

Hepatite B congênita: uma revisão

Congenital hepatitis B: a review

Izabela Rodrigues Figueiredo ¹, Ana Raquel Souza Azevedo ¹, Larissa Araújo Dutra Carvalho ¹, Ana Raquel Nascimento Lawall ¹, Monique Almeida Vaz ¹, Felipe Rocha Silva ¹, Bruna Evellyn Lima Alves ¹, Fernanda Salustiano Costa Rocha ², Carlos Henrique Roriz Rocha ²

Resumo

A hepatite B congênita é uma afecção causada por um vírus com tropismo pelo fígado a qual é adquirida pelo feto em meio intrauterino, através da passagem transplacentária. O vírus da hepatite B (VHB) é o principal agente causal de hepatopatia crônica no mundo. Estima-se que existam 400 milhões de portadores do VHB e que 15 a 40% desses falecem anualmente de doenças hepáticas relacionadas à ação do vírus. A principal via de transmissão se dá pela exposição perinatal ao sangue materno, sendo que recém-nascidos de mães portadoras da doença com o vírus circulante possuem risco de 70-90% de se infectarem no período perinatal. Já a hepatite B congênita, corresponde a 5-10% dos casos, sendo que o risco de infecção fetal aumenta com a evolução da gestação. É de extrema importância a triagem sorológica para identificação de gestantes infectadas. A prevenção da transmissão mãe-filho é feita por meio da imunoprofilaxia, com vacina contra o VHB e imunoglobulina hiperimune para hepatite B (IGHB), quando necessário. Sem a imunoprofilaxia, mais de 90% dos infantes infectados por suas mães HBeAg/HBsAg se tornarão pacientes crônicos. O Ministério da Saúde recomenda que todos os recém-nascidos devem ser vacinados nas primeiras vinte e quatro horas de vida, uma vez que a vacinação contra a hepatite B nesse intervalo é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do vírus. Para recém-nascidos de mães HBsAg positivo, deve-se administrar além da vacina, imunoglobulina humana específica (HBIG 0,5ml), preferencialmente nas primeiras doze horas e no máximo até sete dias após o nascimento. É de extrema importância que a identificação da doença e o manejo da mãe e do feto infectados sejam realizados de forma adequada a fim de se diminuir esta forma de infecção pelo VHB, que ainda representa grande impacto no território brasileiro.

Palavras chave: hepatite B, congênita, transmissão, prevenção

1. Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médicos pediatras, docentes do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: izabelarofigueiredo@gmail.com

Recebido em 28/07/2016

Aceito, após revisão, em 04/09/2016

Abstract

Congenital hepatitis B is a disease caused by a virus with tropism for the liver which was acquired by the fetus in utero environment by placental passage. The hepatitis B virus (HBV) is the major causative agent of chronic liver disease in the world. It is estimated that there are 400 million carriers of HBV and 15 to 40% of those die each year of liver disease related to the action of virus. The main route of transmission is by perinatal exposure to maternal blood, and infants born to mothers with circulating virus disease are at risk of 70-90% of infected perinatally. Congenital hepatitis B corresponds to 5-10% of the cases and the risk of fetal infection increases with the progress of pregnancy. It is extremely important to do a serological screening for identification of infected pregnant women. Prevention of mother-child transmission is made through immunoprophylaxis with vaccine against HBV and hyperimmune immunoglobulin for hepatitis B (HBIG) when needed. Without immunoprophylaxis, more than 90% of the infants infected through their HBeAg / HBsAg mothers will become chronic patients. The Ministry of Health of Brazil recommends that all infants should be vaccinated in the first twenty-four hours of life, since vaccination against hepatitis B in this range is highly effective in preventing transmission of the virus. For infants of HBsAg positive mothers, should be administered specific human immunoglobulin (HBIG 0.5ml), preferably the first twelve hours and up to seven days after birth in addition to the vaccine. It is extremely important that the identification of the disease and the management of the infected mother and fetus are carried out properly in order to reduce this form of HBV infection, which still represents great impact in Brazil.

Keywords: hepatitis B, congenital, transmission, prevention

Introdução

O vírus da hepatite B (VHB) é o principal agente causador de hepatopatia crônica no mundo e é de elevada transmissibilidade^{1,2}. Estima-se que existam 350 milhões de portadores do VHB. A presença do vírus representa um alto risco para o desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, principais complicações da infecção crônica³.

A hepatite B congênita é a forma da doença adquirida no meio intrauterino e apesar de esta não ser a via de transmissão mais comum, é a grande responsável por casos da infecção crônica diagnosticada em adultos. O risco de transmissão via transplacentária é determinado pelo nível de vírus circulante no sangue materno e é maior na presença do antígeno *e* (HBeAg). Recém-nascidos de mães positivas para HBeAg

possuem risco de 70-90% de se infectarem no período perinatal, já para os de mães negativas para HBeAg, esse risco é de 0-19%⁴.

Visto este cenário, a triagem sorológica feita no período pré-natal vale-se de extrema importância para identificação das gestantes infectadas e prevenção da transmissão mãe-filho, a qual é feita por meio da imunoprofilaxia, com vacina contra o VHB e imunoglobulina hiperimune para hepatite B (IGHB), quando necessário.

O objetivo deste artigo é revisar a respeito da transmissão vertical do VHB, em especial como deve ser feito o rastreio precoce da infecção no período do pré-natal e o manejo adequado dos recém-nascidos de mães infectadas, a fim de avançar com a prevenção desta patologia, das formas crônicas da hepatite e transformar os indicadores de saúde do país no futuro.

Conceito

O termo hepatite é originado da junção do prefixo grego “*hepar*”, fígado, com a terminação “*itis*”, que originalmente significou “referido à”, mas que findou absorvida pelo linguajar médico para designar “em chamas”, para as doenças inflamatórias. E o termo congênito é proveniente do latim “*congenitus*” que significa “nato, de nascença”, formado pelas terminações “*con*”

ou “junto”, mais “*genitus*” ou “nascido” que deriva de “*gignere*”, “dar a luz”².

A hepatite B congênita é, portanto, uma afecção causada por um vírus com tropismo pelo fígado que foi adquirida pelo feto, em meio intrauterino, através da passagem placentária.

Epidemiologia

A hepatite B continua a ser uma problemática mundial em saúde pública, apesar da existência de uma vacina segura e eficaz desde 1981. Estima-se que existam 400 milhões de portadores do VHB no mundo e que 15 a 40% desses perecem anualmente de doenças hepáticas relacionadas à ação do vírus⁵.

Segundo o mais recente Boletim Epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde (MS), 130.701 casos de hepatite B foram notificados entre os anos de 2000 a 2012. Desses, a média de idade menor (0 a 10 anos) encontra-se nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Verifica-se ainda que apesar da exposição ao VHB ser significativamente mais precoce no sexo feminino, o período máximo de exposição dos homens é maior, devido às diferenças nos padrões de comportamento sexual, o que resulta em um menor número total de mulheres infectadas⁶.

Conforme dados coletados no Departamento de Informática do Sistema do Único de Saúde (DATASUS), em 2010 um

total de 1350 casos de hepatite B foram registrados na região Centro-Oeste, sendo que desses, 211 casos ou 15,63% incidiam no entorno de Brasília⁷.

Em 1992, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que todos os países introduzissem a vacina contra hepatite B nos programas pediátricos de rotina até 1997. Mais do que prevenir a infecção aguda, a finalidade essencial dos esforços globais é reduzir as taxas de transferências congênita e perinatal da hepatite B, assim como a manifestação crônica da doença, frequentemente não aparente na criança, mas que determina sequelas graves na vida adulta e faz cíclica a transmissibilidade^{8,9}.

O modo de transmissão predominante nas diferentes áreas geográficas varia conforme a prevalência do VHB. Em áreas de alta prevalência ou endêmicas, onde vivem aproximadamente 45% da população global, sobressai a infecção perinatal ou vertical, sendo esta responsável por cerca de 8% dos casos de infecção crônica (HBsAg positivo) por VHB no mundo. Nas áreas de prevalência intermediária, correspondente a 43%, predomina-se, sobretudo a transmissão horizontal do VHB, através de exposições percutâneas, particularmente na primeira infância. A relação sexual desprotegida e o uso de drogas por via intravenosa em adultos são as principais vias de disseminação nas áreas de baixa prevalência onde residem 12%

da população mundial. Apesar disso, a transmissão perinatal também ocorre nos países não endêmicos, sobretudo nas crianças nascidas de mães infectadas e que não recebem a imunoprofilaxia adequadamente^{7,8,9}.

O Brasil é classificado de maneira geral como um país de baixa-intermediária prevalência de infecção pelo VHB, contudo, os Estados da Amazônia ocidental (Amazonas, Acre, Rondônia e Roraima) detém prevalência alta. Desde 1998, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), do MS, incorporou a vacina contra hepatite B ao calendário vacinal dos recém-nascidos e, a partir de 2001, a ampliação das vacinas para crianças e adolescentes^{11,12}.

Etiologia

O vírus da hepatite B, simplificado chamado VHB, da tradução do inglês *hepatitis B virus*, foi descoberto em 1965 pelo geneticista americano Baruch Blumberg e colaboradores, sendo inicialmente denominado antígeno Austrália¹².

Da família Hepadnaviridae, o VHB é um envelopado com genoma de DNA (*deoxyribonucleic acid* ou ácido desoxirribonucleico) que possui tropismo pelas células hepáticas e apresenta-se em uma estrutura circular, denominada partícula de Dane em 1971, com aproximadamente 47 nm de diâmetro e 3,2 kilobases, constituída por

um invólucro externo e uma disposição interna conhecida como *core* ou núcleo^{3,10,11,12}.

O componente externo do vírus é composto por proteínas, lipídeos e a glicoproteína de superfície viral – o antígeno de superfície do VHB – HbsAg, do inglês *hepatitis B surface antigen*. O componente interno é o núcleo icosaedral que apresenta o DNA de cadeia parcialmente dupla com uma região composta de quatro ORFs (*OpenReading Frames* ou fases de leitura aberta) responsáveis pela produção de

proteínas estruturais e não-estruturais para o vírus. Nela, encontram-se os territórios genéticos correspondentes para a enzima polimerase, para as três proteínas de superfície do vírus S+PRsS2+PreS1, S+PRsS2 e S (proteínas de superfície de grande, médio e pequeno porte, respectivamente), para os antígenos HBcAg – nuclear ou *core*, integrado ao genoma viral e HBeAg – localizado na região pré-*core*, e para a HBX ou proteína X da hepatite B^{3, 15}. (Figura 1).

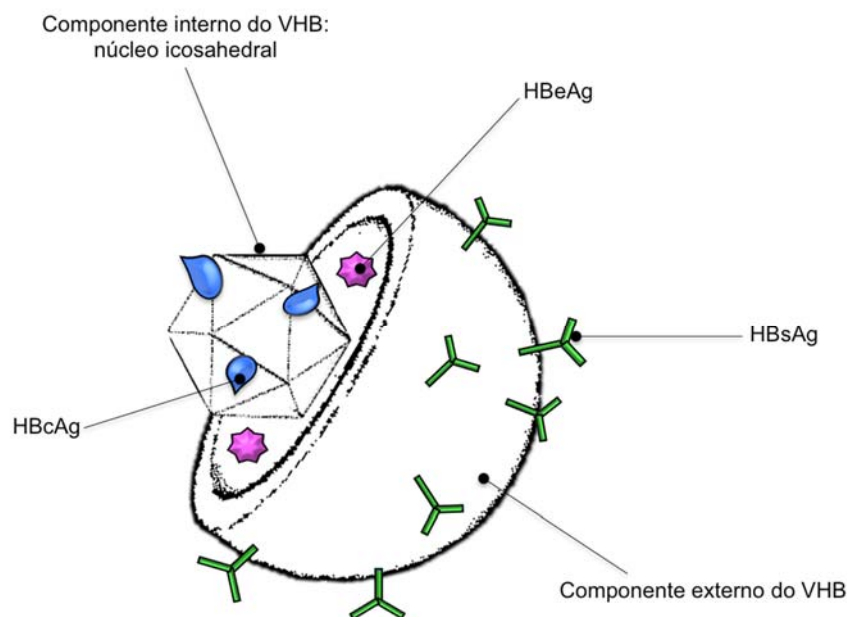


Figura 1: Modelo esquemático do vírus da Hepatite B humano (VHB). O componente externo circular contém proteínas, lipídeos e o antígeno de superfície HBsAg (*hepatitis B surface antigen*), que é o primeiro marcador sorológico passível de detecção da infecção por hepatite B. O componente interno do VHB contém a região pré-núcleo e o núcleo em formato de icosaedro. Na região pré-núcleo, encontra-se o antígeno HSeAg (*hepatitis B envelop antigen*), que é o marcador de replicação viral, indicando as fases aguda/ ativa da doença. Na região do núcleo ou *core*, encontra-se o antígeno HBcAg (*hepatitis B core antigen*), para o qual são produzidos os anticorpos anti-HBc IgM e IgG detectáveis sorologicamente.

O ciclo de vida do VHB é caracterizado pela síntese de DNA através da transcrição reversa do RNA intermediário. O período de incubação varia de 30 a 180 dias, mas a replicação começa com a ligação do *virion* ou virião ao hepatócito, e por isso, o período de transmissibilidade começa muitas semanas antes do início dos sintomas e vai até enquanto persistirem os antígenos de superfície. Durante a fase ativa da doença, as partículas virais podem surgir no soro de duas formas: o virião completo de 42 nm de diâmetro, com todos os antígenos detectáveis, ou o envelope viral ou capsídeo vazio de 22 nm, contendo apenas o HBsAg, que é o primeiro marcador a mostrar-se sorologicamente. Quando o antígeno de superfície persiste por mais de 24 semanas, anuncia-se a cronificação da infecção^{1,10,11}.

O HBV é considerado um vírus bastante infectivo e sabe-se que uma única partícula viral é capaz de infectar o ser humano¹². Até a atualidade, oito diferentes genótipos (A-H) do HBV foram identificados, variando em prevalência de acordo com a região geográfica¹³. Enquanto o genótipo C está mais associado com a progressão da doença e uma resposta menos favorável ao tratamento, o genótipo B está coligado às altas taxas de soroconversão do HBeAg para anti-HBe, permitindo a fase de convalescência da hepatite B. Os genótipos A e B respondem melhor ao tratamento com interferon quando

comparados aos C e D^{12,9}. No Brasil, parecem predominar os genótipos A, D e F¹¹.

Nas aéreas hiperendêmicas para hepatite B o efeito da infecção crônica pelo HBV comumente inicia-se cedo na vida do portador e, quanto mais precocemente ocorrer o contágio, maiores são as chances de cronificação. Um estudo japonês realizado na cidade de Taipei verificou taxas de soropositividade para o HBsAg de 5% em menores de 2 anos de idade, de 10% aos 2 anos e de 50% aos 15 anos. Como esse, a maioria dos estudos evidencia que os portadores vivos com soropositividade para HBsAg adquiriram a infecção durante a infância^{14,15}.

Transmissão vertical do VHB

As duas principais vias de transmissão vertical do VHB são a transmissão intrauterina e a perinatal, sendo que esta corresponde a 95% dos casos e se dá pela exposição a fluídos e sangue contaminados durante o trabalho de parto ou no período do pós-parto⁴. O mecanismo para infecção inclui microtransfusões durante o trabalho de parto, infecção após a ruptura de membrana, contato direto de mucosas com secreções ou sangue infectado no trato genital¹.

A hepatite B congênita, que corresponde de 5-10% dos casos, é a infecção adquirida pelo feto, no meio intrauterino, através da via hematogênica transplacentária,

sendo a mãe contaminada pelo VHB. Quando a infecção aguda ocorre no primeiro trimestre de gestação, o risco de transmissão para o feto é de 10%, sendo que caso ocorra no segundo ou terceiro trimestre, esse risco sobe para 60%. Caso a gestante seja portadora crônica da infecção pelo VHB sendo HBsAg/HBeAg reagentes, e a imunoprofilaxia não é realizada, mais de 90% das crianças irão desenvolver infecção aguda pelo VHB e poderão progredir para a infecção crônica com suas complicações na fase adulta^{1,14}.

Quanto a contaminação via aleitamento materno, não há evidências suficientes até o momento que indiquem um risco adicional atribuído a ele e, portanto, a OMS (Organização Mundial da Saúde), não o contraindica, mesmo em recém-nascido que não tenha sido imunizado¹.

Manifestações Clínicas

A infecção aguda durante a gestação não está relacionada a efeitos teratogênicos no feto, mas há relatos de baixo peso ao nascer, prematuridade e morte fetal ou perinatal quando o quadro está relacionado ao uso de drogas¹. O quadro clínico do recém-nascido (RN) portador varia de quadros assintomáticos até quadros de hepatite fulminante. Esta última é incomum, mas pode ocorrer especialmente em crianças nascidas de mães HBsAg-positivas e HBeAg-negativas¹⁶. O quadro clínico agudo nas

crianças é semelhante aos adultos, podendo se manifestar com icterícia, febre, astenia, artrite, exantema, náuseas e desconforto em hipocôndrio direito¹⁷. Essas manifestações geralmente desaparecem depois de um a três meses, mas alguns pacientes apresentam fadiga persistente, mesmo após a normalização das concentrações séricas das transaminases⁷.

A proporção de pacientes que evoluem para hepatite crônica é muito maior em recém-nascidos, aproximadamente 90%. O quadro clínico da infecção crônica é, na grande parte dos casos, assintomático e a criança pode se desenvolver normalmente. A infecção crônica está também associada a manifestações extra-hepáticas, como poliartrite nodosa e glomerulonefropatia, sendo que a nefropatia membranosa pode sofrer remissão espontânea, acompanhada de soroconversão de AgHBe (antígeno HBe) positivo para negativo e de anti-HBe (anticorpo ao antígeno HBe)¹⁶.

Diagnóstico

A infecção por VHB é relacionada a alterações nos níveis séricos de antígenos e anticorpos da hepatite B, permitindo-se a avaliação dos diferentes estados clínicos¹⁶. Na tabela 1 estão descritos os marcadores sorológicos para o diagnóstico da hepatite B.

O diagnóstico de hepatite B aguda é realizado pela detecção de HBsAg e IgM anti-

HBc (anticorpo IgM para o antígeno do núcleo da hepatite B). O HBeAg é o marcador de replicação viral, e por isso, positivo na fase inicial da doença, em seguida converte-se para negativo, sendo possível detectar o

Quanto à infecção pelo VHB, deve ser feita a pesquisa do HBsAg em todas as gestantes no primeiro trimestre da gestação ou no início do pré-natal. Gestantes que não

anticorpo anti-HBe. O diagnóstico da infecção crônica por VHB é feito pela persistência de HBsAg por mais de seis meses, sendo que IgG anti-HBc é positivo, enquanto que IgM anti-HBc é negativo¹⁶.

fizeram a pesquisa durante o pré-natal, devem realiza-la no momento da admissão hospitalar para o parto. A pesquisa pode ser feita através de imunoenensaio ou teste rápido¹.

Tabela 1: Os marcadores sorológicos e seus significados clínicos na hepatite B ^{16,18}

Marcador sorológico	Significado clínico
HBsAg	<ul style="list-style-type: none">• É o primeiro marcador passível de detecção na infecção pelo VHB, aparecendo de 1 a 3 semanas antes do início dos sintomas.• Persistindo por mais de 6 meses indica infecção crônica;
Anti-HBc IgG	<ul style="list-style-type: none">• A presença do Anti-HBc e do HBsAg indica a presença de infecção.• Marca o contato prévio com o VHB, mas não indica imunidade.
Anti-HBc IgM	<ul style="list-style-type: none">• Aparece com o início dos sintomas, marcando a presença de infecção aguda recente, podendo persistir sorologicamente por 6 meses.• Não é induzido pela vacinação.
HBeAg	<ul style="list-style-type: none">• Sua presença sorológica indica replicação viral, independentemente se a doença está na fase aguda ou crônica.• Normalmente aparece pouco antes do início dos sintomas.
Anti-HBe	<ul style="list-style-type: none">• Aparece na sorologia dentro de poucas semanas após a perda sorológica do HBeAg, indicando declínio da infectividade.
Anti-HBs	<ul style="list-style-type: none">• Indica imunidade à hepatite B.• Aparece 1 a 3 meses após a vacinação ou após a recuperação de uma infecção aguda.

Legenda: HBsAg, antígeno de superfície do vírus da hepatite B; VHB, vírus da hepatite B; Anti-HBc anticorpo contra o antígeno nuclear da hepatite B (HBc); IgG, imunoglobulina G; IgM, imunoglobulina M; HBeAg, antígeno pré-nuclear de replicação viral; Anti-HBe, anticorpo contra o HBeAg; Anti-HBs, anticorpo contra o HBsAg.

Tratamento e prevenção

A educação e divulgação do problema e suas consequências são essenciais para prevenção de Hepatite B e outras doenças sexualmente transmissíveis. Uma das maneiras mais eficaz de se prevenir a infecção por Hepatite B é a vacinação. Sem a imunoprofilaxia, mais de 90% dos infantes infectados por suas mães HBeAg/HBsAg se tornarão pacientes crônicos. Isso pode ser explicado pela grande quantidade de vírus transmitidos para o neonato com um sistema imune imaturo¹⁵.

O aumento de mortalidade materna ou de efeito teratogênico no feto não estão associados com a infecção aguda da Hepatite B. Contudo existem relatos sobre o aumento da incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer e morte fetal ou perinatal, sendo provavelmente decorrentes de outros fatores relacionados à infecção, como a utilização de drogas^{1,15}.

O Ministério da Saúde recomenda que todos os recém-nascidos devem ser vacinados nas primeiras vinte e quatro horas de vida, de preferência nas primeiras doze horas, uma vez que a vacinação contra a hepatite B nas primeiras horas após o nascimento é altamente eficaz na prevenção da transmissão vertical do vírus da hepatite B¹⁹.

Para a prevenção da transmissão vertical em recém-nascidos de mães HBsAg positivo, deve-se administrar além da vacina,

imunoglobulina humana específica (HBIG 0,5ml), preferencialmente nas primeiras doze horas e no máximo até sete dias após o nascimento, sendo que a vacina e a imunoglobulina devem ser aplicadas em locais diferentes do corpo.

O esquema preconizado é de três doses da vacina contra a hepatite B nos intervalos adequados: 0, 1 e 6 meses. Se o recém-nascido pesar menos de 2000g, deve-se administrar uma quarta dose, pois se acredita que a resposta à vacina é menor^{17,18,19}. A série vacinal de três doses é altamente eficaz, contudo, uma pequena parte da população não desenvolve soroconversão. Recomenda-se a testagem de crianças, por meio da quantificação de anticorpos anti-HBsAg para documentação da soroconversão entre um e nove meses após completada a série primária de vacinas para determinação da necessidade de revacinação¹¹.

É necessária a obtenção de amostra sanguínea para determinação dos marcadores sorológicos do VHB de recém-nascidos de mães portadoras do HBsAg e/ou HBeAg para verificar infecção no período intrauterino. A positividade do teste indica a necessidade de acompanhamento para avaliação hepática e sistêmica e determinação de uma infecção crônica^{11,19}.

Em relação ao parto, não há indicação de que a cesariana seja mais segura para evitar infecção para o feto em comparação ao

parto normal, mas devem-se tomar cuidados com a limpeza logo após o parto e manobras de ressuscitação e aspiração gástrica, a fim de se evitar contaminação por meio das secreções maternas. Não existem contraindicações para a amamentação de infantes filhos de mães HBsAg positivas²⁰.

Conclusão

Apesar da introdução da vacina contra a hepatite B no Programa Nacional de Vacinação em 1998 e dos esforços para prevenção realizados na atenção primária, a infecção congênita ainda significa uma problemática de saúde pública em nosso país. Sendo a transmissão vertical responsável por uma parcela significativa dos casos de adultos com infecção crônica e suas complicações graves, a prevenção mais eficiente deveria ser considerada alvo principal dos gestores e colaboradores em saúde do Brasil.

Diante de tal realidade, é de extraordinária importância que a identificação da doença, através do rastreio precoce da infecção no período do pré-natal, e o manejo da mãe infectada e do recém-nascido sejam desempenhados de maneira adequada, uma vez que as atuais medidas indicadas pelos protocolos e diretrizes têm demonstrada eficácia, tanto na prevenção quanto no tratamento da hepatite B, cabendo ao seu cumprimento a transformação dos indicadores de saúde do país no futuro.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
2. Conceição JS, Diniz DR, Ferreira CD, et al. Conhecimento dos obstetras sobre a transmissão vertical da Hepatite B. *Arq Gastroenterol.* 2009; 46(1): 57-61.
3. Tong S, Li J, Wands JR, Wen Y. Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. *Emerging Microbes & Infections.* 2013; 2(3):10-38.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
5. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiesmar ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012;30(12),2212-9.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais : o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 3. ed. Brasília :

- Ministério da Saúde, 2008.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica 2005. Brasília : Ministério da Saúde, 2005.
8. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine*. 1990;8(Suppl):18-20.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12 ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011.
10. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology*. 2009; 49(5), 513-521.
11. Brasil. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Hepatites. Divisão de Imunização. Vacina contra hepatite B. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, 2006; 40: 1137-40.
12. Fonseca JC. Histórico das hepatites virais. *Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(3): 322-330.
13. Lopes TGL, Schinoni MI. Aspectos gerais da hepatite B. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2011;10(3):337-344.
14. Hsu HY. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol*. 1986; 18:301-7.
15. Chang MH, Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH. Hepatitis B virus infection. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2007; 12: 160-167.
16. Broderick A. Visão geral da infecção do vírus da hepatite B nas crianças e nos adolescentes. In: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acessado em 07 de setembro de 2015)*.
17. Brasil. Ministério da Saúde. *Hepatites Virais: o Brasil está atento; 2005. Available from: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatitesviraisbrasilatento.pdf>. (Acessado em 02 de setembro de 2015)*.
18. Brasil. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. *Manual de orientações para Hepatites Virais B e C; 2008. Available from: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/hepatitesguia1259684758.pdf>. (Acessado em 28 de agosto de 2015)*.
19. Xiao MX, Ai-Zhen L, Chen Xin, Yao KZ, Jin M al. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2007; 96: 167–170.
20. Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile, I. Hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2012; 8(34): 4677-83.