

ESCOLA DE ENFERMAGEM - UFMG
Curso de Pós-Graduação

Amanda Ramos Rocha

**FATORES ASSOCIADOS À TRANSMISSÃO INTRADOMICILIAR DO
VÍRUS DA HEPATITE B**

Belo Horizonte
2014

Amanda Ramos Rocha

FATORES ASSOCIADOS À TRANSMISSÃO INTRADOMICILIAR DO VÍRUS DA HEPATITE B

Trabalho apresentado ao Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Escola de Enfermagem da UFMG. Orientado pela Professora Dra. Rosângela Teixeira como requisito parcial para obtenção do título de Especialista.

Belo Horizonte

2014

Universidade Federal de Minas Gerais
Escola de Enfermagem

Monografia intitulada: “FATORES ASSOCIADOS À TRANSMISSÃO INTRADOMICILIAR DO VÍRUS DA HEPATITE B”, autoria da aluna Amanda Ramos Rocha, _____ pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

BANCA EXAMINADORA:

Profª Dra. Rosângela Teixeira (Orientadora)

Dra. Luciana Diniz

Yone de Almeida Nascimento

BELO HORIZONTE, _____ DE _____ DE 2014

*Ao meu grande amor, Rômulo,
pelo apoio, afeto e confiança.*

*Aos meus pais, pelo amor
incondicional e exemplo de vida.*

*Minhas irmãs, Simone e Suzana,
por confiarem sempre em mim.*

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À professora Rosângela Teixeira, minha orientadora, por toda sua disponibilidade e paciência para desenvolvimento deste trabalho.

A toda a minha família e amigos, pelo incentivo e apoio de sempre.

Ao meu esposo, Rômulo Rocha, pelo companheirismo em todos os momentos, pelo cuidado e carinho.

Aos amigos do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, que contribuíram para meu entendimento das hepatites virais, meu muito obrigado.

RESUMO

Introdução e objetivo: A hepatite crônica causada pelo vírus da hepatite B (VHB) é um grave problema de saúde pública, pois é a principal causa de cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo. As principais formas de infecção são vertical (regiões de alta prevalência) e horizontal/intrafamiliar (regiões de baixa e de alta prevalência). O objetivo deste estudo foi identificar os fatores associados à transmissão intradomiciliar do VHB.

Métodos: Pesquisa bibliográfica que incluiu 10 anos (2003 a 2013), na Biblioteca Virtual em Saúde do Brasil (BVS) e Pubmed, utilizando-se os descritores “vírus da hepatite B AND fatores de risco” e “vírus da hepatite B AND intrafamiliar”.

Resultados: 43 publicações foram encontradas na base BVS e 19 na base PubMed. Dos 62 artigos, 37 foram excluídos em razão da inadequação dos seus títulos. 25 resumos foram lidos e 7/25 artigos completos foram selecionados. Obteve-se a seguinte frequência de citação de fatores associados à transmissão intrafamiliar do VHB: transmissão horizontal (100%), mãe HBsAg positivo (71,4%), transmissão vertical (57,1%), transmissão sexual (57,1 %), ser mais jovem (42,8%) , ser mais velho (42,8%) , viver em áreas rurais (28,5 %), baixo nível socioeconômico (28,5%), ter irmão HbsAg positivo (14,3%) , cinco ou mais moradores no domicílio (14,3%).

Discussão: Os resultados identificam diversos fatores domiciliares possivelmente associados à transmissão intrafamiliar do VHB a partir de um caso índice. Essa diversidade de possibilidades de transmissão alerta para a necessidade de triagem sorológica e medidas preventivas nas famílias com caso índice. Especial atenção é necessária às grávidas, recém-nascidos de mães HBsAg positivo, crianças e contactantes sexuais.

Descritores: Vírus da hepatite B. Família. Transmissão. Fatores de risco e Intrafamiliar.

ABSTRACT

Introduction and aim: Chronic hepatitis B is the leading cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide. The transmission of hepatitis B virus (HBV) is mainly vertical (high prevalence areas) and horizontal/intrafamilial (low and high prevalence areas) transmission. The goal of this study was to identify reported factors related to intrafamilial transmission of HBV.

Methods: A bibliographical survey including 10 years (2003 - 2013), was performed at the Brazilian Virtual Health Library (BVS) and Pubmed, using the descriptors “hepatitis B virus and risk factors” and “hepatitis B virus and household and transmission”.

Results: 43 papers were found at BVS and 19 at Pubmed. 37/62 papers were excluded because of inadequacy of titles. 25 abstracts were carefully read and 7/25 full papers were included in the analysis. The following reported factors were associated with household transmission of HBV: horizontal transmission (100%), mother HBsAg positive (71,4%), vertical transmission (57,1%), sexual transmission (57,1%), being younger (42,8%), being older (42,8%), living in countryside areas (28,5%), low socioeconomic status (28,5%), sibling HBsAg positive (14,3%), five or more residents in the same house (14,3%).

Discussion: The results identify several household factors possibly associated with intrafamilial transmission of HBV from an index case. This diversity of possibilities of household transmission alerts to the need for serological screening and preventive proceedings in families with index cases. In particular, special attention must be dedicated to the pregnant women, newborns of HBsAg positive mothers, children and sexual contacts.

Keywords: Hepatitis B. Family. Transmission. Risk factors and Intrafamily.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Fases da hepatite B crônica	16
TABELA 2 – Síntese das condições sorológicas da infecção pelo vírus da hepatite B	18
TABELA 3 - Descrição dos estudos incluídos na revisão sobre fatores de risco intrafamiliar para a transmissão do vírus da hepatite B.....	22
TABELA 4 - Fatores associados à transmissão intrafamiliar do vírus da hepatite B	27

LISTA DE SIGLAS

AgAu - Antígeno Austrália

ALT – Alanina aminotransferases

Anti – Hbe - Anticorpo contra o antígeno “e” do VHB

Anti – HBs - Anticorpos contra o antígeno de superfície do VHB

Anti-HBc IgG – Anticorpos IgG contra o antígeno do núcleo do VHB

Anti-HBc IgM – Anticorpos IgM contra o antígeno do núcleo do VHB

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CHC – Carcinoma Hepatocelular

DESC – Descritores em Ciências da Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DST – Doença Sexualmente Transmissível

HBeAg – Antígeno “e” do VHB

HBsAg – Superfície do vírus da Hepatite B

HIV – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

IgM – Imunoglobulina M

VBH – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

Resumo	
Abstrat	
Lista de tabelas	
Lista de Siglas	
1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO.....	12
3 MATERIAL E MÉTODO	13
3.1 Coleta de dados.....	13
3.2 Seleção e avaliação dos estudos.....	13
4 MARCOS TEÓRICOS	15
4.1 Aspectos virológicos do vírus da hepatite B.....	15
4.2 Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite B no Brasil..	16
4.3 Vias de transmissão do vírus da hepatite B	18
4.4 Aspectos clínicos e evolutivos da hepatite B	20
4.5 Interpretação dos marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B.....	22
4.6 Imunização contra a hepatite B	23
5 FATORES DE RISCO PARA A TRANSMISSÃO INTRAFAMILIAR DO VÍRUS DA HEPATITE B: REVISÃO DA LITERATURA CIENTÍFICA	26
6 CONCLUSÃO.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A hepatite causada pelo vírus B (VHB) constitui um sério problema de saúde pública sendo, na atualidade, a principal causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) em todo o mundo (WHO, 2013).

A partir do desenvolvimento de marcadores sorológicos sensíveis e específicos da infecção, estima-se que cerca de 360 milhões de indivíduos são portadores do VHB, a ocorrência anual de 50 milhões de novas infecções e que cerca de um a dois milhões de mortes ao ano sejam atribuídas aos efeitos dessa infecção (PEREIRA; MORAES; SIQUEIRA, 2010). Além disso, de acordo com Pereira, Moraes e Siqueira (2010), 33% a 50% dos novos casos são assintomáticos e resultarão em cerca de 18.000 a 30.000 novas infecções crônicas anuais.

Estima-se que o risco de desenvolver CHC é 100 vezes maior entre os portadores do VHB, em comparação aos não portadores do vírus, e que 15-20% dos infectados por esse vírus poderão morrer prematuramente (WHO, 1992).

A susceptibilidade à infecção é universal e a infectividade do VHB é 50 a 100 vezes maior que a do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (WHO, 2013). Trata-se de vírus resistente, capaz de manter o poder infectante por até sete dias no ambiente externo em condições normais e de infectar 5% a 40% dos indivíduos não vacinados vítimas de acidente com agulhas, contato com corte ou ferimentos de indivíduos infectados (JORGE, 2003). Além disso, o VHB poderá infectar pessoas com infecção assintomática, período esse que varia entre seis semanas a seis meses (BRASIL, 2002).

A prevalência da infecção pelo VHB e os padrões de transmissão variam em todo o mundo. Na África e em países asiáticos a prevalência da infecção crônica é maior que 8% (EASL, 2002). De acordo com o Ministério da Saúde, estima-se que 15% da população brasileira tenha sido exposta a esse vírus e que 1% é acometida pela hepatite B crônica.

Em regiões de alta prevalência, os padrões de infecção são vertical e horizontal/intrafamiliar (ALTER, 2003), sendo a transmissão perinatal ou na primeira infância a forma mais comum (LIAW; CHU, 2009). Por outro lado, nas regiões de baixa prevalência, a maioria dos casos de hepatite B está associada à exposição sexual (ALTER, 2003).

Em países onde a vacinação foi implantada tem-se observado redução da prevalência que, contudo, permanece alta em populações de risco e em países onde as transmissões vertical e horizontal intrafamiliar não estão controladas (NOVA, 2010).

O VHB pode ser transmitido através do sangue contaminado ou outros fluidos corporais, através de exposição percutânea ou mucosa (LIAW; CHU, 2009). Como consequência, crianças nascidas de mulheres infectadas, indivíduos que receberam múltiplas transfusões de sangue, usuários de drogas e indivíduos com múltiplos parceiros sexuais são grupos de alto risco para a infecção por esse vírus (ANJOS et al., 2011).

A transmissão do VHB entre contatos familiares não é um fenômeno raro. A taxa de transmissão de mãe HBeAg positiva, ou seja, em fase de replicação viral, é de cerca de 70-90% (UMAR, 2013).

Os familiares de portadores crônicos do VHB constituem um grupo de risco bem estabelecido. Na prática, o que se observa é a tendência familiar de infecção, ou seja, é notória a alta prevalência intrafamiliar não sexual de transmissão da hepatite B. Nesse contexto, não é surpreendente que vários membros de uma mesma família estejam infectados (EROL, 2003). Apesar de as formas de disseminação da infecção por esse vírus nesse contexto não serem bem conhecidos, diversos fatores de risco têm sido associados a essa importante e frequente forma de transmissão (ZERVOU et al., 2005). Portanto, esse estudo visa analisar os fatores de risco associados à transmissão intradomiciliar do vírus da hepatite B.

2 OBJETIVO

Analisar os fatores de risco intrafamiliares para a infecção pelo vírus da hepatite B.

3 METODOLOGIA

3.1 Coleta de Dados

Para o objetivo desse estudo, realizou-se inicialmente o levantamento bibliográfico nas bases de dados *Index Medicus* (Medline), *U.S. National Library of Medicine National Institute of Health* (PubMed), *Scientific Electronic Library On-line* (SciElo) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizadas as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: Vírus da hepatite B, Família, Transmissão, Fatores de risco e Intrafamiliar.

3.2 Seleção e avaliação dos estudos

Foram elaborados os seguintes critérios para a seleção dos artigos:

Critérios de inclusão: artigos disponíveis eletronicamente em texto completo e gratuito, publicados nos últimos 10 anos (2003 a 2013), idioma português e inglês e que cujas informações fossem relevantes para elaboração deste trabalho.

Critérios de exclusão: produção duplicada, editoriais, anais de congressos e artigos que não atendiam o objetivo deste estudo.

A fase seguinte foi realizar a leitura de todos os títulos selecionados e os resumos resultantes. Nos casos em que a leitura do título e do resumo não era suficiente para estabelecer a inclusão do artigo, o mesmo foi lido na íntegra para determinar sua pertinência. Caso o resumo fosse suficiente, os artigos selecionados eram obtidos em versão integral para confirmação da pertinência e inclusão no estudo. Foi realizada uma leitura criteriosa dos trabalhos para excluir aqueles não pertinentes ao tema.

As informações mais pertinentes de cada artigo foram organizadas em fichários e, posteriormente, em tabelas, e fazem parte desse estudo. Para complementar esse material foram revisados livros e publicações do Ministério da Saúde.

4 MARCOS TEÓRICOS

4.1 Aspectos virológicos do vírus da hepatite B

O agente etiológico da hepatite B, o VHB, foi descoberto em 1965, por Baruch Blumberg e colaboradores, pela identificação do antígeno Austrália (AgAu) em soros de pacientes leucêmicos. Posteriormente confirmou-se a relação entre o AgAu e o vírus da hepatite B, que foi então denominado antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) (GANEM, 2004). Em seguida, progressos consideráveis têm sido feitos a respeito da epidemiologia, virologia, história natural e tratamento da hepatite B (PURCELL, 1993).

Trata-se de um vírus da família dos hepadnavírus que consiste em partículas de 42nm de diâmetro compostas por envelope e *core* viral dentro do qual se encontra o genoma com dupla hélice parcial disposta em forma circular, com aproximadamente 3200 pares de bases (Figura 1). É notório seu tropismo pelo parênquima hepático, sendo, portanto, hepatotrópico. É altamente infectivo e sabe-se que uma só partícula viral é capaz de infectar o ser humano (FONSECA, 2007).

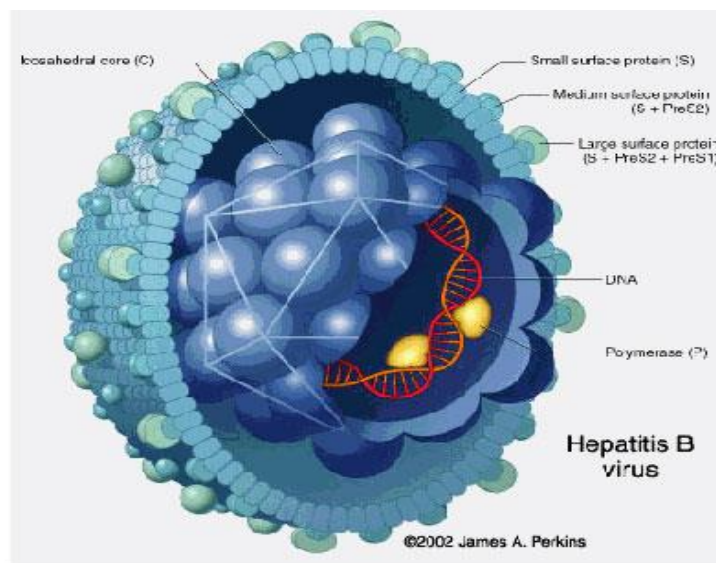


Figura 1 – Vírus da hepatite B

Fonte: www.hepcentro.com.br

4.2 Aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus da hepatite B no Brasil

A prevalência do VHB varia consideravelmente entre as diferentes regiões do mundo (Figura 2).

Worldwide Rates of Chronic Hepatitis B

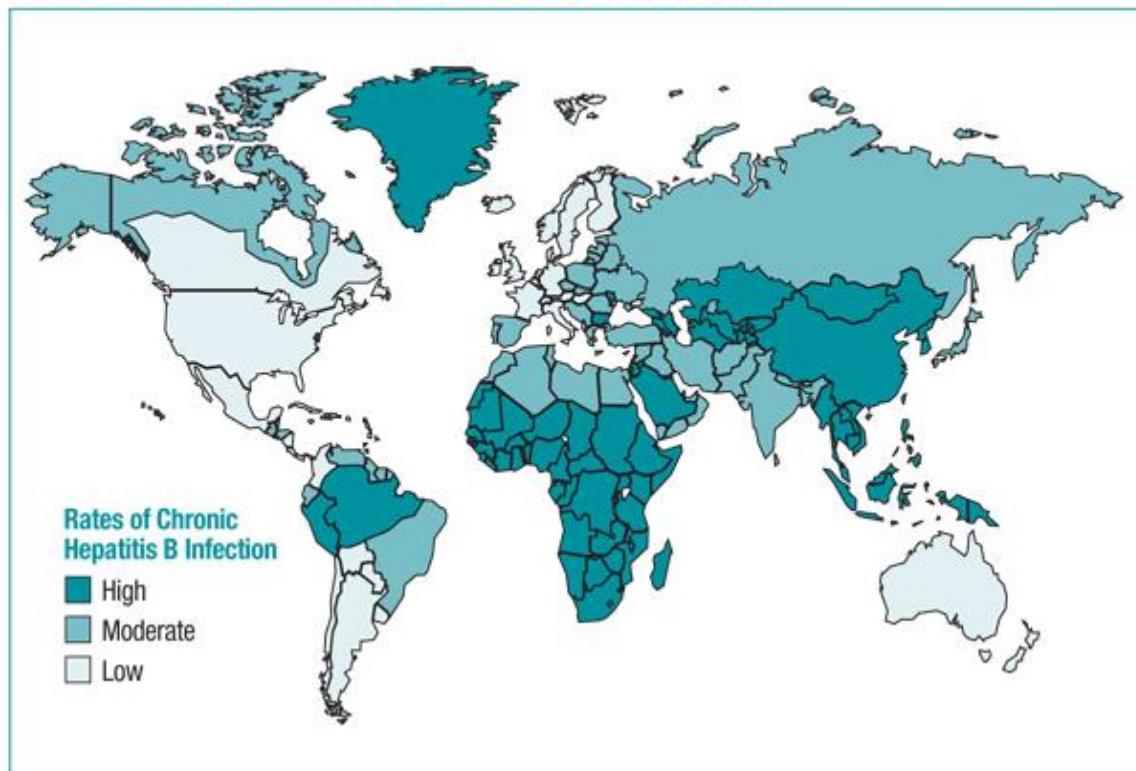


Figura 2 – Prevalência mundial de hepatite B crônica. Fonte: Center for Disease Control, 2005 (www.cdc.gov)

A América Latina é considerada área de baixa prevalência. No entanto, há grande variação regional, com alta endemicidade observada na região amazônica e em subpopulações específicas (PARANA, 2005). Embora a endemicidade brasileira seja de baixa a média, são reconhecidas áreas de alta endemicidade na bacia amazônica (PEREIRA et al., 2009).

A despeito de o Brasil ser considerado país de baixa prevalência, os estados do Acre, Amazonas e Rondônia são considerados de alta prevalência de infecção pelo VHB (FERREIRA; SILVEIRA, 1997). Segundo o Ministério da Saúde (2010), 96.044

casos de hepatite B foram confirmados entre os anos de 1999 e 2009. Desses, mais de 50% eram de indivíduos entre 20 e 39 anos, com evolução aguda em cerca de 90%.

No Brasil, Pereira e colaboradores realizaram o primeiro inquérito sorológico nacional para avaliar a prevalência da hepatite B em três regiões brasileiras (Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal). O estudo revelou alta prevalência de HBsAg, menos de 1% nas regiões Nordeste e Centro-Oeste e no Distrito Federal de Brasília, o que representa uma estimativa global 30.000 indivíduos cronicamente infectados pelo VHB (PEREIRA et al., 2009).

Em áreas de baixa prevalência, a transmissão ocorre mais frequentemente entre adolescentes e adultos, principalmente por relações sexuais. Por outro lado, em áreas de prevalência intermediária e alta, há taxas mais elevadas de transmissões verticais e intrafamiliares (PEREIRA et al., 2009).

De acordo com dados do inquérito sorológico nacional (Ministério da Saúde, 2010), há maior prevalência do marcador sorológico anti-HBc na faixa de 10 a 19 anos em Minas Gerais (1,21; IC95% 0,95 – 1,47) comparada à da região Sudeste (0,61, IC95% 0,27 - 0,95), sendo pouco maior do que a observada na média brasileira (1,1%, IC95% 0,9-1,4). De forma semelhante, observou-se maior prevalência do marcador HBsAg nessa mesma faixa etária, em Minas Gerais. Outro aspecto importante sobre a prevalência de hepatite B em Minas Gerais é que a macrorregião Leste foi a que apresentou maior prevalência do Anti-HBc (6,9%). Estes resultados alertam para possível infecção pelo VHB em idades mais precoces, como na infância e adolescência, ou transmissão vertical no Estado de Minas Gerais. Trata-se, portanto, de um resultado de grande importância epidemiológica para o nosso Estado que merecerá análise detalhada da vigilância epidemiológica (TEIXEIRA, 2012).

A frequência das diferentes fases da história natural da infecção crônica por VHB tem sido pouco estudada no Brasil. Assim, há poucos estudos que analisam a prevalência de hepatite B crônica HBeAg positivo ou negativo (TONETTO, 2009).

4.3 Vias de transmissão do vírus da hepatite B

O VHB está presente em indivíduos infectados tanto na fase aguda quanto na crônica e no período de convalescença. É altamente infectante, cerca de 100 vezes mais infectante que o HIV e 10 vezes mais infectante que o vírus da hepatite C (VHC) (FERREIRA; SILVEIRA, 2006).

Característica importante do VHB é a sua relativa estabilidade no ambiente e a sua viabilidade por mais de sete dias em superfícies à temperatura ambiente. Assim, tem-se descrito altas concentrações desse vírus em superfícies ambientais mesmo na ausência de qualquer sangue visível, o que deve estar associado à sua maior transmissibilidade (BOND, 1981).

A transmissão ocorre pela exposição percutânea ou mucosa ao sangue ou fluidos infectados. Indivíduos HBeAg positivo constituem grupo com alto potencial de infectar pessoas não protegidas e susceptíveis em razão da alta viremia (ATLER; SEEFF; KAPLAN, 1976). Embora o HBsAg seja detectado em diversos fluidos corporais, apenas soro, sêmen e saliva têm demonstrado poder infectante (BANCROFT; SNITBHAN; SCOTT, 1977). Assim, a despeito de o VHB ser detectado no leite materno, essa não parece ser forma efetiva de transmissão da infecção (ARAUJO, 2007).

Tem-se postulado a transmissão através de insetos. Tem-se demonstrado que o VHB sobrevive no trato intestinal de mosquitos e percevejos. Contudo, acredita-se que não ocorre replicação viral nesse contexto. Não obstante, é possível que insetos sejam vetores mecânicos da infecção, principalmente em regiões tropicais (ZHENG et al., 1995).

Em cerca de 30 a 35% dos indivíduos não se identifica a via de transmissão e, nesses casos, postula-se que possam ocorrer formas menos evidentes de transmissão parenteral (GUIRAO; YUSTE; REGUEIRO, 2006).

A principal fonte de infecção de recém-nascidos e crianças é através da transmissão perinatal por mães infectadas e/ou transmissão horizontal por contatos domiciliares

infectados. Além disso, crianças que vivem com indivíduos com infecção crônica apresentam maior risco de se infectarem através de exposições percutâneas ou mucosas a sangue ou fluidos infecciosos (pelo compartilhamento de escova de dentes, contato com secreções de lesões dermatológicas ou superfícies contaminadas, por exemplo). Assim, tem-se descrito que transmissão do VHB de pessoas infectadas para contatos domiciliares suscetíveis varia entre 14% a 60% (BEASLEY; HWANG, 1983).

Os adolescentes têm risco de se infectarem principalmente através da atividade sexual de risco (por exemplo, relações sexuais com mais de um parceiro, relações sexuais desprotegidas, homens que fazem sexo com homens) e uso de drogas ilícitas, sobretudo as injetáveis (CDC, 2006). Dessa forma, tem-se descrito que em áreas de baixa prevalência, a transmissão mais frequente é sexual entre adolescentes e adultos (MOTTA-CASTRO et al., 2003). Além disso, destacam-se maior risco de transmissão entre profissionais do sexo, atividade sexual desprotegida e entre indivíduos em histórico de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV (GUIRAO; YUSTE; REGUEIRO, 2006).

Nas regiões de moderada endemicidade, encontram-se padrões mistos de transmissão, tanto por via vertical como horizontal (contato interpessoal, sexual ou parenteral) (ARAUJO et al., 2007). Por outro lado, em áreas de prevalência intermediária e alta, observam-se taxas mais altas de transmissões verticais (principalmente durante o trabalho do parto, período neonatal e primeira infância) e intrafamiliares (MOTTA-CASTRO et al., 2003).

4.4 Aspectos clínicos e evolutivos da hepatite B

A hepatite B é uma doença necroinflamatória do fígado causada por infecção persistente pelo VHB. O período médio de incubação é de 90 dias (variação: 60-150 dias). A infecção aguda, benigna na maioria dos casos, caracteriza-se pela presença de HBsAg e da imunoglobulina M (IgM) de anticorpos para o antígeno do núcleo, o HBcAg. Durante a fase inicial da infecção, os pacientes também são

soropositivos para HBeAg (WHO, 2013). Cerca de 1 a 2% dos casos agudos podem apresentar formas graves, como hepatite fulminante ou necrose sub-fulminante (BARONE, 2008).

Dois terços dos indivíduos adultos com infecção aguda são assintomáticos e evoluem para cura. Cerca de 10% tornam-se portadores crônicos do vírus, podendo evoluir para hepatite crônica, cirrose hepática e CHC (Figura 3).

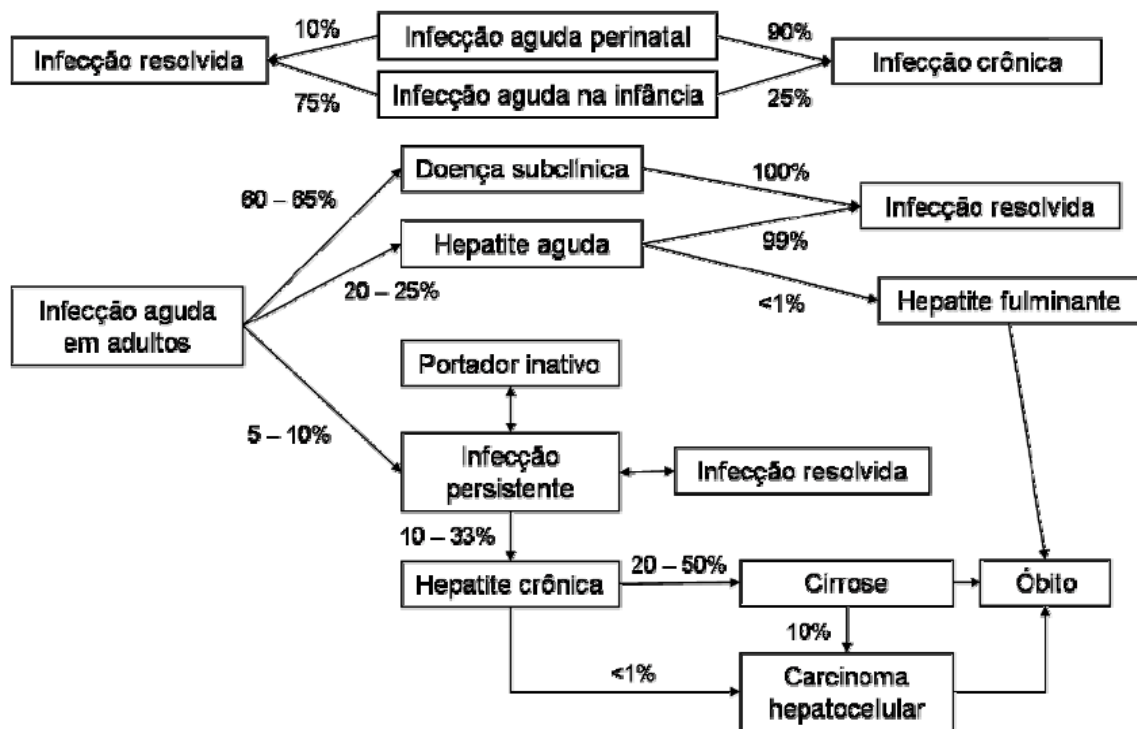


Figura 3 – História natural da hepatite B

Fonte: Adaptado de Lok e McMahon (2007).

A hepatite B crônica caracteriza-se pela persistência (> 6 meses) de HBsAg (com ou sem a presença concomitante do HBeAg). É um processo dinâmico - há uma fase replicativa precoce com doença hepática ativa, e uma fase tardia, com baixa replicação viral e remissão histológica da doença.

Com base no conjunto de aspectos sorológicos, virológicos e histológicos, a hepatite B crônica tem sido classificada em quatro fases: imunotolerância, imunoativa (ou replicativa), inativa (portador inativo da hepatite B) e fase de resolução ou clareamento do HBsAg (Tabela 1).

Tabela 1- Fases da hepatite B crônica

Fase da hepatite B crônica	HBeAg	VHB-DNA (UI/ml)	Atividade inflamatória e fibrose à histologia hepática
Imunotolerância	Positivo	> 200.000	Ausente ou mínima
Replicativa	Positivo	>2.000	Leve a acentuada
	Negativo		
Inativa	Negativo	<2.000	Ausente a leve
Resolução	Negativo	< 2.000	Ausente a leve

Fonte: LOK, 2009

A história natural da hepatite B depende essencialmente da resposta imune do hospedeiro que é responsável por eliminar os hepatócitos infectados. De acordo com Lok e colaboradores (2009), a hepatite B consiste em três fases:

- Fase de tolerância: ocorre na infância e no adulto jovem. Há replicação intensa do VHB resultando em alta viremia, expressão do HBeAg e limitada ativação imune. As lesões são discretas, assintomáticas e não há elevação de aminotransferases (ALT).
- Fase de clareamento: “perda” da tolerância imunológica, com episódios de exacerbação semelhantes à hepatite B aguda. Caracteriza-se por resposta imune celular com eliminação dos hepatócitos infectados, queda dos níveis séricos do HBeAg e soroconversão para anti-HBe.
- Fase de integração do DNA do VHB e tolerância: a replicação ativa do VHB cessa nos hepatócitos, mas as células contendo o DNA do VHB integrado continuam a expressar o HBsAg.

A hepatite B crônica pode ser sintomática ou não. Muitos pacientes descobrem a doença quando se detecta sorologia positiva ou elevação das aminotransferases em pré-doações de sangue ou em exames laboratoriais de rotina (NOVA, 2010).

As manifestações extra-hepáticas de doença (por exemplo, erupções cutâneas, artralgias, artrite) também podem ocorrer (CDC, 2005). Icterícia, aparecimento de hematoma e sangramento facial, edema e ascite indicam desenvolvimento de doença hepática avançada, como a evolução para cirrose hepática e/ou desenvolvimento de CHC (NOVA, 2010).

4.5 Interpretação dos marcadores sorológicos da infecção pelo vírus da hepatite B

Constituem marcadores de triagem para a hepatite B os seguintes exames (Tabela 2) (Ministério da Saúde, 2008):

- HBsAg (antígeno de superfície do VHB) – é o primeiro marcador a surgir após a infecção, em cerca de 30 a 45 dias, podendo permanecer detectável por até 120 dias. Está presente nas infecções agudas e crônicas.
- Anti-HBc (anticorpos IgG contra o antígeno do núcleo do VHB) - marcador que indica contato prévio com o vírus. Permanece detectável por toda a vida mesmo naqueles que eliminaram o vírus espontaneamente. Constitui importante marcador para estudos epidemiológicos.
- Anti-HBc IgM (anticorpos da classe IgM contra o antígeno do núcleo do VHB) - marcador de infecção recente, confirma o diagnóstico de hepatite B aguda. Pode persistir por até seis meses após o início da infecção.
- Anti-HBs (anticorpos contra o antígeno de superfície do VHB) – indicador de imunidade contra o VHB. É detectado geralmente entre uma a 10 semanas após o desaparecimento do HBsAg e indica bom prognóstico. É encontrado isoladamente em pacientes vacinados.
- HBeAg (antígeno “e” do VHB) – é indicativo de replicação viral e, portanto, de alta infectividade. Está presente na fase aguda, surge após o aparecimento

do HBsAg e pode permanecer por até 10 semanas. Na hepatite crônica, a presença do HBeAg indica replicação viral e atividade da doença.

- Anti-HBe (anticorpo contra o antígeno “e” do VHB) – a soroconversão HBeAg para anti-HBe indica alta probabilidade de resolução da infecção nos casos agudos. Na hepatite crônica, a presença do anti-HBe indica ausência de replicação viral ou replicação por vírus mutante pré-core.

Tabela 2 – Síntese das condições sorológicas da infecção pelo vírus da hepatite B

Condição de caso	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs
Susceptível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+/-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hepatite B aguda	(+)	(+)	(+)	(+/-)	(+/-)	(-)
Final da fase aguda/ janela imunológica	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
Hepatite B fase crônica	(+)	(+)	(-)	(+/-)	(+/-)	(-)
Hepatite B curada	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)*
Imunizado por vacinação	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

Legenda: (+) positivo (-) negativo

Fonte: Ministério da Saúde, 2008

4.6 Imunização contra a hepatite B

A primeira vacina disponível contra a infecção pelo VHB foi desenvolvida no início dos anos 80 e utilizava plasma humano e, posteriormente, foi substituída por vacinas produzidas através da técnica de DNA recombinante (FERREIRA; SILVEIRA, 2006). O objetivo principal da vacinação é prevenir contra a infecção aguda e, assim, prevenir contra a hepatite B crônica e suas complicações, como a cirrose e o CHC. Outros objetivos são diminuir o número de indivíduos infectados e, dessa forma, reduzir a transmissão da infecção para indivíduos susceptíveis. Assim, de acordo com o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), a vacinação contra a hepatite B é a medida mais eficaz para prevenir contra a infecção pelo VHB

e suas consequências clínicas graves (CDC, 2005). Trata-se de vacina segura que garante mais de 90% de proteção contra o desenvolvimento de infecção crônica, o que tem sido comprovado na prática pela redução expressiva da prevalência da hepatite B em países onde a vacinação foi implantada (LAVANCHY, 2004). Atualmente, essa vacina está incluída no esquema de vacinação pediátrica na maioria dos países (SHEPARD et al., 2006).

Em 1989, o governo brasileiro implementou a primeira imunização contra a hepatite B para recém-nascidos e crianças na região ocidental da Amazônia e gradualmente expandiu a conduta para outras regiões. A vacinação de grupos de risco em todo o país teve início em 1992, e novos grupos foram acrescentados sucessivamente à lista original. Desde 1998, a vacina contra o VHB foi incorporada no calendário de imunização para crianças como política nacional e, em 2001, a cobertura foi ampliada para crianças e adolescentes (SSSP, 2006). Em 2010, a vacina contra a hepatite B passou a fazer parte também do calendário de vacinação de adultos até 29 anos (MS, 2010) e, a partir de partir de 2013, a oferta da vacina foi ampliada para adultos na faixa etária de 30 a 49 anos.

A oferta dessa vacina estende-se, também, aos seguintes grupos em situações de maior vulnerabilidade, independentemente da faixa etária:

- ✓ Gestantes, após o primeiro trimestre de gestação;
- ✓ Trabalhadores da saúde;
- ✓ Portadores de doenças sexualmente transmissíveis (DST);
- ✓ Bombeiros, policiais civis, militares e rodoviários;
- ✓ Carcereiros de delegacia e de penitenciárias;
- ✓ Coletadores de lixo hospitalar e domiciliar;
- ✓ Comunicantes sexuais de portadores de hepatite B;
- ✓ Doadores de sangue;
- ✓ Homens e mulheres que mantêm relações sexuais com pessoas do mesmo sexo;
- ✓ Lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais;
- ✓ Pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos, instituições de menores, forças armadas, entre outras);

- ✓ Manicures, pedicures e podólogos;
- ✓ Populações de assentamentos e acampamentos;
populações indígenas;
- ✓ Potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos;
- ✓ Profissionais do sexo/prostitutas;
- ✓ Usuários de drogas injetáveis, inaláveis e pipadas;
- ✓ Caminhoneiros.

Em recém-nascidos, a primeira dose é aplicada logo após o nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida. Se a gestante tiver hepatite B crônica, o recém-nascido deverá receber, além da vacina, a imunoglobulina contra a hepatite B nas primeiras 12 horas de vida para evitar a transmissão vertical. Caso não tenha sido possível iniciar o esquema vacinal na unidade neonatal, recomenda-se a vacinação na primeira visita à unidade pública de saúde.

5 FATORES DE RISCO PARA A TRANSMISSÃO INTRAFAMILIAR DO VÍRUS DA HEPATITE B: REVISÃO DA LITERATURA CIENTÍFICA

Para selecionar a literatura científica referente aos aspectos da transmissão intrafamiliar do VHB na base de dados BVS, 36 artigos foram obtidos quando utilizados os descritores **vírus da hepatite B AND fatores de risco**. Sete artigos foram capturados quando utilizados os descritores **vírus da hepatite B AND intrafamiliar**. Na base de dados PubMed, ao se utilizar o descritor **transmissão intrafamiliar AND vírus da hepatite B**, obteve-se 19 trabalhos. Dos 62 artigos, 37 foram excluídos em razão da inadequação dos seus títulos. 25 resumos foram lidos e 7/25 artigos completos foram selecionados para leitura integral

Tabela 3 - Descrição dos estudos incluídos na revisão sobre fatores de risco intrafamiliar para a transmissão do vírus da hepatite B

Autores	Título	Ano	País de origem	Base de indexação	Revista	Idioma	Instituição de origem	Categoria Profissional	Síntese do artigo
CASTILHO, M.C. et al	Epidemiology and molecular characterization of hepatitis B virus infection in isolated villages in the Western Brazilian Amazon.	2012	Brasil	PUBMED	Am J Trop Med Hyg	Inglês	Fundação de Medicina Tropical do Amazonas	Publicação médica	Análise de fatores de risco indica que o VHB é transmitido principalmente pela forma horizontal dentro da família a partir de um portador de hepatite B HBeAg-positivo, embora o risco de transmissão vertical permaneça.
BRASIL, L.M. et al	Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas	2003	Brasil	LILACS	Rev Soc Bras Med Trop	Português	Fundação de Medicina Tropical do Amazonas	Publicação médica	A alta prevalência entre irmãos sugere transmissão horizontal e familiar. É possível que ocorra a transmissão vertical, porém mais rara. Há necessidade de mais investigações visando esclarecer os mecanismos da transmissão intrafamiliar do VHB.

CARRILHO, F.J. et al	A prospective study of hepatitis B virus markers in patients with chronic VHB infection from Brazilian families of Western and Asian origin	2005	Brasil	MEDLINE	Braz J Med Biol Res	Inglês	Universidade de São Paulo - USP	Publicação médica	Os resultados sugerem a ocorrência de transmissão vertical do VHB entre os membros consanguíneos e a transmissão sexual, horizontal entre os membros não consanguíneos de um grupo familiar
HATAMI, H.; SALEHI, M.; ALAVIAN, S.M.	Intra-familial Transmission of Hepatitis B virus Infection in Zahedan	2013	Irã	PUBMED	Iran Red Crescent Med J.	Inglês	Department of Public Health, School of Health, Tehran, IR Iran.	Publicação médica	Considerando a importância dos contatos próximos de transmissão, foi mais prevalente em mães de casos índices em comparação com seus cônjuges, sugerindo transmissão mais eficiente de mãe para filho do que transmissão sexual do VHB

URGANCI, N. et al	Familial clustering of VHB in families with children who are diagnosed as chronic hepatitis B or inactive carriers of VHB.	2013	Turquia	PUBMED	J Child Health Care.	Inglês	Sisli Etfal Training and Research Hospital, Turkey	Publicação médica	As taxas de transmissão foram significativamente maiores nas famílias compostas por cinco ou mais membros, em comparação com famílias compostas por menos de cinco membros. HBsAg positividade de irmãos foi menor quando ambos os pais eram HBsAg negativo e maior quando ambos os pais eram HBsAg positivo em ambos os grupos. Foi demonstrado um alto risco de transmissão do VHB entre mães de portadores de HBsAg e pacientes com hepatite B crônica
CASRTO-MOTTA, A, R.C. et al	Seroprevalence of Hepatitis B virus infection among an afro-descendant community in Brazil	2003	Brasil	SCIELO	Mem. Inst. Oswaldo Cruz	Inglês	Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - Campo Grande	Publicação médica	A transmissão intrafamiliar foi provavelmente responsável pela infecção de VHB entre crianças. Outros fatores de riscos, como sexual , pode ser considerado em indivíduos acima de 15 anos.

SALKIC, N. N et al	Risk factors for intrafamilial spread of hepatitis B in northeastern Bosnia and Herzegovina.	2009	Bósnia	MEDLINE	Ann Saudi Med	Inglês	Hospital Universitário de Tuzla, Bósnia - Herzegovina	Publicação médica	Demonstrou-se que o sexo feminino, o HBeAg positivo e ser mãe de um caso índice são fatores de risco independentes fortes e significativos associados com a propagação do VHB no contexto familiar.
-------------------------------	--	------	--------	---------	---------------------	--------	---	----------------------	--

Fonte: Dados da pesquisa

Observa-se, na Tabela, 3 maior número de publicações nos anos de 2003 e 2013, onde foram encontrados três artigos sobre o tema por ano, enquanto que, nos anos 2012, 2005 e 2009, obteve-se um artigo/ano. Quanto aos países de origem, quatro artigos foram do Brasil, um da Turquia, um do Irã e um da Bósnia. Em relação às bases de dados, três trabalhos foram encontrados no PubMed, dois na base Medline, um na Scielo e um na Lilacs. Todos os trabalhos se enquadram na categoria médica. Seis estão em inglês e um em português.

No levantamento dos fatores associados à transmissão intradomiciliar do vírus da hepatite B, foram identificadas sete variáveis de acordo com cada autor como pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4 - Fatores associados à transmissão intrafamiliar do vírus da hepatite B

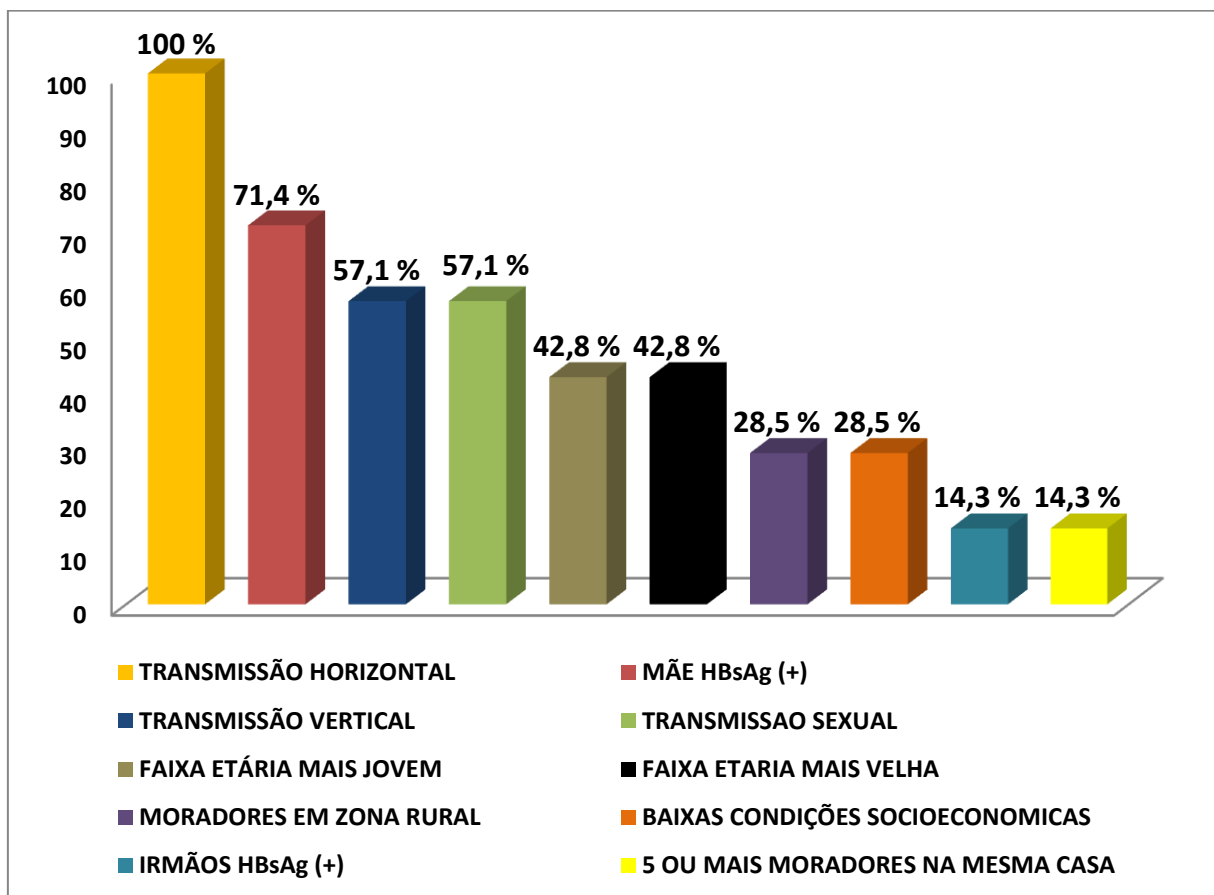
FATORES ASSOCIADOS	AUTORES						
	BRASIL, L. M et al, 2003	CARRILHO, F.J et al, 2005	SALKIC, N.N et al, 2009	CASTILHO, M. C.; OLIVEIRA, C.M.O e BRAGA, W.S.M. 2012	MOTTA-CASTRO et al, 2003	HATAMIH,H; SALEHI,S; ALAVIAN, S.M. 2013	URGANCI,N. et al, 2013
Transmissão vertical		X	X	X	X		
Transmissão horizontal	X	X	X	X	X	X	X
Mãe HBsAg (+)		X	X		X	X	X
Irmãos HBsAg (+)	X						
Baixas condições socioeconômicas					X	X	
Transmissão sexual	X	X			X	X	
Faixa etária mais jovem	X		X	X			
Faixa etária mais velha		X			X	X	
Moradores em zona rural	X				X		
5 ou mais moradores na mesma casa							X

Fonte: Dados da pesquisa

A seguir, será apresentada a análise qualitativa dos artigos segundo o objetivo desse trabalho.

A partir da análise dos trabalhos publicados, observa-se que há consenso, entre os autores, de que a disseminação intrafamiliar do VHB ocorre predominantemente de forma horizontal. Isso porque 100% dos autores relataram esse fator, como mostra o Gráfico 1.

Gráfico 1 - Fatores associados à transmissão intrafamiliar do vírus da hepatite B



Fonte: Dados da pesquisa

No estudo realizado por Hatamih, Salehi, Alavian (2013) no sudoeste do Irã, a soroprevalência da infecção em membros de uma mesma família foi cerca de quatro vezes maior que na população geral. Isso mostra a importância dos contatos próximos de transmissão entre os membros da família e, segundo os autores, os contatos físicos entre os membros da família podem justificar esses resultados. A presença confirmada do VHB DNA na saliva e suor dos indivíduos infectados com VHB sugere a possibilidade de transmissão do vírus por meio de instrumentos

contaminados, contatos cutâneos e não-cutâneos. Esse achados também são discutidos por Brasil et al. (2003), onde os autores sugerem que a transmissão do VHB pode ser associada ao fato de conviver com portador do VHB e, nesse contexto, com o compartilhamento de itens de uso pessoal.

Além disso, conforme se observa em 71,4% dos artigos, o fato de a mãe ser a portadora do vírus da hepatite B implica na maior disseminação desse vírus entre os membros da família. Assim, a prevalência de HBsAg positivo em mães de casos índice é seis vezes maior do que em seus cônjuges. Esse fato sugere uma forma mais eficiente de transmissão mãe para filho quando comparada à transmissão sexual desse vírus (HATAMIH; SALEHI; ALAVIAN, 2013). Esse fato foi também sugerido no estudo de Salkic et al. (2009) onde os seguintes fatores: sexo feminino, HBeAg positivo e ser mãe de um caso índice, representaram alto risco para a transmissão intrafamiliar do VHB. Ainda, segundo esse autor, a presença de HBeAg facilita ainda mais esse processo, tornando os membros da família de um portador índice feminino HBeAg positivo cerca de 70 vezes mais suscetível de se infectar por esse vírus.

Por outro lado, trata-se de assunto controverso. Os argumentos dos autores acima, por exemplo, diferem dos relatados por Brasil et al. (2003). Esses autores relataram em sua casuística que, entre os familiares, os irmãos foram os principais reservatórios do vírus da hepatite B no ambiente familiar. Nesse estudo, a alta prevalência entre os irmãos (23,6%) reforçou a importância do contato interpessoal, sugerindo que, no ambiente familiar, os irmãos foram os prováveis responsáveis pela disseminação e perpetuação do vírus na família.

A transmissão sexual foi abordada por 57,1% dos autores nos trabalhos incluídos nesta revisão. Motta-Castro et al. (2003) demonstraram a transmissão sexual do VHB em análise univariada ao comprovarem associação entre a positividade de um contactante sexual de parceiro soropositivo para o VHB, bem como maior transmissão por indivíduos com histórico de doenças sexualmente transmissíveis. Brasil et al. (2003) demonstram transmissão sexual ao relatar prevalência de 11,6% entre cônjuges comunicantes de casos índices. Mais recentemente, Salkic et al. (2009) reportaram frequência relativamente alta de soropositividade entre indivíduos

expostos ao VHB (47,5%) através de cônjuges soropositivos, reforçando, também, a ocorrência da transmissão sexual. Por outro lado, pôde-se notar também que 57,1% dos trabalhos analisados reportaram a transmissão vertical (mãe/filho durante a gestação ou parto) do VHB.

No estudo realizado por Carrilho et al. (2005) para determinar a frequência dos marcadores do vírus da hepatite B (VHB) em famílias de pacientes HBsAg positivos com doença hepática crônica, o HBsAg positivo foi encontrado em 90,0% das mães, 79,6% dos irmãos e irmãs, e 37,9% das progênes de origem asiática e, para os equivalentes ocidentais, 30,7, 8,5 e 3,3%, respectivamente. Estas diferenças são significativas e sugerem que a transmissão vertical ou perinatal de mães é a forma mais importante de aquisição de infecção por VHB na população de descendência asiática. Esse modo de transmissão intrafamiliar foi também observado mais recentemente na pesquisa de Castilho, Oliveira e Braga (2012), onde foram identificados marcadores sorológicos positivos para hepatite B em menores de quatro anos de idade, a despeito da baixa viremia materna. No entanto, a transmissão vertical tem sido descrita mesmo em mães com sorologia anti-HBc positiva isolada (WALZ et. al 2009). Por outro lado, no estudo de Brasil et al. (2003), os autores não identificaram contatos familiares positivos entre filhos menores de um ano, como também não observaram mães com hepatite aguda na gravidez que fizesse supor a existência de transmissão vertical no estado do Amazonas.

Acredita-se que características sociais têm influência na transmissão do VHB uma vez que 28,5% dos trabalhos analisados referiram esse assunto. Assim, Motta-Castro et al. (2003) observaram que condições como baixo nível socioeconômico, más condições de higiene, utensílios domésticos precários e os aglomerados de pessoas por habitação são características que provavelmente contribuem para a disseminação da infecção do vírus da hepatite B na comunidade. Características sócio-demográficas semelhantes também foram observadas no estudo recente de Hatamih, Salehi, Alavian (2013). Além disso, o fato de os indivíduos residirem em zonas rurais, como relatado em 28,5% dos trabalhos, parece promover a infecção pelo VHB em razão do baixo nível socioeconômico e da precária higiene pessoal, aumentando as chances de transmissão através de lesões de pele com fluidos contaminados, secreções e saliva, compartilhamento de objetos pessoais (como

lamina de barbear e escova de dentes) e, eventualmente, por picadas de insetos. Esse fato foi reportado por Brasil et al. (2003) que mostraram que indivíduos de áreas rurais com piores condições socioeconômicas apresentam maior risco de se infectarem pelo VHB.

O fato é que as baixas condições socioeconômicas contribuem para a aglomeração de pessoas em uma mesma moradia. Esse fator foi relatado como facilitador da disseminação intrafamiliar por 14,3% dos autores. Dessa forma, as taxas de transmissão do VHB foram significativamente maiores nas famílias compostas por cinco ou mais membros, em comparação com famílias compostas por menos de cinco membros (HATAMIH; SALEHI; ALAVIAN, 2013).

A idade parece ser outro fator de risco importante para exposição do VHB no ambiente familiar, fato esse relatado por 42,8% dos autores. Contudo, trata-se de assunto controverso. Enquanto que três autores descreveram que a faixa etária mais jovem, ou seja, até 28 anos, é fator de risco potencial para hepatite B crônica, outros três descreveram faixa etária mais alta. No estudo de Castilho, Oliveira, e Braga (2012), os autores observaram população extremamente jovem com infecção crônica por VHB, ou seja, 43,5% tinham idade menor que 10 anos. Esse resultado parece ter sido influenciado pela presença de um transmissor potencial intrafamiliar, além da frequência e intensidade desses contatos. Brasil et al. (2003) encontraram predomínio da infecção em indivíduos adultos, sobretudo na faixa de 20 anos, embora tenha sido observado frequência importante da infecção entre irmãos e filhos menores de 15 anos. Essas situações sugerem o risco de infecção precoce, o que pode ser explicado, entre outros fatores, por maior endemicidade da população analisada ou ainda por possível ocorrência de transmissão vertical e intrafamiliar do VHB.

No estudo realizado no Irã por Hatamih, Salehi, Alavian (2013), a idade predominante foi de 21 a 30 anos. As causas prováveis do aumento da idade de transmissão, segundo os autores, foram o baixo nível socioeconômico e as condições de saúde/doença em décadas anteriores, bem como certos comportamentos de risco como tatuagem, por exemplo. Eles concluíram que a menor prevalência de HBsAg positivo nos grupos etários mais baixos poderia ser

atribuída a vacinação de crianças iranianas em programa instituído naquele país desde 1993.

Diferentemente, todos os indivíduos analisados por Motta-Castro et al. (2003) tinham idade entre 51 e 60 anos.

Em síntese, o fator idade como fator de risco de transmissão intradomiciliar da hepatite B é, possivelmente, influenciado por inúmeros fatores, como prevalência populacional do VHB, condições socioeconômicas, condições de saúde/doença, hábitos de vida e culturais e, também, pelo acesso aos programas de vacinação, entre outros.

6 CONCLUSÃO

Há evidências contundentes que sugerem a possibilidade da transmissão intrafamiliar do vírus da hepatite B. Este fato requer análise cuidadosa e maior atenção dos serviços públicos de saúde. É essencial realizar testes sorológicos em todos os indivíduos da mesma família que coabitam o mesmo ambiente, o rastreamento sistemático e obrigatório de mulheres grávidas, a vacinação dos indivíduos susceptíveis e o encaminhamento de mulheres grávidas com sorologia positiva para o VHB para os centros de referência. Somente ações conjuntas sociais, médicas e de saúde pública poderão contribuir para reduzir os fatores de risco, ampliar o número de vacinados e reduzir a prevalência e morbidade desse sério agravo que ameaça crianças e adultos por ser a principal causa de hepatite crônica, cirrose e CHC em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

ALTER, H.J. et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. **N Engl J Med.** V. 295, p. 909—13, 1976. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/967200>. Acesso em: 03 de out. 2013.

ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. **Hepatology**, v. 39 n. 1 Suppl, p. S64-S69, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14708680>. Acesso em: 12 de set. 2013.

ANJOS, Giulena Rosa Leite Cardoso dos et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection in first-time blood donors in the southwestern region of Goiás, central Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter.** São Paulo, v. 33, n. 1, p. 38-42. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23284242>. Acesso em: 03 de out. 2013.

ARAUJO, Evaldo Stanislau Affonso de et al. Consensus of the Brazilian Society of Infectious Diseases on the management and treatment of hepatitis C. **Braz J Infect Dis**, v.11, suppl.1, p. 1-5. Disponível em: 2007<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000700001>. Acesso em: 03 de out. 2013.

BANCROFT, W.H. et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. **J Infect Dis.** V.135, n. 79--85. 1977 Disponível em: <http://jid.oxfordjournals.org/content/135/1/79.full.pdf> . Acesso em: 03 de out. 2013.

BARONE, A. A. Hepatite Crônica pelo Vírus B. In: ARAUJO, E. S. A. de (Ed.). 2008, **O ABc das Hepatites**: manual clínico para o manuseio e prevenção da hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2008.p. 6-10.

BEASLEY, R. P; HWANG, L.Y. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. **J Infect Dis.** v. 147, p. 185--90. 1983. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6827135>. Acesso em: 03 de out. 2013.

BLUMBERG, B. S, ALTER, H.J, VISNICH A. A “new” antígeno in leukemia sera. **Jama.** V. 191, p. 541-546, 1965. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=654843>. Acesso em: 03 de out. 2013.

BOND, W.W et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. **The Lancet.** V. 317, p. 550—551. 1981. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(81\)92877-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(81)92877-4/fulltext). Acesso em: 26 de nov. 2013.

BRASIL, Leila Melo et al. Prevalência de marcadores de para o vírus da hepatite B da los contatos domiciliares nenhum Estado do Amazonas. **Rev. Soe. Bras. Med. Trop.** v. 36, n. 5. 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000500004>. Acesso em: 03 de out. 2013.

BRASIL. Fundação Nacional da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**, 5. ed. Brasília: FUNASA; 2002. Disponível em: <http://szb.org.br/blog/conteudos/bibliografias/06-veterinaria/guia-de-vigilancia-epidemologica-vol-i-aids-e-hepatites-virasi.pdf>. Acesso em: 26 de nov. 2013.

BRASIL. **Hepatites Virais: O Brasil Está Atento.** Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_br_esta_atento.pdf. Acesso em: 26 de nov. 2013.

BRASIL. Ministério da saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Portal sobre AIDS, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais, 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/vacina-hepatites>. Acesso em: 26 de nov. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatites Virais: O Brasil está atento 3a ed. Brasília: 2008. 60 p

CARRILHO, F.J. et al. A prospective study of hepatitis B virus markers in patients with chronic VHB infection from Brazilian families of Western and Asian origin. **Braz J Med Biol Res.** v.38, n.9, p. 1399-1408.2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000900015>. Acesso em: 03 de out. 2013.

CASTILHO, Márcia da Costa, et al. Epidemiology and molecular characterization of hepatitis B virus infection in isolated villages in the Western Brazilian Amazon. **Am J Trop Med Hyg.** V. 87, n. 4, p. 768-74. Oct. 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908032>. Acesso em: 03 de out. 2013.

CDC. Vigilância Hepatite: relatório número 60. Atlanta, GA: EUA Departamento de Saúde e Serviços Humanos, Serviço de Saúde Pública. 2005.

EASL Consenso Internacional. **Conferência sobre hepatite B.** 13-14 de setembro de 2002, Geneva, Suíça: Declaração de Consenso (versão curta). Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827803000837?np=y>. Acesso em: 14 de set. 2013.

EROL, S. et al. Intrafamiliar transmission of hepatitis B virus in the eastern Anatolian region of Turkey. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology.** v. 15, p. 345-349. 2.003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655252>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

FERREIRA, C. T; SILVEIRA, T. R. Hepatites Virais: Atualização. **J.Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 6, p. 367-376, nov./dez. 1997. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&nextAction=Ink&base=MEDLINE&exprSearch=14685369&indexSearch=UI&lang=i>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

FERREIRA, Cristina Targa; SILVEIRA, Themis Reverbel da. Prevenção das hepatites virais através de imunização. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro. v. 82, n. 3, suppl., p. 55- 66. 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572006000400007>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

FONSECA, José Carlos Ferraz da. História natural da hepatite crônica B. **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 40, n. 6, p. 672-677, nov-dez, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n6/a15v40n6.pdf>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

GANEM, D. PRINCE, A. M. Hepatitis B virus Infection – Natural History and clinical consequences. **N Engl J Med**. V. 350, p. 1118-1129. 2004. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra031087>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

GUIRAOA, Antonio Aguilera; YUSTEB, Susana Romero; REGUEIROA, Benito J. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. **Enferm Infecc Microbiol Clin**. V.24, n. 4, p. 264-76. 2006. Disponível em: <file:///C:/Users/Romulo/Downloads/3deec526a4f2b80c92.pdf>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

HATAMI, Hossein. et al. Intra-familial Transmission of Hepatitis B virus Infection in Zahedan. **Iran Red Crescent Med J**. v. 15, n. 1, p. 4-8. Jan. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23487536>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

JORGE, E. G. Hepatite B. **Hepcentro**. 2003. Disponível em: http://www.hepcentro.com.br/hepatite_b.htm. Acesso em: 16 de jan. 2014.

LAVANCHY, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. **J Viral Hepat**. v. 11, n. 2, p. 97-107. 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996343>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

LIAW, Y. F.; CHU, C.M. Hepatitis B virus infection. **Hepatology**, v. 374, n.14, p. 582-592, Apr 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19217993> . Acesso em: 14 de set. 2013.

LOK, A. S. F; MCMAHON, B. J. Chronic hepatitis B. **Hepatology**, v. 45, p. 507- 539, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=17256718%5Buid%5D>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

MATOS, A. A.; CORREA, E. B. D. Tratado de Hepatologia. In: **Epidemiologia das hepatites virais**. PEREIRA, L. B.; MORAES, A.; SIQUEIRA, E, R.. 2010. Rio de Janeiro. Ed. Rubio, 2010.

MOTTA-CASTRO, A. R. C. et al. Soroprevalência da infecção Vírus da Hepatite B entre uma comunidade afrodescendente no Brasil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. V. 98, p. 13-17, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762003000100002. Acesso em: 16 de jan. 2014.

NOVA, MARIA LUIZA DA. **Estudo epidemiológico, clínico e molecular do vírus da hepatite B na cidade de Chapecó, Oeste de Santa Catarina**. 124p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Gastroenterologia Clínica, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5147/tde-22062010-120502/pt-br.php>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA. **Hepatite B**. Guias Práticas da Organização Mundial de Gastroenterologia, 2008. Disponível em: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/pt/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_pt.pdf. Acesso em: 16 de jan. 2014.

PARANÁ, R, VITVITSK, I. L. PEREIRA, J. E. Vírus hepatotrópicos na Amazônia brasileira: uma ameaça à saúde. **Braz J Infect Dis**. V. 12, p. 253-256. 2008. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18833412. Acesso em: 16 de jan. 2014.

PARANA, R.; ALMEIDA, D. VHB Epidemiology in Latin America. **J Clin Virol**. V. 34, p. 1Suppl, p. S130-3. Dec 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461213>. Acesso em: 12 de set. 2013.

PEREIRA, L. M. et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 19,

n.2, p. 240-247. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635877>. Acesso em: 12 de set. 2013.

PURCELL, R. H. The Discovery of the Hepatitis Viruses. **Gastroenterology.**, Philadelphia, v. 104, n. 4, p. 955-963, Apr. 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8385046>. Acesso em: 16 de jan. 2014.

SALKIC, NERMIN N. et al. Risk factors for intrafamilial spread of hepatitis B in northeastern Bosnia and Herzegovina. **Ann Saudi Med.** V.29, n. 1, p. 41-45. Jan-Feb, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813615/>. Acesso em: 03 de out. 2013.

SECRETARIA DE SAÚDE DE SÃO PAULO. Vacina contra a hepatite B. **Rev Saúde Pública.** V.40, p. 1137 -1140. 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173175?dopt=Abstract>. Acesso em: 26 de nov. 2013.

SHEPARD, C. W et al. Infecção pelo vírus da Hepatite B: Epidemiologia e vacinação. **Epidemiol Ver.** V, 28, p. 112 -125, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?Db=pubmed&Cmd=DetailsSearch&Term=16754644%5Buid%5D>. Acesso em: 26 de nov. 2013.

TEIXEIRA, R; SCARABELLI, G. R. Inquérito Estadual de Hepatites Virais de Minas Gerais. Relatório Final, setembro de 2012, Secretaria Estadual de Saúde e Universidade Federal de Minas Gerais.

TONETTO, P. A et al. O vírus da hepatite B: genótipos moleculares e status sorológico HBeAg em pacientes infectados pelo VHB no sudeste do Brasil. **BMC Infect Dis;** v. 9, p. 149-156. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19737394>. Acesso em: 03 de out. 2013.

UMAR M. et al. VHB perinatal transmission. **Int J Hepatol.** 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23738081>. Acesso em: 26 de nov. 2013.

URGANCI N. et al. Familial clustering of VHB in families with children who are diagnosed as chronic hepatitis B or inactive carriers of VHB. **J Child Care Health**. V. 17, n. 2, p. 197-203, Jun- 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455870>. Acesso em: 26 de nov. 2013.

WALZ, A. et. Al. Vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) from mothers negative for HBV surface antigen and positive for antibody to HBV core antigen. **J Infect Dis**. p.1227–1231, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19751152>. Acesso em: 07 de maio 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expanded programme on immunization. Global advisory group - Part 1. **Wkly Epidemiol Rec**. V. 67, p.11-5. 1992. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/45144>. Acesso em: 26 de nov. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis B**. Jul. 2013. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> . Acesso em: 03 de out. 2013.

ZERVOU, E. K. et al. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in Greece. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. v. 17, p. 911-915. 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093867>. Acesso em: 03 de out. 2013.

ZHENG Y. M. An animal study on transmission of hepatitis B virus through mosquitoes. **Chinese Medical Journal**, 1995. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&nextAction=Ink&base=MEDLINE&exprSearch=8728939&indexSearch=UI&lang=i> Acesso em: 12 nov. 2013.