

## Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas

Prevalence of hepatitis B virus markers within household contacts in the State of Amazonas

Leila Melo Brasil<sup>1</sup>, José Carlos Ferraz da Fonseca<sup>1,2</sup>, Rita Botelho de Souza<sup>1</sup>,  
Wornei Silva Miranda Braga<sup>1</sup> e Luciano Medeiros de Toledo<sup>3</sup>

**Resumo** O objetivo do estudo foi analisar o comportamento intrafamiliar da infecção pelo VHB, identificando os possíveis mecanismos de transmissão dos vírus B no Estado do Amazonas. Foram estudados 97 casos índices e 258 familiares. Na análise dos contatos observou-se uma elevada proporção de familiares com marcadores de infecção pregressa (51,6%) como também indicadores de infecção ativa (12%) para o VHB, e uma alta prevalência entre os irmãos (23,6%). Um indicador indireto da transmissão intrafamiliar foi observado em razão de elevada frequência de infecção pelo VHB entre os contatos de casos índices acometidos pela forma fulminante de hepatite. A alta prevalência entre os irmãos caracteriza a transmissão de caráter horizontal e familiar. Em relação a transmissão vertical, em nosso estado, é possível que ocorra, mas, como um evento raro. Todas estas observações apontam para a necessidade de novas investigações visando o esclarecimento dos mecanismos pelos quais se dá a transmissão intrafamiliar desse agente viral.

**Palavras-chaves:** Vírus da hepatite B. Transmissão sexual. Doenças hepáticas virais. Comportamento familiar. Mecanismos de transmissão.

**Abstract** The aim of our investigation was to evaluate, with a prevalence study, the modes of transmission of Hepatitis B virus (HBV), within infected subjects and their household contacts in the State of Amazon, western Brazilian Amazon. We studied 97 index cases and 258 household contacts. Out of the 258 household contacts of HBV, 51.6% had serological markers of a past infection, 12.0% signs of active infection, suggesting that the virus circulates within household members. The high prevalence among siblings (23.6%) demonstrates the importance of personal contact in the transmission of this virus. Another indirect indicator of intra-familial transmission was the high prevalence of HBV markers within contacts of a fulminant hepatitis. The vertical transmission of HBV in our region may or may not occur, but if it does it as a rare event. Our results demonstrate the importance of the presence of HBV, and demand other investigations to clarify the inter-familial transmission of these viruses in our region.

**Key-words:** Hepatitis B virus. Sexual transmission. Liver diseases. Familial pattern. Modes of transmission.

As hepatites de etiologia virais são uns dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo. A infecção pelo vírus da hepatite B é endêmica em muitas partes do mundo, estimando-se que existam, aproximadamente, 300 milhões de portadores crônicos deste vírus, cerca de 5% da população mundial<sup>23</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o mundo pode ser subdividido em três nosoáreas<sup>12</sup>:

alta, média e baixa endemicidade, baseadas na prevalência desse vírus.

Áreas de alta endemicidade, nas quais as taxas de prevalência excedem a 8% e onde 75% da população, infecta-se precocemente na infância. Áreas de média endemicidade, nas quais 2-7% da população são portadores do vírus e que acima de 50% tiveram uma infecção pelo vírus no passado. Áreas de baixa endemicidade, nas quais menos de 2% da população

1. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus, AM. 2. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade do Amazonas, Manaus, AM.

3. Escola Nacional de Saúde Pública do Escritório Regional da Fundação Oswaldo Cruz, Manaus, AM.

Endereço para correspondência: Dra Leila Melo Brasil. Av. Pedro Teixeira 25, Dom Pedro, 69040-000 Manaus, AM.

Telefax: 55 92 238-2588

e-mail: lbrasil\_am@uol.com.br

Recebido para publicação em 8/4/2002

Aceito em 24/7/2003

são portadoras desse vírus<sup>16</sup>. No Brasil, a endemicidade do VHB é bastante heterogênea, sendo a doença mais prevalente na região norte do país<sup>7</sup>. Quando considerada somente esta região a distribuição espacial também é bastante heterogênea, sendo a endemicidade mais prevalente na Amazônia Ocidental, sobretudo numa faixa que abrangem os Estados do Acre, Amazonas, Rondônia e Roraima<sup>7</sup>.

Os principais mecanismos envolvidos na transmissão do VHB estão relacionados à exposição percutânea de sangue e seus derivados, transmissão perinatal (vertical) e transmissão sexual<sup>15</sup>. Outros mecanismos de transmissão seriam a transmissão intrafamiliar<sup>9</sup>, que ainda não está bem definido na Amazônia Ocidental<sup>8</sup>, e em ambiente fechado onde ocorram respingos, nas paredes, de sangue contaminado pelo VHB, como exemplo em unidades de hemodiálise<sup>2 12</sup>.

Em áreas onde a hepatite B é altamente endêmica, o vírus é freqüentemente transmitido durante a infância, seja através de mães portadoras para o recém-nascido, durante a gravidez (a chance de transmissão aumenta à medida que se aproxima o término da gravidez e é muito maior nas portadoras agudas do que nas crônicas) ou parto<sup>20</sup>, ou através de crianças para crianças, provavelmente devido a lesões na pele, tais como escabiose, impetigo e estrofulodermia<sup>19</sup>.

Classicamente são considerados como grupos de maior risco de exposição ao vírus os profissionais de

saúde, usuários de drogas, hemofílicos, hemodialisados, contatos familiares, receptores de transfusão sanguínea e derivados<sup>17</sup>.

A alta prevalência da disseminação intrafamiliar tem como um dos principais reservatórios os pais e irmãos, e menos freqüente entre as esposas e filhos<sup>4</sup>. Estas observações foram evidenciadas em vários estudos, onde a transmissão intrafamiliar é uma via importante para a disseminação da infecção em crianças<sup>6 23</sup>.

A transmissão horizontal em crianças, procedentes de áreas de alta endemicidade do VHB, apresenta fatores adicionais, tais como o ambiente familiar relacionados com péssimas condições de moradia, infestações de artrópodes e freqüentes lesões de pele<sup>25</sup>.

O antígeno de superfície do vírus B (AgHBs) encontra-se presente no sangue e em diversos líquidos corporais como saliva, secreção vaginal e líquido seminal de portadores desse vírus, os quais estão relacionados diretamente com propagação e perpetuação da infecção em populações humanas<sup>25</sup>.

A transmissão do vírus através de insetos tem sido postulada e debatida por décadas. O vírus pode sobreviver no intestino de mosquitos e percevejos mas não ocorrendo a replicação em seu interior. Assim, os insetos, provavelmente, seriam simplesmente um vetor mecânico da infecção, principalmente entre visitantes de regiões tropicais<sup>15 26</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Tipo de estudo.** Corte transversal não controlado para a determinação da prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B em familiares de portadores desse vírus, baseado nos dados secundários dos prontuários e livros de registros existentes no Núcleo de Assistência Médica e Estatística e na Gerência de Virologia da Fundação de Medicina Tropical/Instituto de Medicina Tropical do Amazonas (FMT/IMT-AM). Os dados coletados foram sexo, idade, procedência, história familiar de hepatite, história de cirurgia, transfusão de sangue ou hemoderivados, extração dentária, uso de drogas injetáveis, comportamento sexual (homo/bissexual, múltiplos parceiros), tatuagem, viagem à área endêmica do VHB e profissionais de saúde.

**Período do estudo.** Janeiro de 1990 a dezembro de 1997.

**População do estudo.** Foram considerados somente casos índices e seus contatos familiares os nascidos e domiciliados no Estado do Amazonas.

Os casos índices foram todos os pacientes que procuraram o ambulatório da FMT/IMT-AM com história de doença hepática e portadores crônicos assintomáticos, que após avaliação dos marcadores sorológicos para hepatite viral, apresentaram reatividade para o antígeno de superfície do VHB (AgHBs).

Os casos índices foram agrupados quanto a sua situação clínica de acordo com a solicitação dos exames sorológicos em: hepatite aguda (HA), hepatite crônica (HC), hepatite fulminante (HF), cirrose hepática (CH), carcinoma hepatocelular (CHC) e portador assintomático do VHB (PORT).

Os possíveis fatores de risco de infecção foram categorizados em: 1) Contato familiar (pais com história de hepatite e história familiar de hepatite. Nesta categoria foram separados pais com histórias de hepatite para a identificação da transmissão vertical); 2) Exposição percutânea (profissional de saúde, tatuagem, cirurgias, usuários de drogas injetáveis, extração dentária e transfusão sanguínea); 3) Exposição sexual (múltiplos parceiros ao mesmo tempo, cônjuge com exposição percutânea e homo/bissexual) e 4) Exposição a área endêmica do VHB (procedente de área endêmica e viajou para área endêmica).

Foram considerados áreas endêmicas os municípios situados nas calhas dos rios Juruá, Purus e médio Solimões, de acordo com estudos preestabelecidos.

Como critério de inclusão dos contatos familiares no estudo foi considerado somente os familiares que tiveram contato direto com os casos índices, isto é, habitavam no mesmo domicílio do caso índice.

Os contatos familiares de cada um dos grupos de casos índices foram agrupados por faixa etária e sexo de acordo com o grau de parentesco: pais, irmãos, filhos, cônjuges e outros (tios, primos, sobrinhos, avós) e todos foram avaliados sorologicamente para os marcadores do VHB.

Foram relacionados o caso índice e os familiares de acordo com os resultados sorológicos, situação clínica dos casos índices e fatores de risco de infecção.

**Marcadores sorológicos.** As amostras de soro foram avaliadas através do método imunoenzimático, ELISA para a determinação qualitativa de antígenos ou anticorpos, utilizando-se *kits* comerciais (DIASORIN®). Tanto os casos índices como os

contatos familiares foram avaliados para o AgHBs, anti-HBs, anti-HBc Total.

**Banco de dados, análise estatística.** Foram utilizados os seguintes programas: banco de dados – Visual d-BASE 5.5 e para a análise estatística o StatCal do EPI-INFO 6.0.

**Procedimentos de análise dos dados.** A distribuição de frequência das variáveis investigadas foi expressa em porcentagem. O cálculo do Intervalo de Confiança foi ao nível de 95%. O teste exato de Fisher foi usado quando o número de ocorrências de determinada variável foi muito reduzido. Todos os cálculos foram considerados como tendo significado estatístico quando a probabilidade apresentou-se menor que 0,05.

## RESULTADOS

**Casos índices.** Dos 97, 73 (75,3%) era do sexo masculino e 24 (24,7%) do sexo feminino, com uma idade média de 28 anos (variação de 1 a 56 anos de idade). Com acometimento de maior frequência em maiores de 20 anos. As situações clínicas encontradas foram: hepatite aguda (19/19,6%); hepatite crônica (19/19,6%); hepatite fulminante (7/7,2%); cirrose hepática (5/5,1%) e portadores inativos do VHB (47/48,5%).

A distribuição dos fatores de risco encontra-se apresentada na Tabela 1, onde observa-se que dos 97 casos índices, 64 (66%) apresentaram um ou mais fatores de risco, 33 (34%) não referiram antecedentes de exposição de risco. Dos incluídos com um ou mais fatores de risco, 24 (37,5%) apresentaram exposição à área endêmica ( $p < 0,05$ ) e destes, 21 (32,8%) eram

procedentes de área endêmica; 15 (23,4%) apresentavam exposição percutânea ( $p > 0,05$ ), destacando-se nessa exposição à cirurgia (10,9%) como uma das prováveis fontes de contaminação seguida de tratamento dentário com 4 (6,3%); 9 (14,1%) apresentaram história de contato familiar e eram procedentes de área endêmica ( $p < 0,05$ ); 5 (7,8%) com exposição sexual ( $p > 0,05$ ), sendo que 4 (6,3%) tinham história de contato sexual com múltiplos parceiros e 1 (1,6%) o cônjuge era profissional de saúde; 5 (7,8%) tinham história de contato familiar ( $p > 0,05$ ), sendo 3 (4,7%) com contatos com irmãos, primos, tios, sobrinhos e avós, 2 (3,1%) os pais eram portadores de hepatite e os demais fatores apresentaram  $p > 0,05$ .

Tabela 1 - Distribuição dos casos índices segundo os fatores de risco.

Fatores de risco	Frequência	
	nº	%
Exposição à área endêmica	24	24,6
Exposição percutânea	15	15,5
História familiar + procedente de área endêmica	9	9,3
Exposição sexual	5	5,2
Contato familiar	5	5,2
Cirurgia + procedente de área endêmica	2	2,1
Pais com hepatite + procedente de área endêmica	2	2,1
Transfusão + procedente de área endêmica	1	1,0
Cônjuge com hepatite + procedente de área endêmica	1	1,0
Sem história	33	34,0
Total	97	100,0

**Contatos familiares:** dos 258 familiares, 119 (46,1%) era do sexo masculino e 139 (53,9%) do sexo feminino, com idade mediana de 21 anos.

O resultado sorológico segundo o grau de parentesco encontra-se na Tabela 2.

**Quanto aos resultados encontrados.** Dos 31 (12,1%) AgHBs a maior frequência estava entre os irmãos (35,5%) com idade média de 19 anos; seguido de outros (32,3%) com idade média de 16 anos; filhos

(16,1%) com idade média de 9 anos; cônjuges (12,9%) com idade média de 35 anos e pais (3,2%) com a idade de 34 anos. Evidenciou-se, também, que a maior frequência do AgHBs estava nos familiares de casos índices com hepatite fulminante, sendo esta frequência significativa ( $p < 0,05$ ), enquanto nas demais situações clínicas, a presença do AgHBs não foi significativa ( $p > 0,05$ ). Em relação ao parentesco, não houve significância ( $p > 0,05$ ) em todos os graus de parentesco.

Tabela 2 - Distribuição do grau de parentesco em relação aos resultados sorológicos do VHB.

Parentesco	AgHBs <sup>***</sup>	Anti-HBs + Anti-HBc Total <sup>***s</sup>	Anti-HBc Total <sup>***</sup>	Negativo	Total	Valor de p
Cônjuge	4	22	4	31	61	
Pais	1	29	4	5	39	
Filhos	5	10	7	34	56	>0,05
Irmãos	11	45	5	16	77	
Outros	10	3	4	8	25	
Total	31	109	24	94	258	

Dos irmãos que apresentaram reatividade para o AgHBs, 5 (45,5%) além do contato com o caso índice tinham história de vários casos de hepatite na família e 6 (55,5%) o único antecedente epidemiológico era ser o contato do caso índice; os outros, além do contato com o caso índice todos tinham história de vários casos na família; os filhos, 4 (80%) só tinham história de contato com o caso índice e 1 (20%), o pai, tinha história de transfusão; os cônjuges, 2 (66,7%) os cônjuges tinham história de cirurgia, 1 (33,3%) só tinha o contato com o caso índice; e pais, só tinha história de contato com o caso índice.

*Anti-HBs e/ou anti-HBc total reativos:* dos 133 (51,6%), 50 (37,6%) eram irmãos com idade média de 16 anos; 33 (24,8%) pais com idade média de 39 anos; 26 (19,5%) cônjuges com idade média de 29 anos; 17 (12,8%) filhos com idade média de 08 anos e 7 (5,3%) eram outros com idade média de 31 anos. A maior frequência encontrava-se nos familiares de casos índices portadores inativos do VHB ( $p>0,05$ ), seguido dos familiares de casos índices com hepatite fulminante ( $p<0,05$ ); familiares de casos índices com hepatite crônica ( $p>0,05$ ) e familiares de casos índices com hepatite aguda ( $p<0,05$ ). Em relação ao grau de parentesco somente os irmãos e filhos apresentaram significância estatística ( $p<0,05$ ).

Dos irmãos, 22 (44%) além do contato com o caso índice, tinham história de vários casos de hepatite na família, 27 (54%) somente eram contato do caso

índice sem outros antecedentes epidemiológicos e 1 (2%) o irmão tinha história de tratamento dentário; dos pais, 10 (30,3%) tinham, além do contato com o caso índice, história de vários casos de hepatite na família, 23 (66,7%) somente eram contato do caso índice; dos cônjuges, 20 (76,9%) somente eram contato do caso índice, 5 (19,2%) os cônjuges tinham história de exposição percutânea (cirurgia, tratamento dentário) e sexual (múltiplos parceiros) e 1 (3,9%) o esposo era profissional de saúde; os filhos, 1 (5,9%) a mãe tinha história de hepatite, 1 (5,9%) a mãe tinha história de múltiplos parceiros, 1 (5,9%) o pai tinha passado de hepatite e 14 (82,3%) somente história de contato com o caso índice e os outros, 5 (71,4%) com história de vários casos de hepatite na família e 2 (28,6%) com o único antecedente de ser contato do caso índice.

*Não reativos para os marcadores do VHB:* quanto ao resultado negativo (94/36,4%) para todos os marcadores, 34 (36,2%) eram filhos, sendo a maioria menor de 14 anos; 31 (33%) cônjuges, todos maiores de 20 anos; 16 (17%) eram irmãos, sendo a maioria menor de 14 anos; 8 (8,5%) outros, todos menores de 20 anos e 5 (5,3%) pais, todos maiores de 20 anos.

*Exposição ao risco de infecção:* a maior frequência foi dos familiares reativos que tiveram história de vários casos de hepatite na família (52/164) sendo este fator significativo com  $X^2 = 6,18$  e  $p<0,05$  em relação aos sem história de exposição.

## DISCUSSÃO

**Casos Índices.** Em relação à distribuição segundo o sexo, pode-se observar que, o sexo masculino foi mais predominante em todos os indivíduos infectados pelo VHB. Estas observações estão de acordo com o que é tradicionalmente descrito na literatura, em que na maioria da população a taxa de homens para mulheres portadoras é cerca de dois ou mais, e que são atribuídas a uma maior exposição do homem, aos riscos de infecção, seja pelo maior número de parceiros sexuais, homossexualismo, compartilhamento de lâmina de barbear, maiores riscos de acidente com necessidade de transfusão, hemofilia etc<sup>3,8</sup>.

Quanto à idade, encontrou-se uma predominância de infecção em indivíduos adultos, sobretudo na faixa etária de 20 a 49 anos, embora tenha-se encontrado, ainda que, em menores proporções, casos índices

menores de 15 anos. Esta situação sugere a existência de infecção precoce em nossa casuística, seja em decorrência dos altos níveis de endemicidade junto à população geral, seja pela provável existência de transmissão vertical do VHB, assim como também pela existência de prováveis mecanismos de transmissão intrafamiliar do VHB como aventado em outras áreas endêmicas desse agente viral<sup>6,8</sup>.

Quanto à expressão clínica evidenciou-se uma elevada proporção de indivíduos sem manifestações clínicas da infecção (portadores assintomáticos). Esta situação está de acordo com os achados de diversos estudos que demonstram ser esta forma clínica a mais frequente, quando considerada a sua ocorrência na população como um todo<sup>14,21,22</sup>.

A caracterização dos casos índices segundo os prováveis fatores de risco de infecção demonstraram a importância da exposição à área endêmica, que procediam de algum município tradicionalmente classificado, no Estado, como áreas hiperendêmicas<sup>11</sup>. Observou-se ainda uma elevada proporção de casos índices cujos prováveis fatores de risco estavam relacionados com a associação de história pregressa de infecção familiar e procedência de área endêmica.

Merece ser ainda destacada a importância da exposição percutânea, particularmente a transfusão sanguínea e cirurgia, que esteve associada ao VHB, estando estas observações de acordo com dados da literatura que demonstram ser este um dos mecanismos de transmissão deste agente viral<sup>1</sup>.

Na análise dos 258 contatos familiares de casos índices do grupo etiológico VHB merece ser ressaltado que em nenhum deles foram identificados marcadores sorológicos para os outros agentes virais de hepatite. Por outro lado, uma elevada proporção apresentou marcadores sorológicos de infecção pregressa (51,6%) e também indicadores de infecção ativa (12%) para o VHB, sugerindo a presença da circulação viral no ambiente familiar que, de acordo com nosso estudo, para cada 100 casos índices existe a probabilidade de que 169 familiares venham a adquirir a infecção. Estes achados são semelhantes aos descritos por diversos autores<sup>20,25</sup>, que discutem a importância da transmissão intrafamiliar deste agente viral.

Em relação à prevalência do VHB em familiares, a alta prevalência entre os irmãos (23,6%) demonstra a importância do contato interpessoal, confirmando com estudos reportados anteriormente<sup>6,23</sup>, que no ambiente familiar os irmãos são, provavelmente, os responsáveis pela disseminação e perpetuação do vírus na família, justificado pelos resultados encontrados.

Diversos trabalhos têm sido publicados a respeito da transmissão vertical (mãe/filho durante a gestação ou parto) do VHB, que parece ser mais freqüente em áreas hiperendêmicas<sup>8,13</sup>. Em nosso estudo não identificamos nenhum contato familiar com marcadores reativos para este agente viral entre os filhos menores de um ano, assim como não observamos relato de mães com quadro de hepatite aguda na gravidez, que fizesse supor a existência de transmissão vertical. Por outro lado, encontramos uma prevalência do VHB, de 8,5%, nos filhos ( $p < 0,05$ ), caracterizando assim o contato interpessoal como um dos prováveis mecanismos de transmissão. Em Taiwan estudos sugerem que o contato familiar continuado, das crianças com mães portadoras do VHB, nos anos seguintes ao nascimento, aumentam consideravelmente o risco de aquisição desse vírus<sup>5</sup>.

Nossos dados também demonstram a evidência da transmissão sexual onde encontramos uma prevalência de 11,6% entre os cônjuges comunicantes de casos índices, apesar de que esse mecanismo de transmissão ocorra mais freqüentemente em áreas de baixa endemicidade para o VHB.

Em relação à idade, apesar de observar-se que a faixa etária de maior participação foi a de maiores de 20 anos, encontrou-se uma freqüência importante entre os irmãos e filhos menores de 15 anos, estando estes dados de acordo com os reportados, de que nas áreas endêmicas do VHB a infecção ocorre freqüentemente durante a infância, seja através de mães portadoras ou contato interpessoal<sup>10,20</sup>.

Um outro indicador indireto da importância da transmissão intrafamiliar foi a observação de elevada proporção de infecção pelo VHB entre contatos de casos índices acometidos pela forma fulminante de hepatite. Estas observações sugerem que no ambiente familiar destes casos possa haver uma elevada circulação viral. E a possibilidade de que o VHB seja transmitido em ambiente fechado<sup>2,12</sup>, fez-nos supor ser este, também, um dos mecanismos de transmissão desse vírus no ambiente familiar.

A alta (51,8%) prevalência de infecção entre os irmãos demonstra a importância do contato interpessoal, confirmando com estudos referidos anteriormente que os familiares podem ser considerados como um reservatório para a transmissão da infecção e que possivelmente os irmãos são de grande importância para a circulação destes vírus, adquirindo a transmissão, um caráter predominantemente, horizontal e familiar<sup>6,7</sup>.

Em relação à transmissão vertical, nossos dados demonstram que esta forma de transmissão é possível que ocorra, mas, como um evento raro, já que encontramos uma prevalência de 1,9% ( $p > 0,05$ ), somente um filho, menor de um ano cuja mãe tinha relato de quadro de hepatite aguda na gravidez.

Além disso, deve ser também considerado como um indicador indireto de transmissão intrafamiliar, a história de vários casos de hepatite na família.

Diversos trabalhos sugerem que em áreas endêmicas do VHB uma das formas de transmissão desses vírus seria, mecanicamente, através de mosquitos<sup>15,25</sup>. Ressaltando-se que as áreas rurais do Estado do Amazonas apresentam uma grande densidade de mosquitos.

A análise final de nossos estudos revela ser o ambiente familiar um dos principais reservatórios do VHB contribuindo assim para a sua disseminação e propagação. Diversos mecanismos de transmissão já foram esclarecidos, mas na Amazônia Ocidental, principalmente no Estado do Amazonas (área de nosso estudo) existem fatores de transmissão ainda não determinados. De acordo com a nossa casuística, nos familiares, os irmãos são considerados como os principais reservatórios desse vírus no ambiente familiar, sendo caracterizada, então a transmissão horizontal e interpessoal, mas, no entanto, não evidenciou-se qual o verdadeiro mecanismo de transmissão entre eles.

Todas estas observações apontam para a necessidade de novas investigações visando o esclarecimento dos mecanismos pelos quais dá a transmissão intrafamiliar desse agente viral.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, nas pessoas do Dr. Wilson Duarte Alecrim (Diretor-Presidente) e Dr. Marcus Vinitius Farias Guerra (Diretor de Ensino, Pesquisa e Controle de Endemias), pela viabilização deste estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aach RD. Viral Hepatitis. *In*: Feigin RD, Cherry JD (eds) Text Book of Pediatric Infectious Disease 1: 513- 532, 1981.
2. Almeida JD, Kulatilake AE, Machay DH, Shackman R, Chisholm GD, MacGregor AB, O'Donoghue EP, Waterson AP. Possible airborne spread of serum-hepatitis virus within a haemodialysis unit. *Lancet* 2:849-850, 1971.
3. Alter MJ. Heterosexual transmission of hepatitis B and implication for vaccine – Prevention Strategies. *In*: Bennet DL (ed) The Control of hepatitis B: The role of prevention in adolescence, London, p. 21-25, 1991.
4. Barros H, Pessegueiro HM. Hepatitis B virus infection in family members of Portuguese HBsAg – Positive blood donors. *In*: Schiraldi O, Pastore G, Dentico P (eds) Progress and Prospects in Viral Hepatitis, Italy, p. 115-118, 1991.
5. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, Chen KP. Incidence of hepatitis B virus infectious in preschool children in Taiwan. *Journal Infectious Disease* 146:198-204, 1982.
6. Brasil LM, Braga WSM, Botelho R, Castilho MC, Fonseca JCF. The Prevalence of hepatitis B virus (HBV) markers within household in the state of Amazonas, Brazil. *Hepatology* 19:45, 1994.
7. Brasil LM, Braga WSM, Castejón MJ, Fonseca JCF. Prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in children, Codajas, Amazon Basin, Brazil: a pre-study vaccination. *Acta Hepatologica* 1:26, 1991.
8. Fonseca JCF. Hepatite B no Estado do Amazonas. *Moderna Hepatologia, Brasil*, 1:33-35, 1989.
9. Fonseca JCF. Diagnóstico Sorológico das Hepatites Virais. *Gastroenterologia* 1:10-16, 1994.
10. Fonseca JCF. Hepatite D. *In*: Veronesi R, Focaccia A (eds) Tratado de Infectologia - Hepatites Virais, São Paulo, p.67-79, 1998.
11. Fonseca JCF, Brasil LM. Hepatite Delta. *In*: Da Silva LC (ed) Hepatites Agudas e Crônicas, 2ª. Edição, S. Paulo, p.163-174, 1995.
12. Hadler SC. Hepatitis B virus infection and health care works. *Vaccine* 8 (suppl I):S24-S28, 1990.
13. Hadler SC. Hepatitis B virus infection in the world. *In*: Schiraldi O, Pastore G, Dentico P (eds) Progress and Prospects in Viral Hepatitis, Italy, p.11-17, 1991.
14. Hadziyannis SJ, Schiff E. The management of chronic hepatitis B. *Synopses in viral hepatitis*, p. 1-20, 1992.
15. Hyams KC. Mosquito transmission of hepatitis B. *Tropical and Geographical Medicine*, 41:185-189, 1989.
16. London WT, Blumberg BS. Comments on the role of epidemiology in the investigation of hepatitis B virus. *Epidemiology Revist* 7:59, 1985.
17. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and head for control. *Vaccine* 8 (suppl 1):S18-S20, 1990.
18. Mele A, Stroffolini T, Pasquini P. Integrated epidemiological system for acute viral hepatitis: report 1985-1994. Instituto Superiore Di Sanità, Italy, p.4-5, 1996.
19. Program for Appropriate Technology in Health – PATH. Towards the elimination of Hepatitis B: a guide to the implementation of National Immunization Programs in the developing world. *Global Perspectives on Hepatitis* 5:3, 1994.
20. Roingeard P, Diouf A, Mboup S, Diadiou F, Essex M. Perinatal transmission of hepatitis B virus in Senegal. *In*: Abstract volume of 8<sup>th</sup> International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Tokyo, p. 143, 1993.
21. Sherlock S. Hepatite Viral. *In*: Doença do Fígado e do Sistema Biliar, 8ª edição, p. 215-223, 1991.
22. Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis Virais: Formas Crônicas e Evolutivas. *In*: Veronesi R, Focaccia R (eds) Tratado de Infectologia, São Paulo, p. 294-296, 1997.
23. Stringhi C, D'Amico E. HBV spread in the families of children with acute hepatitis type B. *In*: Schiraldi O, Pastore G, Dentico P (eds) Progress and Prospects in Viral Hepatitis, Italy, p.107, 1991.
24. World Health Organization. Global Health Situation And Projection And Estimates. Genebra, 1992.
25. Zuckerman AJ. A enfermedad y su prevencion. *Hepatitis Viral: profundizacion en la enfermedad, su prevencion, evolucion y tratamiento*, p.3-24, 1990.
26. Zheng YM, Liu D, Feng DY, Tang H, Li YZ, You XK. An animal study on transmission of hepatitis B virus through mosquitoes. *Chinese Medical Journal* 108:895-897, 1995.