidas (14,5%). Proporcionalmente, os mais jovens (1-5 e 6-10 anos) apresentaram maior prevalência (AgHBs 27% e 22,7%), respectivamente. Havia evidência de replicação viral (AgHBe+) em 20,4% dos infectados (todos menores de 40 anos). Tratou-se sobretudo de uma população AntiHBe (75,1%). Em 75,9% dos casos havia evidência de contacto passado com o VHB (AcHBc+); imunidade activa (AcHBs+/AcHBc+) 62,5%; coexistência incongruente AgHBs/AcHBs - 8,4% e dupla-infecção VHB/Delta - 4,7%. A análise (grávidas vs não grávida) mostrou nas grávidas maior prevalência AgHBs -14,5% vs 9,4% ($p=0,001$); menor replicação viral - AgHBe 13,8% vs 27,6% ($p=0,026$) e menor imunidade activa - AcHBs 19,5% vs 62,5% ($p=0,035$). ALT foi normal em 88,2% dos infectados. Os genótipos circulantes foram: E e A com predomínio E (95%). O sexo sem protecção foi prevalente em ambos sexos ♂ 97,5% vs ♀ 98,8% ($p=0,18$). A multiparidade de parceiros foi predominantemente masculina ♂98,4% vs ♀-11,14% ($p=0,001$). Ambos factores de risco apresentaram associação com o VHB: $p= 0,04$ e $0,026$, respectivamente. Este trabalho constituiu a primeira evidência epidemiológica sobre o VHB, nos cuidados de saúde primários, em Luanda.

Palavras-chave: VHB; Epidemiologia; Factores de risco; Marcadores serológicos; Genótipos

Summary

The WHO considers HBV infection a global public health problem, with a current estimate of 296 million people chronically infected and an incidence of 1,500,000/year, of which 990,000 in Africa, where with a prevalence of 82,300,000, it is the cause of 50 - 70% of acute hepatitis, the main cause of chronic hepatitis, cirrhosis, 3/4 of hepatocarcinomas and 230,000 deaths/year. Of the 6,300,000 children under 5 years HBsAg+, 70% live in Africa. According to the WHO, the fight against HBV requires policies based on loco-regional epidemiological evidence for actions adjusted to the reality of each country. There is still little information about HBV in Angola. The objective of this study was to analyze the epidemiological profile of HBV infection at the level of primary health care in Luanda. A descriptive cross-sectional prevalence study was carried out. The sample size was determined using OpenEpi Version 2 - SAsPropor, assuming an estimate of 5,000,000 inhabitants and an HBV prevalence of 15%, similar to countries in the same region. 1123 Angolan individuals of both sexes aged between 1-72 years were selected by simple random sampling in 6 health centers in Luanda, from 5 June to 21 July 2005. Demographic data and risk factors commonly associated with HBV were collected via survey using a questionnaire with closed questions. The rights of participants were safeguarded according to the positive normative principles of the Helsinki Declaration. Serology for HBV, HDV and ALT was determined using the chemiluminescence immunoassay method. Genotyping was done by PCR and the QIAmp DNA Blood M kit (Qiagen, GmbH - USA) was used to extract viral DNA. Our results showed a female predominance (77.6%) with 82.3% of the sample aged between 16-40 years, ≤ 15 years (9.5%) and > 40 years (8.3%). All denied prior vaccination against HBV. The global prevalence of HBsAg was high (13%) and was higher in pregnant women (14.5%). Proportionally, younger people (1-5 and 6-10 years old) had a higher prevalence (HBsAg 27% and 22.7%), respectively. There was evidence of viral replication (HBeAg+) in 20.4% of those infected (all under 40 years). This was mainly an HBeAb population (75.1%). In 75.9% of cases there was evidence of past contact with HBV (HBcAb+); active immunity (HBsAb+/HBcAb+) 62.5%; incongruent coexistence HBsAg/HBsAb - 8.4% and dual HBV/Delta infection - 4.7%. The analysis (pregnant vs non-pregnant) showed a higher HBsAg prevalence in pregnant women -14.5% vs 9.4% ($p=0.001$); lower viral replication - AgHBe 13.8% vs 27.6% ($p=0.026$) and lower active immunity - HBsAb 19.5% vs 62.5% ($p=0.035$). ALT was normal in 88.2% of those infected. The circulating genotypes were: E and A with E predominance (95%). Unprotected sex was prevalent in both sexes ♂ 97.5% vs ♀ 98.8% ($p=0.18$). Multiparity of sexual partners was predominantly male ♂ 98.4% vs ♀ -11.14% ($p=0.001$). Both risk factors were associated with HBV: $p= 0.04$ and 0.026, respectively. This work constituted the first epidemiological evidence on HBV in primary health care in Luanda.

Keywords: HBV; Epidemiology; Risk factors; Serological markers; Genotypes

Índice

Capítulo 1. Introdução.....	1
1.1. Breve história das pandemias virais humanas	2
1.2. História da Hepatite viral.....	10
1.3. Epidemiologia da Hepatite viral B	13
1.4. Especificidades do vírus da Hepatite B	24
1.4.1. Estrutura genómica.....	24
1.4.2. Ciclo de vida – Replicação viral	25
1.4.3. Origem e expansão do VHB.....	27
1.4.4. Variabilidade genética.....	30
1.4.5. Genótipos do VHB - Classificação	34
1.4.6. Distribuição geográfica dos genótipos	36
1.4.7. Significância clínica dos genótipos	40
1.5. Modo de transmissão do VHB.....	45
1.6. Diagnóstico da infecção pelo VHB	49
1.7. História natural da infecção VHB crónica.....	54
1.8. Factores que influenciam a história natural da hepatite B crónica	59
1.8.1. Factores do hospedeiro.....	59
1.8.2. Factores virais	61
1.8.3. Factores externos.....	62
1.9. Infecção VHB "oculta"(IBO)	63
1.10. Importância da vacinação	66
1.11. Impacto da pandemia da Covid-19 sobre a Hepatite viral	80
1.12. Relevância do Estudo.....	82
1.13. Objectivos gerais:.....	83
1.14. Objectivos específicos:	84
Capítulo 2. Materiais e Métodos	86
2.1. Determinação do tamanho da amostra.....	87
2.2. Selecção dos inquiridos	87
2.3. Elaboração do questionário e Recolha dos dados:.....	88
2.3.1. Pré – teste e validação do questionário	88

2.4.	Recolha do material biológico:.....	89
2.4.1.	Processamento das amostras biológicas:.....	89
2.5.	Análise estatística	90
Capítulo 3.	Resultados e Discussão.....	92
3.1.	Caracterização da amostra	93
3.2.	Análise dos Factores de Risco	94
3.2.1.	Estimativa da prevalência.....	94
3.2.2.	Prevalência global	96
3.2.3.	Análise comparativa por sexo	97
3.3.	Marcadores serológicos - Análise da prevalência	108
3.3.1.	Prevalência da infecção pelo VHB (AgHBs+).....	108
3.3.2	Evidência de contacto prévio com o VHB (antiHBc+)	113
3.3.3	Coexistência AgHBs+/AntiHBs+	115
3.3.4	Evidência de replicação vírica (AgHBe+)	117
3.3.5	Evidência de seroconversão AcHBe	121
3.3.6	Evidência de seroconversão AcHBs	122
3.3.7	Prevalência de dupla infecção VHB/VHD.....	124
3.4	Actividade necroinflamatória	126
3.5	Genótipos do VHB - Prevalência	127
Capítulo 4.	Considerações Finais	130
Capítulo 5.	Referências Bibliográficas.....	134
Capítulo 6.	Anexos.....	166

Lista de Figuras

Figura 1 - Mortalidade global anual por Hepatite, VIH, Tuberculose e Malária, 2000-2015. Fonte: adaptado de (OMS, 2017). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.	9
Figura 2 - – Distribuição geográfica da prevalência do VHB.....	14
Figura 3. Prevalência global do VHB em 2019	15
Figura 4 - Dimensão geográfica mundial da infecção pelos vírus da VHB e VHC.....	19
Figura 5. Prevalência mundial da Hepatite B crónica/Região OMS, 2019.....	22
Figura 6. Incidência global da infecção VHB/Região OMS, 2019.....	22
Figura 7 - Organização genómica e ciclo de replicação do VHB.	26
Figura 8 - Diversidade da Família Hepadnaviridae.	28
Figura 9 - Origem geográfica de amostras antigas para análise do genoma do VHB.....	30
Figura 10 - Localização geográfica das amostras de DNA antigo e genótipos modernos.....	37
Figura 11 - Distribuição geográfica global dos genótipos e subgenótipos do VHB.	38
Figura 12 - História natural e avaliação de doente com infecção VHB crónica.	58
Figura 13 - Hepatite B - Cobertura vacinal (dose ao nascer) /região OMS:2000-2015.....	74
Figura 14 - Hepatite B - Cobertura vacinal (3ª dose) por região da OMS: 2000-2015.....	74
Figura 15 - Progresso global na eliminação da hepatite viral, enquanto problema de saúde pública major. Análise das respostas dos Estados Membros da OMS - 2017.	78
Figura 16 - Países da OMS participantes - Inquérito Hepatites virais, 2016-2017.....	79
Figura 17 - Distribuição da população amostral por sexo.....	93
Figura 18 - Factores de risco - Distribuição global.....	96
Figura 19 - Factores de risco - Análise comparativa por proporções por sexo.....	99
Figura 22 - Alanino aminotransferase - Distribuição nos indivíduos AgHBs (+)	126

Lista de Tabelas

Tabela 1- Distribuição da população amostral por grupo etário.....	94
Tabela 2 - Factores de risco - Estimativa de prevalência	95
Tabela 3 - Antecedentes cirúrgicos/AgHBs	100
Tabela 4- Antecedentes de doença hepática/AgHBs.....	100
Tabela 5 - Contacto com doentes ictericos/AgHBs	101
Tabela 6 - Antecedentes de transfusão de sangue e ou derivados/AgHBs.....	101
Tabela 7 - Escarificações corporais/AgHBs.....	101
Tabela 8 - Tratamento com injectáveis/AgHBs	102
Tabela 9 - Circuncisão por método tradicional colectivo/AgHBs	102
Tabela 10 - Consumo de bebidas alcoólicas/AgHBs	103
Tabela 11 - Homossexualidade/AgHBs	103
Tabela 12 - Uso de drogas ilícitas ev./AgHBs	104
Tabela 13 - Sexo sem protecção/AgHBs.....	104
Tabela 14 - Multiparidade de parceiros sexuais (mulheres)/AgHBs	105
Tabela 15 - Multiparidade de parceiros sexuais (homens)/AgHBs.....	105
Tabela 16 - Marcadores serológicos - Estimativa de prevalência	108
Tabela 17 - AgHBs - Prevalência global.....	109
Tabela 18 - AgHBs - Distribuição por sexo	109
Tabela 19 - AgHBs - Análise comparativa de proporções/Sexo.....	109
Tabela 20 - AgHBs - Distribuição em mulheres sexualmente activas	110
Tabela 21 - AgHBs - Distribuição por grupo etário.....	111
Tabela 22 - AcHBc - Prevalência global.....	113
Tabela 23 - AgHBs+/AcHBc	114
Tabela 24 - AcHBc - Distribuição em mulheres sexualmente activas	114
Tabela 25 - Co-existência AgHBs+/AcHBs.....	115
Tabela 26 - AgHBe - Prevalência global	118
Tabela 27- AgHBe - Distribuição por grupo etário.....	119
Tabela 28 - AgHBe - Distribuição em mulheres sexualmente activas.....	120
Tabela 29 - AgHBs/AcHBe - Prevalência global.....	121
Tabela 30 - AcHBe - Distribuição em mulheres sexualmente activas	122

Tabela 31 - AcHBs - Prevalência global	123
Tabela 32 -AcHBs – Distribuição em mulheres sexualmente activas	123
Tabela 33 - Anti-VHD - Prevalência global.....	124
Tabela 34 - Genótipos do Vírus da Hepatite B / AgHBe	127
Tabela 35- Genótipos - Distribuição global	127

Lista de Abreviaturas

AcHBc	Anticorpo para o antígeno do core do VHB
AcHBe	Anticorpo para o antígeno "e" do VHB
AcHBs	Anticorpo para o antígeno de superfície do VHB
AcVHD	Anticorpo para o vírus da hepatite Delta
AcHBc	Anticorpo para o antígeno do "core" do VHB
AgHBcr	Antígeno do VHB core-relacionado
AgHBs	Antígeno de superfície do VHB
ALT	Alanino aminotransferase
MAS	Assembleia Mundial da Saúde
CHC	Carcinoma hepatocelular
CLIA	Chemiluminescence immunoassay
FMUL	Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
HV	Hepatite viral
IBO	Infecção VHB Oculta
MINSA	Ministério da Saúde de Angola
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNDS	Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário
VHB	Vírus da Hepatite B
WHA	World Health Assembly (Assembleia Mundial da Saúde)

Capítulo 1. Introdução

1.1. Breve história das pandemias virais humanas

A Epidemiologia tem vindo a desempenhar desde há muito tempo, um papel importante na definição e adopção de políticas de saúde em diferentes países, de modo individual, agrupados em regiões geográficas semelhantes e mesmo à escala global, em alguns momentos da história da humanidade em que várias pandemias afectaram transversalmente extensas populações no planeta. Nestas circunstâncias, actividades epidemiológicas essenciais como a observação, enumeração, descrição, formulação de hipóteses e identificação de correlações, fazem parte dos alicerces sobre os quais decisões de políticas de saúde são tomadas e ou ajustadas (Donanld B., 1996) (Cates JW., 1982)

A pandemia causada pelo vírus SARS-COV 2, agente etiológico da Covid 19, que teve início em Dezembro de 2019, na província de Wuhan, capital da província de Hubei, na República Popular da China, foi considerada pela OMS uma pandemia em 11 de Março de 2020, apenas passados 3 meses desde o seu início. Na África Subsaariana, o primeiro caso foi diagnosticado em Fevereiro de 2020, na Nigéria (BBC News, 2020) e em pouco mais de três meses, todo o continente tinha casos notificados. Globalmente, o mundo debatia-se com uma pandemia francamente activa, embora com incidência geograficamente variável. Em 16 de Fevereiro de 2021, apesar dos 62.001.294 de pessoas recuperadas, mundialmente contava-se com 110.146.931 de casos diagnosticados e 2.434.443 óbitos (Dong E, 2021). Globalmente, a taxa de mortalidade reduziu de >100.000 pessoas/semana em 2021 para cerca de 3500/semana em 24 de Abril de 2023. Após 1150 dias (3 anos), em 5 de Maio de 2023, a OMS, declarou o fim do estado de emergência de sanitária global.

Indubitavelmente, tratou-se de uma emergência de Saúde Pública mundial que constituiu um excelente retrato vivo da importância da Epidemiologia. Todavia, o convívio dos micro-organismos com os humanos causando infecções com maior ou menor morbimortalidade, não constitui uma constatação dos tempos modernos, mas sim, uma realidade secular.

A história das epidemias e das pandemias na Humanidade ou quanto a mim, a história da Humanidade nas epidemias e pandemias, de acordo com vários relatos genericamente designados na antiguidade, como “pragas e pestes” toda a doença com potencial infecto-contagioso e de grande abrangência, remonta ao século V.aC. Assim,

revisitaremos alguns dos relatos mais relevantes, há muito citados por vários autores ao longo do tempo, mas, sabiamente trazidos aos dias de hoje pela FMUL, com grande sentido de oportunidade científico-epidemiológico bem integrado no momento pandémico Covid-19 (FMUL, 2020).

- Na antiguidade, a maior pandemia de que há memória, data dos anos 430 a 427 a.C. Tratou-se da então designada Peste de Atenas, Praga de Atenas ou Peste do Egipto, que terá vitimado cerca de 2/3 da população grega.
- Ano 250 a.C. – Peste de Cipriano. Com início na Etiópia, alastrou-se para o norte de África, passou pelo Egipto e chegou até Roma. Em Alexandria vitimou 60% da população.
- De 165 a.C. a 180 a.C. - Peste Antonina também conhecida como Peste de Galeno. Pensa-se que possa ter estado associada ao vírus do Sarampo ou ao vírus da Varíola. Esta peste estendeu-se por todo o então Império Romano.
- Ano 541 a 750 da nossa era - Praga de Justino. Considerada a primeira pandemia historicamente documentada. Originária do Egipto, disseminou-se pelo Império Bizantino, atingindo por fim o Mediterrâneo. Vitimou 60 milhões de pessoas.
- Ano 1347 – Peste negra. Com foco primário na Ásia Central estendeu-se até a Europa. Estima-se que tenha causado cerca de 75 milhões de mortes.
- Ano 1496 – Com o advento da colonização (globalização forçada) Cristóvão Colombo chegara ao Brasil. A população indígena encontrada era constituída por cerca de 60.000 habitantes e em 1548 terá ficado reduzida a menos de 500 indivíduos. O Sarampo e a Peste Bubónica terão sido cúmplices na morte de cerca de 90% daquela população. No mesmo período o vírus da varíola terá dizimado até ao extermínio todo o Império Asteca.
- Ano 1665 – A grande peste de Londres matou cerca de 20% da população da província de Londres.
- As primeiras notícias sobre pandemias surgiram no ano de 1580 e foram associadas ao vírus da Gripe. Com origem na Ásia, em cerca de seis meses espalhou-se pela África, Europa e mais tarde para a América do Norte onde foi responsável pela morte de cerca de 10% dos habitantes nessas regiões.
- Ano de 1729 – Registaram-se na Rússia novos casos de infecção pelo vírus da Gripe. Em 1732 tinha adquirido dimensão de pandemia. Em cerca de 36 meses

provocou a morte de 500.000 pessoas.

- De 1781 a 1830, várias outras pandemias de Gripe ocorreram envolvendo territórios da Ásia, Europa e América, sempre com elevada mortalidade.
- Em 1817 ocorreu a primeira das oito pandemias de Cólera que se seguiram de modo intermitente nos 149 anos seguintes (1817 a 1966), todas com grande abrangência geográfica e morbimortalidade expressivas.
- Ano de 1889 – Gripe Russa – Início na Sibéria, estendeu-se para a Europa, América do Norte e África.
- Ano de 1918 – Gripe Espanhola. Com foco primário geograficamente não identificado, assolou o mundo até ao ano seguinte. Decorria a I Guerra mundial e os grandes aglomerados de milhões de soldados terá facilitado e potenciado a disseminação das infecções. Cerca de 1/3 da população mundial foi afectada resultando em cerca de 50 a 100 milhões de mortes das quais 50 a 70mil em Portugal. Consta que a luta contra essa pandemia em Portugal, terá sido liderada por Ricardo Jorge, médico e então Director Geral de Saúde (fundador em 1899 do Instituto Nacional de Saúde), ainda hoje um dos maiores Institutos de investigação em saúde de referência em Portugal e que teve durante pandemia da Covid-19, um papel de relevante destaque. As medidas então implementadas foram: encerramento de escolas, proibição de feiras e romarias, lavagem frequente das mãos, cobertura da boca e nariz ao tossir e respirar, espaços públicos transformados e adequados para enfermarias, enfim..., medidas semelhantes às actuais: confinamento, etiqueta respiratória e adequação das estruturas do serviço nacional de Saúde e não só, para uma melhor resposta à pandemia – claramente “um déjà vu déjà vécu”.
- Ano de 1957 – Gripe Asiática. Considerada uma das maiores pandemias de Gripe no mundo. Foco primário identificado no sul da China. Estendeu-se para Austrália, Índia, África, Europa e Estados Unidos da América em cerca de dez meses. Portugal terá sido atingido em 7 de Agosto com passageiros provenientes de África, no navio Moçambique que continha um grande número de passageiros infectados. Esta pandemia causou a morte de cerca de um milhão de pessoas em todo o mundo.
- Ano de 1968 – Gripe de Hong-Kong teve grande impacto na Guerra do Vietname.

O vírus terá sido levado de lá para a América por soldados americanos e daí muito rapidamente, se espalhou por todo o mundo tendo resultado em cerca de 1 milhão de mortes, metade das quais na província de Hong-Kong.

- Ano de 1981 – VIH/SIDA – Etiologia atribuída à um vírus cujo reservatório primário teriam sido chimpanzés africanos. Todavia, a grande incidência nos anos 80 terá sido nos Estados Unidos da América e rapidamente atingiu dimensão mundial. Este vírus foi responsável pela morte de cerca de 35 milhões de pessoas. Esta pandemia ainda se encontra activa apesar dos avanços da Medicina em termos terapêuticos permitir o seu controlo enquanto se espera por uma vacina.
- Ano de 2009 – Gripe por vírus H1N1 – atingiu vários países e foi responsável por cerca de 203 mil mortes”

Desde a antiguidade à actualidade, claramente muita coisa mudou nomeadamente: a grande mobilidade colectiva de milhões de pessoas diariamente, facilitada pelos transportes actuais que catalisam e potenciam a velocidade de propagação das infecções; a existência de melhores conhecimentos em Saúde Pública, os grandes avanços tecnológicos que permitem a produção de equipamentos de biossegurança individuais e de várias vacinas em tempo record; a tecnologia de informação e comunicação social que hoje permite uma veloz partilha de informação e conhecimento possibilitando o acompanhamento em tempo real e global da evolução de uma pandemia, assim como as novas organizações geopolíticas dos países que permitem agir em bloco de forma concertada, potenciando a eficiência e a eficácia dos recursos financeiros, científicos, tecnológicos e humanos na área das Ciências da Saúde e ciências afins, que permitem criar uma capacidade de resposta impossível no passado. Ainda assim, a especificidade de cada vírus e de cada circunstância, a maior densidade populacional mundial; o envelhecimento das populações com o aumento da esperança de vida que se tem vindo a assistir, dando lugar à existência de grupos específicos de pessoas naturalmente mais vulneráveis, constituem novos e grandes desafios. Tudo isso faz-nos lembrar que os vírus fazem parte do nosso ecossistema; que inevitavelmente de forma cíclica irão causar infecções potencialmente pandémicas em humanos; que apesar de todos os possíveis recursos disponíveis, as pandemias são sempre eventos trágicos com grande impacto negativo, na saúde social, geopolítica e económico-financeira; desnuda e torna mais evidentes as desigualdades e desequilíbrios deste mundo globalizado em que vivemos.

Todavia, existem outras pandemias virais que insidiosamente se instalaram entre os humanos, adquirindo uma condição quase perpétua, mas que devido ao facto de não resultarem em morbimortalidade aguda com impacto, expressividade e visibilidade semelhantes às pandemias antes referidas, foram e ainda hoje são negligenciadas por muitos países, tendo-se criado assim espaço para que se transformassem em problema de Saúde pública de nível mundial: as hepatites víricas. As hepatites víricas são causadas por diferentes vírus que têm em comum o hepato-tropismo, mas, com diferenças a nível da sua epidemiologia e história natural e constituem importante problema de saúde pública com dimensão universal variável.

Existem cinco tipos diferentes de Hepatite vírica classificadas por ordem alfabética como A, B, C, D e E. De momento, vamos apenas separá-las em dois grupos de acordo com as semelhanças em algumas características que mais as define e posteriormente, ao longo do trabalho, aborda-las-emos em diferentes dimensões de acordo com os objectivos definidos para este estudo:

- 1- No primeiro grupo figurarão as Hepatites A e E. Ambas são de transmissão fecal-oral, evoluem com quadros agudos auto-limitados e a infecção confere imunidade duradoura relativa à doença. Nos países de baixa renda onde são endémicas, a infecção ocorre sobretudo na infância e tem um carácter de alguma benignidade, excepto em grávidas ou em adultos em geral, população em que a infecção pode assumir gravidade preocupante, podendo mesmo ser fatal. Estes dois tipos de hepatite serão pontualmente citados mas não constituirão o foco principal deste trabalho.
- 2- No segundo grupo figurarão as Hepatites B, C e D. Estas têm em comum o facto de não se transmitirem por via fecal-oral mas por via parentérica através de transfusão de sangue e derivados bem como por meio de outros fluídos biológicos humanos e, têm potencial para evolução para a cronicidade.

Até 2018 acreditava-se que o VHD era o único representante do género Deltavírus e que tenha evoluído em humanos – único hospedeiro conhecido. Entretanto, estudos ulteriores permitiram identificar sequências genómicas semelhantes ao VHD em pássaros, cobras, peixes, anfíbios e invertebrados, o que sugeriu uma história bem mais antiga na sua evolução do que antes se pensava. Todavia, observou-se que estes vírus

satélites encontrados em espécies animais não estavam associados ao VHB ou a outros Hepadnavírus, ou seja: alguns vírus satélites podem usar outros tipos de vírus auxiliares para o seu processo de replicação (Szirovicza L, 2020). O vírus da Hepatite D é um vírus satélite do VHB que é essencialmente hepatotrófico e por isso da co-infecção ou superinfecção em ambiente de infecção activa pelo vírus da Hepatite B resulta necessariamente em doença hepática. A co-infecção evolui geralmente para uma forma de hepatite aguda auto-limitada, mas nos casos de superinfecção, o curso é habitualmente mais agressivo evoluindo para cirrose num período de 5 a 10 anos em cerca de 70% dos casos – uma taxa três vezes superior à dos casos de monoinfecção VHB. Estima-se que existam cerca de 20 milhões de infectados com o VHD em todo o mundo (Negro F., 2014). Indícios que levaram à descoberta do VHD surgiram por pura serendipidade, quando em 1970, investigadores pesquisavam sobre marcadores de doença hepática crónica autoimune. Nessa altura, os achados foram recebidos com cepticismo pela classe científica, chegando mesmo a ser rejeitados (Rizzetto. M., 1976); (Rizzetto M., 1977). Foram necessários cerca de mais 10 anos de investigação aturada para que finalmente, em 1980, o VHD fosse apresentado à comunidade científica como mais um agente viral hepatotrófico e causador de Hepatite com potencial para evolução para cronicidade. O VHD está constituído por apenas cerca de 1700 nucleotidos. O seu genoma integra um segmento com menos de 100 nucleótidos com propriedades de riboenzima que actua como catalizador clivando a sua própria molécula de RNA - etapa essencial para o seu ciclo de vida. Apesar de ter capacidade replicativa, o VHD não sintetiza partículas infecciosas e a infecção pelo VHD nos humanos, não ocorre sem o auxílio do VHB (Rizzetto M., 2020); (Rizzetto M., 2016); (Rizzetto M, 1980).

Com o advento da vacina contra o VHB, a Hepatite Delta passou a ser naturalmente negligenciada pois, qualquer medida que vise reduzir a incidência e a prevalência do VHB bem como as suas complicações, terá impacto directamente proporcional sobre o VHD. Pelo acima exposto, a infecção pelo vírus Delta não será alvo de abordagem individualizada neste trabalho.

Globalmente, a infecção pelo VHB e pelo VHC constituem uma pandemia que afecta cerca de 325 milhões de pessoas em todo o mundo, tendo atingido uma dimensão dez vezes superior à da pandemia do VIH/SIDA. Em conjunto as Hepatites B e C, são responsáveis por cerca de 95% das doenças e mortes prematuras associadas às Hepatites

víricas. A longo prazo, as complicações mais temíveis são a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular, constituindo enorme carga de doença. De uma revisão sistemática de 43 estudos populacionais seleccionados das seis regiões geográficas da OMS, 2-7 em média 4 estudos/região no final dos anos 90, Perz et al. encontraram 58% das cirroses e 78% dos casos de CHC causados pelos vírus da Hepatite B e C. Quando fizeram a projecção para o ano de 2002 previram cerca 929.000 mortes como consequência das complicações tardias das infecções por esses dois vírus, sendo 446.000 devidas à cirrose descompensada e 483.000 associadas ao CHC (Perz JF, 2006). De acordo com estimativas da OMS, em África a hepatite viral crónica afecta cerca de 70 milhões de indivíduos (60 milhões com hepatite B e 10 milhões com hepatite C). A infecção pelo VHB pode ser prevenida e tratada obtendo-se o controlo da doença enquanto para a hepatite C apesar de não existir vacina, actualmente já existe a cura farmacológica. Apesar de existirem instrumentos para a prevenção, diagnóstico e tratamento que se revelam de elevada eficácia, mais de 90% das pessoas infectadas pelo VHB e pelo VHC em África, não têm ao seu dispor os cuidados de saúde necessários. Como consequência linear ocorrem anualmente cerca de 200.000 mortes/ano em África, atingindo frequentemente a população jovem em idade produtiva e reprodutiva. O acesso ao tratamento para a hepatite B ainda é muito limitado entre os países de baixa renda enquanto nos países desenvolvidos devido às elevadas taxas de vacinação, a infecção pelo VHB constitui preocupação cada vez menor. O acesso ao tratamento da hepatite C melhorou claramente sobretudo nos países desenvolvidos, mas, nos países de baixa renda, o acesso continua muito aquém do necessário, à semelhança da realidade da Hepatite B. De acordo com as estimativas da OMS, menos de 1 para cada 10 pessoas em África, tem acesso aos testes e ao tratamento para as hepatites víricas (OMS., 2017) (OMS, 2016).

Em 2017, dos cerca de 71 milhões de pessoas infectadas com o VHC em todo o mundo, apenas cerca de 19%, isto é: 13,1 milhões sabiam que estavam infectadas. Destes apenas 5 milhões tiveram acesso ao tratamento até ao final de 2017. Em 2016, dos 257 milhões de pessoas infectadas com o VHB, apenas 10,5%, isto é: 27 milhões, tinham conhecimento do seu estado serológico. Destes 27 milhões diagnosticados, apenas 16,7% (4,5 milhões) teve acesso ao tratamento. Isto significa que 230 milhões desconheciam que estavam infectados e 252,5 milhões não tiveram acesso aos cuidados de saúde para

tratamento e vigilância. Esta falta de intervenção permite a livre e integral evolução natural da doença resultando no número elevado de mortes. Por essa razão, morrer em consequência de hepatite viral em África, está a tornar-se numa ameaça maior que morrer de HIV/SIDA, Tuberculose ou mesmo Malária (Figura 1).

A OMS acredita que com um forte compromisso político de todos os países, será possível erradicar as Hepatites até 2030, enquanto problema de saúde pública (OMS., 2017) (OMS, 2016); (Revill P, 2016).

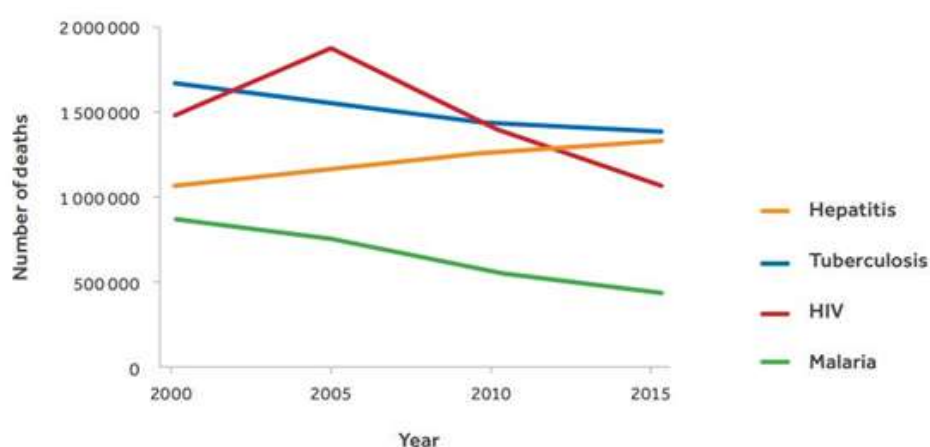


Figura 1 - Mortalidade global anual por Hepatite, VIH, Tuberculose e Malária, 2000-2015. Fonte: adaptado de (OMS, 2017). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

1.2. História da Hepatite viral

Falar do envolvimento hepático como consequência de infecções víricas, não é abordar um assunto recente nem desconhecido. Trata-se sim, do reavivar e visitar à luz dos conhecimentos actuais, com um olhar atento, a problemática que constitui esta velha doença, nomeadamente aspectos como: a sua Epidemiologia, mecanismos de infecção e de replicação vírica, formas de persistência no hospedeiro, sua capacidade de resistência aos fármacos e mesmo até de escape às vacinas. Estes são de entre outros, assuntos interessantes que continuam a merecer a atenção constante da comunidade científica mundial. Novos conhecimentos levantam sempre novos questionamentos cujas respostas vão surgindo fruto da contínua investigação ao longo dos tempos e da afeição da Ciência Médica em pesquisas em saúde em geral e nesta área em particular. Falar sobre o envolvimento hepático vírico é trazer mais luz, é acompanhar e tentar anteceder a sofisticação e complexidade que os vírus em geral e os hepatotrópicos em particular vão apresentando ao longo da sua evolução e interacção com os humanos, em diferentes latitudes geográficas do planeta.

Com vários autores, viajaremos pelo mundo das hepatites víricas. Faremos paragens nos momentos mais marcantes e surpreendentes. Veremos que os vírus que estão na sua génese são quase tão antigos quanto a humanidade (Fonseca JCF., 2010). O início da história das hepatites víricas remete-nos à antiguidade, há vários milénios. Existem relatos de registos muito antigos citando comprometimento hepático com apresentação aguda de icterícia (Reuben A., 2003). São exemplos os registos de casos de doença icterícia em populações na China, há mais de cinco mil anos; os relatos dos Hebreus em papiro (1552 a.C.) bem como registos dos Talmudes da Babilónia (séc. V a.C.). Hipócrates 300-400 anos a.C., postulava que a icterícia provavelmente fosse de origem infecciosa e que o acúmulo de líquido intra-abdominal secundário à infecção se devesse à lesão crónica do fígado. No ano 752 o Papa Zacharias em carta enviada à São Bonifácio, Arcebispo de Mainz na Alemanha, informava sobre um surto de icterícia infecciosa na população, tendo sido recomendada quarentena como medida para quebrar a cadeia de transmissão. Contudo, foi apenas no século XVIII que pela primeira vez foi introduzido de forma científica o termo “hepatite” por Bianchi JB, no seu notável trabalho intitulado *“História hepática sem Thoria et praxis omnius morborum hapatitis et bilis”*, publicado em

1725. (Reuben A., 2003) O comportamento potencialmente epidémico das Hepatites víricas já havia sido constatado no passado, em cenários de guerra (1861-1865). De igual modo, uma epidemia de doença ictérica fora reportada durante a guerra russo-japonesa (1904-1905) assim como durante a primeira e segunda guerras mundiais. Mais de 50.000 soldados vacinados contra a febre-amarela naquela altura, desenvolveram Hepatite tendo sido fatal em alguns casos (Martini NA., 2003). A hipótese, comprovação e documentação científica sobre a existência de uma forma de hepatite cujo modo de transmissão pudesse ser parentérico, só foram consideradas credíveis em 1895 quando um grupo de trabalhadores do porto de Bremen, na Alemanha, desenvolveu um quadro ictérico com astenia, anorexia, desconforto gastrointestinal e prurido cutâneo, cerca de 1 a 8 meses após terem sido vacinados parenteralmente contra a varíola com vacina produzida a partir de linfa humana. A associação com a vacina parentérica ficou estabelecida devido ao facto de não terem constatado nenhum caso semelhante nos trabalhadores admitidos posteriormente nem entre os trabalhadores vacinados fora do porto. Com o advento da Insulina em 1922, constatou-se um número expressivo de casos de Hepatite semelhantes aos anteriormente descritos, nos doentes atendidos nas clínicas para diabéticos, na Suécia. Verificaram que os marcadores do vírus Delta só eram encontrados em indivíduos infectados pelo VHB, portanto AgHBs+ com ou sem doença activa (Rizzetto M., 1977). Após 6 anos de investigação aturada, (1982 a 1988), finalmente em 1989, Choo e colaboradores identificaram o genoma do vírus responsável por cerca de 90% dos casos de hepatite pós-transfusional e designaram-no como vírus da hepatite não A - não B (Choo QL., 1989). No ano seguinte, 1990, este vírus passou a chamar-se, vírus da Hepatite C. De 1994 a 2001, muitos outros vírus foram identificados e associados ao desenvolvimento de doença hepática como: vírus da hepatite G – VHGE, vírus da hepatite GB-C, vírus Sanban, Yonban, vírus TLMV e o vírus SEM (Tanaka Y, 2001); (Yeh CT, 2007). Destes vírus mais recentemente descobertos, o VHGE foi o mais profundamente estudado e os resultados mostraram que o mesmo não se replica no fígado e nem tem qualquer tropismo hepático e, portanto, foi excluído como possível agente etiológico de hepatite aguda ou crónica. Também não se chegou a evidência que os outros vírus fossem responsáveis por hepatites não-A, não-E. Um último vírus DNA foi identificado em biopsias de carcinomas hepatocelulares, de doentes com cirrose hepática criptogénica, na China. O vírus foi designado como NV-F e esteve presente em cerca de

15,4% dos doentes com cirrose até então designada como criptogénica (Yeh CT, 2006). Outros estudos foram feitos e permitiram caracterizar estes vírus. Assim, o vírus Torque Teno (TTV) foi classificado como pertencente à família Circoviridae, género Anellovírus. Foi identificado pela primeira vez em indivíduos com Hepatite não A - não E. Está constituído por uma molécula de DNA de cadeia simples com cerca de 3,8kb. A sua diversidade abrange cinco tipos de vírus incluindo o SANBAN e o SEN. Têm grande variabilidade genética e estão omnipresentes em cerca de 90% dos humanos adultos. Todavia, até ao momento não lhes foi atribuída nenhuma patogenicidade humana (Hino S, 2006) Como vimos ao longo desta viagem até aqui, existe uma infinidade de vírus por descobrir e alguns já descobertos. O seu integral conhecimento continuará a constituir desafios ao nosso discernimento científico.

1.3. Epidemiologia da Hepatite viral B

Várias décadas volvidas e já no século XXI, a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) ainda constitui um importante problema de saúde pública de ordem mundial, com particular relevância para os países subdesenvolvidos e em especial, a África subsaariana (Schweitzer A, 2015). Em 2020, a Região Africana comportava 26% da população mundial com hepatite B e C e com consequentes 125.000 mortes associadas. Cerca de 70% das infecções por Hepatite B a nível mundial, ocorrem em África. A Região Africana responde por 70% dos casos globais de hepatite B em crianças menores de 5 anos, com cerca de 4,5 milhões de crianças africanas infectadas (OMS, 2022).

Aproximadamente $\frac{3}{4}$ da população mundial vive em áreas de elevada-moderada prevalência de infecção pelo VHB, o que significa que apenas $\frac{1}{4}$ da população mundial vive em áreas de baixa prevalência. Estima-se também que cerca de 45% (quase $\frac{2}{4}$) da população mundial e perto de metade dos portadores do VHB vivam em áreas de alta prevalência. A heterogeneidade na prevalência do VHB parece dever-se às diferentes taxas de incidência do VHB, a idade da primo-infecção em cada população, bem como à qualidade dos cuidados de saúde loco-regionais ((Alter M J., 2003) (Lavanchy D, 2004); (Lee WM., 1997); (OMS, 2013) (OMS, 2017).

Do ponto de vista de saúde pública, o conhecimento da heterogeneidade da distribuição geográfica mundial do VHB é importante, pois permite equacionar e abordar com medidas ajustadas às necessidades reais e à magnitude do problema em cada região. Actualmente, a dimensão da infecção pelo VHB nas diferentes localizações geográficas, permitiu caracterizá-la em zonas de três dimensões, de acordo com a prevalência do AgHBs. Assim, como pode ser observado (Figura 2).

), são designadas por zonas de alta endemicidade as regiões geográficas em que a prevalência do AgHBs é $\geq 8\%$, zonas de prevalência intermédia, quando esta se situa entre os 2-7% e zonas de baixa prevalência, quando a positividade do AgHBs se situa abaixo dos 2%. Todavia, com a dinâmica evolutiva epidemiológica, a zona de endemicidade intermédia subdividiu-se em intermédia alta (AgHBs 5-7,9%) e intermédia baixa (AgHBs 2-4,9%) ((Ott JJ, 2012) (Schweitzer A, 2015).

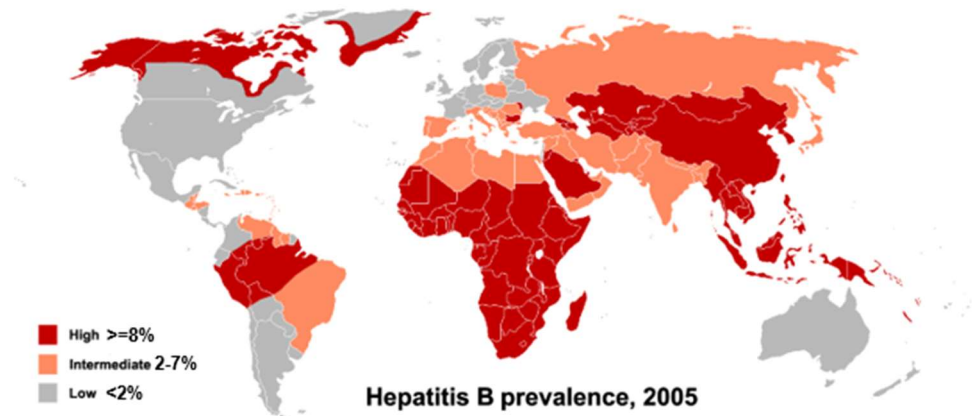


Figura 2 -- Distribuição geográfica da prevalência do VHB

Fonte: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2007. <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>

África é geralmente classificada como uma região de elevada endemicidade em relação à infecção pelo vírus da Hepatite B ($\text{AgHBs}^+ \geq 8\%$), embora essa endemicidade seja heterogênea e varie significativamente de uma região para outra (**Figura 3**).

Podemos encontrar elevada endemicidade em países subsaarianos como a Nigéria, Namíbia, África do Sul, Gabão e Camarões. Todavia, Quênia, Zâmbia, Costa do Marfim, Libéria, Serra Leoa e Senegal têm habitualmente prevalência intermédia ($\text{AgHBs}^+ 2 - 7\%$) (Ott JJ, 2012) (Schweitzer A, 2015).

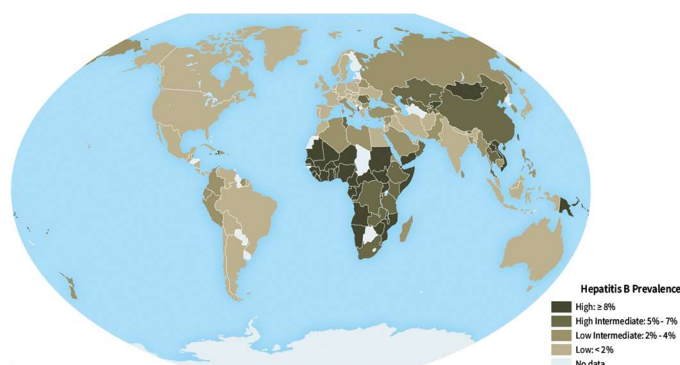


Figura 3. Prevalência global do VHB em 2019

Fonte: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020.
Disponível em: <https://cdafound.org/polaris-countries-distribution/>

De 1990 a 2005, a prevalência da infecção VHB crónica diminuiu na maioria das regiões. Esta diminuição foi particularmente evidente na África Subsaariana Central, na América Latina Tropical e Central, no Sudeste Asiático e na Europa Central. Porém, apesar desta diminuição na prevalência, o número absoluto de pessoas AgHBs positivas aumentou passando de 223 milhões em 1990 para 240 milhões em 2005. A prevalência específica por idade variou por região geográfica com os níveis de endemicidade mais altos na África Subsaariana e prevalência abaixo de 2% em regiões como América Latina Tropical e Central, América do Norte e Europa Ocidental. As regiões asiáticas mostraram padrões de prevalência distintos com prevalência intermediária mais baixa no Sul da Ásia, mas, prevalência de AgHBs de até 8,6% no Leste Asiático (Ott JJ, 2012).

Estimativa da prevalência mundial da infecção VHB crónica relativa ao período entre 1 de Janeiro de 1965 e 23 de Outubro de 2013, resultante de uma revisão sistemática e análise agrupada de dados sobre a prevalência de infecção VHB crónica publicados no referido período nas bases de dados Medline, Embase, CAB Abstracts (Global health), Popline, Web of Science e informação obtida a partir de bases de dados personalizadas de alguns países; após uma triagem de 17029 artigos relacionados com o AgHBs, foram seleccionados 1800 estudos integrando 161 países. Foi calculada a estimativa de prevalência de AgHBs para um IC de 95% ponderado para o tamanho do estudo. A estimativa de prevalência foi extrapolada para tamanhos populacionais em 2010 para obter o número de indivíduos com infecção VHB crónica. Os resultados encontrados

mostraram sero prevalência de AgHBs variável com maior endemicidade previsível em países da região africana (total 8,83%), Região do Pacífico Ocidental total 5,26%. Nas regiões da OMS, a prevalência variou de 0,20% (0,19 - 0,21; México) a 13,55% no Haiti nas Américas, 0,48% nas Seychelles, 22,38% no Sudão do Sul na região africana. Mais uma vez, a heterogeneidade da prevalência destacou a necessidade de estudos locais fidedignos com recurso à metodologia padronizada indispensáveis para implementação de medidas ajustadas às diferentes realidades ((Schweitzer A, 2015). Dados do Global Burden Disease Study que pretendeu estimar a morbimortalidade associada à hepatite aguda, cirrose e CHC, no período compreendido entre 1990 e 2013, também mostrou que a hepatite viral enquanto causa importante de morte passou da 12ª posição em 1990 para a 7ª posição em 2013 (Stanaway JD, 2016).

Um grupo de Colaboradores do Observatório Polaris¹, realizou um estudo utilizando o método de Delphi ((Munaretto LF, 2013) com de entre outros objectivos o de estimar a prevalência nacional e regional do AgHBs, referente ao ano de 2016. De 120 países, foram seleccionados após aprovações dos especialistas, 78. Foram estimadas cerca de 291.992.000 infecções, mas apenas 29 milhões (10%) foram diagnosticadas. Cerca de 1,8 (1,6 – 2) milhões de infecções ocorreram em crianças de 5 anos de idade. Apenas 1% das mães altamente virémicas foram tratadas com vista a profilaxia da transmissão vertical (Polaris Observatory, 2018). A prevalência total do AgHBs na população geral de um país, traduz todo um histórico dessa infecção enquanto a prevalência de AgHBs na população de crianças de 5 anos de idade, reflecte o nível de acesso a estratégias preventivas globais, especialmente à vacinação infantil. A informação resultante da análise concomitante destes dois parâmetros revela a importância da existência de esquemas de profilaxia robustos. Na 69ª Assembleia Mundial da Saúde em 2016, houve um renovar do senso de urgência no combate a hepatite viral e foi aprovada uma estratégia global para o Sector da Saúde, com objectivo da sua eliminação enquanto problema de saúde pública, até 2030, estabelecendo metas de diagnóstico, tratamento e profilaxia para a redução da prevalência em crianças até aos 5 anos de idade bem como,

¹ O Observatório Polaris é uma iniciativa da Fundação CDA, sem fins lucrativos que disponibiliza dados epidemiológicos, ferramentas, modelos, treinos e análises de decisão para apoiar a eliminação da Hepatite B e C globalmente, até 2030. O Observatório oferece estimativas mais actualizadas sobre as Hepatites C e B, carga de doença e impacto económico e, propõe estratégias para a eliminação de cada vírus, assim como opções de financiamento. Um Conselho Consultivo Independente com representantes de organizações globais de saúde, universidades, sociedades civis e doadores, supervisiona as suas actividades.

reduzir as mortes por doença hepática secundária à infecção viral (John Martin Foundation, 2018); (OMS, 2016).

Esta distribuição não é rígida pois, a adopção de medidas adequadas como: educação sanitária das populações que conduz à mudanças de atitude evitando comportamentos de risco já sobejamente identificados, implementação da imunização activa e eficiente das populações em maior risco, maior rigor no rastreio dos grupos dadores de sangue, dentre outras medidas, qualquer destas regiões pode passar de zona de alta endemicidade para intermédia e posteriormente para baixa endemicidade, ao fim de algum tempo de trabalho contínuo e exaustivo.

Há várias décadas que sabemos que a infecção pelo VHB pode manifestar-se no hospedeiro de diversas formas: subclínica, como infecção aguda fatal ou autolimitada, bem como evoluir para a cronicidade e complicar-se com cirrose ou carcinoma hepatocelular (CHC) (Chen. DS, 1993). De acordo com a OMS, em África, a infecção pelo VHB apresenta níveis de elevada endemicidade. Apesar de se dispor de uma vacina altamente eficaz há várias décadas, neste continente, a imunização contra a infecção pelo VHB é praticada de forma insuficiente. Constituído por uma população de cerca de 470 milhões de habitantes, destes, cerca de $\frac{3}{4}$ já terão tido contacto com o VHB em algum momento das suas vidas, sendo mais de 10% portadores crónicos do vírus (Kew MC., 1997) (OMS, 2016). Das 6,300.000 crianças menores de 5 anos AgHBs+, 70% residem em África. Devido à insuficiente cobertura vacinal na infância, a transmissão pelo VHB ocorre sobretudo na primeira infância, transversalmente, facilitada pelo contacto intrafamiliar muito próximo, potenciado pelos extensos agregados familiares. Nesse contexto, a probabilidade de a infecção evoluir para a cronicidade é de cerca de 90% dos indivíduos infectados (OMS, 2016) (OMS., 2017). A transmissão vertical (de mãe para filho), que ocorre sobretudo com mães infectadas AgHBe positivas e com virémia elevada, é também referida como uma importante via de infecção muito prevalente nos países africanos de elevada endemicidade. O contágio pode ocorrer por contacto com sangue materno no fim da gravidez (micro-transfusão transplacentária - pouco comum), essencialmente durante o parto ou ainda no período pós-parto, devido ao contacto muito estreito entre a mãe e o bebé. Cerca de 90-95% destas crianças precocemente infectadas, evolui para a cronicidade (OMS, 2016) (OMS., 2017). Em alguns recém-nascidos infectados verticalmente, podemos observar diferentes padrões de antigenemia: AgHBs

(+) /AgHBe (+), AgHBs (+) /AgHBe (-), AgHBs (-) /AgHBe (+), contudo, se a virémia for indetectável, esta antigenemia tende a ser transitória. Esta condição de falsa negatividade do AgHBs pode manter-se por vários meses de vida, embora a criança esteja infectada (Qi J., 2022). A heterogeneidade da prevalência da infecção VHB crónica em diferentes partes do mundo está amplamente relacionada às diferenças na idade da primo-infecção (Lavanchy D, 2004); (OMS, 2016) (OMS., 2017).

O rastreio da infecção pelo VHB em mulheres grávidas em consultas de cuidados pré-natais, é uma prática regular em muitos países da Europa e América, mas, em muitos países africanos, a cobertura deste tipo de cuidados primários de saúde ainda é insuficiente. Esta situação é preocupante tendo em conta que uma mulher grávida infectada constitui potencial fonte de transmissão da infecção. Estudos realizados em mulheres grávidas africanas cronicamente infectadas pelo VHB, mostraram que a positividade para o AgHBe variou até 38% e, portanto, estas mulheres tinham maior risco de transmissão da infecção aos recém-nascidos (Andersson MI, 2013); (Chasela CS, 2014). Assim, o perfil serológico das mulheres grávidas deve merecer particular atenção pois, há já muito tempo se sabe que grávidas positivas para o AgHBs e para o AgHBe, têm uma possibilidade de transmitir a infecção aos recém-nascidos, que varia de 70-90%. Contudo, esta percentagem de transmissão da infecção cai para cerca de 15-20%, quando se trata de grávidas AgHBs positivas, mas AgHBe negativas e antiHBc positivas com baixa replicação viral (EASL., 2017); (OMS., 2017); (OMS, 2016).

Dados de 2015 e estudos mais recentes indicam uma prevalência mundial da infecção pelo VHC maior nas regiões da OMS do Mediterrâneo Oriental e da Europa com 2,3% e 1,3% respectivamente. Nas outras regiões da OMS a prevalência varia entre 0,5 a 1%. A crónica fraca disponibilidade de testes de diagnóstico tem sido obstáculo para o conhecimento da real dimensão epidemiológica da Hepatite C em alguns países africanos (OMS., 2017); (OMS, 2016) (Polaris Observatory, 2017) Ainda não existe uma vacina para a Hepatite C, todavia, os fármacos actuais garantem uma cura em mais de 95% dos casos. Globalmente, até finais de 2017, dos 71 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo VHC, apenas 19% sabiam do seu diagnóstico e somente 7% tiveram acesso ao tratamento (OMS, 2021).

A análise comparativa dos mapas da (Figura 4) espelha a dimensão epidemiológica mundial de ambas hepatites, realçando a enorme assimetria entre elas. Quando olhamos para a África em particular, esta desproporção adquire maior relevância, com a Hepatite C apesar de também constituir um problema de saúde pública, corresponder a 10 milhões de infectados, enquanto à infecção pelo VHB serem atribuídos 60 milhões de casos. A clara diferença proporcional entre ambas é bastante explicativa da razão da Hepatite por VHC não constituir, objectivo deste trabalho, dando-se plena relevância a infecção pelo VHB.

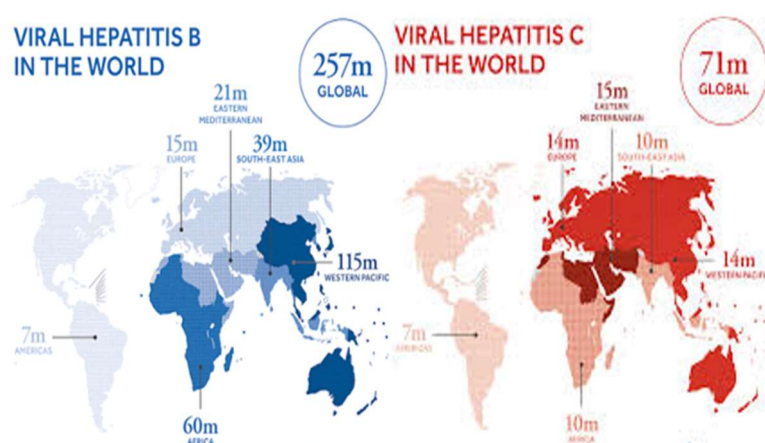


Figura 4 - Dimensão geográfica mundial da infecção pelos vírus da VHB e VHC.

Observa-se que a prevalência mundial da infecção pelo VHB é 3,6 vezes superior à do VHC, representando uma diferença de 186 milhões de casos. Fonte: OMS - 2016. Disponível em: WHO_Global-Hepatitis-Infographic-1.gif (1200×1200) (bp.blogspot.com).

Assim, dada a relevância do impacto negativo do VHB em termos de saúde pública mundial e em particular nos países de baixa renda: elevada endemicidade, preocupante morbimortalidade, atingimento de populações desde ao nascer até a idade adulta, a elevada carga de doença numa dimensão claramente superior à dos outros vírus hepatotrópicos, em 2015, a OMS incluiu como uma das metas para o desenvolvimento sustentável o combate as hepatites virais até 2030. Em 2016 a Assembleia Mundial da Saúde definiu como o grande objectivo a eliminação das hepatites virais B e C até 2030. Todavia, com os excelentes resultados de cura resultantes de terapêuticas altamente

eficazes contra a hepatite C introduzidos em 2013, o foco da preocupação virou-se então quase exclusivamente para a hepatite B como prioridade em termos de saúde pública, uma vez que até ao momento, não existe cura para a mesma (Polaris Observatory, 2018); (OMS, 2016); (UN, 2015).

Para alcançar esses objectivos a OMS definiu as seguintes metas:

- Cobertura global de 90% da vacinação infantil para as três doses da vacina contra o VHB até 2020.
- Cobertura de 50% vacinação contra o VHB ao nascer (dose oportuna), até 2020.
- Aumentar para 90% a cobertura da vacinação contra o VHB ao nascer (dose oportuna), até 2030.
- Atingir prevalência do VHB de 1% em crianças até aos 5 anos de idade, até 2020.
- Atingir prevalências do VHB de 0 – 1% em crianças de 5 anos de idade em 2030.
- Diagnosticar 90% dos indivíduos infectados com o VHB até 2030.
- Garantir acesso ao tratamento para 80% dos indivíduos elegíveis para tratamento até 2030.

Há décadas que temos ferramentas para eliminar a hepatite B em crianças através de altas taxas de cobertura vacinal na infância, que coartam a infecção e as complicações subsequentes impedindo que se constituam em reservatórios do VHB e geradoras de novas infecções. Contudo, estima-se que em 2016, 1,8 milhão de crianças até os 5 anos de idade terão sido infectadas e que igual número de infecções ocorra anualmente (Polaris Observatory, 2018); (OMS, 2016). No sentido de adequar as metas globais da OMS às especificidades de cada região geográfica, o Comité Regional da OMS para a África, definiu as seguintes metas referentes ao período 2016 - 2020 (OMS, 2016).

- Todos os 47 países membros criarem planos de acção nacionais para a prevenção, cuidado e tratamento da Hepatite vírica.
- Vacinação contra a Hepatite B com cobertura de 90% em crianças de toda a região.
- Vacinação com cobertura de 90% em profissionais de saúde, em toda a região.
- Introdução da vacina contra a Hepatite B ao nascer em pelo menos 25 países.
- Todos os países da região testassem regularmente 100% das dádivas de sangue, para exclusão de infecções transmissíveis por transfusão.

- Que pelo menos 50% das injeções administradas fora e dentro das unidades hospitalares, fossem feitas de forma segura.
- Pelo menos 200 agulhas e seringas estéreis por ano, fossem distribuídas à cada usuário de drogas injectáveis.
- Diagnosticar 20% das pessoas com Hepatite.
- Um milhão de pessoas em tratamento para a Hepatite B.
- Trezentas mil pessoas em tratamento para a Hepatite C.

O impacto esperado com o atingimento destas metas seria:

- 1- Redução em 30% da incidência de casos de Hepatite B e Hepatite C.
- 2- Redução em 10% das mortes relacionadas com as Hepatites B e C.

Facilmente percebemos que a realidade em 2020, claramente não foi esta e que as metas definidas pela OMS se transformaram quase, em mera utopia.

Dados referentes ao ano de 2019, sobre a infecção VHB, mostram uma prevalência mundial de 296 milhões de indivíduos cronicamente infectados, com um maior peso sobre as regiões do Pacífico Ocidental, Sudoeste Asiático e região Africana, apresentando esta proporcionalmente, a maior prevalência de infecção VHB crónica, de todas as regiões (Figura 5). No mesmo e com uma incidência de 1.500.000 novos casos, 66,6% dos quais, na região africana (Figura 6).

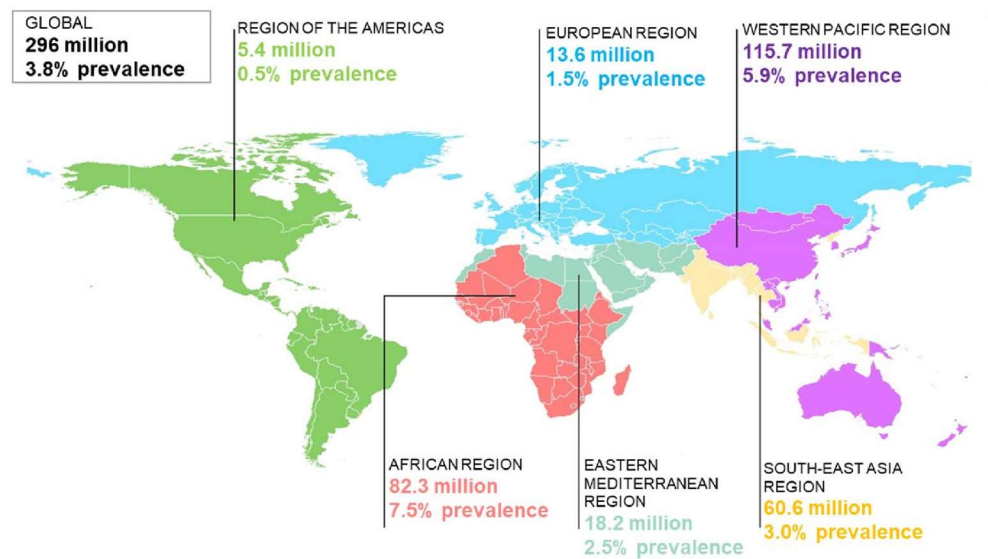


Figura 5. Prevalência mundial da Hepatite B crônica/Região OMS, 2019

Fonte: Adaptado de Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, (WHO., 2021).

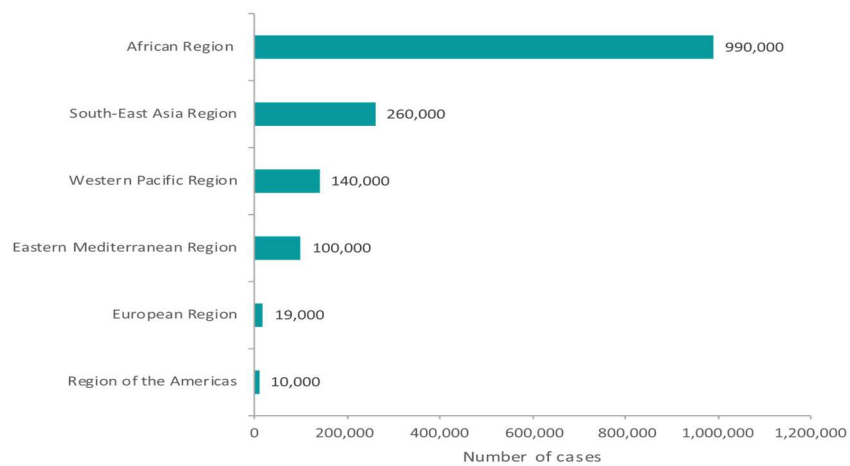


Figura 6. Incidência global da infecção VHB/Região OMS, 2019

Fonte: Adaptado de Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, (WHO., 2021).

Não é possível ignorar a dimensão do problema sobretudo a nível das regiões em desenvolvimento. Sabemos que no resto do mundo a situação tem vindo a ser melhorada e controlada devido às melhores condições socioeconómicas destas populações, recursos humanos em saúde quantitativa e qualitativamente melhores, maior investimento financeiro e tecnológico em saúde e, sobretudo, pelas robustas políticas de saúde em geral e em particular de saúde pública, que os respectivos governos dispõem. Dados da OMS mostram bem que apesar do muito já feito por vários países na luta contra a infecção pelo VHB, muito há ainda para ser feito. Em termos gerais, podemos dizer olhando para a distribuição da infecção pelo VHB em África, dados do final dos anos 90, mostram uma prevalência quase sempre superior a 8% (alta endemicidade) e com taxas de exposição também muito elevadas superiores a 60%, chegando a atingir valores de 90% em alguns países. Passadas quase duas décadas sobre estes dados, como veremos mais a frente, África apresenta situação endémica ainda muito semelhante à do passado, na maior parte dos países, não sendo Angola excepção, Estudos documentados que permitam aferir com a acuidade necessária a dimensão da situação loco-regional, nos países africanos a sul do Sahara, sobretudo, países da África Austral (Angola em particular) ainda são escassos.

Angola é um país subsaariano, situado na costa Ocidental da África, entre os paralelos 4° 22' e 18° 02' a sul e os meridianos 11° 41' e 24° 05' a leste. Tem uma superfície de 1.242.700 km². O último recenseamento populacional colonial data de 1970. Nos anos seguintes verificou-se o êxodo dos portugueses e fluxos migratórios de refugiados de guerra causaram grandes oscilações na densidade populacional. Estimativas governamentais apontavam para uma população de 11.5 milhões de habitantes em 1995, muito próximas das estimativas da Economist Intelligence Unit que apontavam para 11,9 milhões em 1996. Actualmente, após realização de novo censo populacional em 2014, a densidade populacional verificada nessa altura, foi de 24.300 milhões de habitantes e terá atingido uma densidade populacional de 32.866.268 habitantes em 2020 (ONU., 2019). Por pertencer geograficamente à uma área considerada de alta endemicidade para o VHB, presume-se que a sua realidade não seja diferente dos países da mesma região.

Não existem estudos sobre a epidemiologia a infecção pelo VHB em Angola que traduzam de forma representativa do país, a dimensão real desta endemia. Todavia, todos os até ao momento realizados apontam prevalências acima de 8%.

(Valente F, 2010), em Luanda, numa amostra de 508 adultos (doentes, profissionais de saúde e visitantes), a nível do hospital Divina Providência, encontrou uma prevalência global de AgHBs - 15,1%, com claro predomínio masculino ((♂) vs (♀) - 21,4% vs 11,6% $p=0,0046$). (Peliganga LB, 2021) , na província do Bié, num estudo transversal retrospectivo de 2005-2020, N- 57.979 (dadores de sangue) encontrou uma prevalência global de AgHBs – 8,5%. Todavia, o mesmo autor havia encontrado num estudo anterior transversal retrospectivo, de uma amostra constituída por 500 doadores de sangue e 1014 gestantes, uma prevalência de HBsAg em doadores de sangue manteve-se em 11% durante os anos 2005, 2006 e 2007, enquanto que nas gestantes foi de 9% (Baião PL, 2008). Mais recentemente, (Vueba, 2021) em Luanda, numa amostra 878 grávidas, a nível da Maternidade Lucrécia Paim, a maior maternidade de referência em Angola, encontrou uma prevalência de AgHBs - 25,7%, sendo esta prevalência a mais alta de todos os estudos publicados sobre esta problemática em Angola, até ao momento.

Dos trabalhos até ao momento realizados em Angola, nenhum reflete a problemática da infeção VHB, a nível dos cuidados primários, um dos grandes cenários onde os programas de luta contra o VHB, devem ter lugar. O nosso trabalho pretende assim, contribuir para o conhecimento da Epidemiologia da Infeção VHB, neste nível de cuidados de saúde.

1.4. Especificidades do vírus da Hepatite B

1.4.1. Estrutura genómica

O VHB pertence à família dos hepadnavirus (vírus DNA hepatotrópicos) e é classificado como hepadnavirus tipo 1. Os hepadnavirus infectam também espécies não humanas de diferentes animais na natureza (Mason WS, 1980); (Summers J., 1978) e têm várias características semelhantes entre si: morfologia, correspondentes do antigénio e do núcleo capsídeo, possuem a sua própria DNA polimerase, têm genomas com cadeias parcialmente duplas, infectam sobretudo os hepatócitos (embora tenham sido detectadas pequenas quantidades de DNA vírico nos rins, pâncreas e células mononucleares), estão associados à hepatite aguda, crónica e ao CHC (Summers J., 1978) e dependem de uma estratégia inédita de replicação num vírus DNA mas, comum nos retrovírus: não se

replicam directamente a partir do seu modelo de DNA. Os hepadnavirus precisam da transcrição reversa que é efectuada pela enzima DNA polimerase (Gish. RG, 2020); (Seeger C, 2000). O VHB completo tem um diâmetro aproximado de 42nm. O genoma tem 3,2kb. É o menor de entre os vírus DNA e é também um dos vírus com o genoma mais compacto. O genoma do VHB está formado por uma pequena molécula de ADN circular relaxada, o crDNA (relaxed circular DNA), isto é: não fechada, parcialmente dupla e constituída por 3200 pares de bases. Possui na sua estrutura quatro pontos abertos de leitura (ORFs – opening reading frames) que codificam as diferentes proteínas virais. Aqui, identificamos os seguintes genes: gene S que codifica o antígeno de superfície (AgHBs), uma proteína do envelope da superfície viral que incluiu as fracções pré-S1 e pré-S2 com dimensões diferentes, mas, produzidas a partir de um mesmo ORF e designando-se por: large (L), middle (M) e small (S). A proteína S comporta 226 aminoácidos (aa). A proteína M possui mais 55 aa, é uma extensão da proteína S e constitui a região pré-S2. A proteína L é uma extensão da proteína M com mais 108 a 119 aa, dependendo dos genótipos constitui a região pré-S1. Ambas as regiões (pré-S1 e pré-S2), são importantes para o ciclo de vida do VHB. A região da proteína pré-S1 compreendida entre os aa 21 a 47, corresponde ao epítipo ou determinante antigénico, responsável pelo reconhecimento do vírus pelos receptores dos hepatócitos, enquanto as proteínas pré-S2 e S codificam as glicoproteínas de superfície L, M e S. (Chen BF., 2018) (Seeger C, 2000). Os genes C e pré-C codificam o antígeno do core também designado como antígeno central do núcleo capsídeo (AgHBc) e o antígeno e (AgHBe) respectivamente. O gene P codifica a DNA polimerase com capacidade de transcrição reversa essencial à replicação viral, sendo o gene X responsável pela expressão do antígeno X (AgHBx) (EASL., 2017); (Tong S, 2016); (Ganem D., 2004); (Seeger C, 2000).

1.4.2. Ciclo de vida – Replicação viral

Pela corrente sanguínea, o VHB chega aos hepatócitos, células alvo do vírus e susceptíveis de infecção. Como podemos observar a seguir (Figura 7) a entrada do vírus é mediada pela ligação do domínio Pre-S1 da proteína L através de uma ligação irreversível entre os viriões e os receptores específicos na superfície do hepatócito – o

polipeptídeo Na⁺ - Taurocolato (NTCP), por processo de endocitose. Após a captação do vírus pelos hepatócitos, ocorre a descapsidação e os nucleocapsídeos retirados do envelope do VHB transportam o crDNA ligada à proteína P para o núcleo da célula hepática. O crDNA é transformado numa molécula de DNA totalmente circular extremamente estável, através de uma ligação covalente cerrada, o cccDNA (circular covalent closed DNA) envolvido por histomas e tornando-se numa estrutura episomal. O cccDNA constitui o molde central de transcrição de novos componentes virais. Os mecanismos que dão lugar a transformação da molécula de crDNA em cccDNA, são complexos e de acordo com alguns estudos parecem envolver uma série de etapas e ferramentas de reparação do DNA celular.

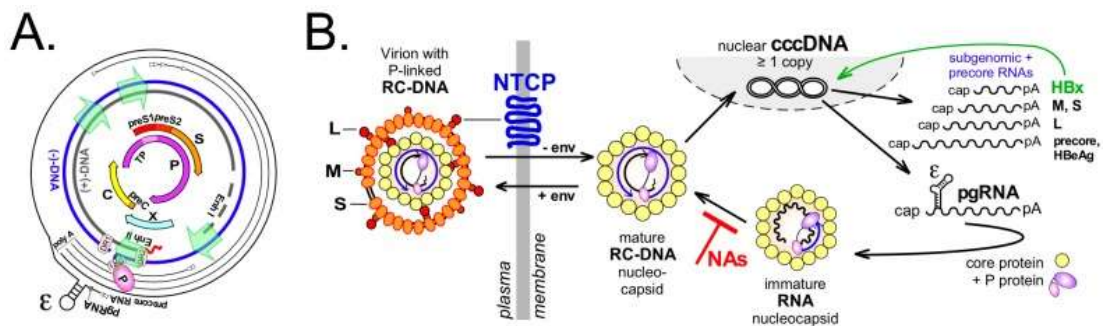


Figura 7 - Organização genómica e ciclo de replicação do VHB.

Fonte: (Schreiner S, 2017). (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Através destes mini-microsomas de cccDNA nos hepatócitos infectados, numa fase inicial a replicação viral pode ocorrer de modo silencioso escapando assim aos mecanismos de defesa endógenos do hospedeiro (Lebossé F, 2017). Por outro lado, o cccDNA tem capacidade para integrar-se nos cromossomas celulares e lá permanecer codificando componentes do VHB.

Facilmente e com grande frustração, percebemos pelo acima exposto, o facto de que ainda não tenhamos alcançado a cura para a Hepatite B Crónica pois isso implicaria a eliminação do cccDNA do VHB dos hepatócitos do paciente, desiderato ainda não atingido pela ciência por meio dos fármacos disponíveis actualmente, como o interferon tipo I ou análogos de nucleos(t)idos (NAs) que inibem a transcrição reversa do VHB e têm efeito imunomodulador. Por outro lado, nem mesmo os novos fármacos anti-VHB em desenvolvimento incluindo inibidores de entrada, como Myrcludex-B (Myr-B) – DCI Bulevirtida, um inibidor de entrada aprovado para uso na União Europeia em Julho de 2020 (EMA, 2020), que bloqueia a interacção entre o VHB e seu receptor Na⁺-Taurocolato polipeptídeo de co-transporte (NTCP) e que impede a infecção de novos hepatócitos saudáveis todavia, não remove o cccDNA do núcleo dos hepatócitos em fase não proliferativa, isto é: os hepatócitos em fase quiescente escapam a acção do fármaco e passam a constituir reservatórios a partir dos quais o vírus de replica e os marcadores virológicos se recuperam ((Allweiss L, 2017), (Allweiss L., 2018). Apesar da elevada carga viral que habitualmente se verifica no pico da infecção aguda correspondendo a pelo menos 10 bilhões de hepatócitos infectados, a recuperação da hepatite B aguda autolimitada também não parece erradicar todas as moléculas de cccDNA, embora se verifique uma drástica redução da carga viral resultante da resposta imunológica do hospedeiro em algumas semanas, principalmente naqueles com função hepática totalmente preservada (Nassal M., 2018).

Por essa razão, em relação ao VHB, continua válida a sabedoria popular secular por detrás do conhecimento científico actual: “mais vale prevenir do que remediar.”

1.4.3. Origem e expansão do VHB

O vírus da hepatite B pertence à família Hepadnaviridae, uma família antiga de vírus de DNA hepatotrópicos, que pode ter surgido há 360 - 430 milhões de anos e com

evidências de integração em genomas de répteis há mais de 200 milhões de anos (Caballero A, 2018); (Mühlemann B, 2018).

A família Hepadnaviridae divide-se em dois diferentes grupos:

- Orthohepadnaviridae - infectam os mamíferos.
- Avihepadnavíruses - infectam espécies aviárias.

Para além do VHB humano, os Orthohepadnavírus integram todos os VHB isolados noutros primatas tais como: chimpanzés, gibões, o macaco peludo, orangotangos e gorilas. Incluem ainda roedores como marmotas, esquilos árticos e terrestres. O último VHB da família dos Orthohepadnavírus identificado é o do morcego (Figura 8) (Gish. RG, 2020).

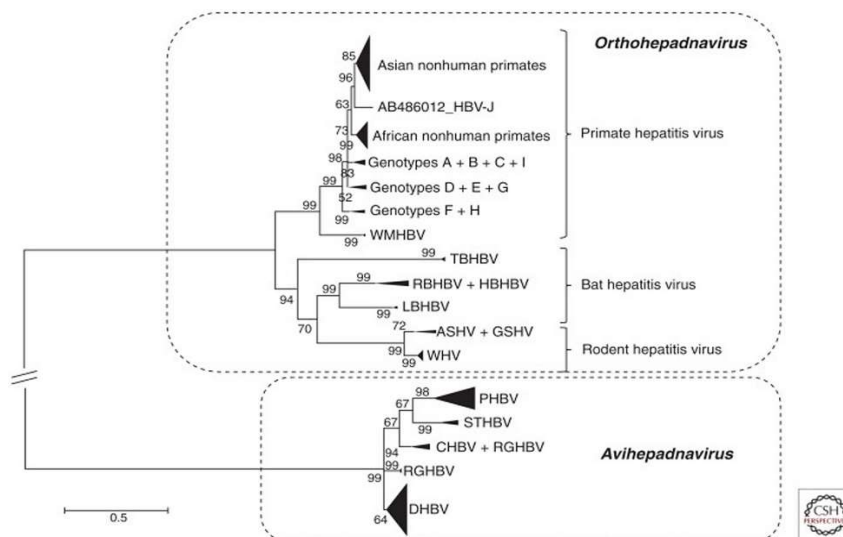


Figura 8 - Diversidade da Família Hepadnaviridae.

Fonte: (Gish. RG, 2020). Direitos autorais protegidos pelo EMCDDA, mas reprodução autorizada desde que a fonte seja citada. Nature ISSN 1476-4687

Os Avihepadnavírus infectam aves como: garças, ganços, cegonhas, guindastes, papagaios...O DNA endógeno dos Hepadnavirus aviários identificado nos tentilhões-zebra parece datar de até 80 milhões de anos atrás. Existem ainda os Nakednavírus que são vírus sem envelope, mas possuem características importantes dos VHBs incluindo a replicação do genoma com recurso à transcrição reversa. Todavia, ter-se-ão separado do ancestral comum há mais de 400 milhões de anos. A grande particularidade dos Nakednavírus que os difere dos Hepadnavirus é que estes evoluem com os hospedeiros

enquanto os Nakednavírus saltam por entre hospedeiros diferentes, ao longo do tempo (Gish. RG, 2020); (Lauber C, 2017).

A História e a Antropologia há muito afirmaram que os seres humanos tiveram a sua origem em África (Gish. RG, 2020). Alguns africanos até dizem que Deus é Africano - sabedoria ancestral...

... E mais uma vez, tudo começou em África....

Pesquisas realizadas com recurso a análise filogenética de marcadores genéticos do cromossoma x e marcadores uni parentais (DNA mitocondrial do cromossoma y) mostraram com clarividência que:

a) As populações não africanas estão totalmente contidas na diversidade africana.

b) A primeira separação de não africanos dos seus ancestrais terá ocorrido há 60.000 anos. A divisão seguinte revela cinco regiões: África, Leste Asiático, Sul da Ásia, Oceânia e Europa, que terão surgido há cerca de 40.000 anos. Seguiu-se então a última divisão, a América há aproximadamente 20.000 anos ((Gish. RG, 2020) (Mühlemann B., 2018); (Paraskevis D, 2013), 2013; (Underhill PA, 2007). O VHB acompanhou os humanos em todo esse processo migratório ao longo do tempo, porém, nessa caminhada, o VHB humano não foi o único e originalmente o seu reservatório não foi constituído por seres humanos. O processo migratório natural das espécies humanas e não humanas proporcionou a concomitante expansão mundial do VHB ao longo da história da evolução da humanidade (Datta S, 2020); (Gish. RG, 2020); (Mühlemann B., 2018).

Apesar da longa existência do VHB, a sua história evolutiva e origem ainda são motivo de controvérsia com alguns pontos obscuros. Trata-se de um dos vírus mais antigos da história da humanidade, de entre os vírus até hoje conhecidos. Estes factos foram demonstrados em estudos recentes realizados em amostras de DNA viral antigo que remontam a idade do Bronze, há cerca de 4.500 anos e ao Neolítico, há cerca de 7.000 anos (**Figura 9**). A sequenciação deste DNA viral tão antigo revelou-se extremamente valiosa pois pela primeira vez, era possível com base em amostras reais do passado trazidas para o presente, demonstrar os padrões geográficos da infecção e fazer uma nova reflexão e percepção sobre as taxas de prevalência existentes há milhares de anos e até delinear uma classificação de genótipos do VHB antigos ou mesmo já extintos ao longo dos tempos. Estes estudos provaram que o VHB já existia há pelo menos 7.000 anos; que os genomas do VHB encontrados nessas amostras mostraram semelhanças entre si e que

se assemelham mais ao VHB encontrado em primatas não humanos africanos; que não se estruturam em genomas semelhantes ao do VHB humano, portanto, são de linhagens diferentes mas que podem ter sido os precursores das linhagens actuais; que já se extinguíram ao longo do tempo (Gish. RG, 2020); (Mühlemann B., 2018).

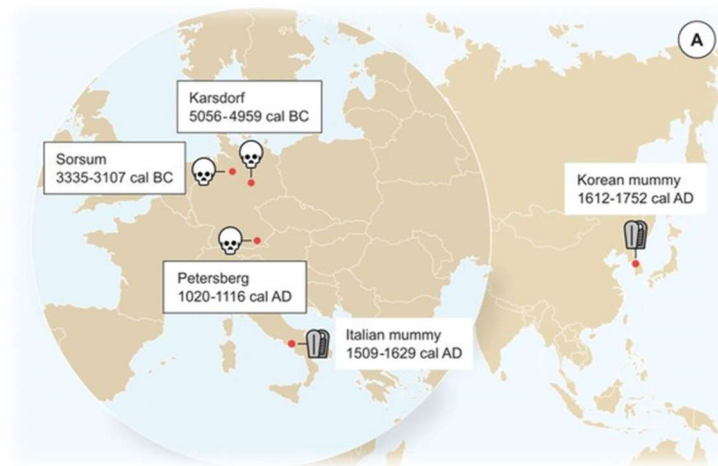


Figura 9 - Origem geográfica de amostras antigas para análise do genoma do VHB.

Origem geográfica das amostras ². Fonte: (Gish. RG, 2020). Direitos autorais protegidos pelo EMCDDA, mas reprodução autorizada desde que a fonte seja citada. Nature ISSN 1476-4687.

1.4.4. Variabilidade genética

Ao longo da evolução do VHB verificaram-se duas tendências contrárias: uma tendência para gerar um alto grau de mutações através da transcriptase reversa e por outro lado, concomitantemente, outra tendência para prevenir a possível ocorrência de variabilidade genética servindo-se da disposição compacta do seu genoma. Todavia, em indivíduos com elevada taxa de replicação viral, a taxa de mutação do genoma do VHB pode atingir $1,4-3,2 \times 10^{-5}$ substituições de bases/locus/ano (Rajput. MK, 2020); (Seeger C, 2000); (Tiollais. P, 1985). O VHB depende da proteína P, que também é uma transcriptase reversa - RT (Reverse Transcriptase) especializada, na replicação do DNA genómico com recurso à um intermediário RNA (Gunther S, 1997). A proteína P consiste em quatro domínios: um domínio terminal que está covalentemente ligado ao primer de DNA

² Os símbolos indicam o tipo de amostra recolhida: dentes ou múmia.

durante a síntese do DNA de polaridade negativa, um domínio de intervalo que é tolerante a mutações, o domínio RT e o domínio da ribonuclease H (*RNase H*). Os domínios RT e RNase H têm sequências altamente conservadas entre proteínas com funções enzimáticas semelhantes a RT do HIV, que como a RT do VHB não tem actividade de reparação. Como consequência dá lugar à uma alta taxa de erros por permitir substituições frequentes de nucleótidos durante o processo de replicação viral, resultando numa diversidade genética sob forma de genótipos, subgenótipos, quasispécies e mutações em diferentes regiões do genoma do VHB. Estes genótipos, sub-genótipos e mutações do VHB gerados nas ORF (Open Reading Frames) do genoma: polimerase, envelope, precore e X, influenciam as taxas de seroconversão do AgHBe, seroconversão do AgHBc, níveis de virémia, escape imunológico endógeno, emergência de mutantes, patogénese da doença hepática, resposta e resistência ao tratamento antiviral e à vacinação contra o vírus (Philips CA., 2021); (Rajput. MK, 2020); (Tong S, 2016); (Zhang ZH., 2016). Assim, mutações por deleção na região do gene PreS e/ou de algum ponto da região hidrofílica principal - MHR (Main hydrophilic region) do gene S podem levar ao escape imunológico e à infecção VHB oculta. Mutações na transcriptase reversa (RT) podem causar resistência aos fármacos. O VHB resistente aos fármacos habitualmente apresenta alterações a nível do envelope do antígeno de superfície dada a sobreposição da polimerase e do envelope. Mutações A181T/V na região RT podem causar mutações W172 (mutação de códon stop) W172L e L173F na região S, enquanto mutações M204V/I na região RT podem resultar em mutações I195M, W196 (mutação de códon stop), W196S e W196L na região S. As mutações A1762T e G1764A no promotor do núcleo da base (BCP) ou a mutação G1896A no PreC podem aumentar a replicação viral, abolir ou diminuir a expressão de AgHBe. Algumas mutações no determinante antigénico CTL do gene principal do VHB podem causar escape imunológico das células T. Mutações pontuais ou mutantes truncados no gene VHB X podem causar tumorigénese ou doença hepática crónica grave. Esses mutantes sob pressão da resposta imune antiviral, tratamento ou por selecção natural, podem tornar-se na espécie dominante (EASL., 2017); (Gish. RG, 2020); (Tong S, 2016); (Zhang ZH., 2016).

Os genótipos do VHB estão definidos de acordo com a variabilidade genética e divergência de 4 a 10%, em média 8% da sequência completa de nucleótidos que constituem o genoma. A análise da divergência de nucleotídeos em todo o genoma,

permitiu até ao momento, a identificação de dez genótipos (A - J) e vários sub-genótipos (Norder H., 2004). Em 1988, Hiroaki Okamoto e colaboradores identificaram os primeiros quatro genótipos (A - D) com base na divergência de mais de 8% na sequência de DNA. Na altura designaram-nos como grupos genotípicos e posteriormente foram designados como genótipos (Okamoto H, 1988). Mais tarde, Helene Norder e Magnius ampliaram este conceito com a confirmação dos anteriores genótipos, identificação de mais genótipos A - F e com a introdução conceito de subgenótipos com base numa divergência de 4% ((Norder H., 1992); (Norder. H, 1994). A análise filogenética dos genomas e subgenomas completos das três linhagens mostrou-os agrupados com o genótipo F, do qual se tinha originado, mas, formando desde o início um ramo de que se tinha integralmente separado muito mais tarde em circunstâncias evolutivas, noutra era mais recente. O novo genótipo mais semelhante ao genótipo F, encontrado na Nicarágua, México e na Califórnia, tendo sido apelidado de genótipo ameríndio, e posteriormente H, de acordo com a sequência alfabética da nomenclatura já existente (Arauz-Ruiz P, 2002). O genótipo G foi posteriormente identificado em amostras com origem nos Estados Unidos da América e França (Stuyver L, 2000). Assim, por volta do ano 2000, estavam já identificados oito genótipos (A, B, C, D, E, F, G e H) (Arauz-Ruiz P, 2002); (Norder H., 2004). Os genótipos I e J foram mais tardiamente identificados na Ásia. O genótipo J foi identificado num cidadão japonês de 88 anos de idade com CHC (Tatematsu K, 2009), e o genótipo I identificado inicialmente no Vietname e posteriormente noutros pontos da Ásia (Holzmayer, 2019); (Hannoun C, 2000). De todos os genótipos identificados o "E" é o menos divergente a nível do determinante "a" – segmento de aminoácidos compreendido entre os nucleótidos 107 e 147 do AgHBs (Ingasia LAO, 2020); (Norder H., 2004); (Stuyver L, 2000).

Avanços nas técnicas de biologia molecular revelaram importantes variações nas sequências isoladas do VHB resultantes das diferenças alélicas entre os 4 serotipos principais. Relembramos que todas as populações do vírus da hepatite B existentes, possuem uma certa variabilidade genética intrínseca devida ao facto deste vírus não ter mecanismos de reparação do DNA, indispensáveis à estabilidade do mesmo durante a replicação. Estima-se que num indivíduo infectado pelo VHB, diariamente, cerca de 10 milhões de nucleótidos incorrectos/dia sejam incorporados nas partículas virais, gerando um potencial reservatório de variantes genéticas (Tong S, 2016). Estas variantes diferem

umas das outras em viabilidade, replicabilidade e sensibilidade farmacológica (EASL., 2017). Mecanismos imunológicos bem como a acção das drogas antivirais podem induzir mudanças na hierarquia das variantes genéticas. Como compreendemos, o vírus circula como uma mistura complexa de variantes - "quáasi-espécies"- cuja estabilidade depende da pressão de selecção a que estão submetidas. Contudo, a viabilidade de algumas variantes genéticas não é afectada e tornam-se dominantes (EASL., 2017); (Gish. RG, 2020); (Norder H., 2004); (Stuyver L, 2000); (Tong S, 2016). A complexidade da estrutura genómica do VHB assim como a sua evolução contínua ao longo do tempo, frustram qualquer pretensão de alcançar o entendimento integral e definitivo sobre os possíveis mecanismos que levam ao aparecimento das variantes do vírus pois, conhecimento novo pode ser produzido e agregado a qualquer momento (EASL., 2017) ; (Gish. RG, 2020); (Tiollais. P, 1985); (Tong S, 2016).

As duplicações, substituições, deleções, inserções e redistribuições de nucleótidos têm repercussões variáveis que vão desde a ausência de qualquer complicação ao comprometimento da replicação do vírus, alteração da susceptibilidade do hospedeiro ou até mesmo criação de mecanismos de escape vírico ao sistema imunológico do hospedeiro, dependendo do estado imunológico do indivíduo, influência da vacina ou de eventual tratamento antivírico. A tolerância imunológica induzida pelos antígenos do AgHBs e AgHBe não é permanente uma vez que o sistema imunológico promove a seroconversão destes antígenos nos anticorpos AchBe e AchBs respectivamente. A seroconversão para AchBe acompanha-se habitualmente de uma importante redução da virémia enquanto a seroconversão para antiHBs resulta na eliminação da virémia. Fenómenos de escape imunológicos permitem substituir o VHB selvagem pelo mutante, geram grande instabilidade e heterogeneidade nucleotídica que como já vimos, levam ao aparecimento de numerosas quási espécies cujo objectivo major é escapar a acção imune do hospedeiro (EASL., 2017); (Gish. RG, 2020); (Tong S, 2016). A recombinação genotípica é um factor importante da variabilidade genética do HBV e com possíveis implicações clínicas. Ela ocorre entre genótipos em regiões onde os vários genótipos originais coexistem. Como resultado do efeito recombinante vão surgindo novas variantes e mais de 400 genomas recombinantes intergenotípicos completos do VHB foram identificados em todo o mundo. Da revisão da literatura realizada por Araújo, o autor encontrou 436 sequências completas de DNA do VHB classificadas como recombinantes

das quais as recombinações genéticas B/C (n=179) e C/D (n=83) constituíam cerca de 60% dos casos. Outras recombinações genéticas encontradas foram: A/B/C, A/C, A/C/G, A/D, A/E, A/G, B/C/U (U=unknown genotype), C/F, C/G, C/J, D/E, D/F e F/G híbridas. Os pontos de recombinação não estavam aleatoriamente distribuídos no genoma localizando-se nas regiões compreendidas entre os nucleótidos 1700-2000 e 2100-2300. As variantes resultantes das recombinações apresentam distribuição geográfica semelhante aos vírus originais, ou seja, têm a mesma capacidade de dispersão entre os humanos desenvolvendo a sua própria epidemiologia (Araujo NM., 2015). Na África Ocidental, foram identificados os seguintes genótipos recombinantes: A / B, A / C, A / E, C / E e D / E (Boyce CL, 2017). Num estudo realizado em 2006 envolvendo três países da África ocidental (Nigéria, Mali e Camarões) foi identificada uma recombinação tripla dos genótipos E/D/A na Nigéria. Dos 110 indivíduos estudados 92 (83,6%) eram do genótipo E enquanto 18 (16,4%) eram do genótipo A. A diversidade das sequências do genótipo E encontrada foi de 1,11%, significativamente menor quando comparada com a diversidade média de 2,85% encontrada nos subtipos A3-A5 do genótipo A ($p<0,01$) (Olinger CM, 2006).

1.4.5. Genótipos do VHB - Classificação

Genotipicamente, ao longo do tempo, o VHB tem sido classificado de acordo com a variabilidade genética de mais de 8% do seu genoma completo (Magnius LO, 1995); (Norder H., 2004). Todavia, antes da definição dos genótipos, já haviam sido identificados e caracterizados os subtipos: adw2, adw3, adw4, adrq+, adrq-, ayw1, ayw2, ayw3, ayw4 e ayr com base nas divergências intra grupo de até 4% da normal sequência de nucleótidos a nível do determinante “a” do gene S (Norder H., 1992). Os subtipos possuem um determinante antigénico comum "a" e dois pares de determinantes mutuamente exclusivos (d/y e w/r). O anticorpo para o determinante comum "a" parece conferir protecção contra todos os subtipos. Têm sido estabelecidas relações entre diferentes genótipos e subtipos, podendo-se encontrar subtipos associados a mais de um genótipo (Gish. RG, 2020); (Philips CA., 2021).

Os primeiros oito genótipos (A, B, C, D, E, F, G e H), foram identificados até cerca do ano 2000 (Norder H., 2004). Os genótipos I e J foram mais tardiamente identificados na Ásia. O genótipo J foi identificado num cidadão japonês de 88 anos de

idade com CHC e o genótipo I identificado no Vietname (Tatematsu K, 2009), sendo actualmente um total de dez genótipos filogeneticamente identificados. De entre todos os genótipos, o genótipo "E" é o menos divergente a nível do determinante "a" – segmento de aminoácidos compreendido entre os nucleótidos 107 e 147 do AgHBs (Ingasia LAO, 2020); (Norder H., 2004); (Stuyver L, 2000). Associados aos genótipos existem cerca de 40 sub-genótipos, nomeados com a letra do genótipo seguida por um algarismo (ex. A1, C2). Apesar de estarem próximos do ponto de vista genómico, os subgenótipos do VHB podem estar associados a uma distribuição geográfica, vias de transmissão e características virológicas distintas. Quando observamos por exemplo, os subgenótipos do genótipo A, verificamos que o subgenótipo A1 é encontrado em África e no sul da Ásia, enquanto o A2 pode ser encontrado na Europa e América do Norte. A transmissão do subgenótipo A1 é essencialmente perinatal enquanto a infecção pelo A2 é adquirida principalmente na idade adulta por via parenteral ou sexual. A rápida progressão para doença hepática e CHC está ligada ao A1. Portanto, a diferenciação entre o subgenótipo A1 e A2 tem grande relevância epidemiológica e clínica (Rajoriya N, 2017). Mantem-se actual a preocupação relativa a influência dos genótipos na história natural da infecção VHB (McMahon BJ., 2021). Essa diversidade não se aplica apenas ao genótipo A (Gish. RG, 2020); (Ingasia LAO, 2020); (Kramvis A., 2014); (Kyaw YY., 2020); (Philips CA., 2021).

Por seu lado, os subtipos também têm distribuição geográfica variável: o adw predomina na América, Austrália, África do Norte, Mediterrâneo Oriental, Europa oriental, Índia, Ásia Central e do Norte; o adr é mais frequente em países como a China, Japão e Ilhas do Pacífico. Ambos podem ser encontrados em simultâneo na Malásia, Tailândia, Indonésia e Nova Guiné. É ainda insuficiente o conhecimento da distribuição dos genótipos na África Ocidental, todavia, dados existentes apontam para os genótipos "E e A" como sendo mais prevalentes (Gish. RG, 2020); (Ingasia LAO, 2020). Ainda assim, como consequência de fenómenos migratórios activos resultantes das contínuas mudanças geopolíticas, esta distribuição tende a ter um carácter dinâmico podendo genótipos prevalentes em determinada região ser encontrados em indivíduos em qualquer outro ponto do globo acompanhando os fluxos migratórios. Uma vez transportado, o genótipo vírico "emigrante" passa a integrar o conjunto de genótipos previamente existentes (Kyaw YY., 2020). Muito há ainda por se saber e possivelmente outros

genótipos originais ou fruto de novas recombinações possam ser descobertos. Relativamente a África, é menor o volume de informação sobre a epidemiologia dos genótipos. Precisamos continuar a produzir informação complementar mais abrangente e estatisticamente representativa da epidemiologia dos genótipos do VHB em África.

1.4.6. Distribuição geográfica dos genótipos

O estudo de Gish também produziu evidências que nos levaram com uma lógica quase linear, a deduzir que tenham ocorrido no passado longínquo, fenómenos de recombinação que terão levado ao desenvolvimento de novos genótipos fora de África, que podem ter levado à eventos de substituição do DNA do VHB. A análise destas amostras revelou que a distribuição geográfica dos genótipos encontrados nas amostras antigas, quando sobreposta à distribuição geográfica dos genótipos modernos actuais, permitiu constatar uma coincidente distribuição. Isto é: os genótipos antigos predominaram nas áreas geográficas onde actualmente os genótipos modernos também se encontram em maior concentração (Gish. RG, 2020).

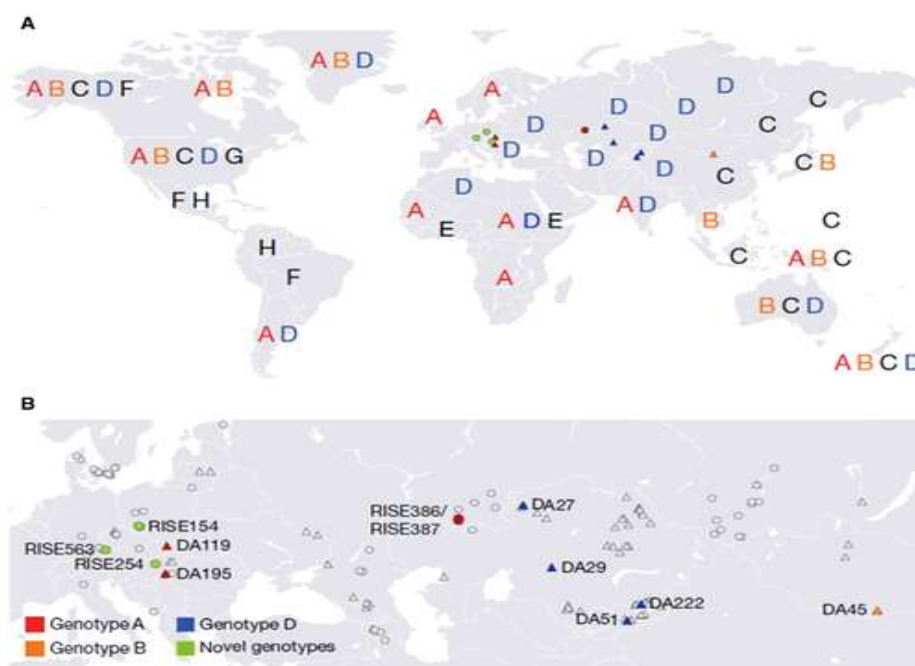


Figura 10 - Localização geográfica das amostras de DNA antigo e genótipos modernos.

A - Distribuição geográfica dos genótipos humanos modernos. As formas coloridas indicam as amostras HBsAg+ que foram analisadas. B - Locais das amostras da Idade do Bronze marcadas como círculos e as amostras modernas marcadas com triângulos. As amostras antigas do genótipo A localizam-se nas regiões onde actualmente, predomina o genótipo D e o VHB-DA27 é do subtipo D5 que actualmente encontramos exclusivamente na Índia. Fonte: (Gish. RG, 2020). Direito autorais protegidos pelo EMCDDA, mas reprodução autorizada desde que a fonte seja citada. Nature ISSN 1476-4687.

Há muito sabemos que mundialmente, a maior carga global de doença associada ao VHB se encontra em África. Aqui também se verifica alguma heterogeneidade genotípica e subgenotípica. É de importância antropológica, mas também e sobretudo, epidemiológica e clínica o conhecimento dos genótipos e subgenótipos do VHB, dada a sua influência cada dia melhor conhecida, na história natural da infecção VHB (Boyce CL, 2017). (Kay A, 2007). Dos 10 genótipos de VHB conhecidos (A a J) os genótipos A, C, D e E, podem ser encontrados em África. Epidemiologicamente, genótipos e subtipos apresentam distinta distribuição predominando uns sobre outros de acordo com a região geográfica.

2020) (Andernach IE, 2009). Padrões históricos também revelaram evidências de que o genótipo A1 do VHB é o genótipo mais antigo de África apesar de ser muito prevalente no Brasil onde terá sido levado pelos escravos a partir da África Oriental e através da Somália para a Ásia, na costa do oceano Índico (Gish. RG, 2020) (Kramvis A, 2007) (Kramvis A, 2007).

Assim, o genótipo A pode ser encontrado na Europa do Norte e do Leste, América do Norte e África (sobretudo a Central e do Sul); o genótipo B prevalece sobretudo no Sudoeste Asiático incluindo a China, Japão e Taiwan. A sua prevalência tem vindo a aumentar também a nível da América do Norte; o genótipo C predomina no Sudoeste asiático e também se tem constatado um aumento da sua prevalência a semelhança do genótipo B, na América do Norte. O genótipo D parece ter uma distribuição mais universal embora seja mais frequente a sul da Europa, Mediterrâneo e Índia. O genótipo E tem sido identificado exclusivamente em África nomeadamente, na África Ocidental. Em alguns estudos epidemiológicos realizados fora do continente africano (Argentina, Venezuela, Brasil, América) em indivíduos afro-descendentes, não foi encontrado o genótipo E, o que sugere que a emergência deste genótipo terá sido posterior à introdução dos escravizados africanos nas Américas - após o século XV (Ingasia LAO, 2020) (Gish. RG, 2020). O padrão de dispersão geográfica actual do genótipo E, traduz uma transmissão essencialmente transfronteiriça resultante da possível baixa mobilidade destas populações, no passado (Gish. RG, 2020); (Ingasia LAO, 2020). O genótipo F é predominante na Américas Central e do Sul e Polinésia (Mojsiejszuk L., 2020). O genótipo G mais frequente na França e América do Norte, enquanto o genótipo H foi posteriormente identificado e predomina na América central e do Sul (Gish. RG, 2020) (Stuyver L, 2000). De acordo com o trabalho de (Forbi JC, 2013) na África subsaariana, a distribuição dos genótipos do VHB não é homogénea. De 1492 amostras testadas para HIV e VHB, em quatro países africanos, 143 (9,6%) foram positivas para o VHB e DNA positivas por PCR. Destas, 70 eram da Costa do Marfim, 13 do Gana, 33 dos Camarões e 27 do Uganda. 67% das amostras (96 casos) eram do genótipo E e 37% (47 casos) eram do genótipo A. No Gana, 100% das amostras eram VHB/E (genótipo E); na Costa do Marfim, 87% eram VHB/E e 13% VHB/A (genótipo A); nos Camarões 67% eram VHB/E e 33% VHB/A; no Uganda 100% dos casos eram VHB/A (genótipo A). Neste trabalho, os autores encontraram uma variabilidade genética importante na sequência de

nucleótidos do VHB/E de 1,9% - 6,4% ($p < 0,001$), apontando para uma larga diversidade genética diferente da baixa diversidade anteriormente atribuída ao VHB/E de 1,11% por (Olinger CM, 2006). Os subgenótipos do VHB encontrados foram: A1, A2 e A3. No Uganda 93% dos casos eram A1. Nos Camarões, o único subgenótipo encontrado foi o A3. Na Costa do Marfim verificou-se a presença de A3, A2 e A1 em 56,6%, 33,3% e 11,1%, respectivamente. A análise filogeográfica corroborou o conhecimento sobre a origem do VHB/A1, VHB/A2 e VHB/A3 na África Oriental, Sul e Ocidental/Central, respectivamente. Foram identificados os sorotipos ayw4 em 93% dos HBV/E e o adw2 em 68% do VHB/A. Identificaram ainda 7,7% de mutações de substituição no AgHBs associadas ao escape imunológico. A propagação pan-africana e global de VHB/A1 e VHB/A2, em contraste com a circulação de VHB/E e do VHB/A3 quase exclusivamente na África Ocidental e Central sugerem um aumento mais recente na prevalência em África do HBV/E e VHB/A3 quando comparados com o VHB/A1 e o VHB/A2. A grande heterogeneidade genética do AgHBs encontrada pode interferir na eficácia dos esforços para profilaxia e controlo da infecção VHB na África Subsaariana (Forbi JC, 2013).

Assih e colaboradores realizaram uma revisão sistemática da literatura (PubMed, Google Scholar e Science Direct) tendo seleccionado 52 artigos relevantes sobre os genótipos do vírus da hepatite A, B, C, D, E e G, em 10 países da África Ocidental, no período de 1996 a 2018. Relativamente ao vírus da hepatite B, o genótipo E apresentou uma prevalência de 90,6% (IC 95%: 0,891-0,920), ampla distribuição geográfica e baixa diversidade genética (Assih M., 2018).

1.4.7. Significância clínica dos genótipos

Embora o VHB seja um vírus conhecido há mais de meio século (Blumberg BS., 1965), só muito mais tarde, mas já há algumas décadas, foi adquirindo relevância no seio da comunidade científica, o interesse por um maior conhecimento sobre os seus genótipos e consequentemente, a sua significância clínica (Fung SK, 2004) (Sánchez-Tapias JM, 2002) (Mayerat C, 1999). Assim, o conhecimento sobre as implicações do VHB na história natural da infecção foi crescendo ao longo do tempo (Lin CL., 2011). A diversidade de manifestações clínicas e evolução desde a infecção assintomática às formas agudas da doença, os diferentes estágios de doença crónica bem como as

dificuldades encontradas com as resistências aos fármacos, decorrentes de mutações genéticas do vírus, tornaram-se relevantes e constituem ainda importante objecto de estudo, apesar dos grandes avanços conseguidos (McMahon BJ., 2021) (Rajoriya N, 2017) (Lin CL., 2011). É necessário um melhor e contínuo conhecimento dos genótipos do VHB sobretudo a nível da África subsaariana onde esse défice de informação é bem maior. Assim, várias questões se vêm levantando ao longo do tempo: existem outros genótipos do VHB para além dos dez identificados? Qual a distribuição geográfica dos possíveis novos genótipos? Quais as suas implicações clínicas? Terão algum impacto sobre o prognóstico? Poderão de alguma maneira interferir na resposta terapêutica? Numa única questão: como interferem na história natural da infecção? A ciência procura o satisfatório conhecimento e compreensão das potenciais implicações clínicas dos genótipos do VHB. Para estas questões hoje vamos tendo algumas respostas, todavia, nem todas as respostas encontradas podem ser extrapoladas linearmente para contextos geográficos diferentes dada a especificidade das diversas regiões e populações. Assim, eventuais peculiaridades podem criar ambientes genotípicos próprios para diferentes regiões geográficas.

Ao longo do tempo, os genótipos sub-genótipos e mutações do VHB, têm sido fortemente associados à forma de progressão da doença hepática, risco de cirrose, desenvolvimento de CHC, nível de virémia, clearance do AgHBs, seroconversão do AgHBe, assim como com o tipo de resposta ao tratamento. Contudo, alguns destes postulados foram alvo de muita controvérsia e relevância no passado e ainda de certo modo, nos dias de hoje (McMahon BJ., 2021) (Rajoriya N, 2017) (Lin CL., 2011) (G Fattovich, 2008) (Fung SK, 2004) (Mayerat C, 1999). Estudos de longa data já questionavam o papel dos genótipos do VHB na história natural da infecção e mostravam associação entre o genótipo C e variantes do promotor do core com uma maior incidência de CHC. O genótipo C havia sido também muito frequentemente associado à uma doença hepática mais avançada, nomeadamente cirrose e CHC assim como a uma pior resposta ao tratamento, quando comparado com o genótipo B (Lin, 2013) (Chan HL, 2004) (Fung SK, 2004) (Duong TN, 2004).

A associação com o aumento do risco de CHC levanta preocupações acrescidas uma vez que mundialmente, o CHC é o 6º tumor mais diagnosticado e a 3ª causa de morte por neoplasia maligna. Globalmente, em 2018, ocorreram 906.000 novos casos de CHC

dos quais 830.000 (91,6%) resultaram em óbito (JD Yang, 2019).

Actualmente, sabe-se que a hepatocarcinogenese associada ao VHB, resulta de um efeito pluridimensional sobre o hospedeiro que não afecta somente a dinâmica do sistema imunológico (Ghosh S, 2019). Das várias formas de existência do VHB, o cccDNA a nível do núcleo dos hepatócitos é a forma mais estável do vírus e constitui a principal razão para a sua persistência mesmo após a clearance do AgHBs e do DNA viral a nível periférico. A persistência viral resulta também da existência do RNA pré genómico que contém partículas de virião, ou seja: partículas do vírus que preservam integralmente a capacidade infecciosa. Por outro lado, a integração do genoma do vírus no cromossoma do hospedeiro perpetua a replicação viral e instabilidade cromossómica. O tratamento leva à redução da virémia, todavia, o processo de clearance do AgHBs e do RNA pré genómico é longo e a completa perda do AgHBs raramente se verifica. Aditivamente, a exposição prolongada das células do sistema imunológico do hospedeiro aos antígenos virais (principalmente o AgHBs), resulta numa exaustão das células T e redução da capacidade para depurar os hepatócitos infectados criando-se deste modo, um microambiente de tolerância imunológica a favor da tumorigenese. Assim, a evidência científica mostra que o cccDNA, o DNA pré genómico e o AgHBs de persistência longa, devem ser os alvos de potenciais novos fármacos que se utilizados em estádios precoces da doença impeçam a evolução para CHC (Ghosh S, 2019).

No trabalho de (McMahon BJ., 2021) sobre os genótipos do VHB e o risco de CHC numa amostra de indivíduos nativos do Alasca, com infecção VHB crónica, após um seguimento médio de 35 anos, verificou que dos genótipos estudados 49% eram do genótipo D, 18% F, 13% A, 6% C, 3% B, 0,1 H e 12% com genótipo indeterminado. Foram identificados 63 casos de CHC no total de 1185 vigiados. A incidência de CHC/1000/pessoas/ano foi de 5,73 para o genótipo F, 4,77 para o genótipo C, 1,28 para o A, 0,47 para o D e 0,00 para o genótipo B. O risco foi claramente maior para o genótipo F (RR 12,7; IC 95%; 6,1-26,4), C (RR, 10.6; 95% IC, 4.3-26.0) e genótipo A (RR, 2.9; 95% IC, 1.0-8.0), quando comparado com os genótipos B e D. O genótipo F também apresentou a maior incidência de CHC (4,79/1000/pessoas/ano) entre os homens com idade <40 anos e mulheres com idade <50 anos de (McMahon BJ., 2021). Todavia, no passado já haviam associado melhor prognóstico aos doentes com infecção crónica associada ao genótipo A. De 258 doentes estudados sendo 52%, 35% e 5% dos genótipos

A, D e F respectivamente, os autores constataram que a remissão bioquímica bem como a negatificação da virémia foram mais elevadas nos indivíduos do genótipo A, quando comparados com o genótipo D ($p=0.002$) e com o genótipo F ($p=0.03$). Por outro lado, a taxa de remissão sustentada após a seroconversão Anti-HBe foi maior no genótipo A que no D ($p=0,03$) para os que sero converteram durante o período de seguimento e $p=0,009$ nos doentes Anti-HBe positivos desde o início do seguimento. Óbitos relacionados com a doença hepática foram mais frequentes no genótipo F que no A ($p=0,02$) ou no genótipo D ($p=0,002$) (Sánchez-Tapias JM, 2002).

A correlação entre o genótipo e a clearance do AgHBe também tem sido referida desde há décadas. Foi encontrada uma prevalência elevada de positividade do AgHBe em doentes asiáticos do genótipo C quando comparados com os do genótipo B o que sugere com maior frequência a clearance do AgHBe nos indivíduos com genótipo B. De um modo geral doentes com infecção pelos genótipos C e D têm uma taxa mais baixa de seroconversão AgHBe espontânea. O prognóstico nos indivíduos do genótipo B era melhor pois, a clearance do AgHBe ocorria cerca de uma década mais cedo, estavam mais frequentemente associados a uma remissão bioquímica sustentada após a seroconversão do AgHBe para além de apresentarem habitualmente lesões histológicas de menor gravidade quando comparado com o genótipo C (Liu CJ, 2013) (McMahon B.J., 2009); (Duong TN, 2004); (Sánchez-Tapias JM, 2002).

Relativamente à África, existem poucos trabalhos na literatura com a caracterização molecular do VHB e que claramente traduzam como os genótipos, subgenótipos e mutações do VHB influenciam a história natural da infecção pelo VHB. Num estudo realizado na África do Sul, em indivíduos de raça negra, foi feita a caracterização molecular do VHB e comparados 55 doentes com infecção VHB crónica e CHC, com um grupo controlo de 22 doentes com infecção VHB crónica, mas sem CHC. Os autores encontraram os seguintes resultados: a maioria (88%) era do genótipo A1; 4,7% do genótipo A2 e 7% do genótipo A3. As mutações mais frequentemente encontradas associadas ao CHC e com significado estatístico ($p<0,05$), foram as seguintes: a nível do BCP / PC 1753C / G (22,5% vs. 0%), 1764A (69,4% vs. 38,1%) e T64C (51,5% vs. 20%) a nível do preS2. Os mutantes do códon de início PreS1 e preS2 foram detectados apenas em casos de CHC. Mutantes de deleção PreS foram isolados em 11 casos de CHC, que tinham uma carga viral de VHB > 10.000 UI/ml e eram

significativamente mais jovens do que os controlos sem CHC ($34 \pm 7,1$ vs. $41,2 \pm 9,5$ anos, $p=0,05$). A dupla mutação 1762T / 1764A foi detectada em 90,9% dos casos de CHC com deleções pré-S. Os indivíduos com CHC apresentavam estirpes com mutações do BCP / PC e preS que estão frequentemente associadas à hepatocarcinogenese (Mak D., 2020). Cuenca-Gomez, no estudo prospectivo observacional de Fevereiro de 2004 a Janeiro de 2018, realizado em migrantes provenientes da África subsaariana (Mali, Guiné-Bissau, Senegal, Guiné-Conacri, Gana, Gâmbia, Nigéria e Burkina Faso), de 55 indivíduos genotipados, os autores encontraram uma prevalência do genótipo E 84,3%. Após um ano de tratamento, obtiveram uma resposta positiva de 89,4% nos AgHBe-negativos e 80% nos AgHBe positivos ambos com virémia indetectável. A resposta atingiu os 100% em ambos os grupos, após um seguimento de 15 a 18 meses. Não se verificaram efeitos adversos graves nem foi identificado nenhum CHC. Apesar do tamanho pequeno da amostra e do tempo de seguimento não muito longo, os autores associaram o genótipo E a um bom prognóstico e realçaram a necessidade de mais estudos (Cuenca-Gómez J.Á., 2018). No Uganda, um estudo recente realizado embora com recurso a uma amostra por conveniência, os autores para além de uma desigual distribuição geográfica dos genótipos A e D e dos recombinantes E/D de acordo com o nível de endemicidade, o genótipo D esteve mais associado tanto à maior carga viral como maior hiperbilirrubinemia ($p<0,05$) (Kafeero HM, 2022).

Ao longo do tempo gerou-se muita informação. Todavia, o papel dos genótipos/mutantes na patogénese e na história natural da infecção pelo VHB continua motivo de estudo (Lin CL, 2017). A distribuição dos genótipos do VHB em doentes com hepatite B aguda reflecte os genótipos predominantes numa determinada área geográfica. Em doentes com hepatite B crónica, os genótipos C e D têm uma frequência maior de mutações do promotor do núcleo basal A1762T / G1764A do que os genótipos A e B. Os genótipos C, D e F do VHB apresentam um risco maior de cirrose e evolução para CHC que os genótipos A e B. As mutações do gene pré-S / S do VHB estão associadas ao escape imunológico à imunoglobulina contra o VHB e à imunidade induzida pela vacina. Mutações nos genes pré-S, PBC e X correlacionam-se com um risco aumentado de cirrose e CHC. Genótipos e mutantes estão associados à progressão da doença hepática com consequentes complicações a longo prazo; (Mak D., 2020); (Lin CL, 2017) (Tseng TC, 2015).

1.5. Modo de transmissão do VHB

O conhecimento do modo de transmissão constitui um dos aspectos fundamentais para a compreensão de qualquer entidade nosológica e a infecção pelo VHB, não é exceção. Tratando-se de uma infecção ainda endêmica em muitos países, é importante a adoção de medidas que visem impedir a propagação da infecção interrompendo a cadeia de transmissão do vírus. Por ser mais prevalente nos países subdesenvolvidos onde o baixo nível de escolaridade das populações bem como a fraca literacia sanitária são frequentes, o "estigma do indivíduo infectado", com consequente marginalização (exclusão do seio familiar e exclusão social) e por vezes até a perda do emprego com consequências desastrosas para as famílias e para a sociedade em geral, exige dos governos uma robusta resposta.

Como há muito sabemos, o VHB pode ser encontrado no sangue e hemoderivados, sêmen, secreções vaginais, leite materno, suor e saliva. Devido a sua particular resistência, o VHB sobrevive em condições hostis fora do corpo do hospedeiro no meio ambiente, por um período de cerca de sete dias, aumentando assim o seu potencial de transmissibilidade. Por outro lado, o VHB pode circular em concentrações que podem atingir cerca de cem milhões a 10 bilhões de partículas infecciosas/ml de sangue, sendo o seu grau de infecciosidade 100 vezes superior ao do VIH e 10 vezes superior ao do VHC (Lavanchy D., 2004). Concentrações de VHB potencialmente infecciosas habitualmente encontram-se não só no sangue como também nos subprodutos do sangue infectado, sêmen, secreções vaginais, órgãos de dador infectado ou em quaisquer objectos perfuro-cortantes contaminados como agulhas e seringas reutilizadas a nível dos cuidados de saúde ou na comunidade em rituais como escarificações, circuncisão, excisão genital feminina, tatuagens, colocação de piercings com material contaminado partilhado, ou entre utilizadores de drogas endovenosas (Hauri AM, 2004); (Lavanchy D., 2004). Realidades há muito conhecidas como práticas não seguras em saúde, têm sido responsabilizadas por uma enorme carga de doença associada a infecção pelo VHB (Hauri AM, 2004). Como parte do estudo “Global Burden of Disease de 2000” os autores (Hauri AM, 2004) quantificaram a mortalidade e a incapacidade causadas por injecções contaminadas com VHB, VHC e pelo HIV. Foi analisada a proporção de infecções atribuíveis a injecções realizadas a nível dos cuidados de saúde no ano 2000 com base no

número anual de injeções, proporção de injeções administradas com material reutilizado, a probabilidade de transmissão após a exposição, a prevalência de infecção activa, a prevalência de imunidade e a incidência total. As infecções em 2000 foram convertidas em anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs– Disability-adjusted life year) relativas ao período de 2000-2030 usando parâmetros como a história natural, antecedentes de mortalidade, duração da doença, peso da incapacidade, peso idade e aplicada uma taxa de desconto de 3%. Nas 10 regiões estudadas, em 2000, as pessoas receberam uma média de 3,4 injeções/ano, 39,3% das quais foram dadas com equipamentos reutilizados. No mesmo ano, as injeções contaminadas causaram cerca de 21 milhões de infecções por VHB, dois milhões de infecções por VHC e 260.000 infecções por VIH, representando 32%, 40% e 5%, respectivamente, de novas infecções para uma carga de 9.177.679 (DALYs) entre 2000 e 2030. O uso excessivo e as práticas inseguras são responsáveis por uma carga substancial de morte e incapacidade em todo o mundo, tendo ficado demonstrada a indiscutível necessidade de adopção de políticas para o uso racional, seguro e correcto das injeções nos países onde as práticas ainda são precárias (Hauri AM, 2004).

A sua baixa concentração em alguns fluidos corporais como: urina, suor, saliva, lágrimas e leite materno, torna improvável a transmissão através destes fluidos. Por essa razão a amamentação não está contra-indicada em situação de infecção pelo VHB (Lavanchy D., 2004). Em regiões de baixo risco como Europa Ocidental e América do Norte, a infecção é mais frequente em adultos jovens e está sobretudo associada à toxicofilia endovenosa ou a comportamentos sexuais de risco em indivíduos excepcionalmente, não vacinados (Inoue T, 2016); (Sánchez-Tapias JM., 2004). Porém, nas regiões de elevado risco, a infecção ocorre sobretudo transversalmente ao longo da infância, devido ao marcado contacto entre as crianças (agregados familiares extensos) tendo também um peso significativo a transmissão vertical que ocorre por contacto do recém-nascido com o sangue e outros fluidos corporais maternos (secreções genitais) durante o parto. Nos recém-nascidos infectados por ausência de profilaxia, o risco de evolução para a cronicidade pode ser superior a 90%. O maior risco de infecção materno-fetal está directamente associado a existência de virémia elevada e a positividade do AgHBe; (Joshi SS., 2020); (Tesini BL., 2020) ; (Tran T.T., 2016). (Lavanchy D., 2004) (Alter M J., 2003).

Desde há cerca de cinco décadas que a presença do AgHBe no soro de mulheres grávidas tem vindo a ser associada à elevada infecciosidade e consequentemente à um maior risco de transmissão vertical da infecção (Boucheron P., 2021); (Ott JJ, 2012); (Schweitzer IL., 1975). O risco de infecção perinatal de crianças nascidas de mães infectadas pelo VHB (na ausência de profilaxia) varia entre 10-40% para as mães AgHBe negativas e 70-90% nos casos de mães AgHBe positivas. O risco de transmissão pode ainda ser maior (70-100%) quando a mãe desenvolve hepatite aguda perto do período do parto (Boucheron P., 2021); (Ott JJ, 2012); (Schweitzer IL., 1975). A carga viral materna tem relação directamente proporcional com o risco de transmissão vertical do VHB. Assim, grávidas com virémia $>200.000\text{UL/ml}$ ($10^6/\text{cópias/ml}$), apresentam um risco de transmissão da infecção muito maior que as grávidas com virémia inferior a esse valor (Chen HL, 2018); (Dionne-Odom J., 2018). Numa revisão sistemática e meta-análise integrando 10.142 mulheres grávidas asiáticas, os autores analisaram a relação entre a carga viral materna e o risco de transmissão vertical em grávidas AgHBe positivas. O risco de transmissão encontrado foi de 13,1% no grupo das mães DNA-VHB positivas, quando comparadas com 4,2% das mães com virémia negativa. O odds ratio das mães DNA-VHB positivas comparado com as negativas foi de 9.895 (95% IC, 5.333 - 18.359; $Z = 7.27$, $p < 0.00001$) para modelos com efeitos randomizados. Nas mães com virémia $<6 \log_{10} \text{copies/ml}$, $6-8 \log_{10} \text{copies/ml}$, e $>8 \log_{10} \text{copies/ml}$, por estratificação, a incidência foi de 2.754% (95% IC, 1.198-4.310%; $Z = 3.47$, $p = 0.001$), 9.932% (95% IC, 6.349-13.516%; $Z = 5.43$, $p < 0.00001$) e 14.445% (95% CI, 8.317-20.572%; $Z = 4.62$, $p < 0.00001$), respectivamente (Chen HL, 2018). Da revisão do PubMed, realizada em Fevereiro de 2018, a análise de 60 estudos publicados referentes à África subsaariana, onde a prevalência da infecção VHB é alta ($\geq 8\%$), os autores constataram que este risco também é elevado e que a administração da IGHB associada à primeira dose da vacina contra o VHB ao nascer (dose oportuna), seguidas do cumprimento integral do esquema vacinal assim como a identificação das grávidas com virémia elevada com vista a redução da virémia pré-parto com recurso à fármacos, constituem a melhor ferramenta custo-benefício para redução do risco de transmissão da infecção. Os autores chamam ainda a atenção para a insuficiência de estudos que atestem com rigor, a tolerabilidade dos fármacos nas mulheres grávidas da África subsaariana (Dionne-Odom J., 2018). Todavia, apesar da profilaxia com IGHB e vacina anti VHB, no período neonatal imediato, cerca

de 1-9% dos recém-nascidos de mãe infectadas com o VHB, desenvolvem infecção. Investigações decorrem na busca de soluções que maximizem o efeito da profilaxia (Eke AC., 2017).

Não podemos esquecer que a infecção pode ainda ser transmitida por indivíduos AgHBs negativos, mas AcHBc positivos. Ficou provado que alguns destes indivíduos (0 - 30%) têm níveis muito baixos de DNA-VHB em circulação detectável apenas pela técnica mais sensível de PCR. Por esta razão, indivíduos com este perfil serológico devem ser excluídos do grupo de potenciais dadores (Chowdhury FR, 2021); (Wang H, 2020); (Wang Y, 2021)(Olotu AA, 2016); (Panhotra BR, 2005).

1.6. Diagnóstico da infecção pelo VHB

O diagnóstico assenta sobre a indispensável história clínica, coadjuvada pelo componente laboratorial. A dificuldade no diagnóstico da infecção pelo VHB resulta da existência de cinco tradicionais marcadores serológicos produzidos pelo vírus e detectáveis a nível periférico: três anticorpos (AcHBs, AcHBc, AcHBe) e dois antigénios (AgHBs e AgHBe) bem como a sua habilidade para gerar perfis serológicos que podem ser confusos e de difícil compreensão (Otero Regino WA., 2018) (Song JE, 2016). Avanços em técnicas de Biologia Molecular conduziram ao desenvolvimento de ensaios de hibridização e reacção em cadeia da polimerase (PCR) para determinação directa do DNA do VHB. Associada a determinação da virémia, a genotipagem, pesquisa de mutações e determinação de outros biomarcadores virais menos comumente utilizados, vieram agregar maior acuracidade complementar diagnóstica, mas também maior complexidade na interpretação dos resultados analíticos (Vachon A, 2021); (Otero Regino WA., 2018). Uma decisão correcta pressupõe sempre um prévio diagnóstico correcto, que torna possível distinguir a infecção aguda da crónica, assim como distinguir a imunidade passiva daquela adquirida activamente, pós-infecção. O diagnóstico constitui o ponto de partida para uma caminhada com duração variável que pode ser curta, longa, podendo mesmo durar toda a vida de um indivíduo. Trata-se, pois, de um momento delicado na história da vida de alguém, daqui decorre a grande responsabilidade e necessidade de rigor no pronunciamento do mesmo. Do diagnóstico partem todas as medidas a serem tomadas que incluem esclarecimento e orientação do doente e familiares (quando aplicável), tanto para vigilância como para eventual necessidade de terapêutica assim como em relação aos cuidados a observar em termos de saúde pública. Assim, o diagnóstico errado pode conduzir a uma orientação inadequada do doente podendo muitas vezes comprometer a sua qualidade de vida, por atraso ou não realização eventual terapêutica. Por outro lado, a excessiva valorização de algum marcador serológico pode causar preocupações desnecessárias ao doente com repercussões negativas psico-socio-familiares e muitas vezes profissionais (OMS, 2022). Em 2022, a OMS realçou no dia 1 de Março (dia da discriminação zero), a necessidade do combate ao estigma e a discriminação, relativos as pessoas vivendo com VIH, Hepatite e outras infecções sexualmente transmissíveis (OMS, 2022).

Desde a descoberta do AgHBs (antigénio de superfície do VHB, ou antigénio da Austrália, em 1965 (Blumberg BS., 1965) e da posterior descoberta da "partícula de Dane" em 1970 (Dane DS, 1970), os testes serológicos para o diagnóstico e monitorização da infecção pelo VHB percorreram um longo caminho (Cooper SL., 2021); (Otero Regino WA., 2018). Os avanços da tecnologia com a determinação do DNA do VHB mesmo em indivíduos com virémia baixa, têm dado um grande contributo para uma melhor compreensão desta entidade clínica. Por outro lado, o conhecimento que se foi acumulando ao longo de décadas sobre a epidemiologia e a história natural da infecção pelo VHB e os estudos genéticos de que se destaca a genotipagem VHB, têm sido mais valias que têm permitido um diagnóstico mais profundo e acompanhar a evolução do vírus na sua complexidade desde a criação de novas estirpes mutantes com vista o escape aos mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro, assim como a criação de resistência aos fármacos que vão surgindo e a identificação de factores de prognóstico, no início da avaliação do doente (Cooper SL., 2021); (Otero Regino WA., 2018). Assim, quase tão antigo quanto a descoberta do VHB, o diagnóstico da infecção consequente, tornou-se possível desde há décadas, por meio da identificação dos diferentes biomarcadores. O AchBc total está presente tanto na infecção aguda como na crónica ou na infecção passada “resolvida”. O seu aparecimento está sempre associado a infecção pelo VHB uma vez que não é induzido por efeito de imunização por vacina (Ditzhuijsen TJM., 1985). O seu significado depende do tipo de imunoglobulina a que está associado. Habitualmente está associado a outros marcadores como o AgHBs ou o antiHBs. Assim, o marcador standard para o diagnóstico da infecção aguda pelo VHB é o AchBc (IgM) no soro, exame que passou a estar disponível por volta de na década de 80 e que permite distinguir a infecção VHB aguda da infecção VHB crónica. O AchBc (IgM) é o primeiro anticorpo a aparecer e surge cerca de 1-2 semanas após o aparecimento do AgHBs. A exacerbação de infecção crónica também pode também resultar na positividade do AchBc (IgM), pelo que um seguimento por um período de tempo mínimo de seis meses, deve ser observado. Antes da moderna era tecnológica (há mais de três décadas), o AchBc total era o único marcador detectável entre o período de tempo do desaparecimento do AgHBs e o aparecimento do AchBs “período de janela”. Este intervalo foi virtualmente eliminado pela determinação da IgM do antiHBc e com o advento das técnicas de determinação do DNA do VHB (Ditzhuijsen TJM., 1985).

O antígeno central do VHB AgHBc é uma proteína central coberta pelo AgHBs que impede a sua detecção livre no soro. Assim, socorremo-nos da detecção do respectivo anticorpo (AcHBc) cuja presença sugere: recuperação da infecção - quando associado ao AcHBs; infecção crónica - quando associado ao AgHBs com pelo menos 6 meses de persistência ou infecção VHB oculta se AgHBs (-) mas associado a níveis de virémia habitualmente baixos (Kumar M, 2023).

O AcHBc IgG permanece positivo por tempo indefinido, como um marcador de infecção passada, podendo persistir por tempo indeterminado e as vezes por toda a vida nos indivíduos que evoluem para a cronicidade. Em situações particulares (formas fulminantes), a detecção do AcHBc é tardia - só depois da negatificação do AgHBs. Todavia, a sua presença perpétua pode não se verificar em 100% dos casos, como se pensava no passado (Chau KH, 1983); (Seeff LB, 1987); (Surrenti C., 1986). Wang et al, após um follow-up cerca de 15 anos, de 240 crianças AcHBc positivas, apenas 82 (34,17%) permaneceram positivas, e as restantes 66% negatificaram o referido anticorpo, ao longo desse período (Wang Y., 2017).

O AgHBs, primeiro marcador viral a ser descoberto, (Blumberg BS., 1965) é o primeiro a aparecer numa infecção aguda e pode ser detectado cerca de 1 a 9 semanas (em média 1 mês) após a exposição ao VHB. Permanece detectável por um período de tempo variável, juntamente com o DNA do VHB. Em cerca de 50% dos casos tanto o AgHBs como o DNA do VHB podem continuar negativos 7 semanas após os sintomas. Nos indivíduos que se recuperam espontaneamente da infecção aguda, o AgHBs torna-se indetectável por volta das 15 semanas após o início dos sintomas. A positividade do AgHBs por um período mínimo de 6 meses define a condição de infecção VHB crónica (Hoofnagle JH., 1987).

O AgHBe é detectável habitualmente no soro de indivíduos com infecção aguda e a sua presença está associada a virémia elevada e consequente aumento da infecciosidade viral. Aparece transitoriamente e desaparece em consequência espontânea e natural da seroconversão ou sob pressão terapêutica. Em geral a conversão do AgHBe para AcHBe acompanha-se de uma evolução favorável e com importante baixa da virémia (EASL., 2017). A persistência do AgHBe por mais de 10 semanas é fortemente sugestiva de evolução da infecção para a cronicidade. A positividade do AgHBe é um indicador inequívoco da presença do DNA do VHB, habitualmente com replicação intensa. Por essa

razão, na impossibilidade da determinação da virémia, o AgHBe constitui um substituto fiável para obtenção da informação em relação a replicação vírica. Contudo, existentes situações em que por mutação genética o VHB mutante não expressa o AgHBe, o que não significa necessariamente, ausência de replicação vírica. Nestes casos, a determinação do DNA viral confirma a replicação vírica (Brunetto MR, 1989); (Carman WF, 1989); (Mbamalu C., 2021); (Rajput. MK, 2020); (Riveiro-Barciela M, 2017).

O AcHBs surge após o desaparecimento do AgHBs, nos indivíduos imunologicamente capazes de eliminar o correspondente antigénio e o seu aparecimento confere imunidade. Podemos encontrar o antiHBs isoladamente induzido por efeito de vacina contra o VHB. Trata-se de um anticorpo com longa vida e em alguns indivíduos pode persistir perpetuamente (Seeff LB, 1987). Em cerca de 5% dos indivíduos, o AcHBs não é sintetizado apesar da resolução completa do quadro da hepatite aguda. Ao longo do tempo tem se verificado, por vezes, a coexistência do anti-HBs e do AgHBs, o que se deve a mutações genómicas e falhas do sistema imunológico que levam a produção de muito baixas quantidades de AntiHBs insuficientes para fazer a clearance do antigénio (Jiang X., 2021); (Lee WM. & Investigators., 2020) (Jin ZZ, 2019); (Kwak MS., 2019).

O anticorpo Anti-HBe não tem efeito protector como o AntiHBs. Surge em resposta ao antigénio “e” (AgHBe) por seroconversão e habitualmente está associado a um bom prognóstico. Todavia, podemos encontrar indivíduos Anti-HBe positivos com evidência de replicação viral activa e actividade necroinflamatória. Esta forma de apresentação da infecção VHB (AgHBe negativa) está habitualmente associada à um pior prognóstico tanto em termos evolutivos (evolução para cirrose e CHC) como na resposta ao tratamento ((Al-Qahtani AA., 2018); (Ducancelle A., 2016); (Zhang ZH., 2016). O AgHBc é um marcador intrahepatocitário não sendo por isso detectável no sangue periférico. Por esta razão, não está acessível rotineiramente como teste de diagnóstico.

O AgHBcr é o mais novo marcador serológico do VHB. Foi descrito pela primeira vez em 2002 (Kimura T, 2002). Trata-se de uma proteína composta por três proteínas antigénicas todas codificadas pela região pré-core/core: AgHBe, AgHBc e uma proteína com 22 kDa (p22cr). As três proteínas têm em comum uma sequência idêntica de 149 aminoácidos, que pode ser detectada por análise do AgHBcr. O AgHBcr combina a antigenicidade das três proteínas. Estudos referem excelente correlação do AgHBcr com a concentração da virémia periférica ($p < 0,001$) (Inoue T., 2019). Por outro lado, este

marcador é superior ao DNA do VHB na correlação com o cccDNA ou replicação viral intra-hepática. Ambos (AgHBe e DNA periférico) reflectem o nível do cccDNA intra-hepático, mas, o AgHBcr consegue ser mais sensível que estes dois marcadores serológicos clássicos existindo uma associação entre o AgHBcr e o cccDNA tanto nos indivíduos AgHBe+ como nos AgHBe (-). Assim, este marcador torna possível a obtenção de informação fidedigna sobre os níveis de replicação viral intra-hepática sem o recurso a métodos invasivos (Inoue T., 2019); (Mak LY, 2019); (Kumar M, 2023). Em alguns estudos, cerca de 78% de indivíduos DNA negativos por tratamento, apresentam AgHBcr positivos contra 51% dos DNA negativos que apresentaram cccDNA positivos, nas biopsias realizadas. Níveis de AgHBcr $>3\log$ U/ml constituíram factor de risco independente para a ocorrência de CHC. Por esta maior acuidade correlacional e acessibilidade periférica, o AgHBcr tem sido utilizado como um excelente marcador de prognóstico e follow-up (Höne C, 2018); (Inoue T., 2019).

1.7. História natural da infecção VHB crónica

A infecção VHB crónica é um processo dinâmico de que fazem parte o vírus, os hepatócitos e o sistema imunitário. A evolução natural da infecção VHB crónica divide-se cronologicamente em quatro fases (Chang ML, 2022). Os mecanismos moleculares que criam o ambiente favorável a persistência do VHB e a evolução da infecção para a cronicidade ainda permanecem de alguma maneira insuficientemente compreendidos, mas, acredita-se que sejam multifactoriais (Caballero A, 2018); (Philips CA., 2021). Assim, a estabilidade do genoma do VHB conferida pela condição microssomal altamente estável devido a sua forma circular e ligação covalente fechada (cccDNA) no núcleo do hepatócito infectado, a persistência do genoma viral episomal no hepatócito - semi-vida de cerca de 6 a 12 meses ou mais, bem como a incapacidade do sistema imunológico em desenvolver respostas eficazes contra o vírus e que não resultem em lesão hepatocitaria, parecem ser os responsáveis pela falha na eliminação do vírus, pela recaída após a interrupção do tratamento e pela evolução para cronicidade (Allweiss L, 2017); (Arends JE, 2017); (Nowak MA, 1996). A cura da infecção pelo VHB requer a eliminação do cccDNA intranuclear dos hepatócitos infectados. Consequentemente, só o profundo conhecimento dos mecanismos envolvidos na biogénese, regulação e estabilidade do cccDNA nos conduzirão à tão almejada erradicação do VHB (Philips CA., 2021); (Allweiss L, 2017).

A infecção VHB crónica evolui da fase de tolerância imunológica, passando pela fase de depuração imune para uma fase quiescente ou de reactivação como hepatite B AgHBe negativa. A infecção persistente pode resultar no desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular. Factores do hospedeiro incluindo sexo, idade, antecedentes familiares e factores virais, como a virémia, níveis AgHBs, genótipos e mutações, estão associados ao desenvolvimento de complicações (Croagh CM., 2014). Para evitar ou retardar as complicações, doentes com níveis persistentemente elevados de alanina aminotransferase (>30 para homens; >19 U/L para mulheres) e virémia >2.000 UI/ml devem ser tratados. Doentes com cirrose estabelecida com virémia detectável também devem ser tratados (EASL., 2017); (Yuen MF, 2016). Na última década, os fármacos de primeira linha recomendados foram o Interferon Peguilado e dois análogos de nucleos(t)idos (Nas), Entecavir e Tenofovir. Os NAs requerem tratamento de longo prazo

para manter a supressão da virémia, contudo, em alguns casos levam a diminuição da fibrose hepática, ou reversão da cirrose e redução do risco de desenvolvimento de CHC. Por outro lado, apresentam taxas de resistência muito baixas (0% a 1,2%). A sero clearance do AgHBs, desfecho ideal, só é atingível em 10% a 12% dos casos. Com os NAs actuais, o tratamento a longo prazo de (>6 anos) pode reduzir acentuadamente o cccDNA (Yuen MF, 2016).

Existe uma teia complexa de interdependência composta pelo hospedeiro, o VHB e factores externos que interagindo entre si conferem à infecção crónica pelo VHB o potencial evolutivo e de mudança contínuos que influenciam a sua história natural. Trata-se de uma relação extremamente dinâmica. Assim, a história natural da infecção VHB crónica tem sido analisada ao longo do tempo em diferentes regiões geográficas e tendo-se constatado a existência de diferentes perfis serológicos e diferente evolução clínica. Concomitante e consequentemente, a nomenclatura para as diferentes fases da doença, foi variando de acordo com as diferentes sociedades científicas internacionais (Croagh CM., 2014). Todavia, até chegarmos às evidências actuais (Chang ML, 2022); (Philips CA., 2021), longa foi a caminhada do conhecimento e revisitaremos alguns marcos relevantes.

Assim, estavam definidos de modo dinâmico, não necessariamente sequenciais, vários estádios/fases na história ou evolução natural da infecção crónica pelo VHB, com base na presença do AgHBe, níveis de DNA do VHB, valores de aminotransferase (ALT) e eventualmente na presença de actividade inflamatória hepática, que passamos a descrever (EASL., 2017); (Lok AS., 2001); (McMahon BJ., 2009).

➤ Primeiro estágio - Fase replicativa ou de imuno-tolerância. Tem uma duração de cerca de 2 - 4 semanas nos indivíduos saudáveis adultos, mas pode durar várias décadas nos indivíduos infectados no período perinatal ou nos primeiros anos de vida (Lee WM., 1997). Observa-se uma replicação vírica activa intensa traduzida pela presença do AgHBe e altos níveis de DNA-VHB, no soro. Contudo, não obstante a presença de replicação vírica, estes indivíduos não apresentam quaisquer sintomas nem significativa elevação da alanina aminotransferase, que frequentemente está normal. Também não apresentam evidência significativa de lesão hepatocelular, mas sim, marcada integração do DNA viral e expansão clonal a nível dos hepatócitos sugerindo que o processo de hepatocarcinogenese pode já se estar a desenvolver nesta

fase (Suzuki T, 2021). Indivíduos com este perfil são encontrados sobretudo, em áreas de alta endemicidade como algumas regiões da Ásia, África, América do Sul e algumas ilhas do Pacífico, onde elevadas taxas de infecção em idades precoces ainda constituem uma realidade (Hsu HM, 1998); (Yuen MF, 2016).

➤ Segundo estágio - Fase replicativa de resposta imunológica ou imuno-"clearance"/Imunoactiva. Caracterizada pela positividade do AgHBe, elevada virémia e altos níveis de ALT. Histologicamente há actividade inflamatória moderada a intensa com rápida progressão para a fibrose. Pode surgir anos após o primeiro estágio. Esta fase pode durar desde algumas semanas (nos doentes agudos sintomáticos), como mais de uma década naqueles com doença crónica, potenciando nestes, a evolução para cirrose e suas complicações. Durante este período a percentagem de seroconversão espontânea do AgHBe ronda os 10-20%/ano (Liaw YF, 1998); (Lok AS, 1987). Observa-se marcada inflamação, necrose hepatocelular e consequente destruição hepatocitaria própria do processo de tentativa do sistema imunitário eliminar as células infectadas. Os altos níveis de ALT são consequência da necrose hepatocelular. É também característica deste período a existência dos "flares" (elevação súbita intermitente da ALT) (Ghany MG, 2020). Estes "flares" nem sempre dão lugar a seroconversão pois algumas vezes, traduzem apenas tentativas frustradas do sistema imunológico eliminar o vírus, o que permite perpetuar a inflamação hepática, o reaparecimento dos marcadores de replicação vírica e consequente progressão da doença para fibrose, cirrose e eventual CHC. A maior frequência e tempo de duração dos "flares" têm sido associados à uma evolução desfavorável da hepatite crónica VHB (Ghany MG, 2020) (Chang ML, 2014); (Liaw YF., 1987) (Fattovich G., 2003).

➤ Terceiro estágio - Fase não replicativa ou de baixa replicação, também designada anteriormente como fase de portador inactivo. A resposta imunológica do hospedeiro suprime a replicação vírica, seguindo-se a normalização das aminotransferases e resolução da actividade necroinflamatória hepática. É o período em que tipicamente acontece a sero-conversão do AgHBe, isto é: desaparecimento do AgHBe e a sua substituição pelo respectivo anticorpo (AcHBe). Cerca de 50% dos infectados consegue a clearance do AgHBe em 5 anos podendo atingir os 70% de clearance cerca de 10 anos após infecção (Fattovich G., 2003). A evolução após a sero-conversão

depende do grau de lesão hepática pré-existente sendo a má evolução consequência de importante lesão hepática prévia. A carga viral é indetectável ou baixa, habitualmente $<2.000\text{UI/ml}$, por vezes mais elevada, mas nunca superior a 20.000UI/ml e a ALT é persistentemente normal o que se traduz histologicamente pela quase ausência de actividade necroinflamatória ou de fibrose. Os níveis de AgHBs são também baixos – inferiores a 1.000UL/ml e a seroconversão para AcHBs ocorre apenas em cerca de 1-3% dos indivíduos por ano. Estes indivíduos permanecem AgHBs positivos com o DNA vírico integrado nos hepatócitos e DNA-VHB detectável no soro apenas pelo método sensível da PCR (polymerase chain reaction). No passado, indivíduos com este perfil eram considerados portadores inactivos. Esta fase pode ser perpétua, porém, em alguns casos, de forma espontânea ou induzida por imunossupressão, pode ocorrer reactivação da replicação vírica aumentando o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Apenas uma pequena parte dos indivíduos que negativa o AgHBs se torna AcHBs e AcHBc positiva. Lamentavelmente, há muito sabemos que a perda espontânea do AgHBs não é um evento comum nos doentes com infecção crónica estabelecida (Fattovich G., 2003); (McMahon B.J., 2009). Continua a ser objecto de estudos a história natural desta infecção. Sabe-se que mesmo após a seroconversão, em alguns casos, a doença pode progredir para cirrose e CHC (Cornberg M., 2017); (Fattovich G, 2008).

- Quarto estágio - Fase da reactivação da replicação - Hepatite crónica AgHBe negativa e Anti-HBe positiva. Os níveis de DNA apresentam-se altos, mas, inferiores aos níveis habitualmente encontrados na infecção VHB/AgHBe positiva. A ALT apresenta-se elevada de forma persistente ou com intermitência. Histologicamente verifica-se actividade necroinflamatória importante e fibrose. Indivíduos com este perfil frequentemente apresentam mutações do core ou do pré-core que altera ou anula a expressão do AgHBe. A remissão espontânea raramente acontece, nesta fase (McMahon BJ., 2009).
- Quinto estágio/Fase AgHBs negativa - O AgHBs é indetectável e o AcHBs pode ou não estar presente. O antiHBc torna-se positivo; o DNA geralmente é indetectável, mas a nível hepático o cccDNA tem expressão activa intensa. A ALT é habitualmente normal. A perda do AgHBs antes da ocorrência de cirrose, está associada a um menor risco de desenvolvimento de cirrose, CHC, descompensação da doença e

consequentemente, uma melhoria na sobrevida do doente. Contrariamente, quando a perda do AgHBs ocorre depois da existência de cirrose, o risco de CHC é elevado. Este estágio / fase da infecção VHB crónica é também conhecida como infecção VHB oculta (Wang H, 2020); (McMahon BJ., 2009); (Torbenso M., 2002).

Finalmente, a comunidade científica consensualmente, chegou à nomenclatura actual, em que as várias fases esquemáticas baseiam-se apenas na positividade ou negatividade do AgHBe, níveis de replicação viral e nos valores da Alanino aminotransferase (ausência ou presença de actividade necroinflamatória) (EASL., 2017). Nesta classificação, são considerados de modo pragmático apenas dois fenómenos como premissas fundamentais: infecção vs hepatite como vemos na (Figura 12) a seguir. Ainda assim, classificar alguns doentes nem sempre é linear e exige uma monitorização sequencial regular dos níveis séricos do DNA viral, do AgHBe e da Alanino aminotransferase, em busca da clarificação de uma zona cinzenta em que alguns estes doentes se encontram (Chang ML, 2022); (EASL., 2017).

História natural e avaliação de doente com infecção VHB crónica



	Marcadores do VHB		Doença hepática	
	- AgHBs - AgHBe/AcHBe - DNA do VHB		- Parâmetros bioquímicos: ALT - Marcadores de fibrose: Elastografia ou biomarcadores (não invasivos); biópsia hepática (em casos seleccionados)	
	AgHBe positiva		AgHBe negativa	
	Infecção crónica	Hepatite crónica	Infecção crónica	Hepatite crónica
	Alta	Alta/intermédia	Baixa	Intermédia
AgHBs	Positivo	Positivo	Negativa	Negativa
AgHBe	>10 ⁷ UI/ml	10 ⁴ -10 ⁷ UI/ml	<2.000 UI/ml	>2.000 UI/ml
DNA do VHB	Normal	Elevada	Normal	Elevada
ALT	Nenhuma/mínima	Moderada/severa	Nenhuma	Moderada/severa
Doença hepática	Imuno-tolerância	Imune reactiva AgHBs (+)	Portador inactivo	Hepatite crónica AgHBe negativa
Terminologia antiga				

Figura 12 - História natural e avaliação de doente com infecção VHB crónica.

Observa-se que de modo permanente ou intermitente, nos indivíduos com infecção VHB mesmo sem evidencia de actividade necroinflamatória (doença), os níveis de DNA podem oscilar entre 2.000 a 20.000 UI/ml. Fonte: Adaptado de (EASL., 2017).

1.8. Factores que influenciam a história natural da hepatite B crónica

Estima-se que a nível mundial, 97% da infecção VHB crónica seja da responsabilidade predominantemente dos genótipos C com 26%, seguindo-se os genótipos D, E, A e B com 22%, 18%, 17% e 14% respectivamente. Os genótipos F e I em conjunto são responsáveis por menos de 2% dos casos (Velkov S, 2018). Todavia, o resultado da infecção pelo VHB é determinado pela interacção complexa entre o modo de transmissão, factores genéticos do hospedeiro, genótipo viral, mutações adaptativas, bem como factores ambientais. Por esta razão, nem todos os indivíduos infectados pelo VHB evoluem da mesma maneira (Hu H, 2021); (Tong S, 2016). A forma de apresentação varia num espectro amplo desde uma infecção assintomática casualmente diagnosticada, um estado de portador crónico conhecido, uma doença com actividade mínima (apenas histológica), manifestações laboratoriais pouco expressivas, doença aguda auto-limitada ou fulminante e numa fase mais avançada como doença crónica activa ou complicação e descompensação de doença crónica (cirrose e CHC) e morte (EASL., 2017); (Tong S, 2016); (Fattovich G, 2008).

1.8.1. Factores do hospedeiro

Para além da idade e do sexo, o álcool, a obesidade, Diabetes Meliteus, insuficiência renal e factores genéticos podem afectar a evolução da infecção pelo VHB; (Zhang Z, 2019); (Matsuura K., 2016). Há muito sabemos que a idade em que se adquire a infecção VHB tem sido relacionada com o aumento exponencial do risco de evolução para a cronicidade observando-se percentagens muito mais elevadas nos indivíduos infectados no período perinatal e na primeira infância do que naqueles que se infectam na idade adulta (Fattovich G, 2008); (Lee WM., 1997). Assim, a infecção adquirida no período intra-uterino e perinatal (transmissão vertical), evolui para a cronicidade em cerca de 95% dos casos. As crianças infectadas nos primeiros 5 anos de vida (infecção geralmente intrafamiliar - horizontal), evolui para a cronicidade em cerca de 20-30% dos casos, mas, quando a infecção ocorre na idade adulta, apenas 5% dos indivíduos evolui para a cronicidade (Fattovich G, 2008). A percentagem de seroconversão espontânea do AgHBe é baixa em crianças nos primeiros três anos de vida, rondando os 2-12%. Esta percentagem é crescente a um ritmo de cerca 8- 12%/ano e por volta da puberdade 80%

das crianças terão sero convertido para AchBe, normalizado as aminotransferases e com níveis quase indetectáveis do DNA-VHB (Chang MH., 2008); (Ni YH., 2007). As crianças infectadas mais precocemente, apresentam uma fase de imuno-tolerância ao VHB onde apesar da replicação viral activa intensa, a resposta do hospedeiro à infecção é quase inexistente e as aminotransferases são normais. Isto explica o facto de cerca de 86-90% destas crianças infectadas apresentarem apenas alterações histológicas compatíveis com actividade inflamatória ligeira (Chang MH., 2008); (Ni YH., 2007). Posteriormente, verifica-se uma mudança no padrão de resposta imunológica que se torna semelhantes ao das crianças infectadas mais tardiamente, com persistência de replicação vírica e acompanhada de actividade necroinflamatória bioquímica e histológica importantes (Lok AS., 2001). Esta resposta imunológica não é suficiente para induzir em grande magnitude a seroconversão espontânea AchBs que só se verifica em cerca de 6% dos casos. Embora raras, as complicações da hepatite crónica como a cirrose e o CHC, também podem ser encontradas em crianças. O risco de CHC em crianças é directamente proporcional à idade, tempo de evolução da doença, grau de lesão histológica e aos níveis de virémia do VHB. Mesmo em situação de baixa replicação viral ou seroconversão precoce do AgHBe, o CHC pode ocorrer (Indolfi G, 2019); (Karnsakul W., 2017).

O sexo do indivíduo influencia a evolução da doença. A proporção homem /mulher em relação à cirrose hepática é de 2:1 e de 6:1 quando se trata do CHC. A idade avançada constitui também um factor de risco para o CHC e se correlaciona com o longo tempo de duração da doença. A cirrose hepática é consequência de uma fase prolongada da resposta imunológica do hospedeiro que com o objectivo de eliminar os antígenos virais dos hepatócitos infectados, gera uma resposta imune que resulta em actividade necroinflamatória, destruição hepatocitaria, hiper regeneração celular, fibrose, cirrose e CHC. O pico de maior incidência do CHC situa-se entre os 50-60 anos de idade (Fattovich G., 2003). Tem igual relevância o estado imunológico do hospedeiro na infecção VHB, cuja progressão é inversamente proporcional ao nível de desempenho do sistema imunológico. Variantes genéticas do hospedeiro, como mutações dos HLAs - antígenos leucocitários humanos, genes de citocinas e quimiocinas, receptores “toll-like” (TLRs), microRNAs, genes relacionados com a vitamina D e com o polipeptídeo de co-transporte de Taurocolato de sódio - receptor do VHB (NTCP), têm sido responsabilizados como influenciadores da evolução da infecção pelo VHB (Zhang Z, 2019).

1.8.2. Factores virais

Como vimos anteriormente, 97% da infecção VHB crónica é da responsabilidade de cinco principais genótipos nomeadamente: genótipo C 26%, seguindo-se os genótipos D, E, A e B com 22%, 18%, 17% e 14% respectivamente. Os genótipos F e I em conjunto são responsáveis por menos de 2% dos casos (Velkov S, 2018). Os genótipos virais influenciam evolução clínica, as taxas de seroconversão do AgHBe, a resposta ao tratamento, o surgimento de mutações assim como a gravidade da doença hepática. Os genótipos A e B respondem melhor ao tratamento com Interferon que os genótipos C e D (Lin CL, 2017). Sabe-se há muito tempo, que existe uma forte relação entre o genótipo A, F e sobretudo o genótipo C e uma doença mais agressiva com progressão rápida para cirrose e CHC, quando comparados com os genótipos B ou D (Ching LK., 2016) (Chan HL, 2004).

A carga viral é um importante factor na história natural da hepatite B. Indivíduos com virémia elevada (> 100.000 cópias/ml) têm maior risco de progressão da doença do que aqueles com DNA-VHB indetectável no soro. Por outro lado, a baixa virémia e a baixa concentração de AgHBs, estão relacionados com um melhor prognóstico: menor risco de progressão da doença e maior probabilidade de clearance do AgHBs (Liu J, 2016). Paradoxalmente, indivíduos na fase de imuno tolerância da infecção, têm virémia elevada, mas, com doença hepática pouco expressiva, quase negligenciável (Croagh CM., 2014). A coexistência de baixos níveis de AgHBs, elevados níveis de antiHBs, mas, com elevada carga viral, em indivíduos com hepatite VHB crónica, está associada a um elevado risco de CHC (Jin ZZ, 2019). Mutações e diversidade de quasispécies associadas ao gene S podem diminuir a antigenicidade da região hidrofílica principal (MHR - major hydrophilic region) assim como a antigenicidade dos linfócitos T citotóxicos (CTL). O determinante antigénico do AgHBs corresponde a região entre os aa124-147 e é parte integrante da região hidrofílica principal (aa99-169) constituindo assim o principal epítopo exposto à superfície do VHB para a reacção antígeno-anticorpo (AgHBs/AntiHBs). Mutações a nível do determinante antigénico, como a I126S na hepatite B crónica e a mutação I126T nos casos do CHC, podem afectar a estrutura do AgHBs e alterar a sua imunogenicidade (Wang Y, 2021).

1.8.3. Factores externos

A associação com outros vírus hepatotrópicos (co-infecção ou sobre infecção VHD, VHC, VHA, ou o HIV) e outras comorbilidades, influenciam negativamente a evolução da doença, tornando-a mais agressiva e aumentando o risco de complicações tanto agudas como crónicas e o “*end-stage liver disease*”. Devido ao facto das vias de infecção serem comuns, cerca de 10% dos indivíduos infectados com VIH têm co-infecção VHB (Hu H, 2021); (Pol S., 2017). Recentemente, os resultados de Liu, mostraram que alguns factores como: existência de virémia $\geq 10^5$ cópias/ml, a mono-profilaxia com IGHB e a prévia existência de CHC, têm sido associados à maior risco de recidiva da infecção VHB no pós-transplante hepático. Por essa razão, a terapêutica com NAs (associada ou não à IGHB) tem sido indicada no pós-transplante em todos os doentes AgHBs positivos, independentemente do status do AgHBe e da virémia, no pré - transplante (Liu M., 2021). O consumo excessivo de álcool há muito tem vindo a ser associado a uma evolução desfavorável da infecção pelo VHB. O stress oxidativo e comprometimento da resposta imunológica resultam no aumento da replicação viral, aumento da actividade necroinflamatória, aceleração da fibrose e cirrose (Zhou E., 2021); (Fattovich G, 2008).

Como podemos ver, existe toda uma envolvência complexa de factores e mecanismos que concorrem para uma evolução favorável ou não da infecção pelo VHB. Nesta "dança" entre o hospedeiro e o vírus nem sempre aquele consegue levar a melhor e conduzir os destinos com supremacia curvando-se assim muitas vezes, aos caprichos do vírus e a sua capacidade de ludibriar o nosso sistema imunológico e resistir as terapêuticas que vão surgindo, bem como criar formas de escape ao efeito protector das vacinas. Em síntese, o resultado da infecção pelo VHB é definido pela interacção complexa entre o modo de transmissão, factores genéticos do hospedeiro, genótipo viral, mutações adaptativas, bem como factores ambientais (Nassal M., 2018). Provavelmente, longa ainda será a caminhada que juntos (vírus e hospedeiro) farão e esperamos que algum dia a ciência prevaleça e se antecipe a cada passo do vírus por forma a terminarmos como vencedores.

1.9. Infecção VHB "oculta"(IBO)

Há décadas e até aos dias de hoje, a ciência procura respostas explícitas relativamente à incoerência da evidência de doença hepática activa associada ao VHB, em indivíduos com marcadores de infecção histologicamente detectáveis no fígado (AgHBc e cccDNA) mas, com AgHBs indetectável a nível periférico (Wang Y, 2021); (Wang H, 2020); (Martin CM, 2012); (Torbenso M., 2002).

A infecção VHB oculta caracteriza-se pela presença do DNA do VHB competente para replicação (cccDNA episomal) a nível dos hepatócitos e/ou do sangue periférico, na ausência de AgHBs detectável, com ou sem existência de anticorpos anti-VHB, fora do período de janela da fase aguda. Nestes casos, a virémia encontrada é habitualmente baixa (<200UI/ml = 1000 cópias/ml) (Torbenso M., 2002); (Raimondo G, 2008). Mundialmente, a prevalência da infecção VHB oculta tem variado entre 1-19% dependendo do tipo de estudos, da endemicidade do VHB em determinada região geográfica, da sensibilidade dos testes utilizados e do tipo de população estudada (Chowdhury FR, 2021); (Raimondo G, 2008); (Torbenso M., 2002). Ao contrário do que se pensava, já não há dúvidas de que em alguns indivíduos com hepatite aguda ou doença crónica associada ao VHB, a seroconversão do AgHBs para AcHBs não significa nem implica a eliminação do vírus, interrupção da lesão hepática existente ou da evolução da doença. Estes indivíduos podem apresentar doença hepática histologicamente comprovada nem sempre acompanhada da correspondente actividade necroinflamatória detectável laboratorialmente a nível periférico (Allweiss L, 2017); (Raimondo G., 2019). Sabe-se também que estes indivíduos mesmo após seroconversão para AcHBs, podem desenvolver CHC (Cohen D, 2020) (Allweiss L, 2017). Na grande maioria dos casos, a infecção VHB oculta apresenta-se como uma infecção duradoura com níveis baixos de cccDNA e concomitantemente, uma marcada supressão da actividade de replicação e expressão viral, devida à resposta imunológica do hospedeiro. Por outro lado, mais tarde, verificou-se que alguns indivíduos AgHBs negativos, mas com doença hepática VHB, não apresentavam características típicas de IBO pois tinham virémia elevadas semelhantes aos indivíduos AgHBs positivos. Nestes casos, o VHB apresentava mutações a nível da do gene S e por esta razão, o AgHBs mutante produzido não era reconhecido pelos testes laboratoriais disponíveis (Raimondo G., 2019); (Chen HL, 2018).

Estudos das últimas duas décadas, têm vindo a demonstrar claramente que a infecção pelo VHB pode persistir no fígado mesmo na ausência de AgHBs em circulação no sangue periférico. Este tipo de perfil serológico é encontrado principalmente, nos indivíduos AcHBc ou AcHBs positivos ou mesmo na ausência destes anticorpos. A presença de marcadores do VHB no tecido hepático destes indivíduos é de absoluta relevância, sendo por vezes os únicos marcadores de infecção VHB activa, na ausência dos marcadores de infecção no sangue periférico (Raimondo G., 2019) (Raimondo G, 2008); (Torbenso M., 2002). Actualmente, com recurso a técnica de reacção em cadeia da polimerase e com o método de amplificação, mesmo em baixa concentração, o DNA pode ser detectado no soro, células mononucleares do sangue periférico e tecidos linfoides, de indivíduos cujo marcador único do VHB é o AcHBs (Locarnini S., 2019) (Cornberg M., 2017); (EASL., 2017). Em África, alguns estudos têm revelado prevalência também variável de infecção VHB oculta. Um estudo realizado na Nigéria em dadores voluntários de sangue e aparentemente saudáveis, no Centro de Transfusões do Hospital Central em Ilorin, de um total de 206 amostras estudadas 18 (8,7%) apresentavam infecção VHB oculta das quais 83% eram do genótipo A (Akintule OA, 2018). Outros estudos ainda na Nigéria também realizados em doadores de sangue, revelaram prevalência de IBO de 5,4% e 17%, respectivamente (Olotu AA, 2016); (Oluyinka OO, 2015). No Uganda, estudo realizado a nível de uma população urbana em Kampala, revelou uma prevalência elevada de IBO de 30%, (Apica BS, 2016) enquanto no Gana, a prevalência encontrada foi de 3% (Allain JP, 2003). No trabalho de Fopa, nos Camarões, de 1.162 doações de sangue efectuadas, 91 (7.8%) eram AgHBs e AcHBc positivas. Das 1.071 amostras AgHBs negativas, 522 (48.7%) eram AcHBc positivas. O autor constatou apenas 6 amostras (0.56%) com critérios de infecção VHB oculta e com baixa virémia (<6 UI/ml). Aqui cerca de 1 em cada 100 dadores de sangue cumpria os critérios de IBO (Fopa D, 2019). Informação sobre a prevalência da IBO em Angola é escassa. Um trabalho realizado na província do Bié (centro de Angola), revelou uma prevalência de 3% (Peliganga LB, 2021). Todavia, mais estudos precisam ser realizados, de preferência multicêntricos que de forma representativa traduzam a real prevalência de IBO em Angola. Esta realidade reforça a preocupação em relação ao risco da infecção VHB pós-transfusão nos países de baixa renda onde a precariedade dos serviços de saúde, sobretudo na África Subsaariana, muitas vezes impede a implementação de testes genéticos para

determinação do DNA do VHB por PCR. Todavia, mesmo nos países desenvolvidos, o risco de transmissão da infecção VHB oculta por transfusão pode não ser nulo devido ao facto de os níveis de DNA para transmissão da infecção poderem ser inferiores ao limiar de detecção conferido pela actual tecnologia. Por outro lado, o não seguimento dos receptores de transfusão assim como o não desenvolvimento de infecção aguda clinicamente visível, pode fazer subestimar a IBO (Locarnini S., 2019).

1.10. Importância da vacinação

A existência actual de regiões de elevada prevalência da infecção VHB reflecte linearmente, o fracasso dos programas de saúde materno-infantil na prevenção da transmissão vertical e na primeira infância, em determinadas regiões do globo, com particular realce para a África subsaariana. Todavia, de acordo com as últimas estimativas da OMS, nos países onde a vacinação contra a Hepatite B foi implementada com eficácia, a proporção de crianças menores de cinco anos infectadas cronicamente com VHB caiu para menos de 1% em 2019, prevalência muito diferente dos valores superiores à de 5%, na era pré-vacina - anos 1980 até o início dos anos 2000 (OMS, 2021).

A descoberta do AgHBs por Baruch Samuel Blumberg (Blumberg BS., 1965); (Blumberg BS., 1967) tornou possível o desenvolvimento da vacina contra a Hepatite B. Em 1982 foram licenciadas duas vacinas, em França e nos Estados Unidos da América respectivamente. A vacina foi um marco importante que veio mudar a história natural desta infecção pois, viria permitir a interrupção da cadeia de transmissão desta entidade nosológica e consequentemente evitar as suas complicações: hepatite aguda com falência hepática, infecção crónica, hepatite crónica, fibrose, cirrose e o carcinoma hepatocelular. O CHC é uma das cinco principais causas de morte por cancro em humanos sendo o VHB o responsável por cerca de 80% dos casos das neoplasias malignas primárias do fígado (Chang MH., 2021). A vacina contra a Hepatite B, foi na verdade, a primeira vacina bem-sucedida com efeito anti – cancro humano. A vacinação é crucial e é o método mais eficaz e mais económico para a prevenção da transmissão do VHB (Chang MH., 2021). Recomenda-se a vacinação universal contra a Hepatite B com vacinas produzidas a partir de AgHBs recombinante. Estudos mostram que o anticorpo AcHBs de pessoas vacinadas com a vacina contra o VHB do genótipo C, apresentavam protecção cruzada contra o genótipo A. In vitro, estudos mostraram que indivíduos vacinados com vacina AntiHBs do genótipo A e C, poderiam ligar-se ao AgHBs de genótipos diferentes dos contidos na vacina, embora não produzindo quantidade suficiente de anticorpos para induzir protecção. Por essa razão, apesar da vacinação, infecção subclínica por genótipos não integrantes da vacina pode ocorrer (Inoue T., 2020). Por isso, a monitorização dos níveis de AcHBs após a vacinação de rotina pode ser necessária, mas, apenas em indivíduos de alto risco, porque de acordo com as orientações do CDC de 2015, não é necessária a

monitorização dos níveis do anticorpo AcHBs como rotina, após a vacinação com o número total de doses recomendada, nem tão pouco a realização de reforços de vacina (Inoue T., 2020). É indispensável o rastreio pré-natal em todas as mulheres grávidas para a avaliação da necessidade de indicação de tratamento materno no terceiro trimestre da gravidez com Tenofovir, às mães AgHBe positivas e com elevada virémia (Hyun MH., 2017); (Jourdain G., 2018); (Liu J., 2019); (Thilakanathan C., 2018) bem como a administração de imunoglobulina e vacina anti-VHB ao recém-nascido, de acordo com os protocolos internacionais definidos (Chamroonkul N., 2017); (Li J, 2017). A revisão sistemática realizada por Chen, num grupo de 10.142 pares estudados (mães-filhos) mostrou que a incidência média de transmissão vertical foi maior no grupo materno VHB-DNA positivo quando comparado com o grupo negativo (13,1% vs. 4,2%), com o OR agrupado de 9,895 (IC 95%, 5,333 - 18,359; $Z = 7,27$, $p < 0,00001$) (Chen HL, 2018). Nunca é demais realçar o papel fundamental da imunização activa com elevada cobertura vacinal, na população feminina dos 10 aos 49 anos de idade. Essas medidas anteriormente citadas combinadas, têm-se demonstrado altamente eficazes na eliminação da transmissão vertical do VHB. (Liu CJ., 2020); (OMS, 2016). Todavia, estudos recentes têm vindo a demonstrar que esta protecção não ocorre em 100% dos recém-nascidos. Em cerca de 5-10% das mães AgHBe negativas e em até 30% de mães infectadas AgHBe positivas e com elevada virémia, a infecção pode ocorrer mesmo em presença de imunoprofilaxia passiva-activa completa (Thilakanathan C., 2018). Outros aspectos devem ser tidos em conta relativamente à eficácia das vacinas na prevenção da transmissão vertical da infecção pelo VHB pois, tem-se vindo a constatar que a falha no efeito protector da vacina pode não se dever apenas aos factores já conhecidos relacionados com o estado serológico materno (AgHBs+, AgHBe+ com elevada carga viral) (Joshi SS., 2020) mas também a aspectos decorrentes da especificidade das diferentes vacinas (Thilakanathan C., 2018); (Gerlich WH., 2013). Isto também ficou demonstrado no estudo multicêntrico randomizado, incluindo gestantes e recém-nascidos de 4 centros, no período de 2009 a 2014 recentemente publicado, que comparou a eficácia da prevenção peri-parto da vacina Engerix B vs Sci-B-Vac: dos 171 recém-nascidos seleccionados, todos receberam Imunoglobulina anti-VHB nas primeiras 10h após o parto e foram vacinados aos 0, 1 e 6 meses de idade. 89 foram vacinados com a Engerix B e 91 com a Sci-B-Vac. Aos 12 meses de idade as crianças foram testadas para AgHBs, AcHBc e AcHBs. Os resultados

mostraram que o grupo Sci-B-Vac teve menores taxas de transmissão HBsAg (1/89, 1,1%) que o grupo Engerix-B AgHBs (5/82, 6,1%) com significância estatística limítrofe (diferença de risco de 0,05, IC de 95% 0,11–0,007, *t*-teste = 0,05) e com o mesmo grau de significância, taxas de falha na eficácia da vacina mais baixas: AcHBs <10 UI/ml no Sci-B-Vac (2/89, 2,2%) do que no Engerix -B (8/82, 9,8%, *p* = 0,05). Taxas de sero protecção mais altas foram encontradas no grupo Sci-B-Vac em todas as estratificações de título de AcHBs: > 10 UI/ml (*p* = 0,05), > 100 UI/ml (*p* = 0,05) e > 1000 UI/ml (*p* = 0,01). A vacinação activa/passiva foi eficaz em 10/13 casos com níveis maternos elevados (DNA > 7 log₁₀ UI / ml até 9,5 log₁₀ UI/ml). Portanto, a vacina Sci-B-Vac foi superior à Engerix-B na prevenção da transmissão vertical do VHB nos recém-nascidos de mães infectadas e induziu níveis significativamente maiores de AcHBs. Ambas as vacinas, ampla e consolidadamente difundidas mundialmente, são recombinantes e produzidas a partir do genótipo A2 do VHB (Safadi R., 2021). Curiosamente, ao analisarmos a distribuição geográfica dos subgenótipos de há menos de uma década, vemos que o subgenótipo A2 integrante destas vacinas, é prevalente a nível da Europa de Norte e da América (regiões de baixa endemicidade), o que significa que quase 99% da população mundial (inclui as regiões de maior endemicidade), possuem outros genótipos! Situações como estas podem colocar em causa a eficácia destas vacinas usadas de modo disseminado, em todo o mundo se não se tiver em conta a especificidade genético-geográfica do VHB nas diferentes regiões e populações do globo (Safadi R., 2021); (Gerlich WH., 2013).

Uma revisão sistemática e metanálise realizadas incluindo 9007 artigos identificados, dos quais seleccionados 67 artigos publicados no período de 01 Janeiro de 2000 a 3 de Abril de 2019, mostrou um risco residual de transmissão vertical, apesar da imunoprofilaxia infantil, (0-0,4%, IC 95% 0,00-0,25) para um nível de DNA de HBV materno abaixo de 5,30log₁₀UI/ml (200.000UI/ml) e aumentou acima deste limite. A sensibilidade combinada do teste de AgHBe para identificar os níveis de DNA do VHB ≥ 5,30log₁₀UI/ml em mulheres grávidas foi de 88,2% (83,9-91,5) e a especificidade combinada foi 92,6% (90.0-94.5). A sensibilidade combinada do teste de AgHBe na previsão de transmissão vertical da infecção por HBV apesar da imunoprofilaxia infantil foi de 99,5% (IC de 95% 91,7–100), embora com baixa especificidade combinada 62,2% (55,2-68,7). Assim, níveis de DNA 5,30log₁₀UI/ml (200.000UI/ml) parecem ser o limite

a partir do qual a transmissão vertical ainda pode ocorrer, não obstante a imunoprofilaxia. Nos países onde não existem recursos acessíveis para a detecção de DNA o AgHBe pode ser uma alternativa para a elegibilidade para imunoprofilaxia (Boucheron P., 2021).

Estima-se que aproximadamente dois bilhões de pessoas em todo o mundo, tenham evidências de infecção passada ou presente pelo VHB e que 257 milhões de indivíduos sejam portadores crônicos do VHB, apesar de se tratar de uma infecção imunoprevenível! (Kao JH., 2018); (OMS., 2017). Dados da OMS mais recentes, todavia, ainda muito preocupantes, dão a conhecer que em 2019 existiam 296 milhões de pessoas vivendo com infecção VHB crónica e que ocorram cerca 1,5 milhão de novas infecções/ano. Em consequência desta prevalência e desta incidência, estima-se que em 2019 tenham ocorrido 820.000 mortes associadas à cirrose hepática e ao CHC (OMS, 2021). Esta triste realidade epidemiológica poderá ser completamente mudada desde que a humanidade se mobilize para isso. A necessidade de implementação da vacina contra o VHB nos programas nacionais de vacinação robustos constitui hoje, um facto que já ninguém contesta, pois comprovadamente a vacina ainda constitui o melhor instrumento para o combate à transmissão da infecção (OMS, 2016); (OMS, 2021); (Ott JJ, 2012). Relembramos de entre vários casos de sucesso no controlo da infecção pelo VHB, através da vacinação, o sempre referido caso de Taiwan, que iniciou a vacinação infantil contra o VHB em Julho de 1984, altura em que a prevalência da infecção pelo VHB na população infantil era elevada (9,8%). Passados 25 anos desde a implementação sustentada do programa de vacinação, a prevalência da infecção baixou de 9,8% para 0,5% na população em estudo (Ni YH, 2016).

A OMS, UNICEF e outras organizações internacionais de saúde pública, recomendaram de 1991-1993, a administração da vacina contra o VHB a todas as crianças e adolescentes, integrando-a nos programas de vacinação alargados regulares de cada país. Os países de maior endemicidade deveriam criar condições para iniciar a vacinação até 1995 e os demais em 1997, mais tardar (OMS/UNICEF., 1996); (Meheus A., 1998); (Mahoney FJ., 1993); (McGregor A., 1992). Esta recomendação tem vindo a ser cumprida. Perto do ano 2000 cerca de 150 países já faziam parte embora registando-se pouca participação do continente africano. Este número continua a crescer e até o final de 2015, eram 185 os países que haviam incluído a vacinação contra hepatite B no Programa Alargado de Vacinação (Inoue T., 2020). Dados publicados em 2016, mostram o impacto

positivo da imunização contra o VHB a nível mundial, com a redução da prevalência do VHB dos 350 – 400 milhões de casos para cerca de 240 - 250 milhões, o que correspondeu a uma diminuição em cerca de 31%. Esta diminuição foi o reflexo das medidas implementadas no rastreio do sangue e hemoderivados, isto é: uma Medicina Transfusional mais segura, procedimentos injectáveis mais seguros e sobretudo à vacina contra o VHB integrada nos programas alargados de vacinação abrangendo recém-nascidos, crianças na primeira infância e adolescentes (Lavanchy D., 2016); (Lavanchy D., 2004).

Faz décadas que sabemos que a imunização é a principal forma de profilaxia da infecção pelo VHB pois confere protecção com um nível de eficácia superior a 95% (Lavanchy D., 2004); (Kao JH, 2002).

Estudos na literatura internacional há muito retratam o impacto positivo da imunização contra o VHB. São exemplos muito citados os estudos de duas localidades em África (Senegal e Gâmbia) e em Taiwan, na Ásia (Liu CJ., 2020); (Ni YH, 2016); (Vildósola GH., 2000).

Senegal - (Coursaget P, 1994), após cerca de 9-12 anos de seguimento de um grupo de crianças senegalesas, apenas 2% no grupo de crianças vacinadas apresentava positividade para o AgHBs, quando comparado com o grupo de crianças controlo que apresentava AgHBs positivo em 19% ($p<0,001$), tendo-se obtido uma eficácia protectora final de 88%. No mesmo grupo de crianças foi avaliado o grau de eficácia protectora anual da vacina com base na incidência do AgHBs. Assim nas crianças vacinadas a positividade do AgHBs foi de 0,4% vs 3% no grupo controlo ($p<0,001$). A presença do AcHBc nos vacinados foi de 20% vs 73% no grupo controlo. A eficácia da vacina foi superior nas crianças que receberam uma dose reforço por altura da idade escolar (81% vs 63% - $p<0,01$). Apesar da vacinação com sucesso, foram verificados alguns casos de infecção pelo VHB nos indivíduos respondedores fracos (títulos de AcHBs <100 UI/ml por altura do reforço e sobretudo quando os valores eram inferiores a 10UI/ml). No Senegal, dados recentes (Lô G., 2019), referentes a uma amostra 295 crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 16 anos de idade, recrutadas no período de Março a Agosto de 2016, corroboram os bons resultados do passado, revelando uma sero prevalência de AgHBs+ de 1,1% (IC 95%: 0,2-3,3), apenas 12/267 (4,5%, IC 95%: 2,3-7,7) tinham AntiHBc positivo e 226/295 (76,6%, IC 95%: 71,4-81,3) eram antiHBs

positivos incluindo 191 (77,3%, IC 95%: 71,6-82,4) com antiHBs isolado, indicando imunização activa anterior. No entanto, apenas 165 crianças (56%) apresentaram níveis sero protectores (antiHBs $\geq$ 10UI/L) e destes 21,4% atingiram títulos de antiHBs >100 UI/ml. Os restantes não apresentaram sero protecção. Os autores levantam como questão não consensual a necessidade de reforço da vacina (Lô G., 2019).

A Gâmbia foi escolhida pela “IARC” - internacional Agency for Research on Câncer - para palco deste estudo, devido ao facto de já na altura (1986), apresentar um programa alargado de vacinação bem concebido e com uma excelente cobertura populacional que constituíram os pré- requisitos ideais. O estudo da IARC foi iniciado em 1986 e consistiu na introdução progressiva da vacina contra o VHB na rotina da imunização nos serviços de saúde gambianos até 1990, altura em que passou a ser administrada regularmente a todos os recém-nascidos no país. Todas as crianças que procuraram regularmente as vacinas estabelecidas no programa alargado de vacinação previamente existente foram integradas no estudo resultando em dois grupos de cerca de 60.000 crianças. O objectivo foi o de avaliar num trabalho randomizado, qual o grau de protecção conferido pela vacina administrada no primeiro ano de vida, contra a primo infecção, desenvolvimento de estado de portador, aparecimento do CHC bem como demonstrar até que ponto a introdução da vacina contra o VHB num programa alargado de vacinação era logisticamente viável e eficaz, em África (Hall AJ, 1987); (Whittle HC., 1990). Na Gâmbia, após um período de oito anos consecutivos de vacinação contra o VHB em crianças com idade compreendida entre 1 e 14 anos, verificou-se à semelhança do Senegal, um efeito protector significativo nestas crianças (Whittle HC., 1995); (Whittle HC., 1990) A prevalência da infecção pelo VHB decresceu de 50% para 9% em Keneba e de 80% para 9% na região de Manduar, quando comparada com uma prevalência esperada sem vacinação de 42% e 52% respectivamente. A eficácia da vacina foi de 94,7%. Os níveis de anticorpos protectores foram diminuindo ao longo dos oito anos de seguimento, com alguns casos de infecção pelo VHB, sobretudo nas crianças com baixos níveis de anticorpos. Contudo, o número de infecções verificadas nas crianças vacinadas, foi muito menor do que o esperado ($p < 0,001$) (Whittle HC., 1990). Muitos dos casos de infecção verificados, ocorreram em crianças que não tinham recebido o total das doses, para uma imunização completa. A segunda e mais frequentemente a terceira dose foram as que apresentaram mais falhas (Whittle HC., 1995).

Em Taipé, capital de Taiwan, o programa de vacinação em massa foi lançado em Julho de 1984 para recém-nascidos de mães AgHBs positivas. Posteriormente, em 1986 foram integrados todos os recém-nascidos (Hsu HM, 1998). Informação referente ao ano 1984, pouco antes da implementação da vacinação em massa, mostrava uma prevalência de infecção pelo VHB de cerca de 11%, nesta população (Hsu HY, 1986). Para avaliar a eficácia de programa de vacinação em massa na coorte da transmissão perinatal do VHB, 3.464 bebês com 18 meses de idade vacinados, foram seleccionados de 9.697 bebês elegíveis durante os 6 meses de duração do programa em estudo. Foram divididos em 10 grupos de acordo com a carga viral da mãe e o grau de cumprimento vacinal. Foram pesquisados os seguintes marcadores sorológicos: AgHBs, antiHBs e antiHBc. Em 786 bebês nascidos de mães com virémia elevada e vacinados com imunoglobulina anti VHB associada à vacina anti VHB, a eficácia protectora foi de 85%. A eficácia foi menor nos bebês vacinados fora do cronograma e 11% eram positivos para o AgHBs. Em 81% dos casos o título antiHBs era >10mUI com uma média global >200mUI. Para monitorização contínua foram feitas pesquisas a cada 5 anos desde o início do programa e constataram que a prevalência de AgHBs nas crianças regrediu de 11% em 1984 para 1% e posteriormente para 0,5%. A Hepatite fulminante em bebês reduziu significativamente de 5,36 para 1,71/100.000 bebês e nas crianças com mais de um ano de idade a redução foi quase de 100% (Liu CJ., 2020); (Hsu HM, 1998).

Para análise do nível de protecção conferida pela vacinação, relativamente ao CHC, foram avaliados 1.509 doentes com CHC dos quais 1.343 nascidos antes do início do programa de vacinação contra o VHB e 166 nascidos após o início do programa. A incidência de CHC/100.000 indivíduos/ano foi de 0,92 na coorte não vacinada e 0,23 na coorte de nascimentos vacinados. Os RRs para CHC em doentes de 6 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 19 anos e 20 a 26 anos de idade vacinados vs não vacinados foram 0,26 (IC de 95%, 0,17-0,40); 0,34 (IC de 95%, 0,25-0,48), 0,37 (IC de 95%, 0,25-0,51) e 0,42 (IC de 95%, 0,32-0,56), respectivamente. O RR para CHC em crianças de 6 a 26 anos foi menor nas coortes posteriores em comparação com as anteriores (nascidos em 1992-2005 vs 1986-1992; $p < 0,001$ e 1986-1992 vs 1984-1986; $p < 0,002$). A transmissão do VHB de mães com virémia elevada e a imunização incompleta foram associadas ao desenvolvimento de CHC (Chang MH, 2016). Passados mais de 30 anos, a taxa de cobertura vacinal em recém-nascidos em Taipé atingiu os 98% (OMS, 2017).

Estes e outros estudos há muito provaram a existência de uma clara relação custo-benefício positiva da vacinação contra o VHB na prevenção das mortes por doença hepática aguda, crónica e suas complicações como a cirrose e o CHC, mostrando com particular realce, que programas como estes podem ser implementados mesmo em países de baixa renda com recursos limitados, obtendo-se ainda assim excelentes resultados (Hsu HM, 1998); (Liu CJ., 2020); (Rey-Cuille MA, 2013); (Vildósola GH., 2000). Em 2016, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu como meta, eliminar a hepatite B globalmente até 2030 (OMS, 2006). Desde então, foi-se verificando uma diminuição paulatina na transmissão horizontal em grande parte dos países de elevada endemicidade, como consequência directa do aumento da cobertura vacinal contra o VHB na infância. Contudo, a transmissão vertical foi-se tornando predominante. Globalmente, atrasos no aumento da cobertura vacinal previamente programada, poderão ainda levar a 580.000 mortes adicionais em todo o mundo nas coortes de nascimento entre 2020 e 2030 (de Villiers MJ., 2021).

O aumento da cobertura da dose oportuna contra a hepatite B para 90% dos recém-nascidos em 110 países de baixa e média renda até 2030, pode prevenir 710.000 (580.000 a 890.000) mortes nas coortes nascidas de 2020 a 2030, com grandes benefícios para África, quando comparado com a situação actual. Cumprindo o pressuposto anterior, eliminaríamos a hepatite B até 2030 nas Américas, mas em África essa meta nunca seria atingida antes de 2059 (de Villiers MJ., 2021).

É, portanto, linear, perceber que a única forma de controlo da infecção pelo VHB em África, à semelhança de outras regiões com elevada endemicidade, é através de sistemas de saúde robustos com sustentabilidade, quebrando o ciclo de transmissão na infância precoce, por meio da imunização activa (Ismail Z, 2022). Todavia, dados da OMS relativos ao ano de 2018, actualizados em 2019, claramente mostraram que a cobertura vacinal mantém-se muito heterogénea. Dos 186 países avaliados 8 (4%) ainda apresentam taxas de cobertura vacinal relativas à terceira dose manifestamente baixa (inferiores a 50%), 27 (14%) apresentavam taxas de cobertura variáveis entre 50-79% - intervalo em que Angola ficou incluída; 34 (18%) apresentavam 80-89% e 117 países (60%) haviam atingido taxas de cobertura vacinal $\geq 90\%$ (OMS/UNICEF, 2019).

Quando analisamos os gráficos que traduzem a cobertura vacinal contra o VHB relativos à 1ª e 3ª doses/Região da OMS (Figura 13, Figura 14), facilmente percebemos a

necessidade da adequação das medidas de combate ao VHB, às diferentes realidades concretas loco-regionais, evitando a tentação da implementação ineficaz de medidas de modo uniformizado/padronizado transversalmente, em todo o mundo.

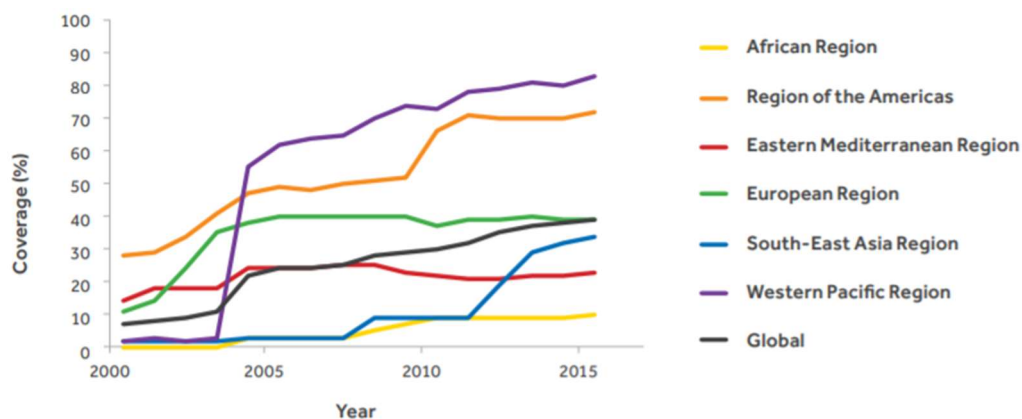
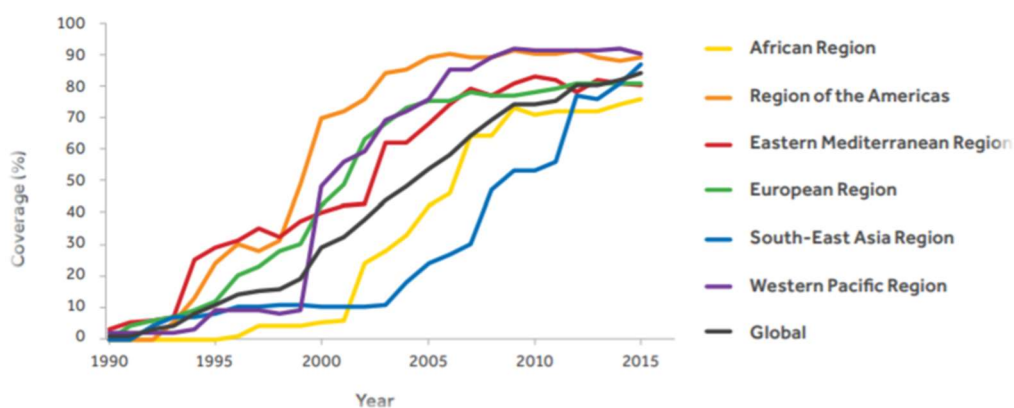


Figura 13 - Hepatite B - Cobertura vacinal (dose ao nascer) /região OMS:2000-2015.

Observam-se nítidos progressos da região das Américas e do Pacífico Ocidental. A Região Africana apresentou a menor cobertura de todas as regiões.

Fonte: (OMS, 2017). Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Figura 14 - Hepatite B - Cobertura vacinal (3ª dose) por região da OMS: 2000-2015



Observa-se um maior aumento da cobertura a partir do início do século XXI.

Fonte: (OMS, 2017). Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

A implementação das orientações da OMS, tem sido uma caminhada desigual e sem equidade mundial, sobretudo quanto à prevenção da transmissão materno-infantil, um dos pilares base na luta contra o VHB (Chang MH., 2019). Do inquérito referente ao período de 2014-2016, com a participação de 63 países pertencentes a diferentes regiões da OMS, sobre as principais medidas de combate à transmissão vertical Hepatite B,

Chang et al. constataram que, 11% não haviam implementado programas de imunização infantil contra o VHB. A primeira dose da vacina havia sido administrada mais de 24h após o parto em 36% do total de países e em 100% dos países africanos participantes neste estudo. A dose da vacina recomendada ao nascimento, não estava disponível em 45% do total de países, incluindo 92% dos países africanos e 50% dos países/regiões da América Latina. No que se referia às grávidas, 44% dos países afirmaram não fazer o rastreio de marcadores virais maternos e 46% não disponibilizavam tratamento antiviral no terceiro trimestre de gestação, às grávidas com virémia elevada (Chang MH., 2019).

De acordo com a OMS, anualmente, em África, mais de 4 milhões de crianças incluindo mais de 1 milhão de recém-nascidos, morrem antes de completarem 5 anos de vida e muitas delas morrem por doenças evitáveis por vacinas (OMS, 2017). A prevenção da transmissão é um dos pilares sobre os quais um plano de luta contra a Hepatite deve alicerçar-se (OMS, 2017); (OMS, 2013).

Na África Ocidental, a transmissão vertical da infecção está associada a um risco 5 (cinco) vezes maior de desenvolvimento de doença mais agressiva com fibrose intensa quando comparada com a transmissão transversal (Shimakawa Y, 2015).

Estudo custo-eficácia relativo às medidas de prevenção da transmissão vertical do VHB, realizado em 2021, na Namíbia, demonstrou mais uma vez, que a implementação da vacina ao nascer selectivamente associada à IGHB (imunoglobulina contra o VHB) é custo-efectiva e que por outro lado, a associação do tratamento anti-vírico materno de acordo com protocolos internacionais definidos, associado às medidas de imunoprevenção, torna possível a eliminação da transmissão vertical (Tamandjou Tchuem CR., 2021).

Em 28 de Julho de 2020, por ocasião do Dia Mundial da Hepatite, o Director Geral da OMS, Tedros Ghebreyesus afirmava: “Nenhum bebé deve morrer de Hepatite B por não ter sido vacinado. Prevenir a transmissão vertical da Hepatite B é a estratégia mais importante para o controlo da doença, para além de salvar vidas” (OMS, 2020).

Movidos por essa determinação, evidências científicas assentes em revisões sistemáticas globais actualizadas e com base no conhecimento acumulado, guias de orientação têm sido produzidas para facilitar a todos os países, o acesso à dose oportuna da vacina, constituindo assim, ferramentas essenciais para a luta contra a infecção pelo VHB e o atingimento das metas estabelecidas pela OMS (Doran Brubaker S., 2021).

Entretanto, continuam em curso pesquisas para a produção novas vacinas contra o VHB, (Kosinska AD., 2017). Um comunicado de imprensa de 10 de Janeiro de 2023 do Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) - Centro Alemão para pesquisa de infecções, em Munique, publicou: “Unraveling key determinant of successful therapeutic vaccination against chronic hepatitis B” (DZIF, 2023). A TherVacB, vacina pangenotípica em investigação, tem promissor potencial terapêutico, através da estimulação simultânea da resposta humoral e celular, promovendo não só a produção de anticorpos contra o VHB, mas, também induzindo a apoptose de células infectadas. No futuro, esta vacina poderá ajudar a tratar a infecção VHB crónica em mais de 95% dos indivíduos infectados em todo o mundo. Trata-se de um projecto de que fazem parte 6 países europeus e 16 organizações intercontinentais, co-financiado pela EU e tem uma duração de cinco anos - de Janeiro de 2020 a Dezembro de 2024. A TherVacB será avaliada num ensaio clínico, a partir deste ano de 2023 e será conduzido na Europa e em África (Tanzânia) (DZIF, 2023); (Su J., 2023). A melhoria da estabilidade térmica das vacinas contra o VHB ainda constitui preocupação uma vez que as vacinas actuais exigem condições de conservação a entre 2- 8 Graus Celcius (OMS, 2016), o que levanta enormes dificuldades com as cadeias de frio nos países de baixa renda relacionados.

Em combinação com os programas estabelecidos de vacinação profilática, consciencialização e triagem para hepatite B, poderá ser um renovar da esperança, tendo em conta o Objectivo do Desenvolvimento Sustentável 3.3 das Nações Unidas para a eliminação da infecção pelos vírus da hepatite B e C enquanto problema de saúde pública em todo o mundo, até 2030 (OMS, 2016).

De acordo com a estratégia da OMS, o plano de luta contra as hepatites víricas, deve assentar-se em quatro pilares fundamentais (OMS, 2016):

1. Sensibilização, parcerias e mobilização de recursos
2. Políticas com base na evidência loco-regional e informação para tomada de decisão/acção
3. Prevenção da transmissão
4. Triagem, atendimento e tratamento

Mundialmente, cerca de dois bilhões de pessoas já estiveram expostas ao VHB. Segundo a OMS, em 2019, 30,4 milhões de pessoas (apenas 10,5% do total de pessoas estimadas vivendo com hepatite B) tinham conhecimento da sua infecção e destas somente 6,6 milhões (22%) estavam em tratamento (OMS, 2021).

Para a África subsaariana, com cerca de 60 milhões de pessoas cronicamente infectadas das quais 38.800 em risco de desenvolver CHC anualmente, eliminar a hepatite até 2030, constitui um enorme desafio e uma meta ambiciosa (Amponsah-Dacosta E, 2021). Todavia, com o aumento da cobertura vacinal ao nascer e na primeira infância, estima-se que seja possível reduzir em cerca de 50% o número de casos de CHC/ano, ao longo das próximas três a cinco décadas. Por outro lado, a prevalência elevada de portadores crônicos do VHB poderá ainda elevar para o dobro o número estimado de casos de CHC até 2040 (Amponsah-Dacosta E, 2021).

Assim, mantém-se muito actual a preocupação da OMS perante o desigual progresso dos programas nas diferentes regiões da OMS e a dificuldade de alguns países na definição de políticas internas que visem tornar possível o atingimento das metas definidas seguindo as estratégias globalmente acordadas, mas, ajustadas às respectivas realidades locais (Smith S., 2019). A meta da Organização Mundial de Saúde de eliminar as hepatites virais enquanto uma ameaça à saúde pública até 2030, requer uma acção global concertada (OMS, 2016). De Dezembro 2016 a Novembro de 2017, do total de 194 Estados Membros 135 (70%) responderam como nações da OMS comprometidas com a problemática da hepatite: existência do programa, magnitude de financiamento, acessibilidade com equidade para diagnóstico e tratamento, rastreio do VHB em mulheres grávidas e rastreio do VHC em utilizadores de drogas endovenosas ilícitas. Juntos, os 135 países albergam 87% da população mundial infectada com VHB/VHC. Destes, 62% tinham um plano nacional para a hepatite e 36% tinham um financiamento dedicado a implementação do plano, variável de acordo com o envolvimento ou não dos governos com a sociedade civil. Existe um esforço destes países para aumentar a dimensão dos planos nacionais, embora em alguns casos, manifestamente insuficiente. O nível de engajamento da sociedade civil, revelou-se um elemento influenciador directamente proporcional na existência do plano em si, no seu progresso, na alocação de fundos para financiamento do programa bem como na valorização do Dia Mundial da Hepatite enquanto instrumento para sensibilização aquisição e mobilização de recursos. Nos

países com engajamento da sociedade civil, a propensão para ter um plano financiado era significativamente maior que nos países onde esta premissa não se verificava (52% vs. 23%, $p = 0,001$) (Smith S., 2019). Este resultado estatisticamente significativo mostra a relevância desta premissa pelo que deverá ser tida em conta por todos os governos que almejem bons e consolidados resultados nesta matéria (Figura 15). Claramente podemos analisar as possíveis implicações no progresso da luta pela eliminação da Hepatite vírica, a nível mundial, quando diferentes premissas são tidas em conta em diferentes dimensões. A mobilização e consciencialização da população em geral, constitui um pressuposto indispensável para o sucesso dos programas de luta contra a hepatite viral (Karimi-Sari H, 2017).

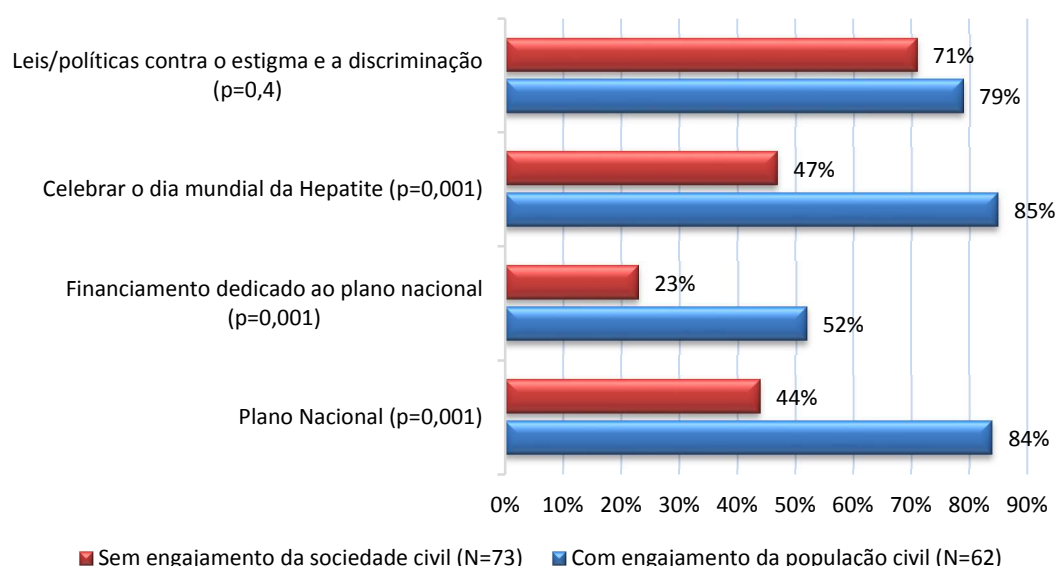


Figura 15 - Progresso global na eliminação da hepatite viral, enquanto problema de saúde pública major. Análise das respostas dos Estados Membros da OMS - 2017.

Fonte: adaptado de (Smith S., 2019)

Observa-se que o nível de engajamento da sociedade civil, revelou-se um elemento influenciador directamente proporcional na existência do plano em si, no seu progresso, na alocação de fundos para financiamento do programa bem como na valorização do Dia Mundial da Hepatite enquanto instrumento para sensibilização, aquisição e mobilização de recursos.

Como podemos observar, o financiamento constitui um enorme handicap. Apenas 36% destes países tinham de forma comprometida e programada, financiamento

destinado para implementação do programa de luta contra a hepatite. Enquanto essas falhas não forem corrigidas pelos estados-membros, o fracasso da implementação do programa será recorrente pois só o financiamento adequado garante a acessibilidade das populações aos serviços e cuidados de saúde com equidade bem como sustentabilidade a longo prazo, do respectivo programa. Ao analisarmos a distribuição por região geográfica da OMS, dos países que responderam ao inquérito para análise dos seus perfis sobre Hepatites víricas da (Figura 16) relativamente à região africana, dos 47 membros integrantes da OMS apenas 27 responderam (58%) e deste grupo de respondedores, Angola não fez parte!!!

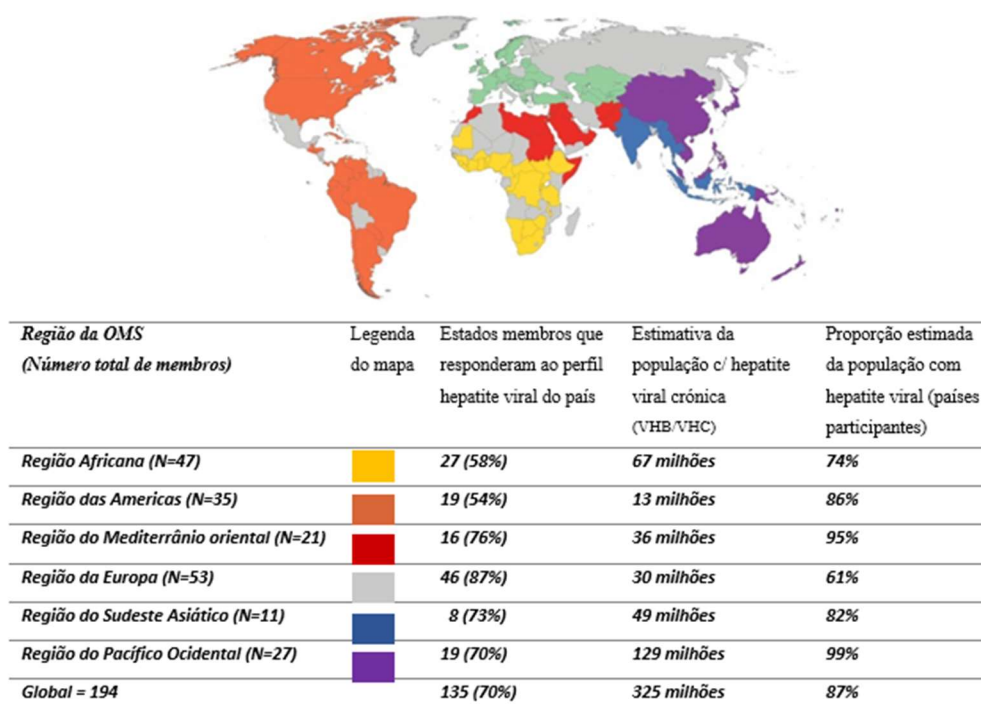


Figura 16 - Países da OMS participantes - Inquérito Hepatites virais, 2016-2017.

Estados membros da OMS que responderam ao inquérito sobre o perfil da hepatite viral (N = 135, correspondendo a 70% de todos os Estados Membros da OMS e 87% dos 325 milhões de pessoas infectadas com hepatite viral globalmente). Fonte: adaptado de (Smith S., 2019).

1.11. Impacto da pandemia da Covid-19 sobre a Hepatite viral

Com recurso a utilização de modelos, estimou-se que a pandemia da Covid 19, indirectamente, num cenário de disrupção dos serviços de saúde e redução da sua cobertura em cerca de 9,8%-18,5% associado a desperdícios de 10%, agravamento da pobreza e da fome, durante 6 meses, em cerca de 118 países de baixa e média renda, possa ter aumentado a mortalidade materna em 12.000 óbitos e a mortalidade infantil em 253.000 (Roberton T., 2020). Todavia, como consequência negativa da pandemia da Covid 19 sobre as hepatites virais, mundialmente, verificaram-se baixas proibitivas na cobertura vacinal (dose oportuna), semelhantes às do passado (anos 1990), devido a interrupções nos programas de vacinação em 2020, ameaçando deste modo, o progresso conseguido nos últimos 25 anos em apenas 6 meses (Karimi-Sari, 2020); (Pley CM, 2021). Globalmente, cerca de 90% dos serviços ligados à hepatite viral foram suspensos e observou-se um agravamento das iniquidades em saúde, o que poderá levar a um aumento adicional de 15.000 (12.000 – 20.000) mortes, principalmente no Sudeste Asiático e no Pacífico Ocidental (Pley CM, 2021). A África subsaariana, com os já frágeis sistemas de saúde, não foi excepção. Os escassos recursos financeiros, humanos e logísticos foram desviados dos objectivos pré-definidos para dar resposta a demanda da Covid 19. Na Tanzânia e na Gâmbia, serviços/clínicas de apoio à hepatite viral foram encerrados temporariamente. A interrupção de voos internacionais contribuiu para a escassez de testes, reagentes e fármacos (Lemoine M, 2020). Por outro lado, o medo de contrair a infecção pelo SARS-CoV-2 e o estado de longa quarentena imposta pelos respectivos governos, reduziram a procura de cuidados de saúde primários para vacinação bem como a realização de campanhas de vacinação nas comunidades. Houve um agravamento drástico no acesso às poucas unidades de saúde de nível terciário onde habitualmente se concentram os recursos tecnológicos e humanos mais diferenciados tanto para o atendimento ao doente com hepatite viral como para as demais doenças (incluindo a Covid19 grave). Os fracos recursos como a telemedicina e o limitado acesso individual a telefones móveis e à internet, inviabilizaram a continuidade do atendimento dos doentes já diagnosticados. Neste contexto, houve uma diminuição nos níveis de detecção de novas infecções VHB, no seguimento dos casos já conhecidos e no número de crianças vacinadas. Concomitantemente, observou-se o aumento de casos de

descontinuidade terapêutica e descompensação de doença hepática crónica com (“flares”, cirrose e CHC) e consequente aumento da mortalidade (Gupta N, 2020); (Ismail Z, 2022).

Em 2022, mantinha-se contínua a relevância da problemática da Hepatite B em termos de saúde pública de ordem mundial e, face ao não atingimento das metas anteriormente definidas, a 74ª Assembleia Mundial da Saúde, ainda em 2021, voltou a adoptar uma decisão que já havia sido tomada no Conselho Executivo anterior, trazendo assim para a agenda actual, as Estratégias Globais do Sector de saúde relativas ao HIV, hepatites virais e outras infecções sexualmente transmissíveis, de modo a serem desenvolvidas no período 2022-2030 (OMS, 2021). Está “nas nossas mãos” assumir o desafio de acordo com as metas do desenvolvimento sustentável do milénio, definidas pela OMS para a Hepatite B e mudar esta indesejável realidade.

1.12. Relevância do Estudo

Passados 65 anos desde a descoberta do VHB e cerca de 40 anos desde a descoberta da vacina contra este vírus, ainda é escasso o conhecimento da Epidemiologia do VHB em território angolano. Este estudo contribuirá para a produção e adição de evidência epidemiológica local sobre a infecção pelo VHB, a nível dos cuidados de saúde primários, em Luanda. Trata-se do primeiro e único estudo realizado até ao momento, sobre esta temática a nível dos cuidados de saúde primários.

A informação resultante deste trabalho poderá constituir um ponto de partida para estudos posteriores neste mesmo nível dos cuidados de saúde primários, sector fulcral em termos de saúde pública para o desenvolvimento e implementação de um plano consistente com vista a diminuição da incidência e da prevalência, visando o controlo da infecção pelo VHB.

Questões éticas:

Este trabalho foi efectuado após autorização competente das autoridades de saúde em Angola – Ministério da Saúde e conhecimento das autoridades de saúde locais.

Para integração e participação no estudo, foi elaborado, dado a conhecer e assinado tanto pelo responsável do estudo como pelos utentes adultos, um termo de consentimento informado esclarecido e livre, expressando a livre e total condição voluntária e esclarecida do utente em participar directamente ou permitindo a participação de indivíduo menor de idade sob sua tutela, neste estudo (Anexo 1). Foram salvaguardados todos os direitos dos participantes seguindo os princípios normativos positivos constantes da Declaração de Helsínquia (Castro CF., 2020); (Forattini OP., 1995).

Este trabalho de investigação mereceu a prévia competente apreciação do Conselho Científico e da Comissão de Ética da Universidade de Lisboa e posteriormente a apreciação pelas entidades homólogas do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa, tendo sido considerado aprovado e validado positivamente em ambas instituições. Foram cumpridos todos os pressupostos legais exigidos pelas diferentes instituições e autoridades de saúde do Governo de Angola, tanto a nível central, provincial e municipal como local (Direcção dos centros de saúde), para realização do trabalho em Luanda bem como para o transporte das amostras para Lisboa.

Questão de investigação:

No contexto do atrás descrito, adquire particular relevância questionar:
Qual é o perfil epidemiológico da infecção pelo vírus da Hepatite B, a nível da população dos cuidados primários de saúde na província de Luanda?

Hipóteses de investigação:

H1 - A prevalência global da infecção pelo VHB nesta amostra é alta ($\geq 8\%$).

H2 - O perfil serológico global e genotípico do VHB nesta amostra de população, é semelhante ao descrito na literatura para outros países da mesma região geográfica.

1.13. Objectivos gerais:

1. Contribuir para a produção de evidência epidemiológica loco – regional sobre infecção pelo vírus da Hepatite B, a nível dos cuidados primários de saúde, na província de Luanda, cuja informação seja útil para a adopção de medidas que visem alterar a história natural desta infecção, reduzindo a incidência, a prevalência e consequentemente, as complicações associadas.
2. Contribuir para o conhecimento do perfil serológico e genotípico do vírus da Hepatite B, numa amostra da população a nível dos cuidados primários de saúde, na província de Luanda.

1.14. Objectivos específicos:

- Analisar os factores de risco associados à infecção pelo vírus da Hepatite B numa amostra de população a nível dos cuidados primários na província Luanda.
- Correlacionar os factores de risco com as variáveis demográficas em estudo.
- Determinar os marcadores serológico do vírus da Hepatite B numa amostra a nível dos cuidados primários de saúde, na província de Luanda.
- Correlacionar os marcadores serológicos do vírus da Hepatite B com os factores de risco e variáveis demográficas em estudo.
- Identificar os genótipos do VHB.
- Analisar a actividade necroinflamatória pela determinação da ALT.
- Correlacionar a actividade necroinflamatória com os marcadores serológicos do vírus da hepatite B

Capítulo 2. Material e Métodos

Material e métodos

Em saúde, os estudos que procuram estimar prevalências representam um tipo importante de estudos descritivos, uma vez que a prevalência é um indicador de morbilidade das populações de importância crucial em Epidemiologia. Para os gestores de sistemas de saúde, os estudos de prevalência constituem uma boa base para a definição de estratégias de planeamento e alocação de recursos. Neste estudo em saúde, analisaremos factores epidemiológicos e a sua distribuição numa amostra de população, a nível dos cuidados de saúde primários, num momento específico. Assim, optamos pela realização de um estudo de prevalência transversal descritivo (Oliveira A., 2009); (Vieira & Hossne, 2003).

2.1.Determinação do tamanho da amostra

A dimensão da amostra (N=1123) foi determinada com recurso ao programa OpenEpi Versão 2 - SAsPropor (Sullivan KM., 2009), assumindo-se uma população estimada de 5 milhões de habitantes e uma prevalência da infecção pelo VHB na população, estimada de cerca de 15% de acordo com a prevalência da infecção do VHB nos países da mesma região (Kao JH, 2010). Assumiu-se um valor de precisão de 0,02 (2%) e uma margem de erro de 5% (Oliveira A., 2009).

2.2.Selecção dos inquiridos

Os indivíduos integrantes do estudo foram seleccionados pelo método de amostragem aleatória simples por meio de sorteio, em 6 centros de saúde. Em cada centro foi seleccionada também de modo aleatório simples, em indivíduos aparentemente saudáveis, uma amostra probabilística de 187 utentes, no período de 5 de Junho a 21 de Julho de 2005. Dos 17 centros de saúde existentes na província de Luanda, utilizamos o mesmo método de amostragem aleatória simples com recurso ao sorteio, foram seleccionados os centros de saúde da Terra Nova, Samba, Praia do Bispo, Ilha de Luanda, Kilamba-Kiayi e Cacucaco, distribuídos por 5 dos 9 municípios integrantes da província de Luanda. (Manuela M., 2009); (Oliveira A., 2009).

2.3.Elaboração do questionário e Recolha dos dados:

A recolha dos dados foi feita através de um inquérito com suporte de um questionário com perguntas fechadas (Manuela M., 2009) . As questões constantes do questionário eram relativas aos dados demográficos e aos factores de risco convencionalmente associados à infecção pelo VHB (Anexo 2, Anexo 3).

2.3.1. Pré – teste e validação do questionário

Para melhor adequar a linguagem a utilizar durante o inquérito, o questionário foi apresentado aos enfermeiros dos centros de saúde que diariamente lidam com aquela população. O questionário foi previamente testado em alguns utentes dos centros de saúde seleccionados aleatoriamente, para medirmos a nossa capacidade de adequação da linguagem bem como o nível de compreensão das questões, por parte dos inqueridos (Manuela M., 2009).

Diariamente, em todos os centros de saúde seleccionados para o estudo, era realizada uma palestra informativa sobre a epidemiologia e problemática da Hepatite B, sensibilizando os presentes e justificando o propósito do nosso trabalho, seguindo-se da entrega de uma nota informativa complementar sobre o tema (Anexo 4).

2.3.2. Critérios de exclusão:

1. A recusa de indivíduo adulto em participar no estudo.
2. Ausência de autorização dos pais ou tutores dos menores de idade.
3. Foram excluídos os indivíduos com idade inferior a um ano, devido ao facto de como há muito sabemos, antígenos maternos uma vez transferidos para a criança ao longo da gravidez ou parto, poderem permanecer apenas como antigenemia transitória (Qi J., 2022);(Wang JS, 2005). Por outro lado, em alguns casos, fenómenos de imaturidade imunológica nesta fase de vida da criança podem fazer com que os marcadores serológicos do VHB não se expressem apesar da criança poder estar infectada. Esta exclusão permite-nos evitar possíveis falsos positivos e falsos negativos (Qi J., 2022).

2.3.3. Critérios de inclusão:

1. Indivíduos de ambos os sexos aparentemente saudáveis
2. Idade $\geq$ um ano
3. Adultos, após aceitação livre e esclarecida em participar no estudo
4. Crianças, após autorização dos pais ou tutores

2.4. Recolha do material biológico:

Em cada indivíduo foi retirada uma amostra de 3 – 7cc de sangue venoso e colocada em tubos de ensaio com capacidade para até 10cc, devidamente rotulados com um número de ordem, as iniciais do nome do utente e a respectiva data de nascimento. Os tubos eram acondicionados em suportes de esferovite, colocados em caixas térmicas e transportados para o laboratório do Instituto angolano de Saúde Pública, em Luanda.

2.4.1. Processamento das amostras biológicas:

Em Luanda, no laboratório do Instituto de Saúde Pública, com o apoio de técnicos afectos àquela instituição, as amostras eram colocadas em repouso para sedimentação com consequente formação do coágulo e libertação do soro sobrenadante. Todo o soro resultante era aspirado com pipetas de Pasteur de plástico descartáveis e transferido para tubos criogénicos com capacidade variável de 1- 3cc.

Sempre que necessário e para maximizar a exposição do soro, as amostras eram submetidas a um processo prévio centrifugação. Os tubos criogénicos uma vez rotulados de acordo com a informação constante no tubo inicial, eram acomodados em suportes e caixas específicas. Estas caixas eram hermeticamente fechadas, rotuladas com um nº de ordem, informação sobre os números dos tubos no seu interior – numeração sequencial do primeiro e do último tubo existentes no seu interior, data da colheita, nome do pesquisador e colocadas em câmara para congelamento e preservação a 80 graus Celsius negativos e posterior transporte para Lisboa para processamento.

Em Lisboa, as amostras de soro foram preservadas a mesma temperatura de 80°C negativos em câmaras do laboratório de investigação do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Santa Maria. No mesmo laboratório, as amostras eram

faseadamente descongeladas, homogeneizadas por centrifugação separando-se as quantidades necessária para a realização das análises, de acordo com as especificações definidas pelos diferentes protocolos dos laboratórios. Seguidamente, eram encaminhadas para os laboratórios de Química Clínica do Hospital Universitário de Santa Maria e Laboratório do Instituto de Medicina Molecular do Centro de Investigação da Universidade de Lisboa. Realce para o apoio do Laboratório Dr. Joaquim Chaves com a cedência de reagentes e de um profissional que reforçou a nossa equipa de trabalho de processamento das amostras no laboratório de Química Clínica do Hospital Santa Maria. O material utilizado foi manuseado de modo a evitar-se descongelamento recorrente para não comprometer a viabilidade do material biológico.

As análises (serologia para VHB, VHD e a determinação da Alanino aminotransferase) foram realizadas pelo método de imuno ensaio de quimiluminescência (CLIA) que combina a técnica de quimiluminescência com reacções imunoquímicas. Por outro lado, a tecnologia CLIA permite procedimentos analíticos cujos limites de detecção são menores que de outros métodos de imuno ensaio como RIA, FIA e ELISA. Isto é: o CLIA é capaz de determinar a presença de anticorpos em concentrações extremamente baixas com um limite de detecção de zeptomol 10^{-21} mol, o que corresponde a cerca de 600 moléculas de uma substância (Zhao H., 2021). A genotipagem do VHB foi feita com recurso a técnica de PCR (polymerase chain reaction), (Green MR., 2019); (Templeton NS, 1992). Para a extração do DNA do VHB utilizou-se o Kit QIAmp DNA Blood M, Quigen, GmbH - USA) de acordo com as recomendações constantes do protocolo do fabricante.

As amostras remanescentes após a realização deste estudo, ficaram sob responsabilidade do Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade nova de Lisboa.

2.5. Análise estatística

A análise estatística foi feita com recurso ao sistema IBM SPSS Statistics 21. Foi feita uma análise descritiva dos dados. Os resultados foram expressos em frequências e proporções. O teste de Qui-quadrado foi usado para análise de proporções. Para análise das correlações foi adoptado um intervalo de confiança de 95%. O valor de $p < 0,05$ foi

considerado estatisticamente significativo (Oliveira A., 2009); (Pereira A., 2004). Para o efeito, foi criada uma base de dados onde foram inseridos dados recolhidos por meio do questionário, assim como os dados referentes aos resultados laboratoriais. O tratamento dos dados foi efectuado com o apoio do Serviço de Bio Matemática do Hospital Universitário de Santa Maria - Universidade de Lisboa.

Capítulo 3. Resultados e Discussão

Resultados e Discussão

3.1.Caracterização da amostra

Foram seleccionados 1123 indivíduos de raça negra com idades compreendidas entre os 1 e 72 anos de idade, idade média 25,9 anos (SD=10,7). 77,6% eram do sexo feminino e 22,4% do sexo masculino (**Figura 17**).

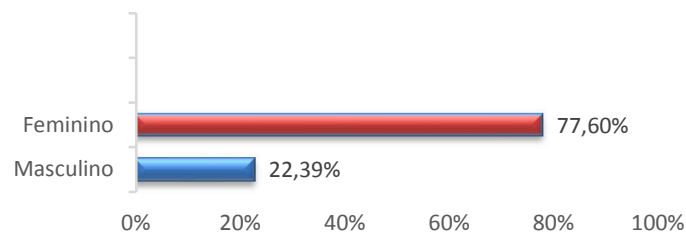


Figura 17 - Distribuição da população amostral por sexo.

O sexo feminino foi predominante com 856 indivíduos (77,6%).

A distribuição por grupo etário mostrou uma população extremamente jovem. Constatamos 44 indivíduos (4%) com idades compreendidas entre 1- 5 anos. Acima dos 50 anos observamos 34 participantes (3,1%). Observamos que 82,3% dos integrantes no estudo tinham entre os 16 e 40 anos de idade. Indivíduos com mais de 40 anos de idade corresponderam apenas à 8,3% (Tabela 1). Do total de seleccionados, 20 indivíduos foram excluídos por amostras hemolisadas com consequente soro hemático. Assim, ficamos com uma amostra de 1103 indivíduos.

Tabela 1- Distribuição da população amostral por grupo etário

Grupos etários	Frequência	%
1-5 anos	44	4%
6-10 anos	22	2%
11-15 anos	39	3,5%
16-20 anos	215	19,5%
21-25 anos	273	24,8%
26-30 anos	217	19,7%
31-35 anos	125	11,3%
36-40 anos	77	7%
41-45 anos	36	3,3%
46-50 anos	21	1,9%
>=51 anos	34	3,1%
Total	1103	100%

3.2. Análise dos Factores de Risco

3.2.1. Estimativa da prevalência

As prevalências estimadas/esperadas neste estudo para os diferentes factores de risco, para um intervalo de confiança (IC 95%), foram as seguintes: antecedentes cirúrgicos (8,8% – 12,4%), transfusão com sangue e ou derivados (7,0% – 10,3%), tratamento com injectáveis (76,1% – 80,9%), escarificações corporais (7,3% – 10,7%). Globalmente, o sexo sem protecção apresentou prevalência alta com 97,4% de casos (96,4% – 98,4%), mulheres com parceiros sexuais múltiplos - 11,14% (0,12% – 13,5%), homens com parceiros sexuais múltiplos ($Np*q* < 5$), circuncisão domiciliar colectiva (69,1% – 77,9%), contacto com doentes ictericos (16% - 21%), antecedentes de doença hepática (12% - 22%), álcool enquanto potenciador de comportamentos de risco (33,9% - 39,8%). Globalmente, o sexo sem protecção apresentou prevalência alta com 97,4% de casos. (Tabela 2).

Tabela 2 - Factores de risco - Estimativa de prevalência

Factores de risco	P*	IC (95%)	m. erro
Cirurgia	10,6%	8,8% – 12,4%	1,8%
Transusão	8,6%	7,0% – 10,3%	1,7%
Tratamento com Injectáveis	78,5%	76,1% – 80,9%	2,4%
Escarificações	9,0%	7,3% – 10,7%	1,7%
Sexo sem protecção	97,4%	96,4% – 98,4%	1,0%
Álcool	38,7%	33,9% – 39,8%	1,1%
Homossexualidade	0,2%	Np*q* < 5	-
Parceiros Múltiplos ♀	11,14%	0,12% – 13,5%	2,3%
Parceiros Múltiplos ♂	98,4%	Np*q* < 5	-
Circuncisão	74,5%	69,1% – 77,9%	3,4%
Contacto com doentes ictericos	18,7%	16 - 21%	2,3%
Doença hepática anterior	19,7%	12 - 22%	2,3%

3.2.2. Prevalência global

As prevalências encontradas para os diferentes factores de risco, estiveram de acordo com as prevalências estimadas para o intervalo de confiança de 95%. Assim, a análise global da amostra revelou; antecedentes cirúrgicos 10,6% (IC95%: 8,8% -12,4%); transfusões sangue e ou derivados 8,6% (IC95%: 7% - 10,3%); contacto com doentes ictericos 18,7% (IC95%: 16% - 21%); doença hepática anterior 18,7% (IC95%: 12% - 22%); tratamento com injectáveis 78,5% (IC95%: 76,1% - 80,9%); escarificações corporais 9% (IC95%: 7,3% - 10,7%); antecedentes de circuncisão 75% (IC95%: 69,1% - 77,9%); parceiros sexuais múltiplos (homens) 98,4% ($Np*q* < 5$); parceiros sexuais múltiplos (mulheres) 11,4% (IC95%: 0,12% - 13,5%); sexo sem protecção 97,4% (IC95%: 96,4% - 98,4%) indivíduos de ambos os sexos. Este factor de risco foi altamente prevalente em ambos os sexos com 98,4% e 97,5% respectivamente. A homossexualidade foi referida em apenas 0,2%. Relativamente ao álcool enquanto potenciador de comportamentos de risco, esteve presente em 38,7% dos casos (IC95%: 33,9 - 39,8%). (Figura 18). As transfusões apesar serem muito comuns em Angola, não se revelou como um recurso terapêutico muito comum nesta população amostral a nível dos cuidados primários de saúde, uma vez que as transfusões de sangue e seus derivados, em Angola, reservam-se às instituições de saúde de níveis secundário e terciário). De notar que 1008 indivíduos (91,4%) negavam antecedentes transfusionais.

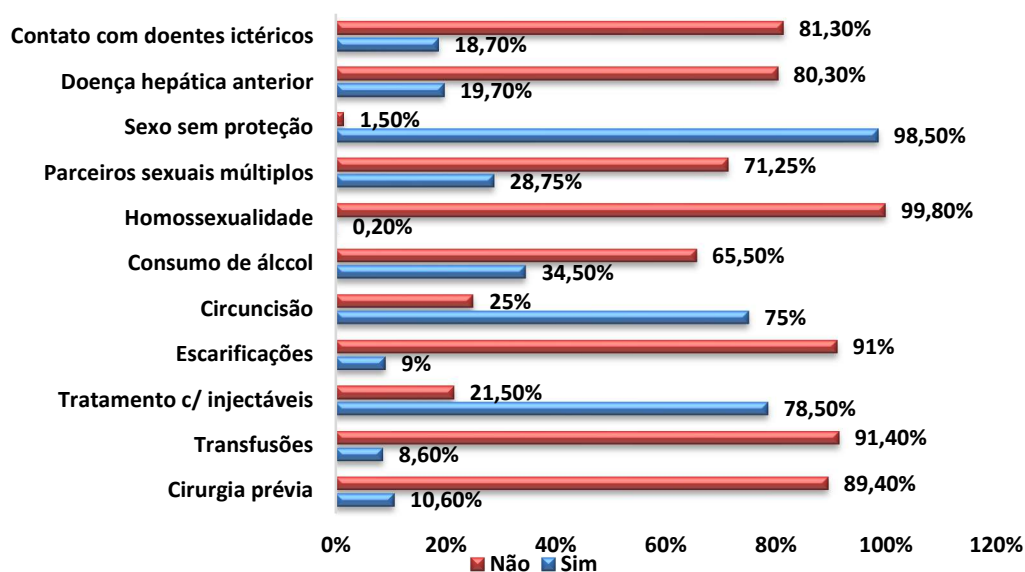


Figura 18 - Factores de risco - Distribuição global.

3.2.3. Análise comparativa por sexo

No nosso trabalho, 13% dos homens vs 9,9% mulheres, apresentavam antecedentes cirúrgicos. A diferença entre ambos sexos quanto a este factor de risco não foi estatisticamente significativa ($p=0,17$). De igual modo não se verificou diferença estatisticamente significativa relativamente à transfusão 6,5% ♂ vs ♀ 9,2% ($p=0,17$), nem quanto ao tratamento com injectáveis: 82,6% ♂ vs ♀ 77,3% ($p=0,07$). A prevalência global de escarificações foi de 9% com predomínio do sexo masculino: ♂ 12,6% vs ♀ 7,9%, ($p=0,026$); contacto com doentes ictéricos - 206 casos (18,7%); ♂ 16,6% vs ♀ 19,3% ($p=0,34$). Relativamente à doença hepática anterior, observamos prevalência semelhante em ambos sexos: ♂ 19% vs ♀ 19,9% ($p=0,77$). O sexo sem protecção foi um factor de risco muito prevalente em ambos sexos com 97,7% ♂ vs 98,8% ♀ e sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,19$). A multiparidade de parceiros foi de predomínio masculino, 98,4% vs 11,4% nas mulheres com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$). O uso de drogas ilícitas foi um factor de risco com uma prevalência pouco expressiva com 0,8% da amostra, cuja distribuição por sexo não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($p=0,73$). O álcool enquanto potenciador de factores de risco, apresentou uma prevalência global foi de 36,8% com predomínio do sexo masculino: ♂ 52,4% vs ♀ 32,8%. O sexo sem protecção foi o factor de risco com maior prevalência 1006 casos (97,1%) dos indivíduos com vida sexual activa, em ambos sexos (♂ 93,8% vs ♀ 97,9%). Apenas 1,4% dos indivíduos negava este factor de risco vs 97,1% ($p=0,002$). A homossexualidade teve baixa prevalência nesta amostra (0,2%) e não observamos diferença com significado estatístico entre ambos sexos ($p=0,295$) (Figura 19).

Observamos nos indivíduos de sexo masculino uma maior facilidade em assumir a multiparidade de parceiros, como sendo um comportamento socialmente melhor aceite na sociedade angolana não sendo por isso discriminados por esse comportamento, ao contrário do que acontece com as mulheres em quem a sociedade condena fortemente a multiparidade de parceiros sexuais. De igual modo, o álcool enquanto potenciador de comportamentos de risco também foi um comportamento predominantemente masculino não havendo, contudo, diferença estatisticamente significativa entre ambos os sexos. O facto do sexo não protegido ter sido altamente prevalente nesta amostra e em ambos os

sexos, mostra um comportamento de risco padrão nesta comunidade. Embora posteriormente, em caso de infeção VHB sejam as mulheres grávidas as responsáveis pela transmissão vertical, esforços para a educação para a saúde e indução de mudança de comportamentos, deverão ser feitos em ambos os sexos concomitantemente. A homossexualidade que ainda constitui tabu nas sociedades africanas não sendo Angola excepção, foi quase inexpressiva nesta amostra com apenas 0,2% dos casos. O tratamento parentérico (injectável) apresentou prevalência elevada em ambos os sexos e sem diferença estatisticamente significativa. Relembremos que esta forma de tratamento é muito comum em Angola, mesmo a nível das unidades de saúde de nível primário.

Chamou-nos a atenção o facto de não haver diferença estatisticamente significativa num factor de risco com elevada prevalência em ambos sexos (sexo sem protecção), sobretudo neste estudo onde existe um predomínio de mulheres em idade sexualmente activa, este comportamento torna-as pessoas em risco elevado de contrair a infeção e consequentemente de transmissão vertical da infeção, com todas as consequências negativas já descritas ao longo do nosso trabalho. Esta realidade leva-nos a olhar de modo diferente para as políticas de saúde pública em relação à infeção pelo VHB na nossa população, onde a aposta na educação sanitária sexual e reprodutiva da população adulta (♂ e ♀) e concomitantemente uma atenção especial, na prevenção da transmissão vertical devem ser o nosso foco. Apesar da análise comparativa por proporções mostrar diferenças entre ambos sexos na maior parte dos factores de risco aqui analisados, as diferenças não foram estatisticamente significativas, excepto em dois factores de risco em que a diferença entre ambos sexos foi relevante e estatisticamente significativa: parceiros sexuais múltiplos – 98,4% ♂ vs 11,4% ♀; escarificações -12,6% ♂ vs 7,9% ♀ ($p=0,001$ e $0,02$ respectivamente).

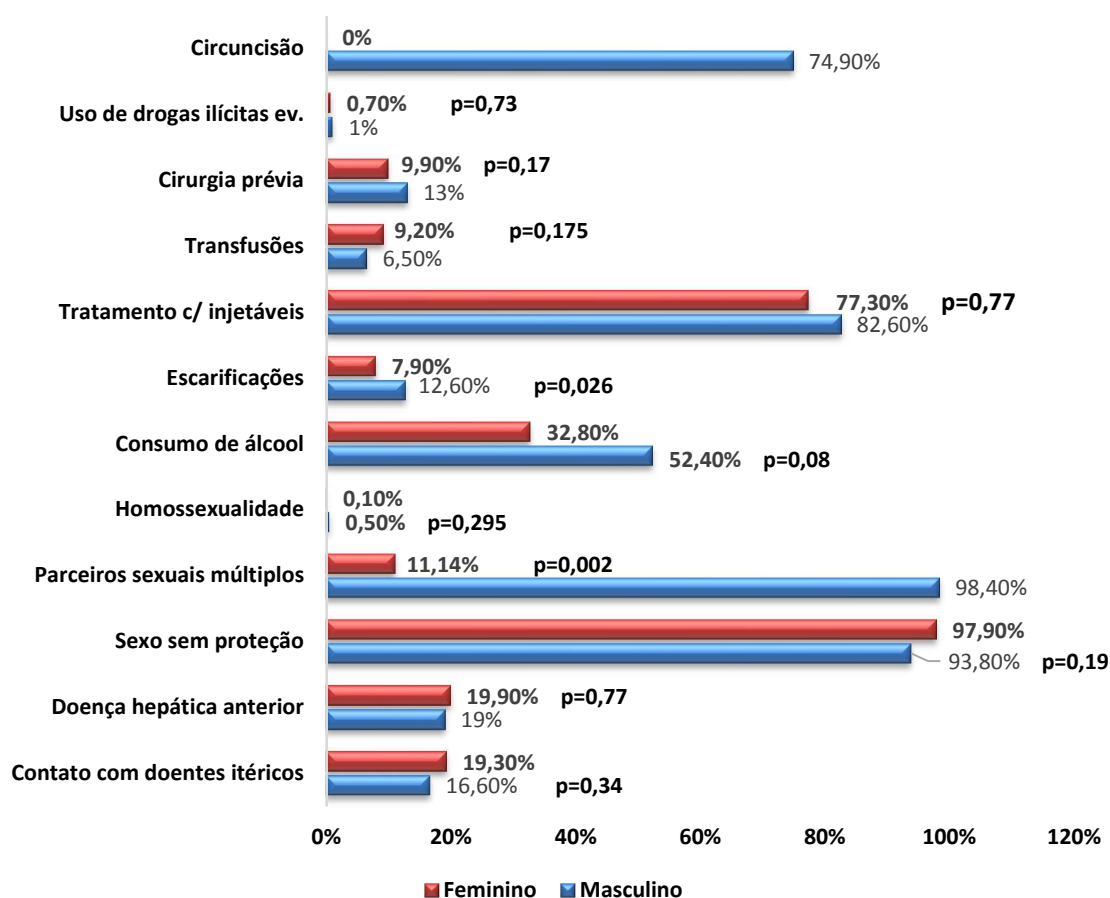


Figura 19 - Factores de risco - Análise comparativa por proporções por sexo

Análise comparativa de proporções - Factores de risco/AgHBs

No nosso trabalho, ao analisarmos a prevalência de cada factor de risco e posteriormente a sua proporcional prevalência coexistente com o AgHBs ou seja: factor de risco vs AgHBs (+) /AgHBs (-), verificamos que de modo recorrente, não existia associação entre a maior parte dos factores de risco e o AgHBs.

Antecedentes cirúrgicos - Dos indivíduos que referiam antecedentes cirúrgicos 7% eram AgHBs (+) vs 11,1% AgHBs. Na análise de proporções não encontramos diferenças estatisticamente significativas (-) $p=0,132$. De notar que 93% dos indivíduos AgHBs+ negavam história de cirurgia (Tabela 3).

Tabela 3 - Antecedentes cirúrgicos/AgHBs

		AgHBs		
Antecedentes Cirúrgicos		Positivo	Negativo	Total
	Sim	10 - 7%	107 - 11,1%	117 - 10,6%
	Não	133 - 93 %	853 - 88,9%	986 - 89,4%
	Total	143 - 100%	960 - 100%	1103 - 100%

p=0,132

- Doença hepática: do total de indivíduos com antecedentes de doença hepática 20,3% eram AgHBs+ vs 19,6% AgHBs (-) com doença hepática anterior $p=0,84$, não havendo predomínio relevante de prevalência deste factor de risco nos indivíduos AgHBs (+). De notar que 79,7% dos indivíduos AgHBs (+) negavam antecedentes de doença hepática (Tabela 4).

Tabela 4- Antecedentes de doença hepática/AgHBs

		AgHBs		
Antecedentes de doença Hepática		Positivo	Negativo	Total
	Sim	29 - 20,3%	188 - 19,7%	217 - 19,8%
	Não	114 - 79,7 %	772 - 80,3%	886 - 80,2%
	Total	143 - 100%	960 - 100%	1103 - 100%

p= 0,84

- Contacto com doentes ictericos - Do total de indivíduos estudados (N-1103), 18,7% referiam ter tido contacto com doentes ictericos. Todavia, do total de indivíduos AgHBs (+) (N-143), apenas 30 (21%) referiam este antecedente. A diferença resultante da análise comparativa de proporções entre os indivíduos com antecedentes de contacto com doentes ictericos e o AgHBs, não foi estatisticamente significativa: AgHBs (+) 21% vs 18,3% AgHBs (-) $p=0,44$. Realçamos que 79% dos indivíduos AgHBs (+) não referiam contacto com doentes ictericos (Tabela 5).

Tabela 5 - Contacto com doentes ictericos/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Contacto com doentes ictericos	Sim	30 - 21%	176 - 18,3%	206 - 18,7%
	Não	113 - 79%	784 - 81,7%	897 - 81,3%
	Total	143 - 100%	960 - 100%	1103 - 100%

p= 0,44

- Transfusões: Não encontramos diferença estatisticamente significativa na análise proporcional comparativa entre transfusões e AgHBs. Dos 95 indivíduos que referiam antecedentes de transfusão AgHBs+ 7,7% vs 8,8% AgHBs (-) p=0,67. Cerca de 93% dos indivíduos AgHBs+ negavam história pregressa de transfusões (Tabela 6).

Tabela 6 - Antecedentes de transfusão de sangue e ou derivados/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Antecedentes Transfusão	Sim	11 - 7,7%	84 - 8,8%	95 - 8,6%
	Não	132 - 92,3 %	876 - 91,2%	1008 - 91,4%
	Total	143 - 100%	960 - 100%	1103 - 100%

p=0,67

- Escarificações corporais - Dos indivíduos AgHBs (+) (N-143) apenas 15 (10,5%) apresentavam escarificações. Proporcionalmente, não se observou diferença estatisticamente significativa entre a existência ou não de escarificações corporais e o VHB: AgHBs+ 10,5% vs 8,8% AgHBs (-) p= 0,49. Realçamos que 89,5% dos indivíduos AgHBs (+) não apresentavam/negavam escarificações corporais (Tabela 7).

Tabela 7 - Escarificações corporais/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Escarificações Corporais	Sim	15 - 10,5%	84 - 8,8%	99 - 9%
	Não	128 - 89,5%	876 - 91,2%	1004 - 91%
	Total	143 - 100%	960 - 100%	1103 - 100%

p= 0,49

- Tratamento com injectáveis - Do total de indivíduos AgHBs (+) (N-143), 107 (78,4%) referiam antecedentes de tratamento parentérico. A análise comparativa de proporções não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a prevalência deste factor de risco e o AgHBs: AgHBs (+) 74,8% vs 79,1% AgHBs (-) $p=0,25$ (Tabela 8).

Tabela 8 - Tratamento com injectáveis/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Tratamento com injectáveis	Sim	107 - 74,8%	759 - 79,1%	866 - 78,5%
	Não	36 - 25,2%	201 - 20,9%	237 - 21,5%
	Total	143 - 100%	960 - 100%	1103 - 100%

$p=0,25$

- Circuncisão: Do total de indivíduos do sexo masculino (N-247), 185 (75%) referiam história de circuncisão. Todavia, do total de indivíduos AgHBs + do sexo masculino (N-50) apenas 35 (18,9%) referiam circuncisão. A análise comparativa de proporções não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a prevalência deste factor de risco e AgHBs: circuncisados AgHBs (+) 18,9% vs 24,2% não circuncisados AgHBs (+) $p=0,371$ (Tabela 9).

Tabela 9 - Circuncisão por método tradicional colectivo/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Antecedentes de circuncisão	Sim	35 - 18,9%	150 - 81,1%	185 - 100%
	Não	15 - 24,2%	47 - 75,8%	62 - 100%
	Total	50 - 100%	197 - 100%	247 - 100%

$p=0,371$

- Álcool - Relativamente ao álcool enquanto potenciador de alguns factores de risco, dos 381 indivíduos da nossa amostra que referiam consumo de bebidas alcoólicas 12,3% eram AgHBs (+). A análise comparativa de proporções, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre o álcool enquanto potenciador de comportamentos de risco e o AgHBs: 12,3% vs 12,1%. ($p=0,896$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Consumo de bebidas alcoólicas/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Consumo de bebidas alcoólicas	Sim	47 - 12,3%	334 - 87,7%	381 - 100%
	Não	79 - 12,1%	576 - 87,9%	655 - 100%
	Total	126 - 12,2%	910 - 87,8%	1036 - 100%

p=0,896

- Homossexualidade - Observamos que 99,9% dos indivíduos AgHBs (+) sexualmente activos, negavam homossexualidade. Este factor de risco foi pouco prevalente na nossa amostra com apenas 2 casos: 1 AgHBs (+) e 1 AgHBs (+) p= 0,22 (Teste Exacto de Fisher) (Tabela 11).

Tabela 11 - Homossexualidade/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Homossexualidade	Sim	1 - 0,1%	1 - 0,1%	2 - 0,2%
	Não	125 - 99,9%	909 - 99,9%	1034 - 99,8%
	Total	126 - 100%	910 - 100%	1036 - 100%

p= 0,22

- Uso de drogas ilícitas ev. - À semelhança do factor de risco anterior, este factor também foi pouco prevalente na nossa amostra. O número total de casos positivos para este factor de risco foi globalmente pouco expressivo (8 casos). A análise comparativa de proporções não mostrou diferença com significado estatístico: p= 0,25 (Teste exacto de Fisher) (Tabela 12).

Tabela 12 - Uso de drogas ilícitas ev./AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Drogas ilícitas ev.	Sim	2 - 25%	6 - 75%	8 - 100%
	Não	124 - 12,1%	904 - 87,9%	1028 - 100%
	Total	126 - 12,2%	910 - 87,8%	1036 - 100%

p= 0,25

- Sexo sem protecção - Este factor de risco globalmente, foi um dos mais prevalentes na nossa amostra com 1006 casos. Dos indivíduos sexualmente activos AgHBs (+) 94,4% referiam sexo sem protecção vs 4% de AgHBs (+) que negavam este factor de risco. A análise comparativa de proporções, mostrou uma diferença estatisticamente significativa: $p=0,004$ (Tabela 13).

Tabela 13 - Sexo sem protecção/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Sexo sem protecção	Sim	119 - 94,4%	887 - 97,5%	1006 - 97,1%
	Não	5 - 4%	10 - 1,1%	15 - 1,4%
	Não aplicável	2 - 1,6%	13 - 1,4%	15 - 1,4%
Total		126 - 100%	897 - 100%	1036 - 100%

p=0,004

- Parceiros sexuais múltiplos (♀) - A multiparidade de parceiros sexuais no sexo feminino foi muito menos prevalente quando analisamos a prevalência por sexo separadamente. 716 casos (69,4%) das mulheres sexualmente activas, negavam parceiros sexuais múltiplos vs 9,3% que referiam este factor de risco. Ao fazermos análise comparativa de proporções entre este factor de risco e o AgHBs, observamos uma diferença estatisticamente significativa: $p= 0,003$ (Tabela 14).

Tabela 14 - Multiparidade de parceiros sexuais (mulheres)/AgHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Parceiros sexuais múltiplos (♀)	Sim	13 - 10,3%	83 - 9,1%	96 - 9,3%
	Não	72 - 57,1%	647 - 71,1%	719 - 69,4%
Não aplicável		41 - 32,5%	180 - 19,8%	221 - 21,3%
Total		126 - 100%	910 - 100%	1036 - 100%

p= 0,003

- **Parceiros sexuais múltiplos (♂):** Na análise comparativa das proporções observamos diferenças estatisticamente significativas entre a prevalência da multiparidade de parceiros sexuais no sexo masculino e a prevalência do AgHBs: 26,2% vs 0,8% p= 0,026 (Tabela 15).

Tabela 15 - Multiparidade de parceiros sexuais (homens)/AgHBs

		AgHBs		
		Negativo	Positivo	Total
Parceiros sexuais múltiplos (♂)	Não	2 - 0,2%	1 - 0,8%	3 - 0,3%
	Sim	157 - 17,3%	33 - 26,2%	190 - 18,3%
Não aplicável (♀)		751 - 82,5%	92 - 73%	843 - 81,4%
Total		910 - 100%	126 - 100%	1036 - 100%

p= 0,026

Na análise comparativa das proporções observamos diferenças estatisticamente significativas entre a prevalência da multiparidade de parceiros sexuais e a prevalência do AgHBs: p= 0,026.

Globalmente, no nosso trabalho, os factores de risco associados à actividade sexual, nomeadamente: o sexo sem protecção e a multiparidade de parceiros sexuais tanto masculina como feminina, apresentaram prevalências elevadas e na análise comparativa de proporções, verificamos que estavam concomitantemente, associadas à elevada prevalência de AgHBs e com diferenças estatisticamente significativas (p=0,01, p= 0,003 e p= 0,026, respectivamente). O peso destes factores de risco é de importância fulcral na

história natural da infecção VHB, uma vez que deles pode resultar a transmissão da infecção entre jovens e adultos (♂ e ♀) sexualmente activos e destes para os recém-nascidos de forma vertical através das suas mães, durante o parto. Como constatamos, no nosso trabalho, a análise por proporções da prevalência do AgHBs por grupo etário, mostrou-nos uma prevalência claramente maior e preocupante nos grupos mais jovens que incluíam as crianças de 1-5 anos e dos 6-10 anos com (27,5% e 22,7%) respectivamente, que pode resultar de vários factores concomitantes, todos eles preveníveis. Nestes mesmos dois grupos mais jovens, a análise comparativa de proporções do AgHBs com os diferentes factores de risco em estudo neste trabalho, aplicáveis à esta facha etária: transfusões, escarificações, tratamento com injectáveis, circuncisão, contacto com doentes ictericos, doença hepática anterior e antecedentes cirúrgicos, não encontramos associação positiva com o VHB ($p=0,06; 0,4; 0,57; 0,5; 0,6; 0,7; 0,3$) respectivamente. Todavia, observamos que a transfusão com $p=0,06$, foi o factor de risco cuja diferença mais de aproximou do valor mínimo por nós considerado estatisticamente significativo. De um modo geral, na África subsariana, as crianças constituem um dos grupos grupo vulneráveis e beneficiário de transfusões por diversas causas endémicas de anemia como a Malária, a Drepanocitose, as parasitoses intestinais e à frágil segurança transfusional ainda existente, coloca as crianças em risco adicional de infeção VHB para além das vias de transmissão transversal e vertical comuns nas crianças da África Subsariana (Kanagasabai U, 2018). Relativamente aos indivíduos maiores de 10 anos de idade, todos os restantes factores de risco analisados no nosso trabalho, estiveram presentes com proporções heterogéneas, mas, igualmente sem diferenças estatisticamente significativas.

Uma revisão sistemática e meta análise realizada relativa ao período de Janeiro de 2005 a 15 de Outubro de 2020, referente a África (Kafeero HM., 2021), num total de 17 trabalhos referentes à seis países, correspondendo à uma amostra de 525.704 indivíduos; de entre vários factores de risco estudados, os autores identificaram alguns fortemente associados à infecção pelo VHB, nomeadamente: transfusão sanguínea – 11, 057% (IC 95%: 5,84 – 17,68%); escarificações – 8,12% (IC-95%: 4,47 – 12,696%); cirurgia – 13,2% (IC 95%: 0,003 – 45,2%), parceiros sexuais múltiplos - 9,53% (IC95%: 5,509 – 14,5125), $p<0,05$. A transfusão sanguínea e as escarificações corporais constituíram factores de risco independentes fortemente associados ao VHB com um Risco Relativo

(RR) 1,950 (IC95%: 1,114 - 3,413%, $p=0,019$) e RR 1,204 (IC95%: 1,154 – 1,257%, $p<0,001$, respectivamente. Na Nigéria (Mohammed, 2019) encontrou prevalências de AgHBs significativamente maiores nos indivíduos com antecedentes de consumo de álcool, transfusões sanguíneas, escarificações, multiparidade de parceiros sexuais e partilha de objectos pontiagudos ($p= 0,00044$, $0,0052$, $0,00045$, $0,0044$ e $0,0017$), respectivamente.

3.3. Marcadores serológicos - Análise da prevalência

A prevalência de marcadores serológicos do VHB e VHD encontrada no nosso trabalho, esteve de acordo com a prevalência estimada para um IC: 95%. Realçamos a prevalência elevada da infecção VHB (AgHBs 13%) e a evidência de baixa replicação viral (AgHBe+) em apenas 20,4% dos casos. Tratou-se de uma população essencialmente Anti-HBe+ (75,1%) com semelhante evidência de contacto com o VHB (AcHBc + 75,9%). A seroconversão AcHBs foi observada em 49,3%. A presença deste marcador resultou exclusivamente da infecção VHB, uma vez que nenhum dos integrantes do estudo havia sido vacinado. Verificou-se ainda associação com o vírus Delta em 4,7% (Tabela 16).

Tabela 16 - Marcadores serológicos - Estimativa de prevalência

Marcadores serológicos	P*	IC (95%)	m. erro
AgHBs	13,0%	11,0% – 15,0%	2,0%
AcHBs	49,3%	46,3% – 52,3%	3,0%
AgHBe	20,4%	13,8% – 27,1%	6,6%
AcHBe	75,1%	69,6% – 80,8%	5,6%
AcHBc	75,9%	73,4% – 78,5%	2,6%
Anti - VHD	4,7%	1,0% – 8,3%	3,7 %

3.3.1. Prevalência da infecção pelo VHB (AgHBs+)

De acordo com a prevalência estimada variável (IC95%: 11%-15%) a prevalência de infecção pelo VHB encontrada no nosso trabalho foi previsivelmente alta (AgHBs+) foi alta com 143 casos, correspondendo à 13% da nossa população amostral (N =1103) (Tabela 17), com claro predomínio do sexo feminino (♀65% vs ♂35%) (Tabela 17).

Tabela 17 - AgHBs - Prevalência global

AgHBs		
	Frequência	%
Positivo	143	13%
Negativo	960	87%
Total	1103	100%

Tabela 18 - AgHBs - Distribuição por sexo

AgHBs			
	Positivo	Negativo	Total
Masculino	50 - 35%	197 - 20,5%	247 - 22,4%
Feminino	93 - 65%	763 - 79,5%	856 - 77,6%
Total	143 - 100%	960 - 100%	1103 - 100%

Claro predomínio do sexo feminino, constituindo 65% dos indivíduos AgHBs+

Tabela 19 - AgHBs - Análise comparativa de proporções/Sexo

AgHBs			
	Positivo	Negativo	Total
Masculino	50 - 20,2%	197 - 9,8%	247 - 100%
Feminino	93 - 10,9%	763 - 8,1%	856 - 100%
Total	143 - 13%	960 - 87%	1103 - 100%

p=0,01

Apesar do predomínio de indivíduos do sexo feminino na nossa amostra, a análise comparativa de proporções/sexo, mostrou prevalência de indivíduos AgHBs positivos foi claramente maior no grupo masculino (20% vs 10,9%) p=0,01.

Nas mulheres (grávidas vs não grávidas), a prevalência de AgHBs+ foi de 14,5% vs 9,1%; $p=0,05$. Todavia, a maior proporção de mulheres grávidas (85,5%) eram AgHBs (-) (Tabela 20). Este resultado foi claramente inferior aos 25,7%, encontrados por, (Vueba, 2021) quando analisou um grupo de mulheres grávidas (N- 878 grávidas), utentes da principal maternidade do país – Maternidade Lucrecia Paim, em Luanda.

Tabela 20 - AgHBs - Distribuição em mulheres sexualmente activas

		AgHBs		Total
		Positivo	Negativo	
Grávida	Sim	33 - 14,5%	195 - 85,5%	228 - 100%
	Não	54 - 9,1%	537 - 90,9%	591 - 100%
	Não aplicável	6 - 16,2%	31 - 83,8%	37 - 100%
	Total	93 - 10,6%	763 - 89,1%	856 - 100%

$p=0,05$

A análise por grupo etário mostrou que o grupo de crianças de 1-5 anos de idade (44 indivíduos), apresentou a proporção de casos AgHBs (+) mais elevada com 27,5%, seguindo-se do grupo dos 6-10 anos com 22,7%. O grupo etário com menor proporção de casos AgHBs+ foi o ≥ 51 anos com apenas um caso, correspondendo a 2,9% (Tabela 21).

Tabela 21 - AgHBs - Distribuição por grupo etário

Grupos etários	AgHBs (+)	AgHBs (-)	Total
1-5 anos	12 - 27,3%	32 - 72,7%	44 - 100%
6-10 anos	5 - 22,7%	17 - 77,3%	22 - 100%
11-15 anos	7 - 17,9%	32 - 82,1%	39 - 100%
16-20 anos	27 - 12,6%	188 - 87,4%	215 - 100%
21-25 anos	26 - 9,5%	247 - 90,5%	273 - 100%
26-30 anos	28 - 12,9%	189 - 87,1%	217 - 100%
31-35 anos	18 - 14,4%	107 - 85,6%	125 - 100%
36-40 anos	9 - 11,7%	68 - 88,3%	77 - 100%
41-45 anos	7 - 19,4%	29 - 80,6%	36 - 100%
46-50 anos	3 - 14,3%	18 - 85,7%	21 - 100%
≥ 51 anos	1 - 2,9%	33 - 91,7%	34 - 100%
Total	143 - 13%	960 - 87%	1103 - 100%

A semelhança do que encontramos no nosso trabalho, a redução da prevalência do AgHBs em idades mais avançadas há muito vem referida na literatura (Ott JJ, 2012).

A prevalência total do AgHBs na população geral de um país, traduz todo um histórico dessa infecção enquanto a prevalência de AgHBs na população de crianças de 5 anos de idade, reflecte o nível de acesso a estratégias preventivas globais, especialmente à vacinação infantil (OMS, 2016). No trabalho realizado (Valente F, 2010) de 508 indivíduos adultos estudados, encontrou uma prevalência global de AgHBs de 15,1%. Todavia, a amostra foi obtida a partir de um universo diferente: uma unidade hospitalar em Luanda e incluiu profissionais de saúde, visitantes bem como doentes internados. Outra pesquisa efectuada numa unidade hospitalar, em dadores de sangue e em mulheres grávidas, também em Angola, na província do Bié, mostrou uma prevalência de AgHBs

de 11% e 9% respectivamente (Baião PL, 2008). Ainda são insuficientes os trabalhos que traduzem com a prevalência do VHB em Angola. Um estudo transversal recente, realizado na Nigéria, no âmbito do programa “*Chá de bebé*”, numa coorte de mulheres grávidas e respectivos parceiros, de 16.920 indivíduos estudados, foi encontrada uma prevalência global de AgHBs de 10,9% e nas mulheres grávidas uma prevalência de 10,2% e de 11,9% nos respectivos parceiros (Talla C, 2021). Dados da literatura referem que globalmente, nos países africanos, a prevalência comunitária do AgHBs varia de entre 3,9% no Ruanda (Makuza JD, 2019) a 18,7% na Guiné-Bissau (Hønge BL, 2020). Os trabalhos angolanos anteriormente citados não foram efectuados a nível dos cuidados de saúde primários como o nosso, todavia, ambos encontraram prevalências elevadas (AgHBs >8%), o que está de acordo com a prevalência encontrada no nosso trabalho e citada na literatura para outros países da África subsaariana, como a Nigéria, Namíbia, África do Sul, Gabão e Camarões (Schmit, 2021); (Talla C, 2021); (OMS, 2017); (Schweitzer A, 2015); (Ott J.J., 2012); embora muito acima da menor prevalência africana citada (Makuza JD, 2019).

Uma revisão sistemática e meta-análise integrando artigos publicados entre 2000 e 2021, relativos à prevalência do HBV e factores de risco associados em crianças na África Ocidental, foram recuperados da literatura a partir de bancos de dados de Africa Journals Online (AJOL), PubMed, Google Scholar, referentes a países da África Ocidental nomeadamente: Benim, Burkina Faso, Costa do Marfim, Cabo Verde, Gâmbia, Gana, Guiné, Guiné-Bissau, Libéria, Mali, Mauritânia, Níger, Nigéria, Senegal, Serra Leoa e Togo. A prevalência e a heterogeneidade do VHB foram avaliadas com um intervalo de confiança (IC) de 95%. Vinte e sete artigos seleccionados em sete países da África Ocidental foram incluídos nesta revisão. A prevalência do VHB entre indivíduos de 0 - 16 anos foi de 5%, com base na análise aleatória, dada a grande heterogeneidade dos estudos. Por país, a maior prevalência foi observada em Benim (10%), seguida pela Nigéria (7%) e Costa do Marfim (5%) e com Togo (1%) (Fofana DB, 2023). Os nossos resultados de prevalência do AgHBs em indivíduos menores que 16 anos, foi superior e muito diferente das prevalências encontradas por Fofana. Não nos podemos esquecer que no nosso trabalho não havia indivíduos vacinados o que *per se* aponta para uma probabilidade de prevalência maior. Todavia, trabalhos com maior dimensão amostral devem ser feitos no nosso país, para assim melhor ajuizarmos a nossa realidade.

3.3.2 Evidência de contacto prévio com o VHB (antiHBc+)

Numa região geográfica considerada de elevada endemicidade para o VHB como a África subsaariana, grande parte da população apresenta evidência serológica de contacto prévio com o VHB, o que se traduz pela elevada prevalência do anticorpo contra a proteína do core do VHB (AcHBc). O AcHBc pode ser encontrado isoladamente nos casos de infecção “passada” e infecção oculta ou em associação com o AgHBs (Chowdhury FR, 2021); (Torbenso M., 2002)). No nosso trabalho a prevalência global foi 75,9%;(IC 95%: 73,4 – 78,5) (Tabela 22). A análise da associação com o AgHBs mostrou coexistência dos dois marcadores serológicos em 92,5%. Globalmente, constatamos ainda em 73,5% dos casos AcHBc isolado. Em 7,5% observamos positividade isolada para o AgHBs. A análise comparativa de proporções AcHBc/AgHBs mostrou diferença estatisticamente significativa (92,5% vs 7,5%) $p=0,001$ (Observamos que em 134 indivíduos AgHBs positivos havia positividade simultânea para AcHBc em 124 casos (92,5%). Em 7,5% o AcHBc ainda se encontrava negativo e vemos o AgHBs positivo isolado. Em 684 casos (73,5%) havia evidência de positividade isolada para o AcHBc, sugerindo infecção VHB “passada”. Em 26,5% não havia evidência de contacto com o VHB (AcHBc e AgHBs negativos) (Tabela 23)

Tabela 23).

Tabela 22 - AcHBc - Prevalência global

AcHBc			
	Frequência	%	% válida
Positivo	808	73,3	75,9%
Negativo	257	23,3	24,1%
Total	1065	96,6	100%
Missing	38	3,4	
Total	1103	100	

$p=0,001$

Observamos que em 134 indivíduos AgHBs positivos havia positividade simultânea para AcHBc em 124 casos (92,5%). Em 7,5% o AcHBc ainda se encontrava negativo e vemos o AgHBs positivo isolado. Em 684 casos (73,5%) havia evidência de positividade isolada para o AcHBc, sugerindo infecção VHB “passada”. Em 26,5% não havia evidência de contacto com o VHB (AcHBc e AgHBs negativos) (Tabela 23)

Tabela 23 - AgHBs+/AcHBc

		AgHBs		Total
		Negativo	Positivo	
AcHBc	Negativo	247 - 26,5%	10 - 7,5%	257 - 24,1%
	Positivo	684 - 73,5 %	124 - 92,5%	808 - 75,9%
	Total	931 - 100%	134 - 100%	1065 - 100%

A prevalência do AcHBc foi alta em ambos grupos de mulheres. A análise comparativa de proporções ♀ grávidas com ♀ não grávidas, não mostrou diferença estatisticamente significativa: 74% vs 78,4; $p = 0,28$. Todavia, nos indivíduos AgHBs+ a prevalência do AcHBc foi maior (92,5%). Observamos a presença de AcHBc isolado como evidência de contacto passado com o VHB em 73,5% dos (Tabela 24).

Tabela 24 - AcHBc - Distribuição em mulheres sexualmente activas

		AcHBc		Total
		Negativo	Positivo	
Grávida	Não	124 - 1,6%	451 - 78,4%	575 - 100%
	Sim	58 - 26%	165 - 74%	223 - 100%
	Não aplicável *	38 - 20%	152 - 80%	190 - 100%
	Total	220 - 2,3%	768 - 77,7%	988 - 100%

$p = 0,28$

*Meninas em idade fértil, mas que negavam actividade sexual. Fonte: autoria própria.

Numa amostra com características diferentes da nossa, constituída por doentes internados, funcionários e visitantes de uma unidade hospitalar em Luanda, (Valente F, 2010) encontrou resultados globais semelhantes (acHBc+79,7%). Estes resultados de prevalência do AcHBc neste estudo angolano, apesar de alta como previsível nos países

de elevada endemicidade, foram inferiores aos 91,9% encontrados por (Hønge BL, 2020) na Guiné-Bissau. Recentemente, Kafeero no Uganda, encontrou uma associação entre maior risco de prevalência do AcHBc e transfusão ($p < 0,05$) (Kafeero HM, 2022). No nosso trabalho, não encontramos associação entre a prevalência de AcHBc e transfusão. Dos indivíduos que referiam transfusão 69,8% eram AcHBc+ vs 75,4% AcHBc+ que negam este factor de risco ($p = 0,284$).

3.3.3 Coexistência AgHBs+/AntiHBs+

De forma aparentemente incoerente e até contraditória, verificamos na nossa amostra a coexistência positiva dos marcadores AgHBs/AntiHBs, em 8,4% dos casos (Tabela 25).

Tabela 25 - Co-existência AgHBs+/AcHBs

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
AcHBs	Positivo	12 - 8,9%	520 - 55%	532 - 49,3%
	Negativo	123 - 91,1 %	425 - 45%	548 - 50,7%
	Total	135 - 100%	945 - 100%	1080 - 100%

O nosso resultado embora maior, não foi muito diferente da coexistência AgHBs/AcHBs de 6,3%, encontrada por (Valente F, 2010), em Luanda. Habitualmente, indivíduos com este perfil serológico não estão protegidos contra o VHB sendo o anticorpo AcHBs presente, resultante de mutações a nível do gene S resultando num anticorpo sem competência protetora e sem capacidade para reconhecimento do respectivo antígeno (Kwak MS., 2019) (Gloskowska-Moraczewska Z, 1997). Estudos são necessários para esclarecimento do perfil genético mutacional nestes indivíduos, em Angola.

A constatação deste complexo antígeno/anticorpo não é nova e vem sendo descrita há várias décadas (Colson P, 2007); (Lada O, 2006); (Gloskowska-Moraczewska Z, 1997). Estes marcadores serológicos têm significados antagónicos: o AgHBs surge no início da infecção e significa infecção aguda ou crónica enquanto o antiHBs que surge numa fase mais tardia, tem efeito protector, indicando recuperação da infecção e

imunidade do hospedeiro. Estes dois marcadores do VHB podem coexistir transitoriamente no momento da seroconversão AgHBs → AcHBs, mas raramente eram diagnosticados. Contudo, em muitos casos, esta co-existência torna-se permanente. São várias as causas e as implicações do seu aparecimento: mutações genómicas, factores imunológicos e genéticos do hospedeiro (inatos ou induzidos por vacinas), sobre-infecção com diferentes serotipos do VHB, efeito de drogas antivíricas. Por outro lado, a maior sensibilidade (menor limiar de detecção) da tecnologia laboratorial mais complexa, vêm tornando mais comum a co-existência destes dois marcadores serológicos. O complexo AgHBs/antiHBs, não confere imunidade e está fortemente associado à doença mais agressiva inclusive cirrose e constitui factor de risco independente para o CHC (Jin ZZ, 2019); (Kwak MS., 2019). De 2.341 indivíduos estudados por Kwak, 166 casos (7,1%) apresentavam coexistência AgHBs/AntiHBs e os restantes eram apenas AgHBs positivos. Após um seguimento de 5,4 anos, o autor verificou que no grupo de coexistência o risco de desenvolvimento de CHC foi 3,08 vezes mais elevado que no grupo controlo, IC 95% 1,26-7,55 (P=0,014) (Kwak MS., 2019). Em diversos estudos realizados no período de 2007 a 2019, há relatos de diferentes prevalências desta coexistência que variaram entre 2,4% a 5,8% na China Continental; 2,9% na Coreia; 20,5% no Japão; até cerca de 21% em Singapura; 5% a 8,9% em França; 3,3% no Brasil; 1,2% na América do Norte (Jiang X., 2021) (Jin ZZ, 2019); (Kwak MS., 2019); (Lee WM. & Investigators., 2020). Foram associadas taxas de mutação no AgHBs 2,7 vezes superiores nas coexistências AgHBs/AntiHBs que em AgHBs isoladamente. A variabilidade de aa no determinante 'a' da MHR (do inglês - main hydrophilic region) do gene AgHBs, foi uma das alterações genómicas encontrada e associada a um maior risco de coexistência dos dois marcadores (9,5% vs. 2,4%, p = 0,009) que com o AgHBs isoladamente. Esta variabilidade afecta a sua antigenicidade e imunogenicidade e consequentemente a reacção do antiHBs uma vez que o determinante antigénico é a área da molécula do antígeno que se liga aos receptores celulares e ao anticorpo pois constituiu o sítio de ligação específico que é reconhecido pelo anticorpo (Lada O, 2006). Mutações duplas A1762T e G1764A do BCP (promotor basal do core) são encontradas mais frequentemente em doentes com virémia elevada e que frustram a acção neutralizante do antiHBs o que leva à coexistência de ambos marcadores. De igual modo, a redução da replicação viral resultante do impacto negativo das alterações do gene S sobre a região da transcriptase do gene da Polimerase, devido a

sobreposição de ambas as proteínas no genoma viral, comprometem a imunogenicidade do AgHBs bem como o efeito neutralizante do antiHBs, dando lugar a coexistência de ambos (Xiang KH, 2017).

No caso da nossa amostra em que nenhum dos incluídos havia sido vacinado ou submetido a tratamento antivírico, estas causas são “per se” exclusivas. Todavia, factores imunológicos, genéticos, mutações genómicas e sobre infecção por vírus com serotipos diferentes bem como as implicações clínicas, devem ser considerados e estudados em futuros trabalhos.

3.3.4 Evidência de replicação vírica (AgHBe+)

Quando analisamos a evidência de replicação viral, aqui definida pela positividade do AgHBe, determinado nos indivíduos AgHBs positivos, notamos que se tratou uma amostra predominantemente AgHBe negativa (79,6%). A prevalência global foi de 20,4% (IC95%: 13,8% – 27,1%). 20,4% (Tabela 26). Por insuficiência de amostra não foi possível determinar o AgHBe em apenas 1 caso. Observamos que acima dos 40 anos de idade todos os indivíduos eram AgHBe negativos.

Estes indivíduos habitualmente, apresentam um maior risco de transmissibilidade da infecção, ou seja: a prevalência do AgHBe, ou seja, o nível de evidência de replicação viral, está directamente relacionado com o risco de transmissão vertical do VHB.

O AgHBe aparece transitoriamente e desaparece em consequência espontânea e natural da seroconversão ou sob pressão terapêutica. Em geral a conversão do AgHBe para AchBe acompanha-se de uma evolução favorável e com importante baixa da virémia (EASL., 2017). A persistência do AgHBe por mais de 10 semanas é fortemente sugestiva de evolução da infecção para a cronicidade. A positividade do AgHBe é um indicador inequívoco da presença do DNA do VHB, habitualmente com replicação intensa. Por essa razão, na impossibilidade da determinação da virémia, o AgHBe constitui um substituto fiável para obtenção da informação em relação a replicação vírica. Contudo, existentes situações em que por mutação genética o VHB mutante não expressa o AgHBe, o que não significa necessariamente, ausência de replicação vírica. Nestes casos, a determinação do DNA viral confirma a replicação vírica (Brunetto MR, 1989); (Carman WF, 1989); (Mbamalu C., 2021); (Rajput. MK, 2020); (Riveiro-Barciela M, 2017).

Os nossos resultados foram semelhantes aos encontrados noutros trabalhos em populações angolanas e de autores de outros países africanos. (Valente F, 2010), no seu trabalho realizado no hospital Divina Providência, em Luanda, encontrou uma prevalência de AgHBe de 18,2%, que embora menor era muito semelhante ao nosso resultado. Todavia, a prevalência de AgHBe do nosso trabalho, embora seja superior à prevalência encontrada na República do Congo (15,3%) (Angounda BM., 2016) não diverge muito pois ambos os resultados se encontram dentro do intervalo para a estimativa de prevalência de AgHBe do nosso trabalho para um (IC 95%: 13,8% – 27,1%). Contudo, a positividade global de AgHBe encontrada no nosso trabalho foi inferior a prevalência de AgHBe de 35.2% (95% CI 29.2–41.2%) encontrada na África do Sul (Samsunder N, 2019), o que sugere uma heterogeneidade da prevalência deste marcador em diferentes populações infectadas pelo VHB.

Tabela 26 - AgHBe - Prevalência global

	Frequência	%
Positivo	29	20,4%
Negativo	113	79,6%
Total	142	100%

A distribuição por grupo etário revelou que acima dos 40 anos de idade todos os casos eram AgHBe negativos (Tabela 27).

Tabela 27- AgHBe - Distribuição por grupo etário

Grupos etários	AgHBe (+)	AgHBe (-)	Total
1-5 anos	5 - 38,5%	8 - 61,5%	13 - 100%
6-10 anos	3 - 60%	2 - 40%	5 - 100%
11-15 anos	2 - 25%	6 - 75%	8 - 100%
16-20 anos	6 - 23,1%	20 - 76,9%	26 - 100%
21-25 anos	4 - 14,8%	23 - 85,5%	27 - 100%
26-30 anos	3 - 10,7%	25 - 89,3%	28 - 100%
31-35 anos	4 - 25%	12 - 75%	16 - 100%
36-40 anos	2 - 22,2%	7 - 77,8%	9 - 100%
41-45 anos	0 -	6 - 100%	6 - 100%
46-50 anos	0 -	3 - 100%	3 - 100%
>=51 anos	0 -	1 - 100%	1 - 100%
Total	29 - 20,4%	113 - 79,6%	142 - 100%

Não havendo registo de indivíduos submetidos à tratamento contra o VHB, nesta amostra, assumimos que a negatificação do AgHBe, ter-se-á devido a natural e espontânea seroconversão deste marcador. Todavia, observamos que nos grupos etários mais jovens (1-5 e 6-10 anos de idade), a prevalência do AgHBe foi maior. Tendo em conta que na região geográfica em que se encontra Angola enquanto país de alta endemicidade para o VHB e, ao facto da transmissão transversal constituir a principal forma de transmissão da infeção nos países de elevada endemicidade da África Subsaariana, estas resultantes são um alerta e forçam a nossa atenção para a realidade da infeção VHB nos grupos etários mais jovens. Assim, os nossos resultados sugerem que estas crianças apresentam uma elevada probabilidade de transmissão transversal da infeção dada a maior infecciosidade em indivíduos com este perfil serológico.

Relativamente às mulheres grávidas, no nosso estudo, a positividade do AgHBe foi menor que na amostra global (12,1%). A análise comparativa de proporções mostrou que relativamente às mulheres sexualmente activas, as grávidas apresentaram menor evidência de replicação viral: 12,1% vs 14,3%, mas a diferença não foi estatisticamente significativa: $p=0,44$ (Tabela 28). Ainda assim, os nossos resultados mostram uma realidade favorável, nesta amostra, onde as mulheres grávidas apresentaram a mais baixa evidência de replicação - definida neste trabalho como a positividade para o AgHBe.

Tabela 28 - AgHBe - Distribuição em mulheres sexualmente activas

		AgHBe		Total
		Negativo	Positivo	
Grávida	Não	48 - 85,7%	8 - 14,3%	56 - 100%
	Sim	29 - 87,9%	4 - 12,1%	33 - 100%
	Não aplicável*	36 - 67,9%	17 - 2,1%	53 - 100%
	Total	113 - 78,6%	29 - 0,4%	142 - 00%

$p=0,44$

*Meninas em idade fértil, mas que negavam actividade sexual.

O risco de infecção perinatal de crianças nascidas de mães infectadas pelo VHB (transmissão vertical), na ausência de profilaxia (como no caso da nossa amostra) varia entre 10-40% para as mães AgHBe negativas e 70-90% nos casos de mães AgHBe positivas. O risco de transmissão pode ainda ser maior (70-100%) quando a mãe desenvolve hepatite aguda perto do período do parto (Boucheron P., 2021); (Ott JJ, 2012); (Schweitzer IL., 1975).

Em mulheres grávidas asiáticas (sem profilaxia), estudos bem documentados mostraram um risco de transmissão vertical variável entre 70% a 90% em mulheres AgHBs+/AgHBe+. Este risco caía significativamente para 5-30% (mas ainda longe de zero) quando as mães eram AgHBe negativas. Insuficiente ainda é o conhecimento epidemiológico sobre a transmissão vertical em grávidas na África subsaariana. Uma metanálise integrando 11 (onze) países da África subsaariana, de que participaram 14.239 mulheres grávidas, mostrou um risco combinado de transmissão vertical de 38,3% (IC 95%: 7,0–74,4%), em grávidas AgHBe positivas sem profilaxia. Estes resultados são claramente inferiores ao risco de 70-90% referido na literatura ($p=0,007$), para as grávidas

asiáticas AgHBs+/AgHBe+. Nas grávidas AgHBe negativas sob a mesma condição de ausência de profilaxia, o risco combinado de transmissão vertical foi de 4,8% (IC 95%: 0,1–13,3%), risco ainda inferior aos 5%-30% encontrado em mulheres asiáticas, sob as mesmas condições serológicas (Keane, 2016) (Chasela CS, 2014). Quando comparado com os resultados dos autores acima referidos, os nossos resultados podem sugerir um menor risco de transmissão vertical nas grávidas da nossa amostra.

Todavia são necessários estudos com dimensão amostral representativa com mulheres grávidas, para que se possa aferir com maior rigor a dimensão do risco de transmissão vertical do VHB tanto em mulheres AgHBe (+) como AgHBe (-), em Angola.

3.3.5 Evidência de seroconversão AchBe

No nosso trabalho, nos indivíduos em que foi possível determinar o AchBe (N =226) a prevalência global encontrada de seroconversão Anti-HBe foi de (75,2%), o que está dentro da estimativa de prevalência calculada para IC:95% (69,6%-80,8. Em 74,7% dos casos havia positividade isolada do AchBe e em 25,3% observamos associação com o AgHBs. A análise comparativa de proporções com o AgHBs não mostrou diferença com significado estatístico (25,3% vs 14,7%) $p=0,087$ (Tabela 29).

Este anticorpo não tem efeito protector como o AntiHBs. Surge em resposta ao antígeno “e” (AgHBe) por seroconversão e habitualmente está associado a um bom prognóstico. Todavia, podemos encontrar indivíduos Anti-HBe positivos com evidência de replicação viral activa e actividade necroinflatória. Esta forma de apresentação da infecção VHB (AgHBe negativa) está habitualmente associada à um pior prognóstico tanto em termos evolutivos (evolução para cirrose e CHC) como na resposta ao tratamento ((Al-Qahtani AA., 2018); (Ducancelle A., 2016); (Zhang ZH., 2016).

Tabela 29 - AgHBs/AchBe - Prevalência global

		AgHBs		
		Positivo	Negativo	Total
AchBe	Positivo	43- 25,3%	127 - 74,7 %	170 – 100%
	Negativo	8 - 14,7%	48 - 85,7%	56 - 100%
	Total	51 - 22,6%	175 - 77,4%	226 - 100%

p= 0,087

As mulheres sexualmente activas, à semelhança da amostra global, eram predominantemente AchBe positivas. A análise comparativa de proporções mostrou predomínio AchBe, nas mulheres grávidas: 80% vs 70,8%; $p = 0,035$ (Tabela 30). Este resultado à semelhança da anterior menor evidência de replicação viral nas mulheres grávidas, sequencial e previsivelmente, mostra uma maior taxa de seroconversão AchBe, nas mulheres grávidas. Este perfil serológico habitualmente se acompanha de redução da virémia e do risco de transmissibilidade da infeção.

Tabela 30 - AchBe - Distribuição em mulheres sexualmente activas

		AchBe		Total
		Negativo	Positivo	
Grávida	Não	42 - 29,2%	102 - 70,8%	144 - 100%
	Sim	8 - 20%	32 - 80%	40 - 100%
	Não aplicável	3 - 8,8%	31 - 91,2%	34 - 100%
	Total	53 - 24,3%	165 - 75,7%	218 - 100%

$p = 0,035$

Estes resultados foram semelhantes aos encontrados por (Angounda BM., 2016) no seu trabalho realizado em África, na república do Congo, onde a prevalência de Anti-HBe encontrada foi de 73%, valor que também se encontra dentro da estimativa de prevalência definida para a nossa investigação para este marcador serológico (69,6%-80,8%) e para o mesmo IC definido de 95%. Na África do Sul em 2019, Saunders encontrou uma prevalência de AchBe de 66.3% (95%CI:60.1–72.4%) mas associada a uma prevalência de AgHBs também menor de 4% (IC:95%; 3.4–4.5%) (Samsunder N, 2019).

3.3.6 Evidência de seroconversão AchBs

A prevalência global de AchBs foi de 49,3% (IC95%: 46,3% – 52,3%). Este anticorpo resultou da seroconversão do respectivo antigénio uma vez que nenhum dos integrantes desta amostra havia sido vacinado. Em 2,1% dos casos não foi possível determinar este anticorpo por insuficiência de soro (Tabela 31).

Tabela 31 - AcHBs - Prevalência global

	AcHBs		
	Frequência	%	% válida
Positivo	532	49,7	49,3%
Negativo	548	48,2	50,7%
Total	1080	97,9	100%
Missing	23	2,1	
Total	1103	100	

A prevalência global do anticorpo para o AgHBs (AcHBs) foi de 49,3%. Os nossos resultados indicam que cerca de 50% da nossa amostra teve contacto com o VHB, tendo resultado eventualmente protegidos por seroconversão para AcHBs. Todavia, devido ao facto deste anticorpo não ter sido quantificado, não podemos afirmar com rigor que todos tenham resultado imunologicamente protegidos o que pressupunha níveis de AcHBs $\geq 10\text{UI/ml}$ (Lô G., 2019). Os nossos resultados assemelham-se aos encontrados em África, na Nigéria onde os autores encontraram uma prevalência global de AcHBs 38,3%, ($\text{♂}49,7\%$ vs $\text{♀}29\%$) (Mohammed, 2019).

Nas mulheres sexualmente activas, a análise comparativa de proporções mostrou que as ♀ grávidas apresentaram uma menor proporção de seroconversão para AcHBs+ 20,1% vs 63,2% $p=0,004$ (Tabela 32).

Tabela 32 -AcHBs – Distribuição em mulheres sexualmente activas

		AcHBs		
		Positivo	Negativo	Total
Grávida	Sim	104 - 20,1%	122 - 24,4%	226 - 22,2%
	Não	327 - 63,2%	286 - 53,2%	583- 58,3%
	Não aplicável *	86 - 16,6%	112 - 22,4%	198 - 19,5%
	Total	517 - 100%	500 - 100%	1017 - 100%

* Meninas em idade fértil, mas que negavam actividade sexual.

p=0,004

3.3.7 Prevalência de dupla infecção VHB/VHD

Foi determinada a serologia para o vírus da hepatite Delta (VHD) em 128 indivíduos AgHBs positivos. Não foi possível pesquisar o anti-VHD em 15 casos (10%) dos indivíduos AgHBs positivos, por insuficiência de soro.

A prevalência de dupla infecção VHB/VHD, foi de 4,7% (Tabela 33).

Tabela 33 - Anti-VHD - Prevalência global

		Anti-VHD		
		Positivo	Negativo	Total
AgHBs	Positivo	6 - 4,7%	121 - 95,3 %	127 - 100%
	Negativo	0	1 - 100%	1 - 100%
	Total	6 - 4,7%	122- 95,3%	128 - 100%

Esta co-existência dos vírus da Hepatite B e do vírus da Hepatite D pode ter lugar sob forma de co-infecção ou mais frequentemente superinfecção. Apesar de suprimir a replicação do VHB, a superinfecção Delta está habitualmente associada a um curso mais agressivo da doença com progressão para cirrose e descompensação hepática. A África Central e Ocidental, a bacia do Mediterrâneo, o Médio Oriente, a Europa Oriental, o Norte da Ásia, certas áreas do Sudeste Asiático e a bacia amazônica da América do Sul, são áreas globalmente consideradas de alta prevalência para o VHD. Em África, a prevalência do VHD é heterogênea. Assim, estão descritas em alguns estudos prevalências baixas em alguns países ao sul do equador: 0 – 0,6% na África do Sul, 0% em Moçambique e 0,6% no Quênia (sul do Monte Quênia) e prevalências superiores a norte do equador: 31% no Quênia (norte do Monte Quênia), 7- 44% na Tunísia, 25-28% no Sudão, 17-56% na Somália; 3% no Senegal, 6 -12% no Nigéria, 15-33% na Mauritânia, 9-67% no Gabão, 5-58% no Egito, 2-22% no Djibouti e 6-27% nos Camarões (Vlachogiannakos J, 2020); (Hughes SA, 2011). Numa revisão sistemática e meta-análise integrando 30 estudos, relativos à 40 populações de 15 países da África Subsaariana (8 da África Ocidental, 3 da África Central e 4 da África Oriental/Austral), no período de 1 de Janeiro de 1995 a 30 e Agosto de 2016, os autores encontraram na África Ocidental, uma sero prevalência

combinada do vírus da hepatite D de 7,33% (IC de 95% 3,55 -12,20) na amostra global e 9,57% (2,31 - 20,43) nos indivíduos com doença hepática. Na África Central, a sero prevalência foi maior com 25,64% (12,09 - 42%) na amostra global e 37,77% (12,13 – 67,54) nos indivíduos com doença hepática. Na África Oriental e meridional, a sero prevalência foi de 0,05% (0,00 - 1,78) na amostra global. O odds ratio para detecção do anticorpo anti hepatite D entre indivíduos AgHBs-positivos com fibrose hepática ou carcinoma hepatocelular foi de 5,24 (IC 95%: 2,24-10,01; $p < 0,0001$) quando comparados com os controlos assintomáticos (Stockdale, 2017). Os nossos resultados 4,7% (IC 95%: 1-8,3%) de dupla infecção VHB/VHD estão de acordo com as prevalências estimadas por (Stockdale, 2017) e (Vlachogiannakos J, 2020) (IC de 95% 3,55 -12,20) referidas na literatura em estudos realizados em populações africanas da mesma região.

3.4 Actividade necroinflamatória

Observamos que se tratou de uma amostra onde os indivíduos infectados com o VHB apresentaram baixa ou ausente evidência laboratorial de actividade inflamatória. Cerca de 88,2% dos indivíduos tinha Alanino aminotransferase dentro dos limites da normalidade e em apenas 3,7% encontramos alterações significativas (Figura 20).

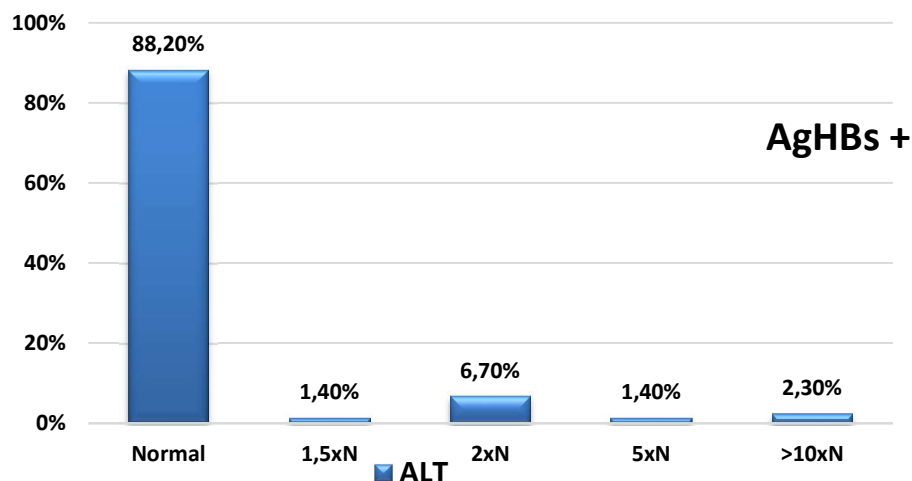


Figura 20 - Alanino aminotransferase - Distribuição nos indivíduos AgHBs (+)

88% dos indivíduos AgHBs positivos apresentavam perfil de portadores “inativos” ou também poderiam ser considerados com indivíduos com hepatite crónica, mas num período de quiescência (remissão bioquímica transitória) até ao surgimento de um flare. Estas duas possibilidades têm em comum apenas estes dois aspectos: positividade do AgHBs e a normalidade da ALT. Todavia, a progressão da doença, os níveis de virémia assim como a gravidade hepática e prognóstico diferem sendo mais grave nos indivíduos com eventual hepatite VHB crónica em mera remissão bioquímica transitória (Puot, 2013). Apesar de aparente situação indolente, esta pseudo normalidade bioquímica pode albergar a presença de doença grave como fibrose de diferentes níveis, actividade necroinflamatória histologicamente comprovada, mesmo nos indivíduos AgHBe negativos e com virémia baixa (<20.000 UI/ml) (Yıldız İE, 2022). Por se tratar de um estudo transversal descritivo, onde desconhecemos o histórico assim como a posterior evolução, não nos é possível afirmar que condição real estará subjacente a este perfil bioquímico.

3.5 Genótipos do VHB - Prevalência

Nos indivíduos AgHBs+ (N-143) foi feita a determinação do AgHBe em 142 tendo-se observado resultado positivo em 29 casos (20,4%). A pesquisa dos genótipos foi feita no total de indivíduos (N-142), independentemente da condição AgHBe. Todavia, em 122 casos (103 AgHBe negativos e 19 AgHBe positivos), constatamos virémia indetectável/insuficiente, pelo que não foi possível determinar os genótipos. Assim, foi possível determinar os genótipos em 20 casos. Em 19 casos foi identificado o genótipo E e destes 52,6% eram AgHBe negativos e 47,4% AgHBe positivos. Identificamos apenas 1 caso do genótipo A e era AgHBe positivo (Tabela 34).

Tabela 34 - Genótipos do Vírus da Hepatite B / AgHBe

		AgHBe		
Genótipos do VHB		Negativo	Positivo	Total
	A	0	1 - 100%	1 - 100%
	E	10 - 52,6%	9 - 47,4%	19 - 100%
	Não determinado	103 - 84,4 %	19 - 15,58%	122 - 100%
Total		113- 76,6%	29 - 20,4%	142 - 100%

Do total de 20 casos em que foi possível quantificar a virémia, ampliar e sequenciar, o genótipo E foi claramente predominante com 19 casos (95%) e 1 caso (5%) pertencia ao genótipo (Tabela 35).

Tabela 35- Genótipos - Distribuição global

Genótipo A	Genótipo E	Total
1	19	20
5%	95%	100%

O genótipo E foi predominante com 19 casos (95%) dos casos detectados.

Na nossa amostra a positividade do AgHBe correspondeu a replicação viral, mas, não necessariamente elevada pois, encontramos 19 casos AgHBe positivos em que não se obteve virémia suficiente para amplificação do DNA viral e respectiva determinação

dos genótipos, apesar não terem sido submetidos a qualquer terapêutica anti-vírica. Este facto poderá ser favorável a história natural da infecção nestes indivíduos pois sabemos que os níveis de virémia são directamente proporcionais ao grau de gravidade da evolução e complicações da infecção (cirrose/CHC) (Liu J, 2016). Outros factores ligados ao vírus como genótipos, mutações, factores ligados ao hospedeiro, etc., podem influenciar não só a virémia como toda a história natural da infecção (Hu H, 2021); (Zhang Z, 2019); (Zhang ZH., 2016). Todavia, estudos devem ser efectuados para podermos aferir e conhecer com rigor qual o impacto de diferentes factores na história natural da população angolana infectada pelo VHB tanto AgHBe positiva como AgHBe negativa.

No nosso trabalho, 75,2% dos indivíduos apresentavam evidência de seroconversão para Anti-HBe. Este resultado não difere muito e estão de acordo com os encontrados e citados para a mesma região geográfica, por Angounda na República do Congo (antiHBe-73%) ((Angounda BM., 2016).

O claro predomínio do genótipo E (95%) encontrado no nosso trabalho, está de acordo com o que tem sido referido na literatura, para África dada a origem deste genótipo na África Occidental e subsaariana (Gish. RG, 2020). O estudo realizado no hospital Divina Providência, em Luanda, mostrou igualmente um predomínio do genótipo E com 87,5% e 10% do genótipo A (Valente F, 2010). Num estudo longitudinal de base populacional com seguimento de 1974 – 2008 (34 anos), na Gâmbia, África Ocidental, os autores estudaram 405 portadores crónicos do VHB e 95% dos casos eram do genótipo E (Shimakawa Y, 2015). Em Ponta Negra, na República do Congo (país que partilha fronteira a norte com Angola) também foram identificados à semelhança do nosso estudo, os genótipos E e A com uma prevalência de 70,7% e 23,9% respectivamente. Aqui, embora a prevalência do genótipo E fosse inferior aos outros estudos, ainda assim a sua predominância sobre o genótipo A é clara. Os nossos achados corroboram os achados que há muito vêm sendo descritos na literatura, onde os genótipos E e A são os genótipos circulantes sendo o genótipo E claramente predominante na África Ocidental e Subsaariana (Philips CA., 2021); (Angounda BM., 2016); (Kramvis A., 2014); (Kramvis A, 2007).

Capítulo 4. Considerações Finais

Considerações Finais:

De modo sucinto, pensamos que, tendo em conta os resultados obtidos podemos evidenciar algumas conclusões:

- Tratou-se uma população de raça negra, jovem, de predomínio feminino (♀77,6%), com idade compreendida entre os 1-79 anos, idade média 25,9 anos (SD=10,7); 44 indivíduos (4%) com idades compreendidas entre 1-5 anos e 80% com idade entre os 16 e 40 anos de idade; acima dos 40 anos 91 indivíduos (8,3%).
- A prevalência global da infecção pelo VHB foi alta (AgHBs + 13%)
- Proporcionalmente, o grupo etário com maior prevalência de AgHBs foi o de 1-5 anos com 27,5% seguido do grupo dos 6-10 anos com 22,7%.
- O grupo etário menos prevalente foi o >50 anos com AgHBs 2,3%.
- A prevalência da infecção pelo VHB nas mulheres grávidas foi superior à prevalência global: AgHBs + 14,5%
- A prevalência da infecção pelo VHB nas mulheres não grávidas foi inferior a prevalência global: AgHBs 9,4%
- Apesar da diferença de prevalência do AgHBs nas mulheres sexualmente activas, quando comparamos as grávidas com as não grávidas a diferença foi estatisticamente limítrofe 14,5% vs 9,4% (p=0,05)
- Globalmente havia evidência de imunidade activa em 49,3% (AcHBs+).
- A análise comparativa de proporções nas mulheres sexualmente activas, quanto a evidência de aquisição de imunidade activa (pós infecção) mostrou que as mulheres não grávidas apresentaram maior proporção de indivíduos com imunidade activa e com diferença estatisticamente significativa, antiHBs+ (63,2%) vs 20,1% ♀ grávidas p= 0,004.
- Globalmente observou-se evidência de replicação viral (AgHBe+) em 20,4% dos indivíduos infectados.
- Acima dos 40 anos não encontramos evidência de replicação vírica (AgHBe = 0)
- Tratou-se sobretudo de uma população Anti-HBe+ (75,2%)
- Observamos coexistência incongruente AgHBs+/AcHBs+ em 8,8% dos casos.
- Verificamos dupla infecção VHB+VHD em 4,7% dos casos.
- Não observamos evidência de actividade necroinflamatória em 88,2% dos indivíduos AgHBs+ (ALT dentro dos limites da normalidade).

- Os genótipos circulantes encontrados foram o E e o A).
- O genótipo E foi predominante em 95% dos casos identificados.
- O sexo sem protecção foi um dos factores de risco mais prevalente no nosso estudo e em ambos os sexos: ♂ 93,8% vs ♀ 97,9%.
- A análise comparativa de proporções AgHBs / sexo do indivíduo, mostrou maior prevalência de indivíduos AgHBs positivos no sexo masculino e com diferença estatisticamente significativa: ♂94,4% vs ♀4%: (p= 0,04).
- A multiparidade de parceiros sexuais apresentou prevalência elevada de predomínio masculino: ♂98,4% vs ♀11,4% (p=0,001).
- Tendo a multiparidade de parceiros sexuais sido um factor de risco predominantemente masculino, neste trabalho, a análise comparativa de proporções entre nos homens e o AgHBs, mostrou clara maior proporção/prevalência de indivíduos infectados, no grupo que referia este factor de risco e com diferenças estatisticamente significativas: 26,2% vs 0,8% p= 0,026.
- A análise comparativa de proporções entre o factor de risco sexo sem protecção e o AgHBs, mostrou clara maior proporção de indivíduos infectados entre os que referiam este factor de risco - 94,4% vs 4% (p= 0,04)
- Antecedentes de doença hepática foi um dos factores de risco com prevalência semelhante em ambos sexos: ♂ 19% vs ♀19,9% (p=0,77). A análise comparativa de proporções com o AgHBs não mostrou diferença estatisticamente significativa 13,5% vs 12,5; p= 0,84.
- As escarificações corporais foram mais prevalentes no sexo masculino: ♂12,6% vs ♀7,9% (p=0,026) mas, proporcionalmente sem diferença estatisticamente significativa quando comparado com a prevalência do AgHBs: 10,5% vs 8,8% (p= 0,49%).
- Não encontramos diferença estatisticamente significativa na análise comparativa de proporções entre transfusões e AgHBs: AgHBs+ 7,7% vs 8,8% AgHBs (-) p=0,67.

Por fim, deixamos algumas recomendações:

- Na sequência das orientações da OMS, recomendamos que se continue a produzir evidência epidemiológica loco-regional relativa a Epidemiologia da infecção pelo VHB, que ajude na tomada de decisões de acordo com as evidências específicas e ajustadas à realidade de Angola.
- Que se realizem estudos multicêntricos sobre a Epidemiologia do VHB em Angola, de modo a conhecer-se com maior rigor a real dimensão local desta problemática.
- Que se melhore a eficiência e à eficácia do programa alargado de vacinação (PAV), melhorando a cobertura vacinal nos grupos-alvos.
- Que se dê particular atenção ao recém-nascido em relação à profilaxia contra o VHB com vacina (dose oportuna) e imunoglobulina (nos casos indicados).
- Que se garanta o cumprimento integral das doses da vacina, sobretudo nos menores de 5 anos, como garantia de uma imunidade passiva eficaz contra o VHB.
- Que se dê maior atenção ao rastreio do VHB em mulheres grávidas e que sejam abordadas de acordo com os protocolos internacionalmente definidos
- Que se reduza a iniquidade em saúde melhorando o acesso das mulheres aos cuidados básicos de saúde, como o acesso a vacinação e ao parto institucionalizado, aumentando assim a abrangência dos recém-nascidos à dose oportuna da vacina.
- Que se rastreie e vacine as mulheres em idade fértil (15 - 49 anos) com vista ao combate a transmissão vertical da infecção por meio da prevenção da infecção na mulher.
- Que haja vacina disponível e com proximidade para todo o cidadão que a procure.
- Que haja diagnóstico e tratamento disponíveis com proximidade para todos.
- Que sejam desenvolvidos planos para promoção e educação para a saúde da população (homens e mulheres), de modo a co-responsabilizar e fazer das comunidades partícipes activos, conscientes e com autonomia para tomada de melhores decisões individuais e colectivas em saúde, evitando factores e comportamentos de risco e promovendo a saúde como um todo.

Capítulo 5. Referências Bibliográficas

- Adrian R 2003, 'Landmarks in hepatology: the thin red line', *Hepatology*, Dez 30, vol.36, pp. 770-773.
- Aghasadeghi MR, Aghakhani A, Mamishi S, et al. 2020, 'No evidence of occult HBV infection in population born after mass vaccination', *Wien Med Wochenschr.* Jun, vol.180, no 9-10, pp. 218-223, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s10354-020-00748-z>>
- Aghasadeghi MR, Velayati AA, Mamishi S, et al. 2016, 'Low prevalence of hepatitis B vaccine escape mutants among individuals born after the initiation of a nationwide vaccination in Iran', *Archives of virology.* Dec., vol.161, no 12, pp. 3405-3411, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s00705-016-3050-1>>
- Ajuwon BI, Yujuico I, Roper K, Richardson A, Sheel M & Lidbury BA 2021, 'Hepatitis B vírus infection in Nigeria: a systematic review and meta-analysis of data published between 2010 and 2019', *BMC Infect Dis., Out* 30, vol.21, no 1, p. 1120, acesso em, <<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06800-6>>
- Akintule OA, Olusola BA, Odaibo GN & Olaleye DO 2018, 'Occult HBV Infection in Nigeria', *Arch Basic Appl Med*, Feb., vol.6, no 1, pp. 87-93.
- Allain JP, Candotti D, Soldan K, et al. 2003, 'The risk of hepatitis B virus infection by transfusion in Kumasi, Ghana', *Blood.* Mar 15, vol.101, no 6, pp. 2419-2425, acesso em, <<https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1084>>
- Allweiss L, Dandri M 2017, 'The Role of cccDNA in HBV Maintenance', *Viruses.* Jun 21, vol.9, no 6, p. 156, acesso em <<https://doi.org/10.3390/v9060156>>
- Allweiss L, Volz T, Giersch K, et al. 2018, 'Proliferation of primary human hepatocytes and prevention of hepatitis B virus reinfection efficiently deplete nuclear cccDNA in vivo', *Gut.* Mar, vol.67, no 3, pp. 542-552, acesso em <<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312162>>
- Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Nazir N, et al. 2018, 'The Correlation Between Hepatitis B Virus Precore/Core Mutations and the Progression of Severe Liver Disease', *Front Cell Infect Microbiol*, vol.8, p. 355, acesso em <<https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00355>>
- Alter MJ 2003, 'Epidemiologia da Hepatite B na Europa e em todo o mundo', *Journal of Hepatology*, jan. 1, vol.39, pp. 64-69.
- Amponsah-DaCosta E 2021, 'Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa: Implications for elimination of viral hepatitis by 2030? ', *World J Gastroenterol*, vol.27, no 36, pp. 6025-6038, acesso em,

<<https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i36.6025>>

- Andernach IE, Nolte C, Pape JW & Muller CP 2009, 'Slave trade and hepatitis B virus genotypes and subgenotypes in Haiti and Africa', *Emerg Infect Dis.* Aug, vol.15, no 8, pp. 1222-1228, acesso em <<https://doi.org/10.3201/eid1508.081642>>
- Andersson MI, Maponga TG, Ijaz S, Barnes J, Theron GB, Meredith SA, Preiser W & Tedder RS 2013, 'The epidemiology of hepatitis B virus infection in HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women in the Western Cape, South Africa', *Vaccine.* Nov 12, vol.31, no 47, pp. 5579-84, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.028>>
- Angounda BM, Ngouloubi GH, Dzia AB, Boumba LMA, Baha W, Moukassa D, Ahombo G, Ennaji MM & Ibara JR 2016, 'Molecular characterization of hepatitis B virus among chronic hepatitis B patients from Pointe Noire, Republic of Congo', *Infect Agent Cancer.* Set 15, vol.11, p. 51, acesso em <<https://doi.org/10.1186/s13027-016-00883>>
- Apica BS, Seremba E, Rule J, Yuan HJ & Lee WM 2016, 'High prevalence of occult hepatitis B infection in an African urban population', *J Med Virol.* Abr, vol.88, no 4, pp. 674-680, acesso em <<https://doi.org/10.1002/jmv.24372>>
- Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH & Magnus LO 2002, 'Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America', *J Gen Virol.* Ago, vol.83, no 8, pp. 2059-2073, acesso em <<https://doi.org/10.1099/0022-1317-83-8-2059>>
- Arends JE, Lieveid FI, Ahmad S & Ustianowski A 2017, 'New Viral and Immunological Targets for Hepatitis B Treatment and Cure: A Review', *Infect Dis Ther.* Dez, vol.6, no 4, pp. 461-476, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s40121-017-0173-y>>
- Assih M, Ouattara AK, Diarra B, Yonli AT, Compaore TR, Obiri-Yeboah D, Djigma FW, Karou S & Simporé J 2018, 'Genetic diversity of hepatitis viruses in West-African countries from 1996 to 2018', *World J Hepatol.* Nov 27, vol.10, no 11, pp. 807-821, acesso em <<https://doi.org/10.1007/10.4254/wjh.v10.i11.807>>
- Ayoola EA 1994, 'Viral Hepatitis in Africa in the 90s: Facing Realities' In Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S & Oda T editores, *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Springer, Tokyo.
- Baião PL 2008, 'Prevalência das hepatites B e C em doadores de sangue e da hepatite B em gestantes no Kuito, Bié, Angola', Dissertação de Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz.
- Bartholomeusz A & Locarnini SA 2006, 'Antiviral drug resistance: clinical consequences and molecular aspects', *Semin Liver Dis.* Mai, vol.26, no 2, pp. 162-170, acesso em <<https://doi.org/10.1055/s-2006-939758>>

- BBC News, atualizada em 2020 Fev, 28, acesso em <https://www.bbc.com/news/world-africa-51671834>
- Blumberg BS 1977, 'Australia antigen and the biology of hepatitis B', *Science*. Jul 01, vol.197, no 4298, pp. 17-25, acesso em <<https://doi.org/10.1126/science.325649>>
- Blumberg BS, Alter HJ & Visnich S 1965, 'A "New" Antigen in Leukemia Sera', *Jama*. Feb 15, vol.191, pp. 541-546, acesso em <<https://doi.org/10.1001/jama.1965.03080070025007>>
- Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT & Sutnick AI 1967, 'A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis', *Ann Intern Med*. Mai, vol.66, no 5, pp. 924-931, acesso em <<https://doi.org/10.7326/0003-4819-66-5-924>>
- Bonino F & Brunetto MR 2003, 'Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, Anti-HBe positive hepatitis B: an overview', *Journal of Hepatology*. vol.39, no 1, pp. S160–S163, acesso em <[https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00319-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00319-2)>
- Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Funk AL, Lunel-Fabiani F, Guingané A, Tuaillon E, van Holten J, Chou R, Bulterys M & Shimakawa Y 2021, 'Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis', *Lancet Infect Dis*. Jan, vol.21, no 1, pp. 85-96, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30593-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30593-4)>
- Boyce CL, Ganova-Raeva L, Archampong TNA, Lartey M, Sagoe KW, Obo-Akwa A, Kenu E, Kwara A & Blackard JT 2017, 'Identification and comparative analysis of hepatitis B virus genotype D/E recombinants in Africa', *Virus Genes*. Ago, vol.53, no 4, pp. 538-547, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s11262-017-1469-4>>
- Brubaker SD, Ward JW, Hiebert L, Morgan RL 2021, 'Developing an Evidence Base for the Delivery of Hepatitis B Virus Birth Dose Vaccination: An Evidence Map and Critical Appraisal of Systematic Reviews and Guidelines', *Clinical liver disease*. Jun, vol.17, no 5, pp. 375–381, acesso em <<https://doi.org/10.1002/cld.1103>>
- Brunetto MR, Stemler M, Shodel F, Will H, Ottobrellia, Rizzetto M, Verme G, Nonino F & Raffel H 1989, 'Identification of HBV variants which cannot produce precore derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis', *Ital J Gastroenterol*. vol.21, pp. 151-154.
- Caballero A, Tabernero D, Buti M & Rodriguez-Frias F 2018, 'Hepatitis B virus: The challenge of an ancient virus with multiple faces and a remarkable replication strategy', *Antiviral Res. Out*, vol.158, pp. 34-44, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.019>>

- Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A & Thomas HC 1989, 'Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection', *Lancet*. Set 09, vol.2, no 8663, pp. 588-591, acesso em, <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90713-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90713-7)>
- Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, Zuckerman AJ & Thomas HC 1990, 'Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus', *Lancet*. Ago 11, vol.226, no 8711, pp. 325-329, acesso em <[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91874-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91874-a)>
- Castro CF, Quintana AM, Olesiak, LR & München MAB 2020, 'Termo de consentimento livre e esclarecido na assistência à saúde', *Revista Bioética*. Jul-Set, vol.28, no 3, acesso em <<https://doi.org/10.1590/1983-80422020283416>>
- Cates JW 1982, 'Epidemiology: Applying principles to clinical practice', *Contemporary Obstetrics-Gynecology*. vol.20, pp. 147-161.
- Chamroonkul N & Piratvisuth T 2017, 'Hepatitis B During Pregnancy in Endemic Areas: Screening, Treatment, and Prevention of Mother-to-Child Transmission', *Paediatr Drugs*. Jun, vol.19, no 3, pp. 173-181, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s40272-017-0229-1>>
- Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW & Sung JJ 2004, 'Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma', *Gut*. Out, vol.53, no 10, pp. 1494-1498, acesso em <<https://doi.org/10.1136/gut.2003.033324>>
- Chang MH 2008, 'Natural history and clinical management of chronic hepatitis B virus infection in children', *Hepatology International*. Mai, vol.2, no 1, pp. 28-36, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s12072-008-9050-9>>
- Chang MH 2014, 'Prevention of hepatitis B virus infection and liver cancer', *Recent Results Cancer Research*. vol.193, pp. 75-95, acesso em <https://doi.org/10.1007/978-3-642-38965-8_5>
- Chang MH, Fischler B, Blauvelt B, Ciocca M, Dhawan A, Ekong U, Ni YH, Porta G, Sibal A, D'Agostino D, Wirth S, Morhan N & Schwarz KB 2019, 'Survey of Impediments to Prevention of Mother-to-infant Transmission of Hepatitis B Virus by International Societies', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Dez, vol.69, no 6, pp. 648-654, acesso em, <<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002483>>

- Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lai MW, Wu TC, Wu SF, Lee CM, Yang SS, Chu HC, Wang TE, Chen BW, Chuang WL, Soon MS, Lin CY, Chiou ST, Kuo HS & Chen DS 2016, 'Taiwan Hepatoma Study Group. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer', *Gastroenterology*. Set, vol.151, no 3, pp. 472-480, acesso em <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.048>>
- Chang ML & Liaw YF 2014, 'Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management', *J Hepatol*. Dez, vol.61, no 6, pp. 1407-1417, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.033>>
- Chang ML & Liaw YF 2022, 'Hepatitis B Flare in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients: A Complicated Cascade of Innate and Adaptive Immune Responses', *Int J Mol Sci*. Jan 28, vol.23, no 3, p. 1552, acesso em <<https://doi.org/10.3390/ijms23031552>>
- Chasela CS, Kourtis AP, Wall P, et al 2014, 'Hepatitis B virus infection among HIV-infected pregnant women in Malawi and transmission to infants', *J Hepatol*. Mar, vol.60, no 3, pp. 508-514, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.029>>
- Chau KH, Hargie MP, Decker RH, Mushahwar IK & Overby LR 1983, 'Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class Anti-HBc', *Hepatology*. Mar-Abr, vol.3, no 2, pp. 142-149, acesso em <<https://doi.org/10.1002/hep.1840030202>>
- Chen BF 2018, 'Hepatitis B virus pre-S/S variants in liver diseases', *World Journal of Gastroenterology*. Abr 14, vol.24, no 14, pp. 1507-1520, acesso em <<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1507>>
- Chen DS 1993, 'From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis', *Science*. Out 15, vol.262, no 5132, pp. 369-370, acesso em <<https://doi.org/10.1126/science.8211155>>
- Chen HL, Zha ML, Cai JY & Qin G 2018, 'Maternal viral load and hepatitis B virus mother-to-child transmission risk: A systematic review and meta-analysis', *Hepatol Res*. Set, vol.48, no 10, pp. 788-801, acesso em <<https://doi.org/10.1111/hepr.13072>>
- Chien RN, Kao JH, Peng CY, Chen CH, Liu CJ, Huang YH, Hu TH, Yang HI, Lu SN, Ni YH, Chuang WL, Lee CM, Wu JC, Chen PJ & Liaw YF 2019, 'Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B', *J Formos Med Assoc*. Jan, vol.118, no 1, pp. 7-38, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.11.008>>
- Ching LK, Gounder PP, Bulkow L, Spradling PR, Bruce MG, Negus S, Snowball M & McMahon BJ 2016, 'Incidence of hepatocellular carcinoma according to hepatitis B virus genotype in Alaska Native people', *Liver Int*. Out, vol.36, no 10, pp. 1507-1515, acesso em

<<https://doi.org/10.1111/liv.13129>>

- Choo QL et al. 1989, 'Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome', *Science*. Abr 01, vol.244, no 4902, pp. 359-362.
- Chowdhury FR, McNaughton AL, Amin MR, Barai L, Saha MR, Rahman T, Das BC, Hasan MR, Islam KMS, Faiz MA, Al-Mahtab M, Mokaya J, Kronsteiner B, Jeffery K, Andersson MI, de Cesare M, Ansari MA, Dunachie S & Matthews PC 2021, 'Endemic HBV among hospital in-patients in Bangladesh, including evidence of occult infection', *J Gen Virol.* Jul, vol.102, no 7, p. 001628, acesso em <<https://doi.org/10.1099/jgv.0.001628>>
- Cohen D, Ghosh S, Shimakawa Y, Ramou N, Garcia PS, Dubois A, Guillot C, Kakwata-Nkor Deluce N, Tilloy V, Durand G, Voegelé C, Ndow G, d'Alessandro U, Brochier-Armanet C, Alain S, Le Calvez-Kelm F, Hall J, Zoulim F, Mendy M, Thursz M, Lemoine M & Chemin I 2020, 'Hepatitis B virus preS2 Δ 38-55 variants: A newly identified risk factor for hepatocellular carcinoma', *JHEP Rep.* Jul 11, vol.2, no 5, p. 100144, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100144>>
- Colson P, Borentain P, Motte A, Henry M, Moal V, Botta-Fridlund D, Tamalet C & G  rolami R 2007, 'Clinical and virological significance of the co-existence of HBsAg and Anti-HBs antibodies in hepatitis B chronic carriers', *Virology.* Out 10, vol.367, no 1, pp. 30-40, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.05.012>>
- Cooper SL, King WC, Mogul DB, Ghany MG, Schwarz KB & Hepatitis B Research Network (HBRN) 2021, 'Clinical significance of quantitative e antigen in a cohort of hepatitis B virus-infected children and adults in North America', *J Viral Hepat.* Jul, vol.28, no 7, pp. 1042-1056, acesso em <<https://doi.org/10.1111/jvh.13520>>
- Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA & Chan HL 2017, 'The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited', *J Hepatol.* Fev, vol.66, no 2, pp. 398-411, acesso em, <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.009>>
- Coursaget P, Leboulleux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP, Coll-Seck AM & Diop-Mar I, 1994, 'Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants', *J Hepatol.* Ago, vol.21, no 2, pp. 250-254, acesso em <[https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80404-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80404-0)>
- Croagh CM & Lubel JS 2014, 'Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship', *World Journal of Gastroenterology.* Ago 14, vol.20, no 30, pp. 10395–

- 10404, acesso em <<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10395>>
- Cuenca-Gómez JÁ, Lozano-Serrano AB, Cabezas-Fernández MT, Soriano-Pérez MJ, Vázquez-Villegas J, Estévez-Escobar M, Cabeza-Barrera I & Salas-Coronas J 2018, 'Chronic hepatitis B genotype E in African migrants: response to nucleos(t)ide treatment in real clinical practice', *BMC Infect Dis.* Nov 14, vol.18, no 1, p. 568, acesso em <<https://doi.org/10.1186/s12879-018-3469-y>>
- Dane DS, Cameron CH & Briggs M 1970, 'Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis', *Lancet.* Abr 04, vol.1, no 7649, pp. 695-698, acesso em <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)90926-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)90926-8)>
- Datta S 2020, 'Excavating new facts from ancient Hepatitis B virus sequences', *Virology. Out*, vol.549, pp. 89-99, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.002>>
- de Villiers MJ, Nayagam S & Hallett TB 2021, 'The impact of the timely birth dose vaccine on the global elimination of hepatitis B', *Nat Commun.* Out 28, vol.12, no 1, p. 6223, acesso em, <<https://doi.org/10.1038/s41467-021-26475-6>>
- Delfini C, Colloca S, Taliani G, Mazzotta F, D'Agata A, Buonamici C, Stroffolini T & Carloni G 1989, 'Clearance of hepatitis B virus DNA and pre-S surface antigens in patients with markers of acute viral replication', *J Med Virol.* Jul, vol.28, no 3, pp. 169-175, acesso em <<https://doi.org/10.1002/jmv.1890280312>>
- Dionne-Odom J, Njei B & Tita ATN 2018, 'Elimination of Vertical Transmission of Hepatitis B in Africa: A Review of Available Tools and New Opportunities', *Clinical Therapeutics.* Ago, vol.40, no 8, pp. 1255-1267, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.05.016>>
- Dong E, Du H & Gardner L 2020, 'An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time', *Lancet Infect Dis.* Mai, vol.20, no 5, pp. 533-534, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)>
- Ducancelle A, Pivert A, Bertrais S, Boursier J, Balan V, Veillon P, le Guillou-Guillemette H, Thibault V, Castelain S, Roquebert B, Coste-Burel M, Mackiewicz V, Schvoerer E, Larrat S, Maylin S, Alain S, Loustaud-Ratti V, Gordien E, Gozlan J, Brodard V, Chevaliez S, Calès P & Lunel-Fabiani F 2016, 'Different precore/core mutations of hepatitis B interact with, limit, or favor liver fibrosis severity', *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* Out, vol.31, no 10, pp. 1750-1756, acesso em <<https://doi.org/10.1111/jgh.13338>>
- Duong TN, Horiike N, Michitaka K, Yan C, Mizokami M, Tanaka Y, Jyoko K, Yamamoto K,

- Miyaoka H, Yamashita Y, Ohno N & Onji M 2004, 'Comparison of genotypes C and D of the hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study', *J Med Virol.* Abr, vol.72, no 4, pp. 551-557, acesso em, <<https://doi.org/10.1002/jmv.20044>>
- DZIF atualizada em 2023 jan, 10, acesso em <https://www.dzif.de/en/unraveling-key-determinant-successful-therapeutic-vaccination-against-chronic-hepatitis-b>
- Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y & Liu J 2017, 'Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus', *Cochrane Database Syst Rev.* Feb, vol.11, no 2, p. CD008545, acesso em <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008545.pub2>>
- European Medicines Agency, atualizada em 2023 Abr, 04, acesso em 2021 mar 18 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepludex>
- Fattovich G 2003, 'Natural history and prognosis of hepatitis B', *Semin Liver Dis.* Feb, vol.23, no 1, pp. 47-58, acesso em, <<https://doi.org/10.1055/s-2003-37590>>
- Fattovich G, Bortolotti F & Donato F 2008, 'Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors', *Journal of Hepatology.* Feb, vol.48, no 2, pp. 335-352, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>>
- Ferreira CT & Silveira TR 2004, 'Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção', *Revista Brasileira de Epidemiologia.* vol.7, no 4, pp. 473-487.
- Findlay GM & Maccallum FO 1937, 'Note on acute hepatitis and yellow fever immunization', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* Nov 30, vol.31, no 3, pp. 297-308, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(37\)90055-5](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(37)90055-5)>
- Findlay GM & Maccallum FO 1938, 'Hepatitis and Jaundice Associated with Immunization against Certain Virus Diseases: (Section of Comparative Medicine) ', *Proc R Soc Med.* Mar 23, vol.31, no 7, pp. 799-806.
- FMUL 2020, 'As Epidemias e as Pandemias na História da Humanidade', *Roteiro da Memória.* Mar, vol.99.
- Fofana DB, Somboro AM, Maiga M, Kampo MI, Diakité B, Cissoko Y, McFall SM, Hawkins CA, Maiga AI, Sylla M, Gozlan J, El-Sayed MH, Morand-Joubert L, Murphy RL, Diakité M & Holl JL 2023, 'Hepatitis B Virus in West African Children: Systematic Review and Meta-Analysis of HIV and Other Factors Associated with Hepatitis B Infection', *Int J Environ Res Public Health.* Fev 25, vol.20, no 5, p. 4142, acesso em <<https://doi.org/10.3390/ijerph20054142>>

- Fonseca JCF 2010, 'Histórico das hepatites virais', *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Jun, vol.43, no 3, pp. 322-330, acesso em <<https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000300022>>
- Fopa D, Candotti D, Tagny CT, Doux C, Mbanya D, Murphy EL, Kenawy HI, El Chenawi F & Laperche S 2019, 'Occult hepatitis B infection among blood donors from Yaoundé, Cameroon', *Blood Transfus*. Nov, vol.17, no 6, pp. 403-408, acesso em <<https://doi.org/10.2450/2019.0182-19>>
- Forattini OP 1995, 'Pesquisa em saúde pública', *Revista de Saúde Pública*. Abr, vol.29, no 2, pp. 81-88, acesso em <<https://doi.org/10.1590/S0034-89101995000200001>>
- Forbi JC, Ben-Ayed Y, Xia GL, Vaughan G, Drobeniuc J, Switzer WM & Khudyakov YE 2013, 'Disparate distribution of hepatitis B virus genotypes in four sub-Saharan African countries', *J Clin Virol*. Set, vol.58, no 1, pp. 59-66, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.06.028>>
- Fu X, Chen J, Chen H, Lin J, Xun Z, Li S, Liu C, Zeng Y, Chen T, Yang B & Ou Q 2017, 'Mutation in the S gene of hepatitis B virus and Anti-HBs subtype-nonspecificity contributed to the co-existence of HBsAg and Anti-HBs in patients with chronic hepatitis B virus infection', *J Med Virol*. Mar 14, vol.89, no 8, pp. 1419-1426, acesso em <<https://doi.org/10.1002/jmv.24782>>
- Fung SK & Lok AS 2004, 'Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? ', *Hepatology*. Out, vol.40, no 4, pp. 790-792, acesso em <<https://doi.org/10.1002/hep.1840400407>>
- Ganem D & Prince AM 2004, 'Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences', *N Engl J Med*. Mar 11, vol.350, no 11, pp. 1118-1129, acesso em <<https://doi.org/10.1056/NEJMra031087>>
- Gao ZY, Li T, Wang J, Du JM, Li YJ, Li J, Lu FM & Zhuang H 2007, 'Mutations in preS genes of genotype C hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma', *J Gastroenterol*. Set, vol.42, no 9, pp. 761-768, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s00535-007-2085-1>>
- Gerlich WH 2013, 'Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now', *Virol J*. Jul 20, vol.10, no 239, acesso em <<https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-239>>
- Ghany MG, Feld JJ, Chang KM, Chan HLY, Lok ASF, Visvanathan K & Janssen HLA 2020, 'Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the

- bad', *Lancet Gastroenterol Hepatol.* Abr, vol.5, no 4, pp. 406-417, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30344-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30344-9)>
- Ghosh S, Chakraborty A & Banerjee S 2021, 'Persistence of Hepatitis B Virus Infection: A Multi-Faceted Player for Hepatocarcinogenesis', *Front Microbiol.* Ago 30, vol.12, p. 678537, acesso em <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.678537>>
- Gish RG 2020, 'We Are All Africans: A Highly Personal Migratory View of the History of Hepatitis B', *Clin Liver Dis (Hoboken).* Out 7, vol.16, no 1, pp. 24-33, acesso em <<https://doi.org/10.1002/cld.989>>
- Gloskowska-Moraczewska Z, Bród H & Anańko J 1977, 'Simultaneous presence of HB-s and anti-HB-s antibody with different specificity in serum', *Acta Haematol Pol.* Jan-Mar, vol.8, no 1, pp. 29-34.
- Green MR & Sambrook J 2019, 'Polymerase Chain Reaction', *Cold Spring Harb Protoc.* Jun 03, vol.2019, no 6, acesso em <<https://doi.org/10.1101/pdb.top095109>>
- Günther S, Sommer G, Plikat U, Iwanska A, Wain-Hobson S, Will H & Meyerhans A 1997, 'Naturally occurring hepatitis B virus genomes bearing the hallmarks of retroviral G-->A hypermutation', *Virology.* Ago 18, vol.235, no 1, pp. 104-108, acesso em, <<https://doi.org/10.1006/viro.1997.8676>>
- Gupta N, Desalegn H, Ocamo P, Lacombe K, Njouom R, Afihene M, Cunha L, Spearman CW, Sonderup MW & Kateera F 2020, 'Converging pandemics: implications of COVID-19 for the viral hepatitis response in sub-Saharan Africa', *Lancet Gastroenterol Hepatol.* Jul, vol.5, no 7, pp. 634-636, acesso em, <[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30155-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30155-2)>
- Hagiwara S, Nishida N, Park AM, Komeda Y, Sakurai T, Watanabe T & Kudo M 2017, 'Contribution of C1485T mutation in the HBx gene to human and murine hepatocarcinogenesis', *Sci Rep.* Set 05, vol.7, no 1, p. 10440, acesso em <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10570-0>>
- Hagiwara S, Nishida N, Park AM, Komeda Y, Sakurai T, Watanabe T & Kudo M 2017, 'Contribution of C1485T mutation in the HBx gene to human and murine hepatocarcinogenesis', *Sci Rep.* Set 05, vol.7, no 1, p. 10440, acesso em <<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10570-0>>
- Hakami A, Ali A & Hakami A 2013, 'Effects of hepatitis B virus mutations on its replication and liver disease severity', *Open Virol J.* Jan 23, vol.7, pp. 12-18, acesso em <<https://doi.org/10.2174/1874357901307010012>>

- Hall AJ 1987, 'The Gambia Hepatitis Intervention Study. The Gambia Hepatitis Study Group', *Cancer Res.* Nov 01, vol.47, no 21, pp. 5782-5787.
- Han JM, Kang JA, Han MH, Chung KH, Lee CR, Song WK, Jun Y & Park SG 2014, 'Peroxisome-localized hepatitis Bx protein increases the invasion property of hepatocellular carcinoma cells', *Arch Virol.* Out, vol.159, no 10, pp. 2549-2557, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s00705-014-2105-4>>
- Hannoun C, Norder H & Lindh M 2000, 'An aberrant genotype revealed in recombinant hepatitis B virus strains from Vietnam', *J Gen Virol.* Set, vol.81, no 9, pp. 2267-2272, acesso em, <<https://doi.org/10.1099/0022-1317-81-9-2267>>
- Harrison TJ, Hopes EA, Oon CJ, Zanetti AR & Zuckerman AJ 1991, 'Independent emergence of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus', *J Hepatol.* Vol.13, no 4, pp. S105-S107, acesso em, <[https://doi.org/10.1016/0168-8278\(91\)90037-c](https://doi.org/10.1016/0168-8278(91)90037-c)>
- Hauri AM, Armstrong GL & Hutin YJ 2004, 'The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings', *Int J STD AIDS.* Jan, vol.15, no 1, pp. 7-16, acesso em <<https://doi.org/10.1258/095646204322637182>>
- Hill MM. Investigação por Questionário. Lisboa: Sílabo, Lda, 2009.
- Hino S & Miyata H 2007, 'Torque teno virus (TTV): current status', *Rev Med Virol.* Jan-Fev, vol.17, no 1, pp. 45-57, acesso em <<https://doi.org/10.1002/rmv.524>>
- Holzmayer V, Hance R, Defechereux P, Grant R, Kuhns MC, Cloherty G & Rodgers MA 2019, 'Identification of hepatitis B virus genotype I in Thailand', *J Med Virol.* Abr, vol.91, no 4, pp. 717-721, acesso em <<https://doi.org/10.1002/jmv.25346>>
- Hønge BL, Olesen JS, Jensen MM, Jespersen S, da Silva ZJ, Rodrigues A, Laursen AL, Wejse C, Krarup H, Aaby P & Erikstrup C 2020, 'Hepatitis B and C in the adult population of Bissau, Guinea-Bissau: a cross-sectional survey', *Trop Med Int Health.* Feb, vol.25, no 2, pp. 255-263, acesso em <<https://doi.org/10.1111/tmi.13335>>
- Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R & Lok AS 2007, 'Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop', *Hepatology.* Abr, vol.45, no 4, pp. 1056-1075, acesso em <<https://doi.org/10.1002/hep.21627>>
- Hoofnagle JH, Shafritz DA & Popper H 1987, 'Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state', *Hepatology.* Jul-Ago, vol.7, no 4, pp. 758-763, acesso em <<https://doi.org/10.1002/hep.1840070424>>
- Hsu HC, Lin YH, Chang MH, Su IJ & Chen DS 1988, 'Pathology of chronic hepatitis B virus

- infection in children: with special reference to the intrahepatic expression of hepatitis B virus antigens', *Hepatology*. Mar-Apr, vol.8, no 2, pp. 378-382, acesso em <<https://doi.org/10.1002/hep.1840080232>>
- Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, Lu JC, Jwo DM, Lee CC, Lu HC, Cheng SH, Wang YF, Wang CY, et al. 1988, 'Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. Studies on 3464 infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers', *JAMA*. Out 21, vol.260, no 15, pp. 2231-2235.
- Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY & Sung JL 1984, 'Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan', *J Med Virol*. Abr, vol.18, no 4, pp. 301-307, acesso em, <<https://doi.org/10.1002/jmv.1890180402>>
- Hu H, Shen Y, Hu M, Zheng Y, Xu K & Li L 2021, 'Incidence and Influencing Factors of New Hepatitis B Infections and Spontaneous Clearance: A Large-Scale, Community-Based Study in China', *Front Med (Lausanne)*. Nov 18, vol.8, p. 717667, acesso em <<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.717667>>
- Hu J, Protzer U & Siddiqui A 2019, 'Revisiting Hepatitis B Virus: Challenges of Curative Therapies', *J Virol*. Set 30, vol.93, no 20, pp. e01032-19, acesso em <<https://doi.org/10.1128/JVI.01032-19>>
- Hughes SA, Wedemeyer H & Harrison PM 2011, 'Hepatitis delta virus', *Lancet*. Jul 2, vol.378, no 9785, pp. 73-85, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61931-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61931-9)>
- Hung WL, Wu JF, Ni YH, Chen HL, Chiang CL, Chang MH & Hsu HY 2019, 'Occult hepatitis B virus and surface antigen mutant infection in healthy vaccinated cohorts and children with various forms of hepatitis and multiple transfusions', *Liver Int*. Jun, vol.39, no 6, pp. 1052-1061, acesso em <<https://doi.org/10.1111/liv.14076>>
- Hunt CM, McGill JM, Allen MI & Condeelis LD 2000, 'Clinical relevance of hepatitis B viral mutations', *Hepatology*. Dez 30, vol.31, no 5, pp. 1037-1044.
- Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE & Byun KS 2017, 'Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus', *Aliment Pharmacol Ther*. Jun, vol.45, no 12, pp. 1493-1505, acesso em <<https://doi.org/10.1111/apt.14068>>
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, Bulterys M, Chan PL, El-Sayed MH, Giaquinto C, Jonas MM, Meyers T, Walsh N, Wirth S & Penazzato M

- 2019, 'Hepatitis B virus infection in children and adolescents', *Lancet Gastroenterol Hepatol.* Jun, vol.4, no 6, pp. 466-476, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30042-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30042-1)>
- Ingasia LAO, Kostaki EG, Paraskevis D & Kramvis A 2020, 'Global and regional dispersal patterns of hepatitis B virus genotype E from and in Africa: A full-genome molecular analysis', *PLoS One.* Out 8, vol.15, no 10, p. e0240375, acesso em <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240375>>
- Inoue T & Tanaka Y 2016, 'Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update', *Microb Cell.* Set 05, vol.3, no 9, pp. 420-437, acesso em <<https://doi.org/10.15698/mic2016.09.527>>
- Inoue T & Tanaka Y 2019, 'The Role of Hepatitis B Core-Related Antigen', *Genes (Basel).* Mai 09, vol.10, no 5, p. 357, acesso em <<https://doi.org/10.3390/genes10050357>>
- Inoue T & Tanaka Y 2020, 'Cross-Protection of Hepatitis B Vaccination among Different Genotypes', *Vaccines (Basel).* Ago 16, vol.8, no 3, p. 456, acesso em <<https://doi.org/10.3390/vaccines8030456>>
- Ismail Z, Aborode AT, Oyeyemi AA, Khan H, Hasan MM, Saha A & Akah B 2022, 'Impact of COVID-19 pandemic on viral hepatitis in Africa: Challenges and way forward', *Int J Health Plann Manage.* Jan, vol.37, no 1, pp. 547-552, acesso em <<https://doi.org/10.1002/hpm.3317>>
- Jiang X, Chang L, Yan Y & Wang L 2011, 'Paradoxical HBsAg and Anti-HBs coexistence among Chronic HBV Infections: Causes and Consequences', *Int J Biol Sci.* Mar 11, vol.17, no 4, pp. 1125-1137, acesso em <<https://doi.org/10.7150/ijbs.55724>>
- Jin ZZ, Jin FF, Liu X, Liu N, Wen F & Lou JL 2019, 'Coexistence of low levels of HBsAg and high levels of Anti-HBs may increase risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with high HBV load', *Braz J Infect Dis.* Set-Out, vol.23, no 5, pp. 343-351, acesso em, <<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.08.007>>
- Joshi SS & Coffin CS 2020, 'Hepatitis B and Pregnancy: Virologic and Immunologic Characteristics', *Hepatology Communications.* Jan 02, vol.4, no 2, pp. 157-171, acesso em <<https://doi.org/10.1002/hep4.1460>>
- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, Salvadori N, Cressey TR, Sirirungsri W, Achalapong J, Yuthavisuthi P, Kanjanavikai P, Na Ayudhaya OP, Siriwachirachai T, Prommas S, Sabsanong P, Limtrakul A, Varadisai S,

- Putiyanun C, Suriyachai P, Liampongsabuddhi P, Sangsawang S, Matanasarawut W, Buranabanasatean S, Puernngooluerm P, Bowonwatanuwong C, Puthanakit T, Klinbuayaem V, Thongsawat S, Thanprasertsuk S, Siberry GK, Watts DH, Chakhtoura N, Murphy TV, Nelson NP, Chung RT, Pol S & Chotivanich N 2018, 'Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B', *New England Journal of Medicine*. Mar 08, vol.378, no 10, pp. 911-923, acesso em <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708131>>
- Kafeero HM, Ndagire D, Ocama P, Kato CD, Wampande E, Kajumbula H, Kateete D, Walusansa A, Kudamba A, Edgar K, Katabazi FA, Namaganda MM, Ssenku JE & Sendagire H 2022, 'Disproportionate Distribution of HBV Genotypes A and D and the Recombinant Genotype D/E in the High and Low HBV Endemic Regions of Uganda: A Wake-Up Call for Regional Specific HBV Management', *Int J Hepatol*. Jan 11, vol. 2022, p. 3688547, acesso em, <<https://doi.org/10.1155/2022/3688547>>
- Kafeero HM, Ndagire D, Ocama P, Kudamba A, Kato CD, Wampande E, Walusansa A, Kajumbula H, Kateete D & Sendagire H 2022, 'Hepatitis B virus (HBV) serological patterns among the HBsAg negative hospital attendees screened for immunization', *Scientific Reports*. Mai 06, vol.12, no 1, p. 7425, acesso em <<https://doi.org/10.1038/s41598-022-11535-8>>
- Kafeero HM, Ndagire D, Ocama P, Kudamba A, Walusansa A & Sendagire H 2021, 'Prevalence and predictors of hepatitis B virus (HBV) infection in east Africa: evidence from a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies published from 2005 to 2020', *Archives of Public Health*. Set 18, vol.79, no 1, p. 167, acesso em <<https://doi.org/10.1186/s13690-021-00686-1>>
- Kaijima H, Yukimasa N, Sugano E, Yasuhara T, Fukuchi K & Gomi K 2009, 'Analysis of the relevance of the mutations of the precore and basic core promoter in HBV genome with the DNA amount of HBV viremia', *Rinsho Byori*. Abr, vol.57 no 4, pp. 332-337.
- Kao JH & Chen DS 2002, 'Global control of hepatitis B virus infection', *Lancet Infect Dis*. Jul, vol.2, no 7, pp. 395-403, acesso em <[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(02\)00315-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00315-8)>
- Kao JH 2018, 'Hepatitis B: From control to cure', *J Formos Med Assoc*. Out, vol.117, no 10, pp. 868-870, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.020>>
- Kao JH, Chen PJ & Chen DS 2010, 'Recent advances in the research of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiologic and molecular biological aspects', *Adv Cancer*

- Res.* Vol.108, pp. 21-72, acesso em, <<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380888-2.00002-9>>
- Karimi-Sari H & Rezaee-Zavareh MS 2020, 'COVID-19 and viral hepatitis elimination programs: Are we stepping backward? ', *Liver Int.* Ago, vol.40, no 8, p. 2042, acesso em <<https://doi.org/10.1111/liv.14486>>
- Karimi-Sari H, Tajik M, Bayatpoor ME & Alavian SM 2017, 'Increasing the Awareness of the General Population: An Important Step in Elimination Programs of Viral Hepatitis', *Am J Gastroenterol.* Vol.112, no 2, pp. 393-395, acesso em <<https://doi.org/10.1038/ajg.2016.534>>
- Karnsakul W et al. 2017, 'Hepatitis B and C', *Pediatric Clinics of North America.* Vol. 64, no 3, pp. 641-658.
- Kay A & Zoulim F 2007, 'Hepatitis B virus genetic variability and evolution', *Virus Res.* Ago, vol.127, no 2, pp. 164-176, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.021>>
- Keane E, Funk AL & Shimakawa Y 2016, 'Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa', *Aliment Pharmacol Ther.* Nov, vol.44, no 10, pp. 1005-1017, acesso em <<https://doi.org/10.1111/apt.13795>>
- Kennedy DA & Read AF 2018, 'Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance', *Proc Natl Acad Sci U S A.* Dez 18, vol.115, no 51, pp. 12878-12886, acesso em <<https://doi.org/10.1073/pnas.1717159115>>
- Kew M 1992, 'Chronic hepatitis B vírus infection and hepatocellular Carcinoma in Africa', *S Afr. Med J.* pp. 524-528.
- Kim H, Lee SA, Do SY & Kim BJ 2016, 'Precore/core region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity', *World J Gastroenterol.* Mai 07, vol.22, no 17, pp. 4287-4296, acesso em <<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i17.4287>>
- Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K & Maki N 2002, 'Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load', *J Clin Microbiol.* Feb, vol.40, no 2, pp. 439-445, acesso em <<https://doi.org/10.1128/JCM.40.2.439-445.2002>>
- Kornyeyev D, Ramakrishnan D, Voitenleitner C, Livingston CM, Xing W, Hung M, Kwon HJ, Fletcher SP & Beran RK 2019, 'Spatiotemporal Analysis of Hepatitis B Virus X Protein in Primary Human Hepatocytes', *Journal of Virology.* Jul 30, vol.93, no 216 pp. e00248-

- 19, acesso em <<https://doi.org/10.1128/JVI.00248-19>>
- Kramvis A & Kew MC 2007, 'Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical associations of genotypes', *Hepatology Res.* Jul, vol.37, no s1, pp. S9-S19, acesso em <<https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00098.x>>
- Kramvis A & Kew MC 2007, 'Molecular characterization of subgenotype A1 (subgroup Aa) of hepatitis B virus', *Hepatology Res.* Jul, vol.37, no s1, pp. S27-S32, acesso em <<https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00100.x>>
- Kramvis A 2008, 'Molecular characterization of the genotypes and mutants of hepatitis B virus from South Africa', *Southern African Journal of Epidemiology and Infection.* Vol.23, no 1, pp. 29-31, acesso em <<https://doi.org/10.1080/10158782.2008.11441297>>
- Kramvis A 2014, 'Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus', *Intervirology.* Vol.57, no 3-4, pp. 141-150, acesso em <<https://doi.org/10.1159/000360947>>
- Krugman S, Giles JP & Hammond J 1967, 'Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection', *JAMA.* Mai 01, vol.200, no 5, pp. 365-373, acesso em <<https://doi.org/10.1001/jama.200.5.365>>
- Kumar M, Pahuja S, Khare P & Kumar A 2023, 'Current Challenges and Future Perspectives of Diagnosis of Hepatitis B Virus', *Diagnostics (Basel).* Jan 19, vol.13, no 3, p. 368, acesso em, <<https://doi.org/10.3390/diagnostics13030368>>
- Kwak MS, Chung GE, Yang JI & Yim JY 2019, 'Long-term outcomes of HBsAg/Anti-HBs double-positive versus HBsAg single-positive patients with chronic hepatitis B', *Sci Rep.* Dec 19, vol.9, no 1, p. 19417, acesso em <<https://doi.org/10.1038/s41598-019-56015-8>>
- Kyaw YY, Lwin AA, Aye KS, Thu HM, Htun MM, Soe HO, Aye KT, Thant KZ, Hwang HJ & Cheong J 2020, 'Distribution of hepatitis B virus genotypes in the general population of Myanmar via nationwide study', *BMC Infect Dis.* Jul 29, vol.20, no 1, p. 552, acesso em <<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05269-z>>
- Lada O, Benhamou Y, Poynard T & Thibault V 2006, 'Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and Anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of "a" determinant variants', *J Virol.* Mar, vol.80, no 6, pp. 2968-2975, acesso em <<https://doi.org/10.1128/JVI.80.6.2968-2975.2006>>
- Lauber C, Seitz S, Mattei S, Suh A, Beck J, Herstein J, Börold J, Salzburger W, Kaderali L, Briggs JAG & Bartenschlager R 2017, 'Deciphering the Origin and Evolution of Hepatitis B Viruses by Means of a Family of Non-enveloped Fish Viruses', *Cell Host Microbe.* Set

- 13, vol.22, no 3, pp. 387-399, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.019>>
- Lauber C, Seitz S, Mattei S, Suh A, Beck J, Herstein J, Börold J, Salzburger W, Kaderali L, Briggs JAG & Bartenschlager R 2017, 'Deciphering the Origin and Evolution of Hepatitis B Viruses by Means of a Family of Non-enveloped Fish Viruses', *Cell Host Microbe*. Set 13, vol.22, no 3, pp. 387-399, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.07.019>>
- Lavanchy D & Kane M 2016, 'Global Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection' In Liaw YF & Zoulim F editores, *Hepatitis B Virus in Human Diseases. Molecular and Translational Medicine*, Humana Press, Cham, pp. 187-203.
- Lavanchy D 2004, 'Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures', *J Viral Hepat.* Mar, vol.11, no 2, pp. 97-107, acesso em, <<https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00487.x> >
- Lebossé F, Testoni B, Fresquet J, Facchetti F, Galmozzi E, Fournier M, Hervieu V, Berthillon P, Berby F, Bordes I, Durantel D, Levrero M, Lampertico P & Zoulim F 2017, 'Intrahepatic innate immune response pathways are downregulated in untreated chronic hepatitis B', *J Hepatol.* Mai, vol.66, no 5, pp. 897-909, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.024>>
- Lee WM 1997, 'Hepatitis B virus infection', *New England Journal of Medicine*. Dez 11, vol.337, no 24, pp. 1733-1745, acesso em <<https://doi.org/10.1056/NEJM199712113372406>>
- Lee WM, King WC, Schwarz KB, Rule J, Lok ASF & HBRN Investigators 2020, 'Prevalence and clinical features of patients with concurrent HBsAg and Anti-HBs: Evaluation of the hepatitis B research network cohort', *Journal of Viral Hepatitis*. Set, vol.27, no 9, pp. 922-931, acesso em <<https://doi.org/10.1111/jvh.13312>>
- Lemoine M, Kim JU, Ndow G, Bah S, Forrest K, Rwegasha J, Bouyou M, Napon D, Somda S, Sawadogo A, Sombie R & Shimakawa Y 2020, 'Effect of the COVID-19 pandemic on viral hepatitis services in sub-Saharan Africa', *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Nov, vol.5, no 11, pp. 966-967, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30305-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30305-8)>
- Li J, Chang MS, Tran TT & Nguyen MH 2017, 'Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy', *J Clin Gastroenterol.* Out, vol.51, no 9, pp. 789-795, acesso em <<https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000908>>
- Li W et al. 2016, 'O HBx truncado no terminal carboxila contribui para a invasão e metástase por meio de supressores de metástase desreguladores no carcinoma hepatocelular', *Guangzhou*.

- Li X, Qin Y, Liu Y, Li F, Liao H, Lu S, Qiao Y, Xu D & Li J 2016, 'PreS deletion profiles of hepatitis B virus (HBV) is associated with clinical presentations of chronic HBV infection', *J Clin Virol*. Set, vol.82, pp. 27-32, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.06.018>>
- Liaw YF & Chu CM 2009, 'Hepatitis B virus infection', *Lancet*. Fev 14, vol. 373, no 9663, pp. 582-592, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60207-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60207-5)>
- Liaw YF, Tai DI, Chu CM & Chen TJ 1988, 'The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study', *Hepatology*. Mai-Jun, vol. 8, no 3, pp. 493-496, acesso em, <<https://doi.org/10.1002/hep.1840080310>>
- Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Pao CC & Chen TJ 1987, 'Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients', *Hepatology*. Jan-Fev, vol. 7, no 1, pp. 20-23, acesso em <<https://doi.org/10.1002/hep.1840070106>>
- Lin CK & Chen PJ 2020, 'Elimination of Hepatitis B in Highly Endemic Settings: Lessons Learned in Taiwan and Challenges Ahead', *Viruses*. Jul 28, vol. 12, no 8, p. 815, acesso em, <<https://doi.org/10.3390/v12080815>>
- Lin CK & Kao JH 2011, 'The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances', *Journal of gastroenterology and hepatology*. Jan, vol. 26, no 1, pp. 123-130, acesso em <<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x>>
- Lin CK & Kao JH 2013, 'Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J', *Semin Liver Dis*. Mai, vol. 33, no 2, pp. 97-102, acesso em <<https://doi.org/10.1055/s-0033-1345716>>
- Lin CK & Kao JH 2013, 'Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J', *Semin Liver Dis*. Mai, vol. 33, no 2, pp. 97-102, acesso em <<https://doi.org/10.1055/s-0033-1345716>>
- Lin CK & Kao JH 2013, 'Hepatitis B Virus Genotypes: Clinical Relevance and Therapeutic Implications', *Current Hepatitis Reports*. Vol. 12, pp. 124-132, acesso em <<https://doi.org/10.1007/s11901-013-0166-6>>
- Lin CL & Kao JH 2017, 'Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants', *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Jun, vol.31, no 3, pp. 249-255, acesso em <<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.010>>
- Lin YY, Liu C, Chien WH, Wu LL, Tao Y, Wu D, Lu X, Hsieh CH, Chen PJ, Wang HY, Kao JH & Chen DS 2015, 'New insights into the evolutionary rate of hepatitis B virus at

- different biological scales', *J Virol.* Abr, vol. 89, no 7, pp. 3512-3522, acesso em, <<https://doi.org/10.1128/JVI.03131-14>>
- Liu J et al. 2016, 'Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression', *Hepatology.* Vol. 64, pp. 381-9.
- Liu J et al. 2019, 'Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: A real-life practice', *J Viral Hepat.* Vol. 36, pp. 1170-1177.
- Liu M et al. 2011, 'Risk factors for recurrent hepatitis B after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis', *Chinese medical journal.* Vol. 134, no 19, pp. 2388-2390.
- Lô G et al. 2019, 'Hepatitis B vírus (HBV) infection amongst children in Senegal: current prevalence and seroprotection level', *Pan Afr Med J.* Vol. 25, pp. 32:140.
- Locarnini S & RG 2019, 'How infectious HBV is? Occult reading', *Gut.* Vol. 68, no 2, pp. 182-183.
- Lok AS et al. 2001, 'Chronic hepatitis B', *Hepatology.* Vol. 34, pp. 1225-1241.
- Lok AS et al. 1987, 'Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B vírus infection', *Gastroenterology.* Vol. 92, no 6, pp. 1839-43.
- Lucifora J et al. 2011, 'Hepatitis B vírus X protein is essential to initiate and maintain vírus replication after infection', *J Hepatol.* Mar 02, vol. 55, no 5, pp. 996-1003.
- MacCallum FDB 1947, 'Homologous Serum Hepatitis', *The Lancet*, Det 18, vol. 2, pp. 691-692.
- MacCallum FO et al. 1972, 'The natural history of long-incubation period hepatitis. Journal of clinical pathology', *Journal of clinical pathology. Supplement (Royal College of Pathologists).* Jan 01, vol. 6, pp. 28-33.
- Magnius LO et al. 1995, 'Subtypes, genotypes, and molecular epidemiology of the hepatitis B vírus as reflected by sequence variability of the S-gen2', *Intervirology.* Vol. 38, no 1-2, pp. 24-34.
- Mahoney FJ, Woodruff BA, Erben JJ, Coleman PJ, Reid EC, Schatz GC & Kane MA 1993, 'Effect of a hepatitis B vaccination program on the prevalence of hepatitis B virus infection', *The Journal of Infectious Diseases.* Jan, vol.167, no 1, pp. 203-207, acesso em <<https://doi.org/10.1093/infdis/167.1.203>>
- Mak DKA 2020, 'Molecular characterization of hepatitis B vírus isolated from Black South African cancer patients, with and without hepatocellular carcinoma', *Arch Virol.* Vol.

- 165, pp. 1815–1825.
- Mak LY, Seto WK, Fung J & Yuen MF 2019, 'New Biomarkers of Chronic Hepatitis B', *Gut Live*. Nov 15, vol.13, no 6, pp. 589-595, acesso em <<https://doi.org/10.5009/gnl18425>>
- Makuza JD et al. 2019, 'Prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity and its associated factors in Rwanda', *BMC Infect Dis*. Vol. 19, no 1, p. 381.
- Martiin N 2003, 'The discovery of viral hepatitis: a military perspective', *J R Army Med Corps*. Jun, vol. 149, no 2, pp. 121-124.
- Martin CM et al. 2012, 'Mutations associated with occult hepatitis B virus infection result in decreased surface antigen expression in vitro', *J Viral Hepat*. Vol.19, no 10, pp. 716-723.
- Mason WS et al. 1980, 'Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus', *J Virol*. Vol.36, no 3, pp. 829-36.
- Matsuura K et al. 2016, 'Host genetic variants influencing the clinical course of Hepatitis B virus infection', *J. Med. Virol*. Vol.88, pp. 371–379.
- Mayerat C et al. 1999, 'Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HVB infection? ', *J Viral Hepatitis*. Vol.6, pp. 299-304.
- Mbamalu C et al. 2021, 'Hepatitis B virus precore/core region mutations and genotypes among hepatitis B virus chronic carriers in South-Eastern, Nigeria', *International journal of health sciences*. Vol.15, no 2, pp. 26–38.
- McGregor A. 1992, 'WHO: World Health Assembly', *Lancet*. Vol.339, no 8804, p. 1287.
- McMahon B 2009, 'The natural history of chronic hepatitis B virus infection', *Hepatology*. Vol.49, pp. S45-S55.
- McMahon BJ 2009, 'The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B', *Hepatology international*. Vol.3, no 2, pp. 334–342.
- McMahon BJ et al 2021, 'HBV Genotype: A Significant Risk Factor in Determining Which Patients with Chronic HBV Infection Should Undergo Surveillance for HCC: The Hepatitis B Alaska Study', *Hepatology*. Vol.74, pp. 2965-2973.
- Meheus A 1998, 'Control of hepatitis B in central and eastern Europe (CEE) and the Newly Independent States (NIS): recommendations of the October 1996 meeting in Siofok, Hungary', *Vaccine*. Vol.16, no 1, pp. S99-S103.
- MINSA. PNDS - Programa Nacional de Desenvolvimento Sanitário de Angola. Luanda: MINSA, 2012.
- Mohammed H et al. 2019, 'Markers of hepatitis B virus infection in a subset of young people in

- central Nigeria. *Scientific African*, *Scientific African*.
- Mojsiejczuk L et al. 2020, 'Long-term evolution of hepatitis B vírus genotype F: Strong association between viral diversification and the prehistoric settlement of Central and South America', *J Viral Hepat*. Vol.27, pp. 620– 630.
- Mühlemann B et al. 2018, 'Ancient hepatitis B víruses from the Bronze Age to the Medieval period', *Nature*. Vol.557, no 7705, pp. 418-423.
- Munaretto LF et al. Estudo das características do Método Delphi e de grupo focal, como técnicas na obtenção de dados em pesquisas exploratórias. Santa Maria, 2013.
- Nassal M 2018, 'Chronic hepatitis B: divide and conquer? ', *Gut*. Mar 13, vol.67, no 3, pp. 400-402.
- Neefe JR et al. 1946, 'Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis; studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents', *AM J Med*. Jul 01, vol.1, pp. 3-22.
- Negro F 2014, 'Coinfecção e superinfecção do vírus da hepatite D', *Cold Spring Harb Perspect Med*. Nov, vol.4, p. a021550.
- Ni YH et al. 2007, 'Viremia profiles in children with chronic hepatitis B vírus infection and spontaneous e antigen seroconversion', *Gastroenterology*. Vol.132, no 7, pp. 2340-2345.
- Ni YH et al. 2016, 'Continuing Decrease in Hepatitis B Vírus Infection 30 Years After Initiation of Infant Vaccination Program in Taiwan', *Clin Gastroenterol Hepatol*. Vol.14, no 9, pp. 1324-1330.
- Norder H et al. 1992, 'Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B vírus strains', *J Gen Virol*. Vol.73, no 5, pp. 1201–1208.
- Norder H et al. 1993, 'Complete nucleotide sequences of six hepatitis B viral genomes encoding the surface antigen subtypes ayw4, adw4q-, and adrq- and their phylogenetic classification', *Arch Virol Suppl*. Vol.8, pp. 189-199.
- Norder H et al. 1994, 'Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B vírus, four of which represent two new genotypes', *Virology*. Vol.198, no 2, pp. 489-503.
- Norder H et al. 2004, 'Genetic diversity of hepatitis B vírus strains derived worldwide: genotypes, sub genotypes, and HBsAg subtypes', *Intervirology*. Vol.47, no 6, pp. 289-309.
- Nowak MA et al. 1996, 'Viral dynamics in hepatitis B vírus infection', *Proc Natl Acad Sci U S*

- A. Vol.93, no 9, pp. 4398-4402.
- Odaibo G et al. 2013, 'Hepatitis B vírus DNA in patients with HBsAg in southwestern Nigeria', *J. Med. Virol.* Vol.85, pp. 214-218.
- Ogura S et al. 2019, 'A substitution in the pre-S1 promoter region is associated with the viral regulation of hepatitis B vírus', *Virol J.* Vol.16, p. 59.
- Okamoto H et al. 1988, 'Typing hepatitis B vírus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes', *J Gen Virol.* Vol.69, pp. 2575-2583.
- Olinger CM et al. 2006, 'Phylogenetic analysis of the precore/core gene of hepatitis B vírus genotypes E and A in West Africa: new subtypes, mixed infections and recombinations', *J Gen Virol.* Mai. 01, Vol.97, no 5, pp. 1163-1173.
- Oliveira AG. Bioestatística, Epidemiologia e Investigação Teoria e Aplicações. Lisboa: Lidel - edições técnicas Lda, 2009.
- Olotu AA et al. 2006, 'Occult Hepatitis B vírus infection in previously screened, blood donors in Ile-Ife, Nigeria: implications for blood transfusion and stem cell transplantation', *Virol J.* Vol.5, pp. 13-76.
- Oluyinka OO et al. 2015, 'Occult Hepatitis B Vírus Infection in Nigerian Blood Donors and Hepatitis B Vírus Transmission Risks'.
- OMS WHO. Global hepatitis report, 2017. Genebra, 2017.
- OMS, acesso em <https://www.who.int/news/item/28-02-2022-zero-discrimination-day-1-march-2022>
- OMS, Hepatitis B, acesso em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- OMS, ONU News - Perspectivas Globais. Reportagens Humanas, acesso em <https://news.un.org/pt/story/2020/07/1721431>
- OMS, World Health Organization - African Region, acesso em <https://www.afro.who.int/news/91-million-africans-infected-hepatitis-b-or-c>
- OMS. Acelerando o acesso ao diagnóstico e tratamento da hepatite B - Relatório da OMS. Geneva: 2021.
- OMS. Global Health Sector Strategies for viral hepatitis. Geneva 2016.
- OMS. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2013.
- OMS. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact: web

- annex 2: data methods. Genebra : 2021.
- OMS. Hépatite virale : analyse de situation et perspectives dans la Région africaine : Rapport du Secrétariat. República do Congo: OMS - Comité régional de l'Afrique, 2016.
- OMS. Prevenção, Cuidado e Tratamento da Hepatite Viral na Região Africana. Adis Abeba - Etiópia: Comité Regional da OMS para África, 2016.
- OMS. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - Assessment report of de Global Vaccine Action Plan. Geneva: OMS, 2017.
- OMS. World Hepatitis Summit 2017 - Implementation of the Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis (GHSS): Towards the elimination of hepatitis as a threat to public health. Geneva: OMS, 2017.
- OMS/UNICEF. State of the world's vaccines and immunization. Geneva: OMS - World Health Organization, 1996.
- ONU, acesso em https://pt.wikipedia.org/wiki/Demografia_da_%C3%81frica#cite_note-5/
- ONU, Divisão de População. Perspectivas da população mundial: a revisão de 2019, acesso em <https://www.populationpyramid.net/pt/angola/2020/>
- Otero W et al. 2018, 'Serology of hepatitis B vírus: Serología del vírus de la hepatitis B: para múltiples escenarios, múltiples exámenes', *Revista colombiana de Gastroenterología*. Vol.33, no 4, pp. 411-422.
- Ott JJ et al. 2012, 'Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age specific HBsAg seroprevalence and endemicity', *Vaccine*. Vol.30, no 12, pp. 2212-2219.
- Ott JJ et al. 2012, 'The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions', *BMC Infect Dis*. Vol.12, p. 131.
- Panhotra BR et al. 2005, 'Occult hepatitis B virus infection among AcHBc positive blood donors: Necessitates substitution of screening by HBV NAT', *J Infect*. Vol.51, no 3, p. 263.
- Paraskevis D et al. 2013, 'Dating the origin and dispersal of hepatitis B virus infection in humans and primates', *Hepatology*. Mar 07, vol.57, no 3, pp. 908-916.
- Peliganga LB et al. 2021, 'Transfusion Transmissible Infections in Blood Donors in the Province of Bié, Angola, during a 15-Year Follow-Up, Imply the Need for Pathogen Reduction Technologies', *Pathogens*. Vol.10, no 12, p. 1633.
- Pereira A. SPSS Guia prático de utilização. Lisboa, 2004.
- Perz JF et al. 2006, 'The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide', *J Hepatol*. Jun 23, vol.45, no 4, pp. 529-

38.

- Philips C et al. 2021, 'Critical Updates on Chronic Hepatitis B Virus Infection in 2021', *Cureus*. Vol.13, no 10, p. e19152.
- Pley CM et al. 2021, 'The global impact of the COVID-19 pandemic on the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B virus (HBV) infection', *BMJ Glob. health*. Vol.6, p. e004275.
- Pol S et al. 2017, 'The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences', *Ther., Aliment Pharmacol*. Vol.46, pp. 1054–1060.
- Polaris Observatory Collaborators 2018, 'Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study', *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Jun, vol.3, no 6, pp. 383-403, acesso em <[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6)>
- Polaris Observatory HC 2017, 'Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study', *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Mar 01, vol.2, no 3, pp. 161-176.
- Polaris Observatory, Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study, acesso em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599078/>
- Prieto C et al. A fosforilação de resíduos de aminoácidos filogeneticamente conservados confina o HBx em diferentes compartimentos celulares de células de hepatocarcinoma humano. Basel, 2021.
- Qi J et al. 2022, 'Follow-Up of Newborns with Hepatitis B Antigenemia', *Infect Dis*. Pp. 2233–2240.
- Qi Y et al. 2016, 'DNA Polymerase κ Is a Key Cellular Factor for the Formation of Covalently Closed Circular DNA of Hepatitis B', *Journal Pathog. Out* 26, vol.12, no 10, p. e1005893.
- Raimondo G et al. 2008, 'Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection', *J Hepatol*. Vol.49, no 4, pp. 652-7.
- Raimondo G et al. 2019, 'Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection', *J Hepatol*. Vol.71, no 2, pp. 397-408.
- Rajoriya N et al. 2017, 'How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualized approach? ', *J Hepatol*. Vol.67, no 6, pp. 1281-1297.

- Rajput MK 2020, 'Mutations and methods of analysis of mutations in Hepatitis B virus', *AIMS Microbiol.* Vol.6, no 4, pp. 401-421.
- Revill P et al. 2016, 'Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Fev 24, vol.13, no 4, pp. 239-48.
- Rey-Cuille MA et al. 2013, 'Hepatitis B virus exposure during childhood in Cameroon, Central African Republic, and Senegal after the integration of HBV vaccine in the expanded program on immunization', *Pediatr Infect Dis J.* Vol.32, no 10, pp. 1110-5.
- Riveiro-Barciela M et al. 2017, 'Serum hepatitis B core-related antigen is more accurate than hepatitis B surface antigen to identify inactive carriers, regardless of hepatitis B', *Clinical Microbiology and Infection.* Mar 10, vol. 11, pp. 860-867.
- Rizzetto M 2016, 'The adventure of delt', *Liver Int.* jan 04, vol.36, pp. 135-140.
- Rizzetto M 2020, 'The Discovery of the Hepatitis D Vírus: Three Princes of Serendip and the Recognition of Autoantibodies to Liver-Kidney Microsomes', *Clin. Liver Dis.* Out 07, vol.16, pp. 1-11.
- Rizzetto M et al. 1976, 'Complement fixing hepatitis B core antigen immune complexes in the liver of patients with HBs antigen positive chronic disease', *Gut.* Nov, vol.17, no 11, pp. 837-43.
- Rizzetto M et al. 1980, 'delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees', *Proc Natl Acad Sci U S A.* Out, vol.77, no 10, pp. 6124-8.
- Rizzetto M et al. 1980, 'The hepatitis B vírus-associated delta antigen: isolation from liver, development of solid-phase radioimmunoassays for delta antigen and anti-delta and partial characterization of delta antigen', *J Immunol.* Jul, vol.125, no 1, pp. 318-24.
- Rizzetto M et al. 1997, 'Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B vírus in liver and in serum of HBsAg carriers', *Gut.* Dez, vol.18, no 12, pp. 997-1003.
- Roberton T et al. 2020, 'Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study', *The Lancet.* Vol.8, no 7, pp. e901–e908.
- Romanò L et al. 2015, 'Hepatitis B vaccination', *Hum Vaccin Immunother.* Vol.11, no 1, pp. 53-7.
- Safadi R et al. 2021, 'Efficacy of Birth Dose Vaccination in Preventing Mother-to-Child

- Transmission of Hepatitis B: A Randomized Controlled Trial Comparing Engerix-B and Sci-B-Vac', *Vaccines*. Abr 01, vol.9, no 4, p. 331.
- Salpini R et al. 2017, 'Novel HBsAg mutations correlate with hepatocellular carcinoma, hamper HBsAg secretion and promote cell proliferation in vitro', *Oncotarget*. Vol.28, no 9, pp. 15704-15715.
- Salpini R et al. 2019, 'The novel HBx mutation F30V correlates with hepatocellular carcinoma in vivo, reduces hepatitis B virus replicative efficiency and enhances anti-apoptotic activity of HBx N terminus in vitro', *Clin Microbiol Infect*. Vol.925, no 47, pp. 906.e1-906.e7.
- Samsunder N et al. 2019, 'Seroprevalence of hepatitis B virus: Findings from a population-based household survey in KwaZulu-Natal, South Africa', *Int J Infect Dis*. Vol.85, pp. 150-157.
- Sánchez-Tapias JM 2004, 'Epidemiology of hepatitis B in adults in the west', *Curr hepatitis rep*. Vol.3, pp. 49-53.
- Sánchez-Tapias JM et al. 2002, 'Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients', *Gastroenterology*. Vol.123, no 6, pp. 1848-56.
- Schmit M et al. 2021, 'The global burden of chronic hepatitis B virus infection: Comparison of country-level prevalence estimates from four research groups', *International Journal of Epidemiology*. Vol.50, no 2, pp. 560-569.
- Schneider M et al. 2020, 'The enigmatic X gene of the Hepatitis B virus', *Journal of Virology*. Dez 22, vol. 78, p. 23.
- Schreiner M et al. 2017, 'A Role for the Host DNA Damage Response in Hepatitis B Virus cccDNA. Formation-and beyond) ', *Virus*. Mai 22, vol.9, no 5, p. 125.
- Schweitzer A et al. 2015, 'Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013', *Lancet*. Vol. 386, no 10003, pp. 1546-55.
- Schweitzer I 1975, 'Vertical transmission of the hepatitis B surface antigen', *Am J Med Sci*. Vol. 270, no 2, pp. 287-91.
- Seeff LB et al. 1987, 'A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army', *N Engl J Med*. Abr 16, vol. 316, no 16, pp. 965-70.
- Seeger C 2000, 'Hepatitis B virus biology', *Microbiol Mol Biol Rev*. Vol. 64, no 1, pp. 51-68.
- Shimakawa Y et al. 2015, 'História natural da infecção VHB crônica na África Ocidental: um

- estudo longitudinal de base populacional da Gâmbia', *Gut*. Dez 01, vol. 65, no 12, pp. 2007-2016.
- Schweitzer A et al. 2015, 'Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B vírus infection - A systematic review of data published between 1965 - 2013', *Lancet*. Vol. 386, pp. 1546-55.
- Siederdisen CHZ, Maasoumy B & Cornberg M 2018, 'New viral biomarkers for Hepatitis B: Are we able to change practice? ', *J Viral Hepat*. Nov, vol.25, no 11, pp. 1226-1235, acesso em <<https://doi.org/10.1111/jvh.12993>>
- Slagle B et al. 2015, 'Padrões técnicos para pesquisa da proteína X do vírus da hepatite B (HBx)', *Hepatology*. Abr 01, vol. 61, no 4, pp. 1416-14240.
- Smith S et al. 2019, 'Global progress on the elimination of viral hepatitis as a major public health threat: An analysis of WHO Member State responses 2017', *JHEP Reports*. Vol. 1, no 2, pp. 81-89.
- Song JE 2016, 'Diagnosis of hepatitis B. Annals of translational medicine', *Annals of translational medicine*. Vol. 4, no 18.
- Stanaway JD 2016, 'The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013', *Lancet*. Set 10, vol. 388, no 10049, pp. 1081-1088.
- Stockdale A 2017, 'Prevalence of hepatitis D vírus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis', *The Lancet*. Vol. 5, no 10, pp. e992-e1003.
- Stone DB. Introdução a Epidemiologia. Lisboa: McGraw - Hill de Portugal Lda., 1996.
- Stuyver L 2000, 'A new hepatitis B vírus genotype: complete genome and phylogenetic relatedness', *J Gen Virol*. Jan 01, vol. 81, no 1, pp. 67-74.
- Summers J et al. 1978, 'A vírus similar to human hepatitis B vírus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks', *Proc Natl Acad Sci U S A*. Vol. 75, no 9, pp. 4533-7.
- Summers J et al. 1982, 'Replication of the genome of a hepatitis B-like vírus by reverse transcription of an RNA intermediat', *Cell*. Vol. 29, pp. 403-415.
- Surrenti C et al. 1986, 'Diagnostic significance of antiHBc IgM (RIA) in healthy HBsAg carriers and in chronic hepatitis B', *Journal of medical virology*. Vol. 18, no 3, pp. 229-234.
- Suzuki T et al. 2021, 'Development of hepatocellular carcinoma from various phases of chronic hepatitis B vírus infection', *PloS one*. Vol. 16, no 12, p. e0261878.
- Szirovicza L, Hetzel U, Kipar A, Martinez-Sobrido L, Vapalahti O & Hepojoki J 2020, 'Snake

- Deltavirus Utilizes Envelope Proteins of Different Viruses To Generate Infectious Particles', *mBio*. Mar 17, vol.11, no 2, pp. e03250-19, acesso em <<https://doi.org/10.1128/mBio.03250-19>>
- Talla C et al. 2021, 'Hepatitis B infection and risk factors among pregnant women and their male partners in the Baby Shower Programme in Nigeria: a cross-sectional study', *Tropical medicine & international health: TM & IH*. Vol. 26, no 3, pp. 316–326.
- Tanaka Y et al. 2001, 'Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN vírus) and relationship to TTV family', *J Inf Dis*. Vol. 183, pp. 359-367.
- Tatematsu K et al. 2009, 'A genetic variant of hepatitis B vírus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J', *J Virol*. Jul 29, vol. 83, no 20, pp. 10538-47.
- Tchuem TC et al. 2021, 'Prevention of hepatitis B mother-to-child transmission in Namibia: A cost-effectiveness analysis', *Vaccine*. Vol. 39, no 23, pp. 141- 3151.
- Templeton NS 1992, 'The polymerase chain reaction. History, methods, and applications', *Diagnostic molecular pathology: the American journal of surgical pathology*. Vol. 1, no 1, pp. 58-72.
- Teng C-F et al. Hepatitis B vírus pre-S2 deletion (nucleotide 1 to 54) in plasma predicts recurrence of hepatocellular carcinoma after curative surgical resection. Taichung, 2020.
- Tesini BL, MSD Manual - Pediatrics - Neonatal Hepatitis B Vírus (HBV) Infection, acesso em <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-hepatitis-b-virus-hbv-infection>
- Thilakanathan C et al. 2018, 'Mother-to-child transmission of hepatitis B: Examining viral cut-offs, maternal HBsAg serology and infant testing', *Liver International*. Vol. 38, no 7, pp. 1212–1219.
- Thomas H 2007, 'Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI)', *J Hepatol*. Vol. 47, pp. 588–597.
- Tiollais P et al. 1985, 'The hepatitis B vírus', *Nature*. Vol. 317, pp. 489–495.
- Tong SRP 2016, 'Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability', *J Hepatol*. Abr 01, vol. 64, no 1, pp. S4-S16.
- Torbenson MTD 2002, 'Occult Hepatitis B', *Lancet Infect Dis*. Vol. 2, pp. 479-486.

- Tran TT 2016, 'Hepatitis B in Pregnancy', *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Vol. 62, no 4, pp. S314–S317.
- Tropberger P et al. 2015, 'Mapping of histone modifications in episomal HBV cccDNA uncovers an unusual chromatin organization amenable to epigenetic manipulation', *Proc Natl Acad Sci U S A*. Out, vol. 20112, no 42, pp. E5715-24.
- Tseng TC et al. 2015, 'Higher proportion of viral basal core promoter mutant increases the risk of liver cirrhosis in hepatitis B carriers', *Gut*. Vol. 64, no 2, pp. 292-302.
- UN. Transforming our world - The 2030 Agenda for Sustainable development. USA: UN, 2015.
- Underhill PAKT 2007, 'Use of y chromosome and mitochondrial DNA population structure in tracing human migrations', *Annu Rev Genet*. Dez, vol. 41, pp. 539-64.
- Vachon A et al. 2021, 'Novel Biomarkers of Hepatitis B Vírus and Their Use in Chronic Hepatitis B Patient Management', *Viruses*. Vol. 13, no 6, p. 951.
- Valente F et al. 2010, 'Epidemiology and molecular characterization of hepatitis B vírus in Luanda, Angola', *Ago* 12, vol. 105, no 8, pp. 970-977.
- van Ditzhuijsen T et al. 1985, 'Detection of hepatitis B vírus DNA in serum and relation with the IgM class AchBc titers in hepatitis B vírus infection', *J. Med. Virol*. Vol. 15, pp. 49-56.
- Velkov S et al. 2018, 'The Global Hepatitis B Vírus Genotype Distribution Approximated from Available Genotyping Data', *Genes (Basel)*. Vol. 9, no 10, p. 495495495.
- Vieira S & Hossne WS. Metodologia Científica Para A Área De Saúde. São Paulo, 2003.
- Vildósola GH 2000, 'Impacto de la vacunación contra la hepatitis B, sobre la tasa de hepatitis aguda, portadores crónicos y hepatocarcinoma', *Rev Gastroenterol Peru*. Vol. 20, no 4, pp. 414-421.
- Vlachogiannakos JPG 2020, 'New epidemiology of hepatitis delta', *Liver Int*. Vol. 40, no 41 pp. 48-53.
- Vogelstein B et al. 2000, 'AJ. Surfing the p53 network', *Nature*. Nov 16, vol. 408, no 6810, pp. 307-10.
- Wang H et al. 2020, 'Novel hepatitis B vírus surface antigen mutations associated with occult hepatitis B vírus infection affect HBsAg detection', *J Viral Hepatology*. Vol. 27, no 9 pp. 915-921.
- Wang H et al. 2021, 'E2 Site Mutations in S Protein Strongly Affect Hepatitis B Surface Antigen Detection in the Occult Hepatitis B Vírus', *Front Microbiology*. Vol. 12, p. 664833.
- Wang JS et al. 2005, 'Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis

- B surface antigen positive mothers', *World J Gastroenterol*. Vol.11, no 23, pp. 3582-5.
- Wang Y et al. 2017, 'Boosting adolescents with HBV vaccines decreases HBV infection in high-risk adults', *Vaccine*. Vol. 35, pp. 1064-1070.
- Wang Y et al. 2021, 'The Impact of HBV Quasispecies Features on Immune Status in HBsAg+/HBsAb+ Patients with HBV Genotype C Using Next-Generation Sequencing', *Front Immunol*. Vol. 25, no 12, p. 775461.
- Whittle H, Inskip H, Bradley AK, McLaughlan K, Shenton F, Lamb W, Eccles J, Baker BA & Hall AJ 1990, 'The pattern of childhood hepatitis B infection in two Gambian villages', *J Infect Dis*. Jun, vol.161, no 6, pp. 1112–1115, acesso em <<https://doi.org/10.1093/infdis/161.6.1112>>
- Whittle HC, Maine N, Pilkington J, Mendy M, Fortuin M, Bunn J, Allison L, Howard C & Hall A 1995, 'Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages', *Lancet*. Abr. 29, vol.345, no 8957, pp. 1089-1092, acesso em <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90822-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90822-6)>
- Xiang KH et al. 2017, 'Effects of amino acid substitutions in hepatitis B vírus surface protein on virion secretion, antigenicity, HBsAg and viral DNA', *Journal of Hepatology*. Vol. 66, no 2, pp. 288–296.
- Xu Q et al. 2019, 'A função biológica da proteína X do vírus da hepatite B no carcinoma hepatocelular', *Oncology research*. Vol. 27, no 4, pp. 509-514.
- Yan L et al. 2015, 'Deep sequencing of hepatitis B vírus basal core promoter and precore mutants in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients', *Sci Rep*. Vol. 5, p. 17950.
- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A & Roberts LR 2019, 'A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Out, vol.16, no 10, pp. 589-604, acesso em <<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>>
- Yeh C et al. 2007, 'Identification of NV-F vírus DNA in hepatocellular carcinoma', *J. Med. Virol*. Nov 28, vol. 79, pp. 92-96.
- Yeh CT et al. 2006, 'Identification of a novel single-stranded with human hepatitis', *J Inf Dis - The Journal of Infectious Diseases*. Abr 15, vol. 193, pp. 1089-1097.
- Yen CJ et al. 2018, 'Hepatitis B vírus surface gene pre-S2 mutant as a high-risk serum marker for hepatoma recurrence after curative hepatic resection', *Hepatology*. Vol. 68, no 3, pp. 815–26.

- Yuen MF et al. 2016, 'Chronic Hepatitis B Virus Infection: Disease Revisit and Management Recommendations', *HepatiJ Clin Gastroenterol*. Vol. 50, no 4, pp. 286-94.
- Zhang ZH et al. 2016, 'Genetic variation of hepatitis B virus and its significance for pathogenesis', *World J Gastroenterol*. Vol. 22, pp. 126–144.
- Zhao H et al. 2021, 'Ultrasensitive chemiluminescence immunoassay with enhanced precision for the detection of cTnI amplified by acridinium ester-loaded microspheres and internally calibrated by magnetic fluorescent nanoparticle', *Nanoscale*. Vol. 13, no 5, pp. 3275-3284.
- Zhenhua Z et al. 2019, ' Host Genetic Determinants of Hepatitis B Virus Infection ', *Frontiers in Genetics*. Vol. 10.
- Zhou E et al. 2021, 'Effect of alcohol on the progress of hepatitis B cirrhosis', *Annals of Palliative Medicine*. Vol. 10.
- Zoulim F 2004, 'Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection', *Antiviral Res*. Vol. 64, no 1, pp. 1-15.

Capítulo 6. Anexos

Anexo 1- Termo de consentimento informado esclarecido e livre

Para levantamento de dados sobre factores de risco para a infecção pelo vírus da Hepatite B e colheita de amostra de sangue total para elaboração de um Trabalho de investigação científica para uma Tese de Doutoramento em Saúde Internacional – Subespecialidade de Saúde Pública Tropical, no Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade Nova de Lisboa.

Responsável pelo trabalho – Dra. Antónia Constantino, MD

Estimado (a) utente deste Centro de Saúde, com este documento, estou a convidar a si e ao seu filho (a), ou outra criança sob sua responsabilidade, a participar de um estudo com os utentes de alguns Centros de Saúde em Luanda, para conseguirmos alguma informação sobre uma doença provocada por um vírus que não se vê só com os olhos, mas sim, com equipamentos nos laboratórios. Esta doença chama-se Hepatite B e muitas pessoas em todo o mundo estão infectadas, mas, não sabem. Por isso a doença avança e pode causar muitas complicações até cancro do fígado. É uma doença que afecta homens, mulheres e crianças de todas as idades e de todas as raças. Este Centro de Saúde teve a sorte de ser escolhido no sorteio que fizemos e por isso vai participar neste estudo.

Nós em Angola, ainda não temos informação suficiente sobre essa doença. Precisamos de saber como é que as pessoas em Angola se infectam, quantas pessoas estão infectadas, que idade têm as pessoas que estão infectadas e conhecer melhor este vírus. Por isso, vamos fazer-lhe algumas perguntas e depois vamos colher um pouco de sangue para fazer análises, quer dizer; procurar o vírus no laboratório.

A informação que vamos conseguir com este estudo, mais a informação de outros estudos que outros profissionais da saúde fizeram e vão continuar a fazer, é importante porque vai ajudar o governo a tomar medidas para evitar que o povo continue a infectar-se com este vírus.

Se compreendeu o que foi aqui explicado e quiser participar e/ou deixar que a criança que está sob sua responsabilidade também participe, terá que assinar este documento que serve para as autoridades saberem que você compreendeu bem as explicações e aceitou participar de livre vontade. Se não souber assinar, mas, quiser participar no estudo, não se preocupe, bastará colocar a mancha do seu dedo apontador.

Compreendi tudo o que me foi explicado e aceito de minha livre vontade participar no estudo.

Compreendi tudo o que me foi explicado e aceito de minha livre vontade deixar a minha criança participar no estudo.

Nome do utente adulto participante -----

Nome do responsável pela criança-----

Nome do profissional de saúde entrevistador -----

Local-----Data----/----/-----

Nome ou impressão digital

Anexo 2- Lista de variáveis estudadas

Variáveis demográficas	- Sexo, idade, estado civil
Factores de risco	- Transfusões - Cirurgias - Escarificações corporais - Sexo sem protecção - Multiparidade de parceiros sexuais - Circuncisão comunitária - Doença hepática anterior - Contacto com doentes ictéricos - Tratamento com injectáveis - Uso de drogas ilícitas ev - Homossexualidade
Perfil serológico	- AgHBs, AgHBe, AcHBs, AcHBe, AcHBc Ac-VHD
Marcador de actividade necroinflamatória	- ALT
Perfil genotípico	- Genótipos do VHB

Anexo 3- Questionário

Questionário para levantamento de dados sobre factores de risco para a infecção pelo vírus da Hepatite B, com vista a elaboração de um Trabalho de investigação científica para uma Tese de Doutoramento em Saúde Internacional – Especialidade de Saúde Pública Tropical, no Instituto de Higiene e Medicina Tropical - Universidade Nova de Lisboa.

Nome (iniciais) minino asculino lade N°
 Centro de saúde..... Data / ... /

Data de nascimento----- Estado civil: solteiro ☐ Casado ☐ Divorciado ☐ Viúvo ☐

- 1- Já foi transfundido? (recebeu sangue?)Sim ☐ Não ☐
- 2- Já foi operado alguma vez? Sim ☐ Não ☐
- 3- Já foi submetido à tratamento com injetáveis?.....Sim ☐ Não ☐
- 4- Foi submetido à circuncisão?Sim ☐ Não ☐
- 5- Onde foi feita a circuncisão? Unidade de saúde ☐ Casa ☐
- 6- Já teve hepatite? (olhos e urina amarelos/Briosa) Sim ☐ Não ☐
- 7- Já teve contacto (viver na mesma casa) com alguém com hepatite?Sim ☐ Não ☐
- 8- Tem ou já teve mais de um/a parceira/o sexual ao mesmo tempo? Sim ☐ Não ☐
- 9- Fez ou faz regularmente sexo sem preservativo?.....Sim ☐ Não ☐
- 10- Foi vacinado contra a Hepatite B?.....Sim ☐ Não ☐

Assinatura do participante ou representante legal

.....

Assinatura do responsável pelo inquérito

.....

Anexo 4- Informação complementar para o utente participante no estudo

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é um problema de saúde pública mundial. Estima-se que cerca de 45% da população mundial, vive em áreas de alta prevalência (com muitas pessoas infectadas) e que existam mais de 400 milhões de portadores (pessoas com o vírus, mas que aparentemente não estão doentes, mas que podem infectar outras pessoas) em todo o mundo. (Lavanchy D, 2004)). Apesar da existência de vacinas seguras e eficazes, contra o VHB disponíveis no mercado, há cerca de 30 anos, este vírus mata todos os anos, cerca de 600.000 - 1.000.000 de pessoas em todo o mundo e continua a ser a principal causa de hepatite crónica (inflamação crónica do fígado), cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (cancro do fígado).

A infecção pode ser subclínica (que passa despercebida, sem ninguém dar conta), pode manifestar-se como uma infecção aguda fatal (a pessoa fica muito doente com febre, olhos amarelos, sonolento, com hemorragia e pode morrer) ou em alguns casos, autolimitada (o doente recupera por si e melhora). Em alguns casos a infecção evolui para a cronicidade (a pessoa fica com vírus no organismo por mais de 6 meses, alguns anos ou mesmo por toda a vida), podendo complicar-se com cirrose e consequentemente, cancro do fígado. As doenças associadas ao VHB constituem a décima causa de morte no mundo, sendo o cancro do fígado o quinto tumor mais frequente a nível mundial. (Lavanchy D, 2004) (Ganem D., 2004).

Em Angola, a vacinação contra a hepatite B, foi implementada só a partir de Dezembro de 2006, tendo começado em crianças, a partir dos 2 meses de idade. São 3 doses da vacina.

Pretendemos realizar um estudo para sabermos, qual a situação das pessoas que frequentam alguns centros de saúde, em relação ao vírus da hepatite B nomeadamente: saber se há pessoas infectadas, se há pessoas vacinadas, quais os comportamentos/atitude destas pessoas que podem fazer com que se infectem ou transmitam a infecção a outras pessoas. Conhecendo a realidade dos nossos problemas, os profissionais e as entidades governamentais de saúde, melhor poderão trabalhar na educação, prevenção e vigilância das populações. É por isso, que é muito importante a realização deste estudo.