

## PREVALÊNCIA DOS MARCADORES SOROLÓGICOS DOS VÍRUS DA HEPATITE B E D EM CRIANÇAS DAS TRIBOS CAIABI E TXUCARRAMÃE DO PARQUE INDÍGENA DO XINGU, BRASIL CENTRAL

Ramiro Anthero Azevedo, Antonio Eduardo Silva, Maria Lúcia Gomes  
Ferraz, Luiz Francisco Marcopito e Roberto Geraldo Baruzzi

O Parque Indígena do Xingu (PIX) está localizado no estado do Mato Grosso, na região de transição de cerrado ao sul e da floresta Amazônica ao norte. Dados de literatura mostram que a população adulta apresenta elevada prevalência de marcadores do vírus da hepatite B (HBV). O presente estudo visa determinar a prevalência dos marcadores do HBV e do HDV na população indígena do PIX de zero a 14 anos, e investigar a forma de transmissão do HBV na região. Entre as 17 tribos existentes no PIX escolheu-se os Caiabi e os Txucarramãe que diferem em seus hábitos de vida e habitam a região Norte do parque com características de clima, vegetação e fauna semelhantes às da região Amazônica. Avaliaram-se 222 crianças (116 Txucarramãe e 106 Caiabi) e 33 mulheres em idade fértil. A pesquisa de marcadores sorológicos para HBV e HDV foi feita por técnica imunoenzimática. A prevalência global dos marcadores sorológicos nas crianças foi: HBsAg 4,5%; anti-HBs 39,6%; anti-HBc 44,1%; presença de algum marcador do HBV 47,3% e anti-HDV 0,0%, enquanto que nas mulheres em idade fértil foi: HBsAg 12%, todas anti-HBe positivas. A infecção pelo HBV ocorreu mais precocemente entre os Txucarramãe, quando se considerou algum marcador do HBV ( $p < 0,001$ ). No PIX, área de alta endemicidade para infecção pelo HBV, a transmissão do vírus ocorre provavelmente de maneira horizontal e não vertical como seria de se esperar. Características culturais, condições de habitação e presença de insetos hematófagos são importantes determinantes na sua transmissão. Apesar de não ter sido detectado nenhum caso com hepatite Delta, o PIX é uma área propícia para a sua disseminação.

*Palavras-chaves:* Hepatite B. Hepatite D. Epidemiologia. Populações indígenas.

A hepatite viral é uma das principais causas de doença aguda e crônica do fígado, bem como de mortalidade em todo o mundo<sup>15</sup>.

Vários autores têm se dedicado a avaliar a prevalência dessas hepatites no Brasil, tanto nos grandes centros como nas regiões rurais e na região Amazônica. Esta última é considerada de alta endemicidade para as infecções pelos vírus das hepatites B (HBV) e Delta (HDV)<sup>2,3,10,15</sup>. Nestes estudos, os grupos de risco e as populações mais afetadas entre os diferentes

grupos étnicos foram identificados, incluindo populações indígenas<sup>15, 27, 28</sup>.

O presente estudo visa determinar a prevalência dos marcadores sorológicos do HBV e do HDV na população de 0-14 anos e em mulheres em idade fértil do Parque Indígena do Xingu (PIX), Brasil Central. Escolheu-se a faixa etária 0-14 anos, pois estudo prévio ali realizado mostrou alta prevalência da infecção para o HBV na população adulta<sup>15</sup>. O estudo das infecções pelo HBV e HDV, no grupo etário proposto, permitirá avaliar melhor a sua magnitude e determinar a idade em que se inicia o contato com esses vírus, bem como a via de transmissão mais importante na região. Tal reconhecimento é de fundamental importância para a instituição de medidas de profilaxia.

### MATERIAL E MÉTODOS

O Parque Indígena do Xingu. O PIX está localizado no Estado de Mato Grosso, entre 9º

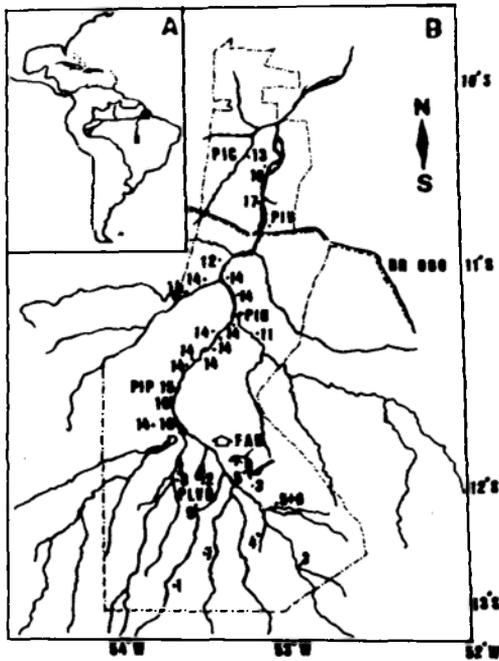
---

Disciplina de Gastroenterologia, Hepatologia e Endoscopia, Departamentos de Pediatria, de Medicina e de Medicina Preventiva da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dr. Ramiro Anthero Azevedo. R. Botucatu 740, 1º andar, Vila Clementino 04023-900 São Paulo, SP, Brasil. Fax: (011) 572-5945.

Recebido para publicação em 21/07/95.

e 13° de latitude Sul e entre 52° e 54° de longitude Oeste de Greenwich (Figura 1). Apresenta área de 30.000km<sup>2</sup>, estendendo-se ao longo do rio Xingu desde a região de seus formadores ao sul, até a cachoeira de von Martius nos limites com o Pará. A temperatura média anual é de 25°C com a estação chuvosa se estendendo de novembro a abril.



1. Aueti; 2. Camaiurá; 3. Calapalo-Tanguro; 4. Coicuro; 5+6. Matipu-Nafugá; 7. Meinaco; 8. Uaurá; 9. Iaulapiti; 10. Trumai; 11. Suiá; 12. Juruna; 13. Txucarramãe; 14. Caiabi; 15. Txicão; 16. Suiá Novos; 17. Kren-Akrore.

PILVB = posto indígena Leonardo Villas Boas; PIP = posto indígena Pavuru; PID = posto indígena Diauarum; PIV = posto indígena vigilância; PIC = posto indígena Capoto.

Figura 1 - Mapa da região ocupada pelo Parque Indígena do Xingu no Brasil Central e local de habitação das diferentes tribos avaliadas neste estudo.

**População.** Entre as 17 tribos que habitam a região, foram escolhidas duas, os Caiabi e os Txucarramãe, que apresentam diferentes hábitos de vida e ocupam a região Norte do PIX, com condições de clima, vegetação e fauna mais próximas das encontradas na região Amazônica.

À época do estudo, os Txucarramãe habitavam a aldeia Metuktire, no extremo norte do PIX, e somavam aproximadamente 500 índios. Os Caiabi dividiam-se em várias aldeias ao longo do rio Xingu, no total aproximado de 550 índios (Figura 1).

Por meio do fichário médico individualizado da Escola Paulista de Medicina (EPM), foram listadas 478 crianças de 0-14 anos nas duas tribos mencionadas, elegíveis para o estudo, sendo 232 Txucarramãe e 246 Caiabi. Estas crianças foram estratificadas por sexo e idade e, a partir de então, tomadas amostras dessas duas populações seguindo-se a ordem de chamada dos prontuários totalizando 222 crianças (116 Txucarramãe e 106 Caiabi) e aleatoriamente 33 mulheres (20 Txucarramãe e 13 Caiabi) de 15-44 anos de idade.

**Desenho do estudo.** Dos indivíduos que fizeram parte do estudo, foi colhida amostra de sangue por punção venosa. Com o intuito de se avaliar a possibilidade de transmissão vertical do HBV, colheram-se aleatoriamente amostras de sangue de 33 mulheres com idade fértil.

Em todas as amostras de sangue colhidas, foram feitas pesquisas de HBsAg, anti-HBs e anti-HBc. Quando o HBsAg mostrou-se positivo, avaliou-se também o sistema HBeAg/anti-HBe. Naquelas que mostraram o anti-HBc como marcador isolado, e naquelas com HBsAg positivo e anti-HBc positivo, pesquisou-se a fração IgM do anti-HBc. A pesquisa do anti-HDV foi realizada quando havia a presença de algum marcador do HBV.

**Métodos laboratoriais.** Em todos os testes foi utilizada a técnica imunoenzimática e kits do laboratório Abbott (auszyme®, ausab®, corzyme®, corzyme M®, antidelta®, HBe/antiHBe rDNA®).

**Método estatístico.** Para a análise estatística dos resultados aplicaram-se o teste da partição do qui-quadrado, o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Em todos os testes fixou-se alfa em 5%. Foram também calculadas *odds ratios* (OR) com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

## RESULTADOS

As prevalências dos diferentes marcadores do HBV encontradas na faixa etária de 0-14 anos são apresentadas na Tabela 1 de acordo com a tribo a que pertencem. Entre as oito Txucarramãe (5H:3M) que apresentaram

HBsAg positivo, quatro eram HBeAg positivo e quatro eram anti-HBe positivo. Nos Caiabi, nenhuma das duas crianças (1H:1M) com HBsAg positivo apresentou qualquer marcador do sistema e.

Quando se comparam as duas populações, observa-se que os Txucarramãe apresentam prevalência superior àquela encontrada nos Caiabi para todos os marcadores, sendo que as diferenças observadas para algum marcador, para anti-HBs e anti-HBc são estatisticamente significativas. Nota-se também que a prevalência para algum marcador entre os Txucarramãe é 3,3 vezes a dos Caiabi (Tabela 1) e se eleva

com a idade, sendo sempre superior nos Txucarramãe (Figura 2). Este mesmo comportamento é observado em relação ao anti-HBc (Figura 3).

Em relação ao anti-HBs, nota-se que entre os Txucarramãe, a prevalência diminui do grupo de 5-9 anos para o de 10-14 anos e que tende a se igualar à dos Caiabi neste último grupo etário, não havendo diferença estatisticamente significativa (Figura 4).

A prevalência de portadores do HBsAg na população global foi de 4,5% e pode ser detectada nos grupos de 1-4 anos e no de 10-14 anos. Apesar de ser sempre superior nos

Tabela 1 - Prevalência de marcadores sorológicos das hepatites B e delta, na faixa etária de 0-14 anos, em índios Txucarramãe (Txuca) e Caiabi do Parque indígena do Xingu, Brasil Central.

Marcador	Txuca (116)		Caiabi (106)		Total (222)		p	OR (IC 95%)
	nº	%	nº	%	nº	%		
algum	81	69,3	24	22,6	105	47,3	< 10 <sup>-7</sup>	7,91 (4,15-15,18)
HBsAg	8	6,9	2	1,9	10	4,5	.0,07	3,85 (0,73-16,81)
anti-HBs	68	58,6	20	18,9	88	39,6	< 10 <sup>-7</sup>	6,09 (3,17-11,76)
anti-HBc	77	66,4	21	19,8	98	44,1	< 10 <sup>-7</sup>	7,99 (4,14-15,51)
anti-HD	0	-	0	-	0	-		

OD = Odds ratio; IC = intervalo de confiança.

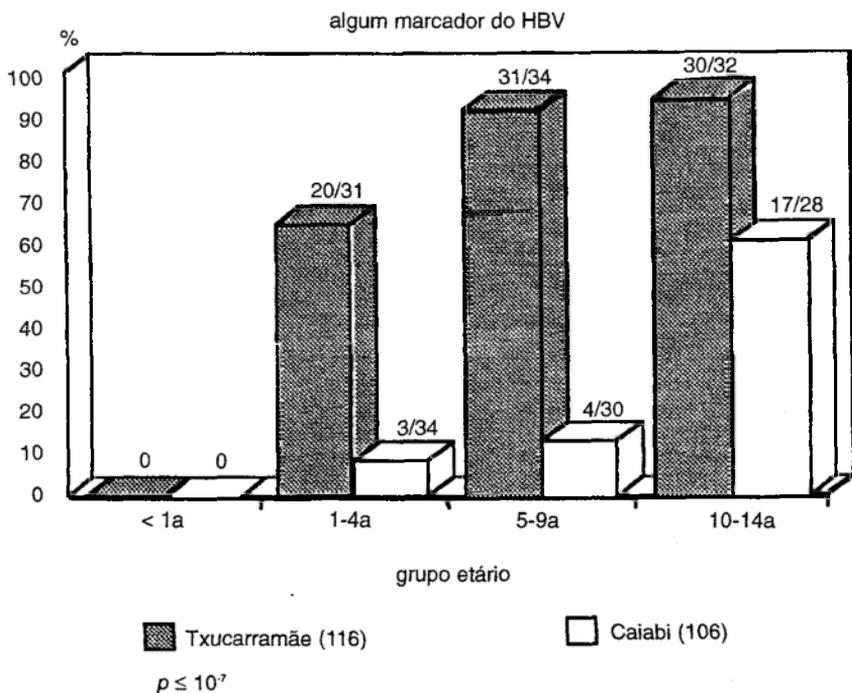


Figura 2 - Distribuição das prevalências de algum marcador do HBV (HBsAg, anti-HBc ou anti-HBs) nas tribos Txucarramãe e Caiabi, por faixa etária.

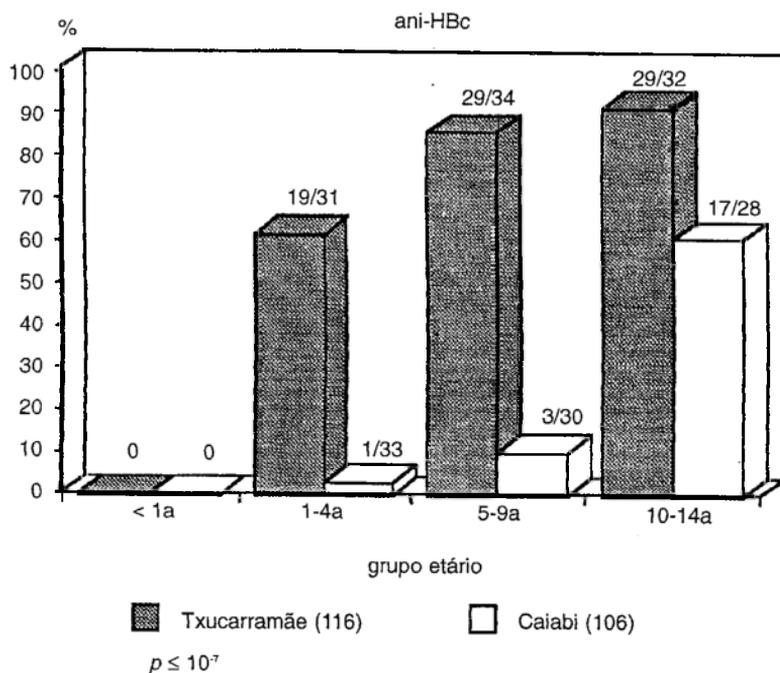


Figura 3 - Distribuição das prevalências do anti-HBc nas tribos Txucarramãe e Caiabi e por faixa etária.

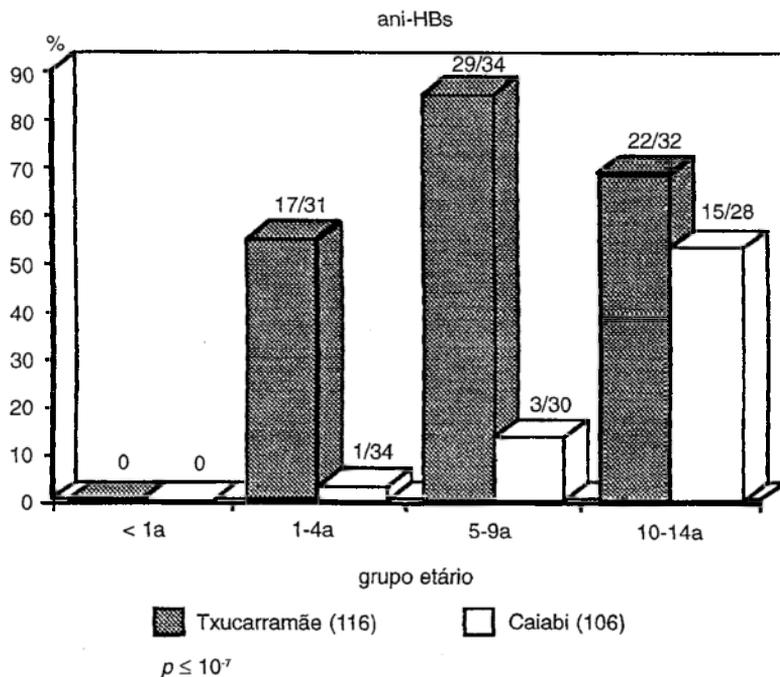


Figura 4 - Distribuição das prevalências do anti-HBs nas tribos Txucarramãe e Caiabi por faixa etária.

Txucarramãe, essa diferença não alcançou significância estatística entre as duas tribos (Figura 5).

Das 33 mulheres em idade reprodutiva examinadas, quatro (12,1%) eram portadoras do HBsAg, porém todas positivas para o anti-HBe.

A infecção pelo HBV ocorreu mais precocemente entre os Txucarramãe, quando se considerou algum marcador do HBV ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos para os marcadores do HBV em ambas as tribos. Não se encontrou a presença do anti-HDV em nenhuma das amostras analisadas.

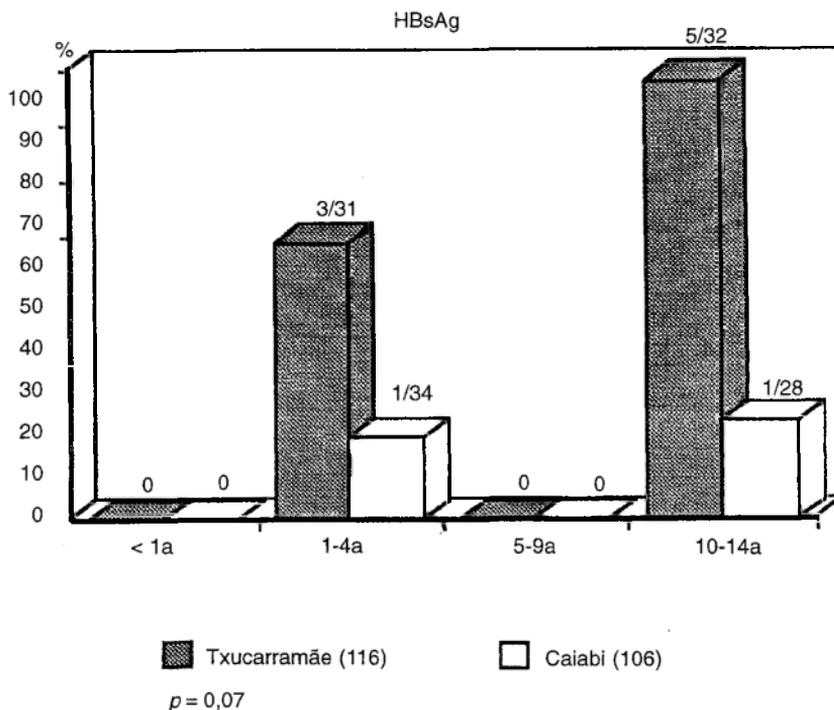


Figura 5 - Distribuição das prevalências do HBsAg nas tribos Txucarramãe e Caiabi por faixa etária.

## DISCUSSÃO

Nas regiões consideradas de alta endemicidade para infecção pelo HBV, quando populações infantis são analisadas, observa-se que o contato com o vírus se dá precocemente, geralmente nos primeiros anos de vida<sup>12,18,21</sup>. Os resultados obtidos neste estudo mostram este mesmo comportamento no PIX.

Por se tratar de um estudo de prevalência, baseado apenas no perfil sorológico, pode-se dizer que o indivíduo portador de HBsAg apresenta infecção ou aguda ou é portador crônico do vírus, mas, para esses últimos, não se pode dizer há quanto tempo isto vem

ocorrendo. A presença do HBsAg, como único marcador positivo, foi encontrado em duas crianças Txucarramãe e em uma Caiabi. A presença do HBsAg positivo e anti-HBc IgM positivo ocorreu em uma criança Txucarramãe. Esses perfis podem corresponder à infecção aguda e ocorreram nos grupos de 1-4 anos e de 10-14 anos.

É de especial importância o estado de portador crônico na perpetuação da infecção<sup>26</sup> e parece ser principalmente na infância que os adultos portadores crônicos do HBV se infectam<sup>29,30</sup>. Na região Amazônica, a maioria das pessoas infecta-se na infância, sendo que

de 5 a 20% desses indivíduos se tornam portadores crônicos do HBV<sup>2</sup>.

É bem conhecida a relação inversa entre gravidade clínica da hepatite e risco de infecção crônica, notadamente em crianças<sup>20,29</sup>. Os casos que evoluem anictéricos são mais propensos a se tornar portadores crônicos que os ictericos<sup>25</sup>. Em geral, apresentam quadros leves e, em muitos casos, inaparentes. No PIX, não se evidenciaram quadros clínicos progressivos sugestivos de hepatite aguda, apesar da elevada prevalência da infecção pelo HAV e HBV na região<sup>1</sup>.

A presença do HBsAg positivo e anti-HBc positivo, com fração IgM negativa, ocorreu em cinco Txucarramãe e um Caiabi, sendo estes considerados portadores crônicos do HBV (prevalência de 2,25%).

Os resultados deste trabalho indicam que o contato com o vírus ocorre precocemente no PIX. Dos 189 indivíduos de um a 14 anos analisados, 89 (47,1%) eram imunes e 84 (44,4%) suscetíveis sendo que os 16 restantes apresentaram perfis considerados anômalos.

A via de transmissão responsável pela disseminação do HBV, no PIX, não parece estar entre as tradicionalmente reconhecidas. São usadas seringas e agulhas descartáveis para medicação ou vacinação, não é praticado o uso de drogas ilícitas por via parenteral e a atividade sexual inicia-se após a idade em que ocorre a infecção pelo HBV.

O papel da transmissão vertical do HBV, no PIX, não parece ter relevância epidemiológica. Nas 33 crianças menores de um ano, pode-se notar a presença de algum marcador apenas entre os menores de seis meses de idade. Nas 18 crianças menores de seis meses estudadas, não se observou a presença do HBsAg. Em três (16,6%) detectou-se o anti-HBs e em 11 (61,1%) o anti-HBc, porém com fração IgM negativa. Entre as 15 crianças com idade entre seis meses e um ano, não se observou a presença de qualquer um dos marcadores sorológicos estudados.

Nas 33 mulheres adultas estudadas, quatro (12,1%) eram portadoras do HBsAg com anti-HBe positivo, portanto, com menor potencial infectante para a respectiva prole<sup>31</sup>. Uma dessas mulheres era mãe de uma criança de quatro meses de idade que apresentava como único marcador o anti-HBc, com fração IgM negativa. Assim sendo, parece que a transmissão vertical

tem pequena probabilidade de ocorrer e que os marcadores sorológicos encontrados nas crianças menores de seis meses devam ser considerados como de passagem transplacentária e não de infecção adquirida.

Os dados aqui apresentados sugerem que a infecção pelo HBV no PIX é adquirida em idade precoce e de maneira horizontal, parecendo não ocorrer no período neonatal, como em outras regiões de alta endemicidade<sup>8,31</sup>. Na região Amazônica, este fenômeno também já foi observado<sup>3</sup>.

Insetos hematófagos são considerados importantes na transmissão do HBV e vários estudos comprovaram a presença do HBV em diferentes espécies de mosquitos<sup>11,24</sup>. Outros estudos mostraram que é possível se detectar o HBsAg após quatro dias da alimentação com sangue contaminado<sup>4,6</sup>, e eventualmente após várias semanas<sup>17</sup>. Não se conseguiu demonstrar, no entanto, a presença de replicação viral nos mosquitos ou em outros artrópodes hematófagos<sup>6,7</sup>. Assim sendo, estes insetos poderiam eventualmente atuar como vetores mecânicos do HBV<sup>11</sup>, nos quais o vírus permaneceria viável na estrutura do aparelho de sucção do artrópode e poderia ser transmitido, de uma pessoa infectada para outra suscetível, no momento em que o mosquito voltasse a se alimentar ou quando fosse completar uma sucção interrompida<sup>5</sup>.

Há relatos mostrando fortes evidências de que a densidade de mosquitos<sup>22,23</sup> e a densidade populacional<sup>9</sup> exercem papel fundamental nesse tipo de transmissão.

Os mosquitos podem também estar indiretamente envolvidos na transmissão do HBV, pois suas picadas tendem a favorecer infecções secundárias, facilitadas por escarificações, estabelecendo-se assim tanto uma porta de entrada como uma via de saída para o vírus<sup>18</sup>.

O PIX, como outras regiões tropicais, apresenta uma série de situações que favorecem o ataque dos artrópodes hematófagos nos períodos de sua maior atividade, tanto fora como dentro da moradia o que permite alimentarem-se de um grande contingente de pessoas portadoras do vírus. Além disso, algumas espécies são facilmente perturbáveis e interrompem a sucção em um indivíduo para a completarem em outro, o que torna a transmissão mecânica do HBV bastante provável.

Os Txucarramãe habitavam uma única aldeia, acarretando uma concentração populacional maior do que a dos Caiabi; além disso, a região por eles habitada apresentava maior densidade de insetos devido a condições locais mais favoráveis a sua proliferação. Esses fatos, talvez, pudessem explicar a maior precocidade do contato com o HBV e sua maior prevalência entre os Txucarramãe em relação aos Caiabi.

Outros trabalhos sugerem que lesões cutâneas como impetigo, escabiose, escairificações, perfuração das orelhas e tatuagens podem atuar como porta de entrada do HBV<sup>18</sup>. As informações obtidas a respeito desses fatores na população estudada não permitem avaliar a sua importância, mas são situações e práticas mais frequentes entre os Txucarramãe e talvez concorram para a maior disseminação do HBV entre eles.

No presente estudo, alguns perfis sorológicos do HBV foram considerados anômalos. O anti-HBc como único marcador foi observado em oito crianças (3,6%), sendo seis Txucarramãe e duas Caiabi. O significado desse perfil é polêmico<sup>19</sup> e este achado pode ser importante em regiões hiperendêmicas, onde a prevalência do anti-HBc como único marcador da infecção pelo HBV pode chegar a 15%<sup>16</sup>. O perfil anti-HBs como marcador isolado e a concomitância HBsAg com antiHBs também foram observados, confirmando as hipóteses de que nestas áreas, estes resultados são relativamente comuns.

Em relação à hepatite delta, não se encontrou em nenhuma das amostras analisadas a presença do anti-HDV. Associando-se ao fato de que não há relatos de quadros clínicos sugestivos de co-infecção ou superinfecção, é de supor que o HDV não seja endêmico no PIX. Estes dados contrastam com os da região Amazônica, onde o contato com o HDV se faz na infância, geralmente a partir cinco anos de idade<sup>2</sup>. Apesar dos achados deste trabalho, o PIX parece ser uma região propícia à disseminação do HDV e a adoção de medidas profiláticas contra o HBV serão também úteis para sua prevenção.

## SUMMARY

*The medical literature has shown that the inhabitants of the Amazon region are highly affected by hepatitis B and delta viruses infection, but this has never been studied in Indian children by*

*age group. A study of the prevalence of serological markers of hepatitis B and delta viruses in Indian children aged 0 to 14 years living in the PIX was carried out. This Park is located in Central Brazil, a region which is in the transition between the savannah to the south and the Amazon jungle to the north. To determine the prevalence of HBV and HDV markers in Indian children and to characterize the route of HBV transmission in this region. Out of the 17 tribes living in the PIX, two — the Caiabi and the Txucarramãe — were chosen because both live in the North part of the Park, but have quite different ways of life. The overall prevalence of HBV serum markers was: HBsAg, 4.5%; anti-HBs, 39.6%; anti-HBc, 44.1%; any marker of HBV, 47.3%; and anti-HDV, 0.0%. However, a striking difference in the prevalence of hepatitis B markers was observed between the two tribes: younger Caiabi children were much less affected than the Txucarramãe ones. The prevalence of HBsAg in fertile women was 12%, being anti-HBe positive. Our data suggest that HBV infection is highly prevalent among Indian children living in this Indigenous Park and vertical infection is not an important route of transmission in either tribes.*

*Key-words: Hepatitis B. Hepatitis D. Epidemiology. Indigenous populations.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azevedo RA, Silva AEB, Marcopito LF, Ferraz MLG, Baruzzi RG. Markers of HAV and HBV among Brazilian Indians. In: Abstracts of The International Symposium on viral hepatitis and liver disease. Houston, Texas, abstract 23, p.44, 1990.
2. Bensabath G, Hadler SC, Soares MCP, Fields H, Dias LB, Popper H, Maynard JE. Hepatitis Delta virus infection and Labrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in Amazon Basin. *Journal of the American Medical Association* 258:479-483, 1987.
3. Bensabath G, Hadler SC, Soares MCP, Fields H, Maynard JE. Características serológicas y epidemiológicas de la hepatitis víricas aguda en la cuenca Amazonica del Brasil. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 103:351-362, 1987.
4. Berquist KR, Maynard JE, Fancy DB, Sheller MJ, Schable CA. Experimental studies on the transmission of hepatitis B by mosquitoes. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 25:730-732, 1976.
5. Boreham PFJ, Garret-Jones C. Prevalence of mixed blood meals and double feeding in a malaria

- vector (*Anopheles sacharovi* Faure). *Bulletin of the World Health Organization* 48:605-614, 1973.
6. Brotman B, Prince AM, Godfrey HR. Role of arthropods in transmission of hepatitis B virus in the tropics. *Lancet* 1:1305-1308, 1973.
  7. Byrom NA, Davidson G, Draper CC, Zuckerman AJ. Role of mosquitoes in transmission of hepatitis B antigen. *Journal of Infectious Diseases* 128:259-260, 1973.
  8. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B e antigen and its antibody in chronic type B hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2:255-270, 1987.
  9. Dick SJ, Tamburro CH, Leevy CM. Hepatitis B antigen in urban-caught mosquitoes. *Journal of the American Medical Association* 229:1627-1629, 1974.
  10. Fonseca JCF, Simonetti SRR, Schatzmayr HG, Castéjon MJ, Ccsário ALO, Simonetti JP Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazon State, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82:469-471, 1988.
  11. Forattini OP, Ottati SM, Candeias JAN, Vieira JG, Racks ML. Evidenciação do antígeno da hepatite B (HBsAg) em triatomíneas. *Revista de Saúde Pública* 14: 194-198, 1980.
  12. Fox E, Abbatte EA, Said S, Constantine NT, Wassel HH, Wood JN. Viral hepatitis markers in Djibouti: an epidemiological survey. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82:750-752, 1988.
  13. Franco VS, Guimarães RX, Franco LJ, Baruzzi RG, Novo NF. Marcadores sorológicos da hepatite viral B e alfa1-anti-tripsina em índios da tribo Mekranhotire. *Revista Paulista de Medicina* 103:223-227, 1985.
  14. Granato C, Amato Neto V, Moreira AA. Importância de triatomídeos na transmissão do vírus da hepatite tipo B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 19:121, 1986.
  15. Hadler HS, Fay OH, Pinheiro F, Maynard EJ. Las Hepatitis en las Americas: informe del grupo colaborador de la OPS. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 103:185-208, 1987.
  16. Hu M, Schenzle D, Deinhardt F, Scheid R. Epidemiology of hepatitis A and B in the Shanghai area: prevalence of serum markers. *American Journal of Epidemiology* 120:404-413, 1984.
  17. Jupp PG, McElligott SE. Transmission experiments with hepatitis B surface antigen and the common bedbug (*Cimex lectularius* D). *South African Medical Journal* 56:54-57, 1979.
  18. Karim SSA, Coovadia HM, Windsor IM, Thejpal R, van den Ende J, Fouche A. The prevalence and transmission of hepatitis B virus infection in urban, rural and institutionalized black children of Natal/Kwazulu, South Africa. *International Journal of Epidemiology* 17:168-173, 1988.
  19. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Kalleman-Dougals A, Schoenberg S, Ritter D. Response of persons positive only for antibody to hepatitis B core antigen (antiHBc) to hepatitis B vaccine. *Gastroenterology* 103:590-594, 1992.
  20. McMahon BJ, Wallace M, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis virus infection: relation of age and clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *Journal of Infectious Diseases* 151:599-603, 1988.
  21. Norkans G. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infections with particular regard to current routes and development cirrhosis and malignancy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 69:43-47, 1990.
  22. Papaevangelou G, Kourca-Kremastinou T. Role of mosquitoes in transmission of hepatitis B virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 130: 78-80, 1974.
  23. Papaevangelou G, Trichopoulos D, Grammatipoulos D, Vissoulis C. Epidemiologic study of the modes of spread of viral hepatitis in Greece. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 70:213-216, 1976.
  24. Prince AM, Metselaar D, Kafuko GW, Mukwaya LG, Leng CM, Overby LR. Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet* 2: 247-250, 1972.
  25. Sherlock S. The natural history of hepatitis B. *Postgraduate Medical Journal* 63 (suppl 2):7-11, 1987.
  26. Skinhoj P. Epidemiological aspects of viral hepatitis A and B infections. *Danish Medical Bulletin* 28:177-192, 1981.
  27. Soares MCP, Bensabath G. Tribos indígenas da Amazônia Oriental como população de risco para hepatite D (Delta). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 33:241-242, 1991.

28. Soares MCP, Menezes RC, Martins SJ, Bensabath G. Epidemiologia dos vírus da hepatite B, C e D na tribo indígena Parakanã, Amazônia Oriental Brasileira. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 117:124-134, 1994.
29. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *New England Journal of Medicine* 292:771-774, 1975.
30. Szumuness W, Harley EJ, Prince AM. Intrafamilial spread of asymptomatic hepatitis B. *The American Journal of Medical Sciences* 270:293-304, 1975.
31. Zuckerman AJ. Perinatal transmission of hepatitis B. *Archives of Diseases in Childhood* 59:1007-1009, 1984.