



**ELAINE CRISTINA CANDIDO**

**TRANSMISSÃO VERTICAL DE HEPATITE EM GESTANTES NO  
CAISM CAMPINAS**

***HBV MOTHER TO CHILD TRANSMISSION AT CAISM UNICAMP***

**CAMPINAS  
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

**ELAINE CRISTINA CANDIDO**

**TRANSMISSÃO VERTICAL DE HEPATITE EM GESTANTES NO  
CAISM CAMPINAS**

Orientador: Profa. Dra. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MAYER MILANEZ

***HBV MOTHER TO CHILD TRANSMISSION AT CAISM UNICAMP***

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestra em Ciências da Saúde, área de Saúde Materna e Perinatal.

*Master's thesis submitted to the Graduate School of Medical Sciences, State University of Campinas for obtaining the title of Master of Science in Health, the Health Maternal and Perinatal.*

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação defendida pela aluna Elaine Cristina Cândido e orientada pela Profa. Dra. Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez

Assinatura do Orientador

---

**Campinas  
2013**



Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Candido, Elaine Cristina, 1976-  
C161t Transmissão vertical da hepatite B em gestantes no CAISM / Elaine Cristina  
Cândido. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Hepatite B. 2. Infecção 3. Gravidez. I. Mayer-Milanez, Helaine Maria  
Besteli Pires. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências - Médicas. III. Título.

**Informações para Biblioteca Digital**

Título em outro idioma:

HBV mother to child transmission at CAISM UNICAMP

**Palavras-chave em inglês:**

Hepatitis B

Infectious disease medicine

Pregnancy

**Área de concentração:**

Saúde Materna e Perinatal

**Titulação:**

Mestra em Ciências da Saúde

**Banca examinadora:**

Helaine Maria Besteli Pires Mayer Milanez [Orientador]

Vera Therezinha Medeiros Borges

Egle Cristina Couto de Carvalho

**Data de defesa:**

30-08-2013

Programa de Pós-Graduação: **Tocoginecologia**

## BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ELAINE CRISTINA CANDIDO

Orientadora: Profa. Dra. HELAINE MARIA BESTETI PIRES MILANEZ

### Membros:

1. 

2. 

3. 

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 30 /08 /2013

201408524

## *Dedico este trabalho...*

*...meu marido e filhas  
pela cumplicidade e afeto ao longo dessa  
e de tantas outras jornadas...*

*... meus pais, amigos ,  
pelos exemplos, carinho  
e incentivo em todos os momentos*

*... Profa Dra. Helaine Maria Besteti Pires Milanez,  
exemplo de orientadora, mestre e amiga,  
pelas oportunidades oferecidas, pelo estímulo à minha carreira acadêmica  
e pela orientação mais do que presente nesse trabalho*

*Ao meu pai...que durante este caminho me deixou...*

*...Às gestantes*

*“Porque quem ama nunca sabe o que ama Nem  
sabe por que ama, nem o que é amar Amar é a  
eterna inocência, e a única inocência, não  
pensar...”*

***Fernando Pessoa***

# *Agradecimentos*

---

- *A Deus, ser supremo...e todos os espíritos de luz que me guiam.*
- *Ao Prof. Dr. Marcos Nolasco, por sua motivação e estímulo.*
- *À Profa Dra Maria Filomena Ceolim, por sua colaboração neste trabalho.*
- *À minha colaboradora, Karen Mori, pelo auxílio na coleta de dados.*
- *À minha amiga Rosa Ceccato Colombrini, que esteve ao meu lado me motivando, juntamente com minha comadre e amiga Cíntia Soares Tozzi.*
- *Ao meu exemplo, incentivador Felipe Rogatto.*
- *Ao meu amigo Leandro Mendes, pelo auxílio na tradução do artigo.*
- *Aos meus amigos que me incentivaram, motivaram, auxiliaram, encorajaram e principalmente me toleraram neste momento: Paula Bersan, Gisele Fernandes, Fábio Paixão, Gabriela Franco, Marta Diafraiz, Adalberto Nascimento, Cristina Rufino, Flávio André, enfim a toda equipe MI HC - Unicamp.*
- *Em especial ao meu amigo Tiago Lima que foi e sempre será meu exemplo e meu grande motivador para a realização deste trabalho.*
- *Às secretárias Denise e Conceição, pelo auxílio na realização deste trabalho.*
- *A uma grande família que possuo na enfermaria de retaguarda/trauma, pela motivação.*
- *Aos amigos do Ambulatório de cirurgia pelo incentivo, carinho e paciência.*
- *À minha família maravilhosa, minhas filhas, que ficaram órfãs por algum tempo, minha mãe, que foi mais do que mãe e meu marido, que foi um grande e verdadeiro companheiro e motivador.*
- *Enfim, a melhor pessoa que Deus poderia ter posto em minha vida: Dra. Helaine Milanez, por sua paciência, compreensão, auxílio, por seu colo muitas vezes me dado, por seu amor, carinho e acima de tudo exemplo;  
...Obrigada, por acreditar em mim....*



# Sumário

---

<b><i>Símbolos, Siglas e Abreviaturas</i></b> .....	<b><i>xi</i></b>
<b><i>Resumo</i></b> .....	<b><i>xiii</i></b>
<b><i>Summary</i></b> .....	<b><i>xv</i></b>
<b><i>1.Introdução</i></b> .....	<b><i>17</i></b>
1.1. O Vírus da Hepatite B (VHB).....	18
1.2. Marcadores Virais no Curso da Infecção pelo Vírus da Hepatite B.....	22
1.3. Infecção pelo VHB em gestantes e a transmissão vertical .....	28
1.4. Drogas utilizadas no tratamento da hepatite B crônica.....	33
1.5. Conduta terapêutica em mulheres grávidas portadoras de hepatite B:.....	35
1.6.Seguimento da criança .....	40
<b><i>2. Objetivos</i></b> .....	<b><i>44</i></b>
2.1. Objetivo geral .....	44
2.2. Objetivos específicos .....	44
<b><i>3. Sujeitos e Método</i></b> .....	<b><i>45</i></b>
3.1. Desenho do estudo .....	45
3.2. Tamanho da amostra.....	45
3.3. Seleção dos sujeitos: .....	45

3.4. Critérios de inclusão.....	46
3.5. Critérios de exclusão.....	46
3.6. Variáveis .....	46
3.6.1. Variável dependente .....	46
3.6.2. Variáveis independentes .....	47
3.7. Variáveis epidemiológicas .....	50
3.8. Instrumento para coleta de dados.....	51
3.9. Coleta de dados .....	51
3.10. Processamento e análise dos dados .....	52
3.10.1. Codificação e processamento dos dados .....	52
3.10.2. Análise estatística .....	52
3.11. Aspectos éticos .....	53
<b>4. Publicação .....</b>	<b>55</b>
Artigo : Transmissão Vertical da Hepatite B em Gestantes no Caism- Campinas .....	55
<b>5. Conclusões.....</b>	<b>78</b>
<b>6. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>79</b>
<b>7. Anexos .....</b>	<b>92</b>
7.1. Anexo 1: Ficha de Coleta de Dados .....	92
7.2. Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para crianças sem identificação de seguimento.....	94
7.3. Anexo 3. Artigo enviado para a Revista de Saúde Pública de São Paulo .....	95

# *Símbolos, Siglas e Abreviaturas*

---

<b>AIG</b>	Adequado para idade gestacional
<b>Anti Hbc</b>	Anticorpo contra o antígeno de core viral da hepatite B
<b>Anti Hbe</b>	Anticorpo contra o antígeno de replicação viral da hepatite B
<b>Anti Hbs</b>	Anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>DST</b>	Doenças Sexualmente Transmissíveis
<b>DTG</b>	Departamento de Tocoginecologia
<b>et al.</b>	e outros
<b>FCM</b>	Faculdades de Ciências Médicas
<b>GIG</b>	Grande para idade gestacional
<b>HbsAg</b>	Antígeno da Superfície da Hepatite B
<b>HbeAg</b>	Antígeno da replicação viral da Hepatite B
<b>HbcAg</b>	Antígeno de contato viral da Hepatite B
<b>HBV</b>	Vírus da Hepatite B
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana

<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IG</b>	Idade gestacional
<b>Ig</b>	Imunoglobulina
<b>IP</b>	Inibidores da Protease
<b>IOB</b>	Infecção Oculta do vírus da hepatite B
<b>ITRN</b>	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
<b>ITRNN</b>	Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleosídeos
<b>ITRN</b>	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>%</b>	Porcentagem
<b>PN</b>	Pré-Natal
<b>RN</b>	Recém-nascido
<b>TV</b>	Transmissão vertical
<b>UDEV</b>	Usuário de drogas endovenosas
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>PIG</b>	Pequeno para idade geatacional
<b>UBS</b>	Unidade Básica de Saúde

# *Resumo*

---

## **RESUMO**

**Objetivos:** O objetivo desse trabalho foi avaliar a proporção de casos e a transmissão vertical (TV) em gestantes portadoras de hepatite B crônica, em um serviço universitário de acompanhamento de pré-natal de alto risco.

**Sujeitos e Método:** foram analisadas as sorologias para hepatite B de todas as gestantes atendidas no serviço entre 2000 e 2005 e que foram submetidas a esse rastreamento, identificando-se as portadoras de HbsAg positivo, para as quais foi realizado levantamento de prontuários clínicos, avaliando dados clinico-epidemiológicos, presença do marcador de replicação viral (HbeAg positivo), medidas de imunoprofilaxia neonatal e a taxa de transmissão vertical.

**Análise de dados:** foi avaliada a proporção de casos com presença do HbsAg positivo e, para essas se havia a presença do HbeAg. Para as portadoras de hepatite B, foram analisadas as características clínicas e epidemiológicas através de frequências simples e a presença de TV. **Resultados:** entre 2000 e 2005 foram rastreadas para hepatite B nos diferentes serviços de Pré-natal do CAISM 5638 mulheres; dessas 28 mulheres (0,5%) apresentavam presença do antígeno HbsAg positivo, definindo-se como portadoras crônicas. Nesse grupo

não se encontrou nenhuma paciente portadora de replicação viral (HbeAg positivo). A idade média dessas mulheres foi de 25 anos, com escolaridade média de sete anos, sendo 57% de mulheres brancas. A média do número de gestações foi de duas, sendo que 52% eram nulíparas. A categoria de exposição foi ignorada em 20 dessas mulheres, sendo que em quatro a via foi a sexual, em duas por transmissão vertical e em duas associada ao uso de drogas. A média de Idade gestacional ao parto foi de 38 semanas, com uma taxa de cesárea de 42%. O peso médio ao nascimento foi de 3.094g e todos os recém-nascidos apresentaram boas condições de vitalidade, todos receberam imunoprofilaxia neonatal com vacina e imunoglobulina específica para vírus B nas primeiras horas de vida. Não houve nenhum caso de transmissão vertical.

**Conclusões:** Na população de gestantes atendidas no CAISM entre 2000 e 2005, a prevalência de hepatite B crônica foi de 0,5%. Todas as crianças receberam imunoprofilaxia neonatal nas primeiras horas de vida e não ocorreu nenhum caso de transmissão vertical, reforçando que para as gestantes portadoras de hepatite B crônica sem replicação viral, as medidas de imunoprofilaxia neonatal protegeram a totalidade de seus recém-nascidos.

**Palavras- chaves:** hepatite B, transmissão vertical, gestação.

## *Summary*

---

The purpose of this paper is to evaluate mother-to-child transmission of chronic hepatitis B in a university hospital setting for high-risk prenatal care. **Subjects and methods:** Hepatitis B serologic studies were pooled from all pregnant women referred to this outpatient tertiary high-risk prenatal service from 2000 to 2005. HBsAg positive patients were selected and, for those, clinical, laboratory and epidemiologic data were analyzed, including presence of HBeAg marker of viral replication, immunoprophylactic procedures for the newborn and mother-to-child transmission rates. **Data analysis:** HBsAg carriers were evaluated for the presence of HBeAg viral replication marker and characterized for clinical and epidemiologic factors associated with mother-to-child transmission. **Results:** Between 2000 and 2005, 5638 pregnant women were referred to high-risk prenatal care at our facility; of these, 28 women (0,5%) were seropositive for HBsAg – defined as chronic Hepatitis B virus (HBV) carriers. None of these were seropositive for HBeAg. Mean age was 25 years with a mean of 7 years of formal education and 57% were white. The average number of previous gestations was 2 and 52% were nulliparous. Exposure to hepatitis B virus was ignored in 20 women, sexual in 4, from mother-to-child transmission in 2 and

associated with drug use in 2. Mean gestational age at delivery was 38 weeks with cesarean delivery in 42% of women. Mean weight at birth was 3094g and all newborns presented with good vitality and received HBV-specific immunoglobulin within the first hours following delivery. There were no cases of mother-to-child transmission of HBV. **Conclusion:** Among all pregnant women seen at this tertiary high risk prenatal care facility between 2000 and 2005, chronic HBV infection was detected in 0,5% of patients. All newborns received immunoprophylaxis during the first hours after delivery and no case of mother-to-child transmission was detected. Our findings support that, among pregnant chronic HBV carriers without serologic evidence of active viral replication, immunoprophylactic measures are effective in preventing mother-to-child transmission in all instances.

**Keywords:** HBV, mother to child transmission, pregnancy.



# *1.Introdução*

---

A hepatite B representa um grave problema de saúde pública mundial, não apenas pela elevada prevalência, mas também por ser uma das principais causas de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular <sup>(1)</sup>. Os primeiros relatos de quadros clínicos sugestivos de hepatite remontam do século V antes de Cristo quando Hipócrates descreveu uma epidemia de doença ictérica <sup>(2)</sup>.

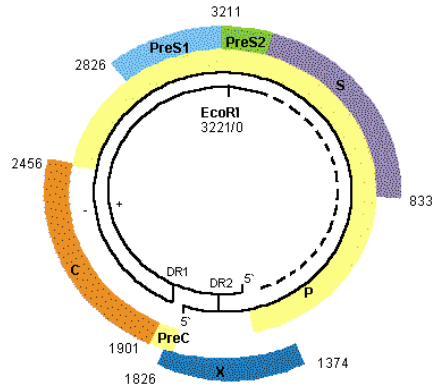
O primeiro surto de hepatite B foi descrito em 1883, e o maior deles ocorreu em 1942, em militares que tinham sido imunizados contra a febre amarela – uma vacina que continha soro humano<sup>(3)</sup>. O passo primordial para o estudo da hepatite B foi dado por Baruch Blumberg em 1963, ao detectar a presença de um novo antígeno, denominado antígeno Austrália, no soro de um aborígene australiano<sup>(4)</sup>. A causa viral da hepatite B foi firmemente estabelecida por microscopia eletrônica, com a detecção de várias partículas que reagiam com o antígeno Austrália <sup>(5)</sup>. Demonstrou-se que a partícula de Dane, descrita em 1970, era o vírus da hepatite B (VHB) completo e seu componente de superfície foi chamado antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs)<sup>(6)</sup>. A associação do antígeno Austrália com a hepatite B aguda levou ao desenvolvimento de testes específicos para identificação da infecção pelo

VHB<sup>(4)</sup>, sendo a terminologia atualmente em uso, hepatite por vírus B, instituída pela Organização Mundial de Saúde em 1973.

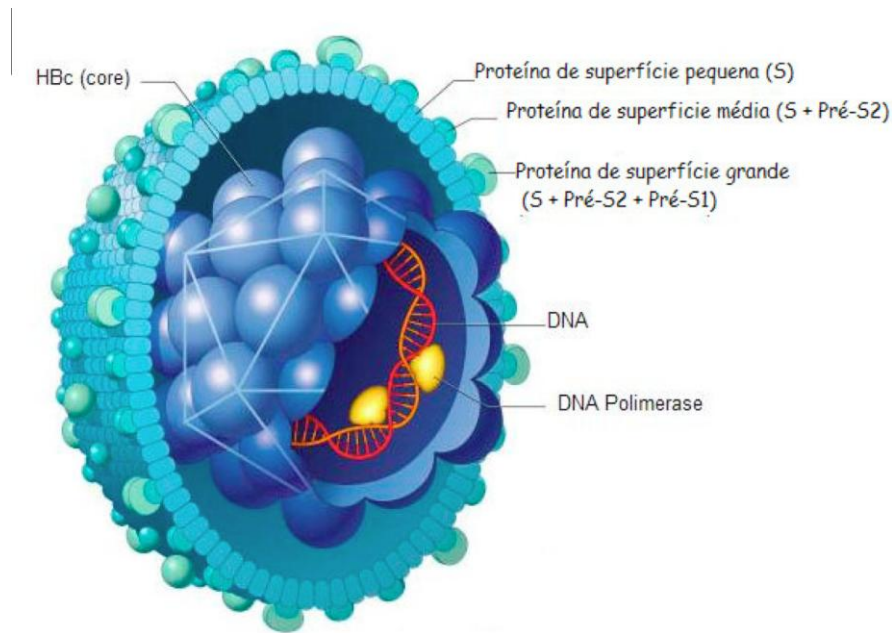
Os vírus A, B, e C são os responsáveis pela grande maioria das formas agudas da infecção, e os vírus B e C pela maioria das formas crônicas e das sequelas que esta condição acarreta<sup>(7)</sup>.

### **1.1. O Vírus da Hepatite B (VHB)**

Esse é o único vírus de hepatite que possui DNA (dupla fita) como material genético, composto por 3.200 pares de base. Ao contrário de replicar seu DNA diretamente, ele passa por um estágio intermediário de RNA, assemelhando-se aos retrovírus<sup>(8)</sup>. O genoma do VHB é único por ter natureza compacta, por ter grelhas de leitura sobrepostas e por ser dependente da transcriptase reversa<sup>(9)</sup>. O seu genoma está parcialmente organizado em cadeia dupla, uma longa e completa (“negativa”), e uma curta e incompleta (“positiva”) variando 50% a 70% da cadeia longa. A molécula adota uma configuração circular devido à sobreposição das duas cadeias complementares na região coesiva (Figura 1). A partícula infecciosa do vírus da hepatite B, partícula de Dane, possui uma estrutura interna ou core (AgHBc), um invólucro externo (AgHBs) e um antígeno de superfície (AgHBs). O core contém o genoma do vírus e as enzimas DNA polimerase e transcriptase reversa<sup>(10)</sup> (Figura 2.)



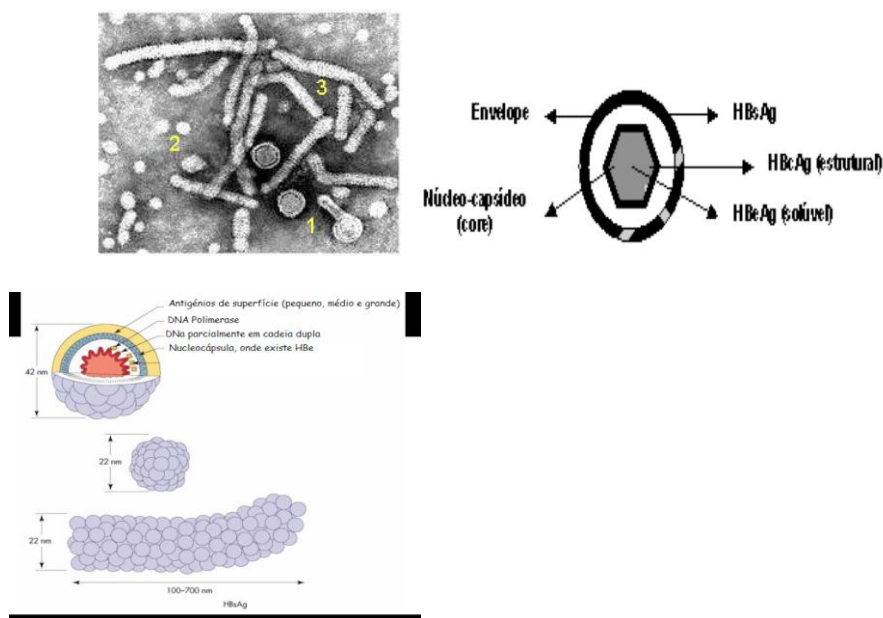
**Figura 1.-** Modelo Esquemático do Genoma do HBV. O esquema mostra as quatro fases de leitura aberta pre-S/S, pre-C/C, P e X, e as respectivas coordenadas do início e final de cada região; os pontilhados indicam a região do genoma que possui fita simples; a numeração do genoma foi baseada em uma cepa HBV de 3.221 pares de bases, iniciando a partir do sítio EcoRI.



**Figura 2.** Partícula Viral Completa (“Partícula de Dane”) (Adaptado de © 2002 James A. Perkins).

A partícula viral completa do VHB (virion), originalmente descrita como partícula de Dane, observada ao microscópio eletrônico, aparece como uma estrutura esférica, de dupla camada, externa e interna, com 42nm de diâmetro (Figura 3).

A transmissão da hepatite B ocorre principalmente através de exposição percutânea ou de mucosas com sangue ou fluidos corpóreos contaminados com o vírus. As formas de contágio mais importantes são através das vias vertical, sexual e por inoculação percutânea<sup>(11,12)</sup> com o padrão de transmissão sendo fortemente associado à prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) numa população<sup>(13,14)</sup>. O invólucro externo antígeno de superfície da hepatite B, (AgHBs) é composto por proteínas, glicoproteínas e lipídios; podendo existir no soro ou em outros líquidos corporais (Figura 3). Cada antígeno leva à produção de anticorpo específico, a saber: anti-HBc, anti-HBs e anti-HBe<sup>(15,16,17)</sup>.



**Figura 3.** Microscopia eletrônica das várias partículas do vírus da hepatite B, isoladas no plasma: 1-partículas Dane; 2-partícula esférica; 3-partícula filamentosa ((Jeulin et al., 2013)<sup>(18)</sup>).

O VHB tem forte predileção pela infecção dos hepatócitos. Ele se multiplica no núcleo da célula infectada, utilizando as enzimas de replicação de DNA da própria célula humana. A sua replicação consiste na formação de

moléculas de RNA a partir do genoma de DNA, que são usados na síntese das proteínas virais, e RNA especial que depois é convertido em DNA pela enzima transcriptase reversa<sup>(9)</sup>. A partícula viral ou virion do VHB possui um envelope bilipídico, no qual existe a proteína membrana viral HBs (s de *surface*: superfície). O capsídeo interno ao envelope, que protege o genoma e algumas cópias de enzima transcriptase reversa, é formado pela proteína HBc (c de *core*:capsídeo). A proteína HBe é uma proteína viral que é lançada no sangue e, portanto, importante para a resposta do sistema imunitário<sup>(19,20,21)</sup>. O AgHBe é derivado do produto da translação das regiões core e pré-core do VHB, produto secretório do AgHBc. Estudos sugerem que a função do AgHBe seria induzir o estado de imunotolerância do VHB, o estabelecimento do estado de portador crônico e a repressão da replicação do DNA viral<sup>(20,22,23,24)</sup>.

Entre os pacientes que se tornam portadores crônicos, o prognóstico está ligado à presença de replicação do vírus (expressa pela presença do HBe-Ag e/ou HBV-DNA > 30 mil cópias/ml). A presença destes marcadores determina maior ocorrência de fibrose no fígado, o que pode resultar na formação de cirrose hepática.

A transmissão vertical, definida como contágio da mãe para o filho desde a concepção até os cinco anos de idade, assume grande importância na epidemiologia da doença. Enquanto apenas 5% a 10% dos que adquirem a infecção na idade adulta evoluem para a forma crônica, em neonatos, filhos de mães portadoras do vírus da hepatite B (VHB), o risco atinge aproximadamente 90%<sup>(25)</sup>. Alguns pesquisadores consideram, dentro da transmissão vertical, a transmissão perinatal, que ocorreria da 20ª semana de gestação até o primeiro

mês da vida extrauterina <sup>(26,27)</sup>. Embora a transmissão vertical do VHB esteja mais associada às regiões de alta endemicidade do HBsAg, dados epidemiológicos mostram que 30% a 40% dos portadores deste marcador em países industrializados, regiões consideradas de baixa endemicidade, adquiriram a infecção antes dos 5anos de idade. A prevalência de hepatite B em gestantes varia de acordo com a endemicidade da infecção na região geográfica e população estudada <sup>(28)</sup>.

O vírus B circula primariamente no sangue e replica-se nos hepatócitos em torno de 1.011 cópias/ml x por dia, enquanto os vírus da hepatite C (VHC) e da imunodeficiência humana (HIV) aproximam-se de 109. Uma só partícula do VHB é capaz de infectar o ser humano<sup>(29)</sup>, sendo esse aproximadamente 100 vezes mais infectante do que o HIV e dez vezes mais que o VHC (vírus da hepatite C)<sup>(30)</sup>. O risco do VHB de contaminar pessoas não vacinadas é de 5%-40%, risco maior do que o observado para o vírus da hepatite C que é de 3% a 10% ou o do HIV que se situa entre 0,2%-0,5%<sup>(31)</sup>. O sangue e os outros fluidos orgânicos de uma pessoa portadora do VHB já podem ser infectantes duas a três semanas antes de aparecerem os primeiros sinais da doença, mantendo-se assim durante a fase aguda. Atenção especial deve ser dada aos portadores crônicos que podem permanecer contaminantes por toda a vida <sup>(32)</sup>.

## **1.2. Marcadores Virais no Curso da Infecção pelo Vírus da Hepatite B**

O desenvolvimento de testes específicos e sensíveis para detecção da infecção pelo VHB permitiu realizar investigações para definir a história natural

da doença e desenvolver estratégias para prevenir sua transmissão, tais como as medidas para prevenir a hepatite B associada à transfusão sanguínea. Foram desenvolvidos testes sorológicos para detecção dos antígenos Hbs e Hbe e de anticorpos contra o AgHBs (anti-HBs), de anticorpos totais de classe IgM para o antígeno do core do VHB (anti-HBc) e de anticorpos contra o AgHBe (anti-HBe)<sup>(33)</sup>. Mais recentemente, testes para detecção do DNA viral, pela técnica de hibridização molecular são disponíveis, incluindo a reação em cadeia de polimerase (PCR) que constitui o indicador mais sensível da presença do vírus infectante<sup>(34)</sup>. As várias técnicas dos testes de biologia molecular para detecção do DNA do vírus da hepatite B, como a PCR em tempo real, permitem a detecção qualitativa, quantitativa e a genotipagem do vírus, que podem ser usadas para detectar a presença e/ou replicação viral, genótipo do vírus ou mutações no genoma viral, dentre outras <sup>(35,21)</sup>.

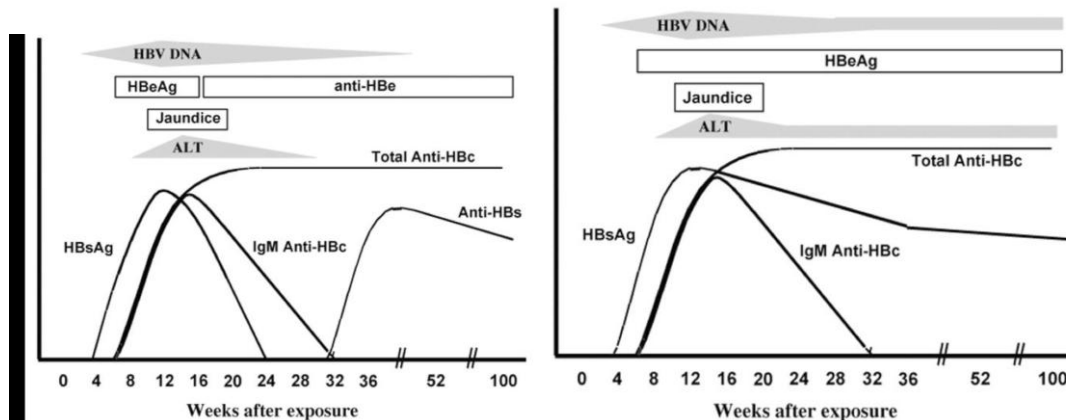
Como pode ser visto na Figura 4, de maneira geral, a infecção aguda pelo VHB caracteriza-se pela presença de AgHBs, AgHBe e altos títulos de Anti-HBc IgM no soro. Durante o aparecimento do AgHBs observa-se ao mesmo tempo uma alta viremia do VHB (níveis séricos entre 10<sup>9</sup> a 1.010<sup>10</sup>virions/ml). Estes marcadores desaparecem uma semana após o início dos sintomas em pacientes com infecção aguda com boa evolução. Enquanto o AgHBe desaparece do soro coincidindo com níveis máximos das aminotransferases, o AgHBs habitualmente permanece detectável até a convalescência porque sua clarificação em soro requer um tempo mais prolongado. O anti-HBc eleva-se no soro coincidindo com o início ou precedendo os sintomas e permanece detectável depois da recuperação da

infecção, persistindo por toda a vida do indivíduo infectado. O anti-HBe aparece depois do anti-HBc, habitualmente quando o AgHBe já desapareceu. O último marcador a aparecer é o anti-HBs. O período compreendido entre a clarificação do AgHBs e o surgimento de seu anticorpo constitui o denominado período de janela imunológica (neste período somente o Anti-HBc está presente). Geralmente, a presença de anti-HBs, que segue à infecção aguda, indica recuperação da infecção e o desenvolvimento de imunidade<sup>(36,37,38)</sup>. Todavia, 10%-15% dos pacientes em recuperação não desenvolvem níveis detectáveis de anti-HBs, sendo o Anti-HBc o único marcador detectado<sup>(39,40)</sup>.

A infecção aguda pelo vírus tipo B confirma-se quando está presente o anti-HBc IgM, com ou sem o AgHBs. O estado de portador crônico ocorre quando a pessoa infectada não se recupera normalmente da infecção e permanece positiva para o AgHBs, por um período superior a seis meses. O DNA-VHB qualitativo pode estar presente em qualquer fase da infecção pelo VHB, mesmo na ausência de replicação viral, sendo que níveis de DNA-VHB geralmente >100.000 cópias/ml são detectados durante a fase de replicação viral intensa.

Níveis menores que 100.000 cópias/ml podem ser detectadas em qualquer fase da doença, mesmo na convalescência. Mesmo após resolução da infecção, indivíduos positivos para anti- HBs podem cursar com títulos de DNA viral por um longo período ou, mesmo, por toda a vida<sup>(41,42,43,44)</sup>.





**Figura 4.** Curso Clínico e Sorológico da Hepatite B: aguda e crônica (Fonte: Liang 2009 (21), modificado).

De forma geral, os portadores do VHB podem ser divididos em dois grupos: os AgHBe positivos (replicadores) ou os AgHBe negativos (não replicadores ou indivíduos que normalmente apresentam mutações no promotor pré-core ou core e que não produzem AgHBe apesar da replicação viral do VHB)<sup>(45,46,47)</sup>. Os pacientes AgHBe positivos normalmente apresentam níveis de carga viral superiores aos dos pacientes AgHBe negativos<sup>(48,49)</sup>. Entretanto, indivíduos AgHBe negativos mutantes com carga viral mais elevada tendem a apresentar uma doença e lesão hepática mais grave, sendo que alguns pacientes AgHBe positivos e muitos pacientes AgHBe negativos apresentam níveis flutuantes de DNA-VHB inferiores a 100.000 cópias/ml<sup>(50,51,52)</sup>. Dizemos que a infecção crônica pelo VHB é resolvida quando o paciente apresenta história prévia de hepatite crônica, positividade sorológica para anti-HBc total e/ou anti-HBs, AgHBs negativo, níveis normais de ALT e DNA-VHB sérico indetectável<sup>(29)</sup>.

Mais recentemente, a detecção "isolada" do marcador Anti-HBc têm chamado atenção para mais um perfil sorológico do VHB. Pode-se detectar somente o marcador "anti-HBc isolado" devido a uma das seguintes situações: 1) reações sorológicas falso-positivas; 2) fase de "janela imunológica"; 3) expressão de imunidade tardia; 4) Infecção crônica, na qual a positividade do anti-HBc pode ocorrer concomitantemente com carga viral baixa sendo o AgHBs não detectado pelos métodos sorológicos habituais. Esses casos têm sido rotulados como "infecção oculta pelo VHB" (IOB)<sup>(53,54,55)</sup>.

As reações sorológicas falso-positivas geralmente estão associadas ao tipo de "Kit" utilizado, são mais frequentes nas regiões com baixa prevalência da infecção pelo VHB e devem ser suspeitas quando ocorrem títulos baixos nas reações imunoenzimáticas, com densidade óptica da amostra próxima ao ponto de corte da reação. A fase de "janela imunológica" é observada nas infecções agudas em resolução, quando o AgHBs já se negativou e o Anti-HBs ainda não é detectável, surgindo algumas semanas depois. A expressão tardia ocorre quando os níveis do Anti-HBs decaem abaixo do limite de detecção e o anti-HBc permanece positivo, provavelmente em razão da maior imunogenicidade do AgHBc <sup>(56,57,58)</sup>.

Vale ressaltar ainda que em certas situações nas IOB (Infecção Oculta do Vírus da hepatite B), tanto os anticorpos anti-HBs quanto anti-HBc podem estar indetectáveis, sendo o DNA-VHB o único marcador passível de detecção<sup>(59)</sup>.

Desde o início da inclusão dos níveis de carga viral, no estudo dos pacientes com hepatite B crônica, têm-se adotado alguns critérios para

definição de elevada ou baixa carga viral do VHB. Métodos sensíveis, como a PCR, têm sido empregados para essa quantificação (e os resultados são expressos em cópias/ml<sup>(60)</sup> uma carga viral elevada nos pacientes AgHbe positivos consiste em mais de 100.000 cópias virais/ml e nos AgHbe negativos, mais de 10.000 cópias/ml. Os níveis dessas cargas, que refletem a replicação do VHB, podem, às vezes, flutuar amplamente e doentes AgHbe positivos, podem, eventualmente, apresentar níveis menores de 100.000 cópias/ml. Uma proposta recente é que a carga viral do VHB seja expressa em unidades internacionais por ml (UI/ml) com um índice de conversão de 1UI/ml para 5,6 cópias/ml; assim, nessa nova proposta, uma carga viral elevada em um paciente AgHbe positivo será maior que 20.000UI/ml e no AgHbe negativo, maior que 2.000UI/ml. Nos portadores inativos do VHB, ela deve estar persistentemente abaixo de 2.000UI/ml <sup>(61,62,63)</sup>.

A Tabela 1 mostra as novas definições e critérios de diagnósticos utilizado no manuseio da hepatite B crônica.

**Tabela 1.** Definições e critérios diagnósticos utilizados na infecção pelo vírus da hepatite B

<b>Definições</b>	<b>Critérios Diagnósticos</b>
Hepatite crônica B (*IU = 5,6 cópias/ml)	<ul style="list-style-type: none"><li>• AgHbs (+) &gt; 6 meses</li><li>• DNA-VHB sérico &gt; 20.000UI/ml*</li><li>• ↑ ALT/AST (persistente ou intermitente)</li><li>• Biópsia hepática crônica</li></ul>
Classificação da hepatite crônica B	<ul style="list-style-type: none"><li>• AgHbe(+) /anti-Hbe(-)</li><li>• Hbe(-) /anti-Hbe(+)</li></ul>
Portador inativo do VHB	<ul style="list-style-type: none"><li>• AgHbs(+) &gt; 6 meses</li><li>• Hbe(-)/anti-Hbe(+)</li><li>• DNA-VHB sérico &lt; 2000 UI/ml</li><li>• ALT/AST normais</li><li>• Biópsia Hepática normal</li></ul>
Hepatite B resolvida	<ul style="list-style-type: none"><li>• AgHbs(-)anti Hbe(+); anti-Hbs(+); DNA-VHB Sérico(-); ALT normal</li></ul>

*\*Adaptado de Keefe et al., 2006*

*AgHs: antígeno de superfície do vírus B. DNA-VHB: DNA do vírus da Hepatite B.*

*AgHbe: antígeno do envelope e do vírus B. ALT/AST: Aminotransferase*

### **1.3. Infecção pelo VHB em gestantes e a transmissão vertical**

A descrição das hepatites virais em gestantes foi feita pela primeira vez por Adam e colaboradores em 1965, e a possibilidade do VHB ser transmitido da mãe para o filho foi descrita em 1980 por Schweitzer e colaboradores <sup>(4)</sup>. Considerando-se serem as gestantes potenciais transmissoras de infecção pelo VHB para recém-nascidos, os quais raramente clareiam a infecção quando essa ocorre e frequentemente mantém a disseminação da infecção na coletividade e desenvolvem doença hepática crônica na idade adulta <sup>(64,65,66)</sup>, é muito importante o conhecimento dos aspectos epidemiológicos nesse grupo especial de mulheres. Esse fato é reforçado perante a constatação de que aproximadamente 40%-50% dos portadores crônicos em todo o mundo resultam

da transmissão mãe-filho do vírus da hepatite B <sup>(67,68,69,70,71,72)</sup>. Calcula-se que o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular nas crianças infectadas por transmissão vertical pelo VHB seja cerca de 200 vezes maior do que entre a população em geral<sup>(73)</sup>.

Numa análise mais detalhada, comprovou-se que a presença de HBeAg dentre mães HBsAg positivas no momento do nascimento, é fator determinante da TV do VHB<sup>(10)</sup> Além disso, verificou-se que aproximadamente 90% dos filhos de mães portadoras de HBsAg, com HBeAg positivo tornar-se-ão portadores crônicos do VHB, caso não seja feita a imunoprofilaxia neonatal. Essa taxa cai para menos de 5% quando a mãe é HBeAg negativa e portadora do HBsAg<sup>(74)</sup>. A soro conversão de HBeAg para anti-HBe pode ocorrer com o passar do tempo, mas o risco de danos hepáticos continua presente.<sup>(74)</sup>

Há mais de duas décadas, a segurança e eficácia da vacina contra a hepatite B vem sendo avaliada, apresentando resultados positivos na sua eficácia<sup>(75)</sup> Por exemplo, em 1981, em Zurique, ocorriam, em média, 250 casos de infecção aguda por hepatite B por ano, numa população com 1,1 milhões de habitantes. A partir de 1982 com a introdução da vacinação no país, houve uma queda drástica da incidência de infecções agudas da doença<sup>(76)</sup>.

Segundo Mast e colaboradores (1999), duas diferentes estratégias podem ser usadas na prevenção da TV da hepatite B: primeiro, a vacinação contra o VHB pode ser integrada ao calendário vacinal infantil de rotina começando com a vacinação de todas as crianças desde o nascimento; segundo, todas as gestantes deveriam ser rastreadas para HBsAg e, caso seja positivo, deveria ser feita a imunoprofilaxia dos bebês<sup>(75)</sup>. Se esse procedimento

for realizado nas primeiras 12 horas após o nascimento, é possível reduzir em mais de 90% a TV, como afirma o CDC (Centro de Controle de Doenças) e a ACOG (Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras)<sup>(77)</sup>. Em Campinas, segundo informações da Saúde Coletiva<sup>(32)</sup>, a vacina contra a hepatite B está disponível na rede municipal de saúde, para recém-nascidos desde 1998. A gravidez, em qualquer idade gestacional, não contraindica a imunização para a hepatite B. As gestantes imunizadas para hepatite B, com esquema vacinal completo de três doses, não necessitam de reforço vacinal. Aquelas não imunizadas ou com esquema vacinal incompleto devem receber três doses da vacina nos intervalos de zero, um e seis meses e ou completar o esquema já iniciado. A dose da vacina em microgramas ou mililitros varia de acordo com a idade, sendo 0,5ml até 19 anos e, a partir desta idade 1ml, seguindo as normas do Programa Nacional de Imunizações<sup>(78)</sup>.

Porém, as altas cargas virais têm sido associadas à transmissão vertical, mesmo quando a criança recebe profilaxia perinatal<sup>(79,80,81,82,83,84,85)</sup>. Todavia, mesmo com o desenvolvimento de ensaios de detecção quantitativa do DNA viral cada vez mais sensíveis, ainda não existe consenso a respeito do ponto de corte da carga viral que se relacionaria com maior risco de transmissão vertical e/ou falha da imunoprofilaxia neonatal<sup>(79,80,83)</sup>. A imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHHB) está indicada nas primeiras doze horas de vida para recém-nascidos de qualquer peso ou idade gestacional, filhos de mãe HBsAg positivas. A vacina contra a hepatite B (HB) deverá ser administrada simultaneamente, na dose de 0,5ml, intramuscular, no músculo vasto lateral do outro membro. Quando o resultado da sorologia do

HBsAg da mãe for desconhecida, deve-se administrar imediatamente a vacina contra a hepatite B (HB), independentemente do peso ou idade gestacional e, simultaneamente, solicitar a pesquisa de antígeno materno, indicando-se a imunoglobulina até o sétimo dia de vida se o resultado for positivo. Em caso de vacinação de menores de 2.000g, mais uma dose de vacina contra a hepatite B deverá ser acrescentada ao esquema normal, administrada no segundo mês de vida e após 30, 60 e 180 dias, totalizando quatro doses<sup>(86)</sup>. Em termos mundiais, as taxas de prevalência da hepatite B variam amplamente, de 0,1% a mais de 30%, como as verificadas em países asiáticos<sup>(87,88)</sup>. Considerando-se que muitos indivíduos infectados são assintomáticos e que as infecções sintomáticas são insuficientemente notificadas, a frequência da hepatite B é, certamente, ainda subestimada. O Ministério da Saúde estima que, no Brasil, pelo menos 15% da população já tiveram contato com o vírus da hepatite B, sendo que 1% da população apresenta doença crônica relacionada a este vírus<sup>(32)</sup>.

A literatura médica refere-se à região Sul do Brasil como sendo área de baixa endemicidade. As regiões Centro-Oeste, Nordeste e Sudeste são classificadas como de endemicidade intermediária. A região da Amazônia Legal, o Estado do Espírito Santo e a região oeste do Estado de Santa Catarina são considerados de alta endemicidade<sup>(89,90,91)</sup>. Existe também grande variação entre as diferentes cidades estudadas<sup>(92)</sup>, com níveis de soroprevalência de 21% em Manaus, 7,5% em Porto Alegre, 5,5% no Rio de Janeiro e 1,2% em Fortaleza<sup>(87)</sup>. Em São Paulo, o nível de soro prevalência é de 0,4%<sup>(93)</sup> e na região de Ribeirão Preto é de 0,5% a 0,95%<sup>(94,95,96)</sup>. De maneira geral, a

soroprevalência em adultos brasileiros revela percentuais de AgHBs de 1,9% a 13,5%, e de 10,4% a 90,3% para o anti-HBs <sup>(7)</sup>.

Entretanto, apesar da real eficácia da vacinação na prevenção do HB, há 10% a 20% de recém-nascidos de alto risco, cujas mães são HBsAg e HBeAg positivos, provavelmente devido à transmissão intra-útero ou a formas mutantes do HBV<sup>(25)</sup>. Em um estudo feito em 2002, verificou-se que o nível de DNA de VHB no sangue materno é um importante fator de risco na infecção intra-uterina. Desta forma, segundo Li et al <sup>(97)</sup>, reduzir o nível de DNA do VHB no sangue materno pode ser um meio eficaz para diminuir a taxa de infecção pela hepatite B neonatal, podendo para isso ser utilizada a lamivudina (antiviral com grande potência contra a replicação do HBV); Existem poucos estudos com casuística adequada para o seu uso em gestantes com hepatite B e replicação viral. Li et al <sup>(97)</sup> constataram, após pesquisa com ratas transgênicas, que a lamivudina pode ter potencial uso no tratamento de gestantes com hepatite B, com o intuito de diminuir a viremia materna, pois não foram observados efeitos adversos para mãe e para prole, além de mostrar redução significativa na transmissão vertical. Estudos mais recentes em humanos têm demonstrado ausência de TV com o uso de lamivudina em gestantes com HBV crônico e replicadoras virais <sup>(97)</sup>.



#### **1.4. Drogas utilizadas no tratamento da hepatite B crônica.**

Na atualidade, cinco drogas foram aprovadas para o tratamento da infecção pelo VHB - o interferon alfa2b (IFNa2b), o peg interferon alfa2a (PEG-IFNa2a), a lamivudina, o adefovir dipivoxil, o entecavir e mais recentemente a telbivudina; os quatro últimos são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos utilizados por via oral, que inibem a transcrição reversa, a qual ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito. Vários novos agentes antivirais e terapias imunomoduladoras estão sob investigação e não estão ainda disponíveis comercialmente. A Tabela 2 mostra as drogas disponíveis para tratamento da hepatite B crônica, suas fases de desenvolvimento e sua atividade contra o VHB, uma vez que a grande maioria destas medicações foi inicialmente comercializada para o tratamento de pacientes HIV positivos e, só posteriormente, deslocada para uso em infecções pelo VHB. Nenhuma destas medicações consegue erradicar de maneira eficaz o VHB dos hepatócitos; como se sabe, esse vírus, ao infectar a célula hepática, desloca seu genoma (DNA) para o núcleo e aí, se organiza em minicírculos de DNA covalentemente fechados (ccc DNA) que mantêm a infecção intracelular, servem de molde para transcrição do RNA-pré-genômico e só podem desaparecer com a morte dos hepatócitos. Nenhum antiviral consegue, em curto prazo, diminuir os níveis de ccc DNA dos hepatócitos, de forma eficaz, e seriam necessários muitos anos de tratamento com análogos de nucleosídeos/ nucleotídeos, por exemplo, para se conseguir a erradicação desses minicírculos dos núcleos das células hepáticas. A Tabela 3 mostra a atividade antiviral de todas as drogas efetivas no

tratamento da hepatite B crônica AgHbe positiva, tendo sido os dados compilados de vários estudos da literatura<sup>(98,99,100,101)</sup>.

**Tabela 2.** Drogas utilizadas no tratamento da hepatite B crônica

Drogas	Fases de desenvolvimento	Atividade Anti-HIV	Atividade YMDD
Interferon (convencional e PEG)	Aprovado	Não	(+)
<b>Análogos Nucleosídicos</b>			
Lamivudina	Aprovada	(+)	(-)
Entricetabina	III	(+)	(-)
Valtorcitabina	III	(-)	(-)
Telbivudina	Aprovada	(-)	(-)
Clevudine	II	(-)	(-)
Entecavir	Aprovado	(-)	(+) 1mg/dl
Andoxovir	II	(+)	(+)
<b>Análogos Nucleotídicos</b>			
Adefovir	Aprovado	(+) 30mg	(+)
Pradefovir	III	(+)	(+)
Tenofovir	II	(+)	(+)
Alamifovir	I	?	(+)

**YMDD** → *mutante YMDD do VHB. PEG: peguilado*

**Tabela 3.** Atividade antiviral de drogas efetivas no tratamento de pacientes com hepatite B crônica AgHbe complicadas de vários estudos

Drogas	Dose/dia (por 48 sem)	↓ DNA -VHB	DNA -VHB PCR (-) (%)	e/anti-e (%)	R (1 ano) (%)
Interferon	480-960 UM	(-)	23,0	25,0	(-)
PEG-IFN 2 <sup>a</sup>	180µg/sem	-4,5	25,0	27,0	(-)
Lamivudina	100mg	-4,5/5,8	40,0	20,0	16,0
Adefovir	10mg	-3,57	21,0	12,0	0
Entecavir	0,5mg	-6,98	69,0	21,0	0-6,0
Entecavir YMMD	1mg	-5,06	26,0	4,0	6,0
Telbivudine	600mg	-5,49	61,0	31,0	4,4
Entricitabina	200mg	-2,92	55,0	23,0	9,0
Tenofovir	300mg	-4,5/4,9	86,0	25,0	(-)
Clevudine	30/10mg	<5000*	68,0	20,0	(-)

*R*→Resistência; *YMD*: mutante a resistente à Lamivudina.*DNA-VHB*: DNA do vírus B (-) dado não disponível. Reação em cadeia da polimerase\*. ( $\log_{10}$ ; cop/ml).

### 1.5. Conduta terapêutica em mulheres grávidas portadoras de hepatite B:

Em mulheres grávidas portadoras de hepatite B crônica, as três drogas, lamivudina, entecavir e adefovir podem ser utilizadas com segurança, sendo a experiência maior com a lamivudina. A decisão de tratar a mulher grávida VHB positiva vai depender do estágio de sua doença hepática e dos benefícios ou malefícios que a terapêutica poderá trazer ao concepto. Em doença leve ou compensada, é prudente aguardar o término da gestação e depois iniciar a terapia antiviral. O tratamento durante o terceiro trimestre da gestação pode prevenir a transmissão materno-fetal, mas este fato não deve impedir o uso da

profilaxia perinatal para o recém-nascido com imunoglobulina e vacinação anti-VHB<sup>(62,98)</sup>.

De acordo com o último consenso da *European Association for the Study of Liver Disease* (EASL), publicado em 2012, sobre tratamento de hepatite B, as gestantes com níveis de viremia elevados, HBV-DNA >10<sup>6</sup>-7UI/ml, deverão ser informadas sobre o risco de transmissão perinatal, mesmo com imunoprofilaxia adequada do recém-nascido, e que o uso profilático de antivirais no último trimestre da gestação poderá aumentar a eficácia protetora da vacina e do( imunoglobulina ) HBIg, por reduzir a replicação viral<sup>(102)</sup>.

Na gestante com perfil HBsAg positivo/HBeAg negativo, a determinação dos níveis séricos de HBV-DNA (PCR-HBV quantitativo) deverá ser realizada na avaliação inicial e repetida no 3º trimestre da gestação, em geral na 28ª semana, para a decisão de terapia profilática. Na gestante com perfil sorológico HBsAg positivo/HBeAg positivo, não há necessidade da realização do teste de PCR-HBV quantitativo, em vista dos níveis elevados de viremia, risco de transmissão perinatal e portanto indicação de terapia profilática com análogos no último trimestre da gestação.

Entre as medicações atuais disponíveis para tratamento da HVB, a telbivudina e o tenofovir são considerados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como drogas de categoria B para a gestação, o que significa que, em estudos em animais, não foram observados efeitos deletérios ao feto ou à gestante. A lamivudina, o adefovir e o entecavir são designados como drogas de categoria C, o que significa que, em estudos em animais, com doses muito

superiores às utilizadas em humanos, foram observados efeitos teratogênicos e embriotóxicos.

Atualmente, os dados disponíveis sobre terapia antiviral durante a gestação são mais conhecidos com o uso de lamivudina e tenofovir em gestantes HIV positivas. De acordo com os registros de gestantes HIV positivas em terapia antirretroviral, disponíveis desde 1989 até 2011, quando o feto é exposto à lamivudina ou ao tenofovir no 2º e 3º trimestre da gestação, não há maior incidência de defeitos congênitos do que os observados na população geral<sup>(103)</sup>. Há uma longa experiência com o uso de lamivudina durante a gestação, tanto para mulheres HIV positivas, quanto para a prevenção de HBV, não havendo diferença na taxa de defeitos congênitos reportados com o uso de lamivudina em gestantes com HBV em relação à população geral sem infecção<sup>(104)</sup>.

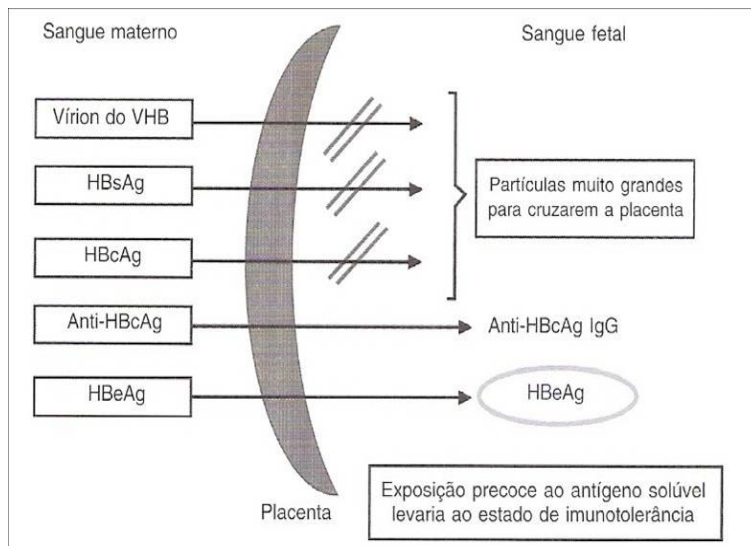
Embora ainda não existam estudos controlados sobre o uso de tenofovir na prevenção da transmissão perinatal da hepatite B, este análogo foi o recomendado para a utilização em gestantes com viremia elevada pelo recente consenso da EASL, por apresentar potente barreira genética à resistência antiviral, segurança durante a gestação e excelente eficácia antiviral<sup>(105)</sup>.

Em vista disso, torna-se evidente que a triagem pré-natal seja importante para que se possa realizar a adequada imunoprofilaxia nos RNs<sup>(106)</sup>. Deve-se ressaltar que as doenças infecciosas e, dentre elas, a hepatite B, as quais são transmitidas de mãe para filho, seja durante o parto, seja por via

transplacentária, continuam sendo importantes causas de morbidade passíveis de prevenção.

Outro ponto de estudos atuais é a relação da transmissão vertical com o perfil sorológico materno para o VHB, não somente em relação à partícula AgHBe e carga viral (DNA-VHB), mas também aos outros marcadores sorológicos, principalmente os anticorpos. Diferentemente do antígeno “s” e do DNA viral, todos os anticorpos maternos do VHB (Anti-HBe, Anti-HBc e Anti-HBs) e o AgHBe atravessam a barreira placentária sendo que o antígeno “s” não (Figura 5)<sup>(22)</sup>. A presença da partícula “e” pode ser o mecanismo utilizado pelo VHB para infectar o feto. Ao mesmo tempo em que torna o organismo infectado tolerante à sua presença<sup>(20)</sup> e à do antígeno “c”<sup>(22,51)</sup>, o contato direto do DNA viral do sangue materno com células trofoblásticas pode ser o primeiro passo para que este seja incorporado ao DNA fetal<sup>(74,82)</sup>. Em relação aos anticorpos, a ausência de expressão do marcador anti-HBe em crianças nascidas de mães AgHBe positivas sugere que este também poderia ser um mecanismo de imunotolerância induzida intra-útero pela partícula AgHBe, e seria um fator de risco para transmissão vertical<sup>(106)</sup>. Há evidências que altas concentrações séricas do Anti-HBc total, mas não de anti-HBs, possam ser um fator de proteção da transmissão mãe-filho do VHB<sup>(107)</sup>, principalmente em mães AgHBe positivas<sup>(74)</sup>.

Em relação à infecção oculta em gestantes, nenhum estudo, até o momento, mostrou a transmissão vertical nesse perfil do VHB<sup>(108)</sup>, exceto um estudo em filhos de marmotas cujo vírus da hepatite também é um hepadnaviridae<sup>(109)</sup>.



**Figura 5.** Passagem Materno-Fetal de Marcadores Virais do VHB (Adaptado de Elisa de Carvalho).

A estratégia ideal para eliminar a transmissão do vírus da hepatite B inclui quatro pilares: 1) prevenção da infecção perinatal por meio da triagem rotineira de todas gestantes com o marcador AgHBs e imunoprofilaxia das crianças nascidas de mães portadoras do AgHBs ou com status desconhecido; 2) vacinação rotineira das crianças iniciada dentro de 12 horas após o nascimento; 3) vacinação das crianças e adolescentes menores de 19 anos não vacinados previamente e 4) vacinação dos adultos pertencentes a grupos de risco para infecção, que não foram vacinados previamente<sup>(110)</sup>. Diferentes países adotam diferentes estratégias, sendo aqueles de maior prevalência os que deveriam adotar a maioria delas, se não todas.

A triagem universal para a hepatite B em gestantes, utilizando-se o marcador AgHBs, é preconizada pelo CDC desde 1988<sup>(111)</sup>. A identificação da gestante carreadora do VHB deve ser combinada a esquema profilático adequado do recém-nascido<sup>(112,113)</sup>. A profilaxia pós-exposição pode evitar a

maioria das infecções adquiridas no período perinatal. A vacinação do recém-nascido em até 12 horas após o nascimento, seguida por duas ou três doses ao longo de seis meses pode prevenir 60%-80% da transmissão vertical<sup>(67)</sup>. A adição de imunoglobulina hiperimune contra o vírus da hepatite B (HBIG) dada ao recém-nascido aumenta a eficácia protetora do esquema profilático em filhos de mulheres positivas para AgHBs e AgHBe para 92%(72). Entretanto, em crianças nascidas de mães positivas para AgHBs mas negativas para AgHBe, a adição de HBIG pode não aumentar significativamente a proteção <sup>(114)</sup>. Idealmente, além da identificação de mães infectadas com o VHB, a vigilância da infecção perinatal deve incluir os testes pós-vacinação dos lactentes para identificar aqueles não respondedores e que requerem revacinação<sup>(115,110)</sup>.

### **1.6.Seguimento da criança**

Crianças vacinadas contra hepatite B e com anti-HBs>10 mIU/mL estão imunizadas. Se os títulos estiverem <10 mIU/mL, os RNs deverão ser revacinados com três doses e depois retestados com sorologia – anti-HBs, um a dois meses após a última dose. Caso continuem negativos, não deverão ser revacinados, pois muito provavelmente não são responsivos.

Mesmo em crianças que receberam imunoprofilaxia, a detecção dos marcadores sorológicos de hepatite B com a pesquisa do HBsAg e anti-HBs é fundamental na determinação da infecção perinatal. Não se recomenda realizar sorologia no recém-nascido, mas sim postergá-la entre nove e dezoito meses após a última dose da vacina de hepatite B<sup>(116)</sup>. Os testes sorológicos realizados



antes de nove meses de idade poderão detectar positividade para o anti-HBs por efeito do HBIg, não representando, assim, imunidade relacionada à vacina.

A melhor prevenção é a vacinação na infância, uma vez que a infecção crônica por HBV e a doença hepática crônica ocorrem em 90% dos casos em indivíduos infectados até os cinco anos de idade. No adulto, a relação custo benefício da vacinação não justifica o uso indiscriminado, sendo esta limitada aos indivíduos de maior risco, como por exemplo, profissionais da saúde.

A doença durante a gestação deve ser tratada visando à nutrição, a estabilidade metabólica e os distúrbios metabólicos, afim de que se torne melhor preparado para o enfrentamento desta virose sem o uso de medicações que possam vir a prejudicar o desenvolvimento fetal<sup>(117)</sup>.

Nos últimos anos, houve um grande progresso no tratamento da hepatite B crônica. Cinco drogas são hoje aprovadas para tratamento dessa virose: intérferon a, lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina. Os intérférons (convencionais ou peguilados) foram as primeiras drogas utilizadas no tratamento dessas infecções podendo levar a resposta sustentada (perda do DNA-VHB e do AgHbe) em até um terço dos casos tratados. Um grande número de análogos de nucleosídeos/nucleotídeos está, no momento, disponível para tratar a hepatite B; a eficácia da lamivudina, o primeiro análogo de nucleosídeo utilizado, é limitada pela elevada incidência de resistência. O adefovir tem eficácia comparável à lamivudina, porém baixa frequência de resistência. Entecavir e tenofovir também se mostram muito ativos em controlar a replicação do VHB, e estão associados com mínimo desenvolvimento de resistência, mesmo em tratamentos prolongados. Outras drogas, tais como

telbivudina, emtricitabina e clevudine, tornar-se-ão, em futuro próximo novas armas no controle dessa virose. Coinfectados HIV/VHB representam um grupo de doentes de difícil manuseio e que hoje se beneficiam com combinações de drogas no esquema antirretroviral potente que devem atuar em ambas as viroses. O desenvolvimento de antivirais mais potentes e novas associações de medicamentos, conjuntamente com a melhor compreensão dos mecanismos de resistência do vírus da hepatite B à terapia, são importantes conquistas para melhorar a eficácia do tratamento e diminuir, no futuro, a carga global de portadores do vírus da hepatite B <sup>(118)</sup>.

A hepatite B aguda normalmente tem bom prognóstico: o indivíduo resolve a infecção e fica livre dos vírus em cerca de 90% a 95% dos casos. As exceções ocorrem nos casos de hepatite fulminante (<1% dos casos), hepatite B na criança 90% de chance de cronificação em menores de um ano e 20% a 50% para aquelas que se infectaram entre um e cinco anos de idade e pacientes com algum tipo de imunodeficiência<sup>(119)</sup>.

Entre os pacientes que não se livram do vírus e tornam-se portadores crônicos, o prognóstico está ligado à presença de replicação do vírus (expressa pela presença do HBe-Ag e/ou HBV-DNA > 30 mil cópias/ml). A presença destes marcadores determina maior deposição de fibrose no fígado, o que pode resultar na formação de cirrose hepática.

A prevalência da infecção pelo VHB e os padrões de transmissão variam acentuadamente nas diversas partes do mundo <sup>(120)</sup>.

Por fim, nenhum dos estudos já realizados conseguiu responder a todos os questionamentos acerca do assunto, hepatite B e transmissão vertical.

Assim, interessa-nos conhecer a proporção de casos de mulheres infectadas pelo VHB e saber qual porcentagem destas é replicadora viral. Além disso, queremos avaliar, em nossa população, a taxa de transmissão vertical e a taxa de falha da imunoprofilaxia em todas e, mais especificamente, nas replicadoras virais.

## ***2. Objetivos***

---

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar o percentual de portadoras de hepatite B e a transmissão vertical entre as gestantes atendidas no CAISM entre 2001 e 2005.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Avaliar a percentual de casos de gestantes com hepatite B;
- Avaliar as características clínicas, epidemiológicas e obstétricas destas gestantes;
- Avaliar a ocorrência de HbeAg positivo nas gestantes portadoras de Hepatite B (replicadoras virais);
- Avaliar a transmissão vertical e fatores a ela associados.

## ***3. Sujeitos e Método***

---

### **3.1. Desenho do estudo**

Estudo observacional retrospectivo descritivo

### **3.2. Tamanho da amostra**

A amostra envolveu todas as gestantes que realizaram pré-natal no período de 2001 a 2005, no Caism UNICAMP, avaliadas pelo arquivo eletrônico das agendas dos diferentes pré-natais da instituição e que realizaram sorologia para hepatite B.

### **3.3. Seleção dos sujeitos:**

Inicialmente foram revisadas as listas de atendimentos de gestantes seguidas nos diferentes ambulatórios de atenção pré-natal do CAISM/UNICAMP. A partir da identificação dessas mulheres, foi realizado um levantamento pelo sistema utilizado no serviço (CICSHCP), dos resultados das sorologias. Foram selecionadas todas as pacientes, independentemente da idade gestacional, que foram submetidas ao rastreamento sorológico para hepatite B no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2005 e, dentre estas,

as que apresentaram sorologia positiva para hepatite B (HbsAg positivo). Foi, então, realizado levantamento dos dados nos prontuários clínicos destas gestantes. A seguir, foi realizada a busca ativa, através de carta, telegrama ou telefonema das gestantes positivas, na tentativa de identificação de transmissão vertical na criança.

### **3.4. Critérios de inclusão**

Gestantes que foram atendidas entre janeiro de 2000 e dezembro de 2005 e cujos prontuários ou dados informatizados contenham resultados de sorologia para hepatite B.

### **3.5. Critérios de exclusão**

Foram excluídos os casos de gestantes que, mesmo atendidas, não tenham resultados de sorologias para hepatite B em seus prontuários ou dados informatizados sobre exames realizados no serviço.

### **3.6. Variáveis**

A seguir serão apresentadas as variáveis estudadas, suas definições e categorias:

#### **3.6.1. Variável dependente**

Ocorrência de hepatite B: determinado pelo teste imunoenzimático ELISA com presença do antígeno de superfície do VHB-HBsAg.

### 3.6.2. Variáveis independentes

- **Uso de drogas ilícitas:** (maconha, crack, coca, cola): Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), droga é uma substância natural ou sintética que modifica o funcionamento do organismo no qual é introduzido: sim, não, ex-usuário.
- **Presença de outras DSTs:** Portador de outra doença sexualmente transmissível, como HIV, Sífilis, gonorreia: sim ou não.
- **Imunoprofilaxia neonatal:** Realização de vacina para hepatite B e Imunoglobulina específica para HBV (HbIlg) no período neonatal: sim ou não.
- **Tempo de administração da imunoprofilaxia:** tempo, em horas, de vida do RN quando recebeu a administração da imunoglobulina e vacina específicas para vírus B.
- **Outras comorbidades infecciosas:** Associação de outras patologias infecciosas no mesmo paciente: sim (qual), não.
- **Complicação (ões) na gestação:** presença de outra doença além da infecção pelo HBV ou ocorrência de problema de causa obstétrica, segundo consta no prontuário médico, como, por exemplo, trabalho de parto prematuro, hipertensão arterial crônica/pré-eclâmpsia/eclâmpsia, diabetes melito/diabetes melito gestacional, infecção do trato urinário, vaginose bacteriana, etc.

- **Tipo de parto:** forma de finalização da gestação para o nascimento do concepto, segundo consta no prontuário médico: vaginal, fórcepe, cesárea.
- **Tempo de bolsa rota:** intervalo de tempo, em horas, entre a ocorrência da ruptura das membranas amnióticas e o nascimento do concepto, segundo consta no prontuário médico.
- **Trabalho de parto:** presença de contrações uterinas regulares (no mínimo dois em dez minutos) e dolorosas, com duração de 30 a 40 segundos, acompanhadas de modificações do colo uterino segundo consta no prontuário médico: sim, não e número de horas.
- **Indicação de cesárea:** justificativa para a realização do parto cirúrgico, segundo consta no prontuário médico: sofrimento fetal, apresentação pélvica, desproporção céfalo-pélvica, iteratividade, etc.
- **Peso ao nascimento:** quantidade da massa corporal do concepto em gramas, medida através de balança, segundo consta no prontuário médico.
- **Sexo da criança:** gênero do concepto, segundo consta no prontuário médico: masculino, feminino, ignorado.
- **Apgar de primeiro e quinto minutos:** consiste na avaliação de cinco sinais objetivos do recém-nascido no primeiro, no quinto e no décimo minuto após o nascimento, atribuindo-se a cada um dos sinais uma pontuação de zero a dois, sendo utilizado para avaliar as condições dos recém-nascidos. Os sinais avaliados são: frequência cardíaca, respiração, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele. O somatório da



pontuação (no mínimo zero e no máximo dez) resultará no índice de Apgar e o recém-nascido será classificado como sem asfixia (Apgar 8 a 10), com asfixia leve (Apgar 5 a 7), com asfixia moderada (Apgar 3 a 4) e com asfixia grave Apgar 0 a 2.

- **Idade gestacional ao nascimento:** Sistema de avaliação da idade gestacional do recém-nascido, baseado em critérios físicos e neurológicos, de acordo com o método de Capurro, segundo consta no prontuário médico.
- **Adequação do peso para a idade gestacional:** determinação da relação da quantidade da massa corporal do concepto em gramas e o tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do gráfico de Lula O. Lubchenco (1963), segundo consta no prontuário médico: adequado para a idade gestacional (peso ao nascer está entre os percentis 10 e 90), pequeno para a idade gestacional (peso ao nascer está abaixo do percentil 10), grande para a idade gestacional (peso ao nascer está acima do percentil 90).
- **Aleitamento materno:** presença de prática de aleitamento ao seio materno para alimentação do recém-nascido, segundo consta no prontuário médico: sim e não.
- **Patologia(s) neonatal(is):** ocorrência de enfermidade na criança a partir do nascimento até 28 dias de vida, segundo consta no prontuário médico da criança: sim, não.

- **Malformação congênita:** presença de deformidade(s) física(s) detectada(s) após o nascimento da criança, segundo consta no prontuário médico: sim, não.
- **Aborto:** interrupção da gravidez de até 22 semanas ou 500 gramas de peso, conforme definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), segundo consta no prontuário médico: sim, não.

### 3.7.Variáveis epidemiológicas

- **Idade:** Tempo transcorrido, em anos, desde o nascimento até o dia da avaliação ambulatorial;
- **Estado civil:** Pessoas que vivem em companhia de cônjuge ou companheiro (a), por natureza da união, segundo o sexo e os grupos de idade, conforme determinado pelo Instituto brasileiro de Geografia e estatística (IBGE): solteiro, separado, divorciado, amasiado, desquitado, casado e outra.
- **Escolaridade:** última série completada na escola: nenhuma, primeira série do primeiro grau até última série do nível superior, em anos.
- **Número de gestações:** quantidade de vezes em que a mulher engravidou
- **Número de abortos:** quantidade de vezes em que foi interrompida uma gravidez de até 22 semanas ou 500 gramas de peso, conforme a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS)

- **Número de partos normais:** quantidade de vezes em que houve nascimento de um feto via vaginal;
- **Número de partos cesáreas:** quantidade de vezes em que o parto foi cesárea

### **3.8. Instrumento para coleta de dados**

A coleta dos dados foi realizada através de uma ficha criada pela pesquisadora e preenchida com os dados dos prontuários clínicos das pacientes (Anexo 1). Este instrumento foi pré-testado com pacientes acompanhadas no pré-natal do CAISM, que não possuíam infecção pelo HBV e que, portanto, não fizeram parte da pesquisa propriamente dita.

### **3.9 Coleta de dados**

Após a listagem dos nomes e dos números de registro hospitalar, a pesquisadora fez o levantamento dos prontuários médicos da mãe e da criança (quando houvesse) no SAME (Serviço de Arquivo Médico) do CAISM e realizou o registro dos dados na ficha específica (Anexo 1).

Após a revisão de prontuários e identificação das mulheres, a avaliação da transmissão vertical foi checada com o serviço de notificação do CCIH do CAISM e quando não houve tal informação, foi realizado contato telefônico para definição da doença da criança, a partir de informações coletadas com o responsável por ela.

### **3.10. Processamento e análise dos dados**

#### **3.10.1. Codificação e processamento dos dados**

Todas as informações foram codificadas e armazenadas em um banco de dados criado com este propósito no programa Epi Info. Antes da entrada dos dados na planilha, as fichas foram revisadas quanto à sua completude e foi realizada a correção do preenchimento. Após esta revisão, os dados foram digitados por duas pessoas diferentes em tempos diferentes. Posteriormente, foi realizada a limpeza e a análise de consistência dos dados. O programa utilizado para criar e estruturar o banco de dados foi o Epi Info versão 6.0.

#### **3.10.2. Análise estatística**

Inicialmente foi feita uma análise descritiva das características sociodemográficas da mulher, da confirmação da sorologia para Hepatite B, do parto e do recém-nascido. Em seguida, foi analisada a proporção de mulheres com sorologia positiva para hepatite B (HbsAg positivo) e observada a taxa de TV do VHB. As possíveis associações e relação entre as replicadoras virais (HbeAg positivo) e as não replicadoras e entre o grupo com e sem TV seriam testadas através do Teste de Qui Quadrado com correção de Yates, ANOVA (Scheffe,1999) ou pelo Teste Exato de Fisher (Armitage, 1994), quando apropriado; porém, como não foi detectado nenhum caso de replicadora viral ou de TV, não houve necessidade de tal avaliação. O programa utilizado para a análise foi o EPINFO. Utilizou-se o intervalo de confiança de 95% e o valor de  $p$  significativo abaixo de 0,05.

### **3.11. Aspectos éticos**

Para a realização da pesquisa foram seguidas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196/96 (Brasil, 1996) e respeitados os princípios da Declaração de Helsinque (Declaration of Helsinki, 1996).

Os dados foram obtidos através da análise de prontuários e preenchimento de uma ficha de coleta de dados (Anexo 1). A confidencialidade das informações colhidas e a privacidade das mulheres HbsAg positivas e dos seus filhos foram garantidas pela criação de um número sequencial de registro na pesquisa. Este número foi utilizado para a identificação do caso nos arquivos de uso do pesquisador. Cada binômio mãe-criança foi identificada com um único número.

As crianças nascidas de mães portadoras do vírus da Hepatite B são habitualmente encaminhadas para acompanhamento e definição do seu diagnóstico de infecção pelo VHB na Unidade Básica de Saúde. Quando o diagnóstico através de sorologia realizada aos seis meses de vida foi confirmado, elas foram notificadas no serviço de vigilância epidemiológica da cidade, informação para a qual o serviço do CCIH do CAISM contata para encerrar a ficha de notificação do caso.

Esta pesquisa foi previamente submetida à aprovação pela Comissão de Pesquisa, através do Projeto no. 459/2004 do Departamento de

Tocoginecologia do CAISM e Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Somente após a aprovação iniciou-se a coleta de dados.

As informações foram obtidas especificamente para os propósitos de pesquisa. Os resultados do estudo e suas conclusões não serão utilizados para outros fins que não os de interesse científico ou de saúde pública.

## *4.Publicação*

---

**Artigo : Transmissão Vertical da Hepatite B em Gestantes no Caism-Campinas**

Autores : Candido EC<sup>1</sup>, Mori K<sup>2</sup>, Milanez H<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aluna de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

<sup>2</sup>Aluna do quarto ano de graduação em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade estadual de Campinas

<sup>3</sup>Professora Doutora do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas

*Encaminhado para Revista de Saúde Pública – SP dia 11/06/2013.*

***Endereço para Correspondência:***

**Elaine Cristina Candido**

Departamento de Tocoginecologia

Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

CEP:13083-970, Campinas, SP, Brasil

Fone e fax: 55-19-3521-9406

e-mail: [elainecris\\_99@yahoo.com.br](mailto:elainecris_99@yahoo.com.br)

## Resumo

**Objetivos:** avaliar a transmissão vertical (TV) em gestantes portadoras de hepatite B crônica, em um serviço universitário. **Sujeitos e Método:** foram analisadas as sorologias para hepatite B de todas as gestantes atendidas no serviço entre 2000 e 2005, identificando-se as HbsAg +; nessas foi realizado levantamento de prontuários, avaliando a presença do marcador de replicação viral (HbeAg positivo), imunoprofilaxia neonatal e taxa de TV. **Análise de dados:** foi avaliada a proporção de casos com HbsAg+ e nessas a presença do HbeAg. Para as portadoras de hepatite B, analisaram-se características clínicas e epidemiológicas através de frequências simples e a presença de TV. **Resultados:** entre 2000 e 2005 foram rastreadas para hepatite B no CAISM 5638 mulheres; dessas 28 (0,5%) apresentavam HbsAg+, definindo-se como portadoras crônicas. Não se encontrou nenhuma com replicação viral (HbeAg+). A idade média foi de 25 anos, com escolaridade média de sete anos, sendo 57% de brancas. O número de gestações médio foi de dois, sendo 52% de nulíparas. A categoria de exposição foi ignorada em 20; em quatro a via foi a sexual, em duas por TV e em duas por uso de drogas. A média de Idade gestacional ao parto foi de 38 semanas, com uma taxa de cesárea de 42%. O peso médio ao nascimento foi de 3094g e todos os recém-nascidos apresentaram boas condições de vitalidade e receberam imunoprofilaxia neonatal (vacina e imunoglobulina específica) nas primeiras horas de vida. Não houve TV. **Conclusões:** Nas gestantes atendidas no período, a prevalência de hepatite B crônica foi de 0,5%. Todas as crianças receberam imunoprofilaxia neonatal nas primeiras horas de vida e não ocorreu nenhum caso de TV,



reforçando que para as gestantes sem replicação viral, as medidas de imunoprofilaxia neonatal protegeram a totalidade de seus recém-nascidos.

**Palavras- chaves:** hepatite B, transmissão vertical, gestação.

## **Abstract**

The purpose of this paper is to evaluate mother-to-child transmission of chronic hepatitis B in a university hospital. **Subjects and methods:** Hepatitis B serologic studies were pooled from all pregnant women referred to this prenatal service from 2000 to 2005. HBsAg positive patients were selected and, for those, clinical, laboratory and epidemiologic data were analyzed, including presence of HBeAg marker, immunoprophylactic procedures for the newborn and mother-to-child transmission rates. **Data analysis:** HBsAg carriers were characterized for clinical and epidemiologic factors associated with mother-to-child transmission. **Results:** Between 2000 and 2005, 5638 pregnant women were referred to high-risk prenatal care at our facility; of these, 28 women (0,5%) were HbsAg+ – defined as chronic Hepatitis B virus (HBV) carriers. None of these were seropositive for HBeAg. Mean age was 25 years with a mean of 7 years of formal education and 57% were white; 52% were nulliparous. Exposure to hepatitis B virus was ignored in 20 women, sexual in 4, from mother-to-child transmission in 2 and associated with drug use in 2. Mean gestational age at delivery was 38 weeks with cesarean delivery in 42% of women. Mean weight at birth was 3.094g and all newborns presented with good vitality and received immunoprophylactic procedures. There were no cases of mother-to-child

transmission. **Conclusion:** Among all pregnant women seen at this tertiary high risk prenatal care facility between 2000 and 2005, chronic HBV infection was detected in 0,5% of patients. All newborns received immunoprophylaxis during the first hours after delivery and no case of mother-to-child transmission was detected. Our findings support that, among pregnant chronic HBV carriers without serologic evidence of active viral replication, immunoprophylactic measures are effective in preventing mother-to-child transmission in all instances.

**Keywords:** HBV, mother to child transmission, pregnancy.

## Introdução

A hepatite B representa um grave problema de saúde pública mundial, não apenas pela elevada prevalência, mas também por ser uma das principais causas de doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular<sup>(1)</sup>. Os vírus A, B, e C são os responsáveis pela grande maioria das formas agudas da infecção, e os vírus B e C pela maioria das formas crônicas e das sequelas que esta condição acarreta.

A transmissão vertical, definida como contágio da mãe para o filho desde a concepção até os cinco anos de idade, assume grande importância na epidemiologia da doença. Enquanto apenas 5% a 10% dos que adquirem a infecção na idade adulta evoluem para a forma crônica, em neonatos, filhos de mães portadoras do vírus da hepatite B (VHB), o risco atinge aproximadamente 90%<sup>(2)</sup>. Embora a transmissão vertical do VHB esteja mais associada às regiões de alta endemicidade, dados epidemiológicos mostram que 30% a 40% dos portadores deste marcador em países industrializados, regiões consideradas de baixa endemicidade, adquiriram a infecção antes dos cinco anos de idade<sup>(3)</sup>. A prevalência de hepatite B em gestantes varia de acordo com a endemicidade da infecção na região geográfica e população estudada.

De forma geral, os portadores do VHB podem ser divididos em dois grupos: os AgHBe positivos (replicadores) ou os AgHBe negativos (não replicadores ou indivíduos que normalmente apresentam mutações no promotor pré-core ou core e que não produzem AgHBe apesar da replicação viral do VHB)<sup>(4,5)</sup>. Dizemos que a infecção crônica pelo VHB é resolvida quando o

paciente apresenta história prévia de hepatite crônica, positividade sorológica para anti-HBc total e/ou anti-HBs, AgHBs negativo, níveis normais de ALT e DNA-VHB sérico indetectável<sup>(6)</sup>.

As gestantes são potenciais transmissoras de infecção pelo VHB para recém-nascidos e estes raramente clareiam a infecção quando essa ocorre. Essas mulheres mantêm a disseminação da infecção na coletividade e desenvolvem doença hepática crônica na idade adulta<sup>(7,8)</sup>. Esse fato é reforçado perante a constatação que aproximadamente 40%-50% dos portadores crônicos em todo o mundo resultam da transmissão vertical do vírus da hepatite B<sup>(9)</sup>. Calcula-se que o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular nas crianças infectadas por transmissão vertical pelo VHB seja cerca de 200 vezes maior do que entre a população em geral<sup>(10)</sup>. Verificou-se que aproximadamente 90% dos filhos de mães portadoras de HBsAg, com HBeAg positivo tornar-se-ão portadores crônicos do VHB, caso não seja feita a imunoprofilaxia neonatal. Essa taxa cai para menos de 5% quando a mãe é HBeAg negativa e portadora do HbsAg<sup>(11)</sup>.

Segundo Mast e colaboradores (1999), duas diferentes estratégias podem ser usadas na prevenção da TV da hepatite B: primeiro, a vacinação contra o VHB pode ser integrada ao calendário vacinal infantil de rotina começando com a vacinação de todas as crianças desde o nascimento; segundo, todas as gestantes deveriam ser rastreadas para HBsAg e, caso seja positivo, deveria ser feita a imunoprofilaxia dos bebês. Se esse procedimento for realizado nas 12 primeiras horas após o nascimento, é possível reduzir em

mais de 90% a TV, como afirma o CDC (Centro de Controle de Doenças) e a ACOG (Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras)<sup>(11)</sup>.

Em vista disso, torna-se evidente que a triagem pré-natal é importante para que se possa realizar a adequada imunoprofilaxia nos recém-nascidos. É importante lembrar, que as doenças infecciosas e, dentre elas, a hepatite B, que são transmitidas de mãe para filho, seja durante o parto, seja por via transplacentária, continuam sendo importantes causas de morbidade passíveis de prevenção. Conhecer aspectos epidemiológicos e fatores associados à presença de mães portadoras de replicação viral (HbeAg+) e à presença de TV nos auxiliarão a determinar a eficácia das medidas de imunoprofilaxia nesse grupo de pacientes e avaliar estratégias de atenção à sua saúde.

### **Sujeitos e métodos**

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo descritivo, onde a partir de listas informatizadas de atendimento pré-natal no CAISM-UNICAMP, foram identificadas todas as gestantes com rastreamento para hepatite B atendidas no Serviço entre 2000 e 2005. A partir da análise das sorologias para hepatite B dessas gestantes identificaram-se as portadoras de HbsAg positivo. Para essas mulheres foi realizado levantamento de prontuários clínicos, analisando-se dados clínico epidemiológicos, presença de outros marcadores sorológicos (HbeAg, Anticorpo anti-Hbe e anticorpo anti-Hbc) medidas de imunoprofilaxia neonatal e a taxa de transmissão vertical.

Para a análise dos dados foram utilizadas frequências simples das ocorrências; como não se detectou nenhum caso de transmissão vertical ou de pacientes portadoras de replicação viral, não foram realizadas outras análises estatísticas.

## **Resultados**

Na população de 5.632 gestantes atendidas no CAISM entre 2000 e 2005, a prevalência de hepatite B crônica foi de 0,5%. Foram realizados 28 partos no CAISM/ UNICAMP, de mulheres infectadas pelo HBV, cuja idade média é de 25 anos (16 a 39 anos), escolaridade média de sete anos e quase dois terços (57%) de mulheres brancas, conforme pode ser verificado na tabela 1.

Destas mulheres a média de gestações foi de duas, paridade média de uma, sendo que apenas quatro apresentaram um abortamento prévio. Cinquenta e dois por cento dessas mulheres eram nulíparas e 79% não apresentavam cesárea prévia. Elas tiveram em média 1,7 parceiros sexuais; 16 delas usavam contraceptivos prévios e apenas quatro referiram uso de condon; 50% dessas mulheres planejaram a gestação atual. A maioria dessas mulheres desconhecia sua categoria de exposição para aquisição da hepatite B; naquelas com categoria conhecida, em quatro a via foi sexual, em duas associadas ao uso de drogas e em duas à transmissão vertical.

Com relação ao pré-natal, o número médio de consultas foi de seis, iniciando com idade gestacional média de 18 semanas. Apenas uma gestante apresentava passado de DST prévia (condiloma). Três mulheres tiveram complicações durante a gestação, sendo uma a presença de infecção do trato urinário, uma com hipertensão arterial e uma com toxoplasmose.

Nenhuma paciente apresentou detecção do antígeno Hbe; 22 apresentaram anti-HBe e anti-HBc positivos. A média da idade gestacional ao parto foi de 38 semanas, sendo a via de parto por cesárea em 42% dos casos; as principais indicações de cesárea foram iteratividade, sofrimento fetal e apresentação pélvica. Nenhuma cesárea foi indicada apenas pela presença da infecção pelo HBV.

A média de tempo de bolsa rota foi de cinco horas; uma paciente apresentou crises convulsivas após o procedimento anestésico, como complicações associadas à cesárea, mas com bom resultado neonatal e boa evolução.

Como demonstra a tabela 2, a média de peso do recém-nascido foi de 3094 gramas, com estatura média de 48 centímetros; todos apresentaram apgar de quinto minuto superior a sete. A idade gestacional média ao nascimento foi de 38 semanas, com 16 deles com peso adequado para a idade gestacional e apenas cinco pequenos para a idade gestacional. Todas as crianças receberam imunoprofilaxia neonatal nas primeiras horas de vida e não ocorreu nenhum caso de transmissão vertical. Não foram encontradas mulheres replicadoras virais nessa população estudada. Nenhum recém-nascido apresentou qualquer patologia neonatal ou malformação congênita, sendo que todos receberam alta, conjuntamente com as mães em aleitamento materno exclusivo. Todas essas crianças receberam Imunoglobulina específica e vacina para hepatite B nas primeiras doze horas de vida.

## Discussão

Entre 2000 e 2005 foram rastreadas para hepatite B nos diferentes serviços de Pré-natal do CAISM 5.638 mulheres. Dessas 28 mulheres (0,5%) apresentavam o antígeno HbsAg, definindo-se como portadoras crônicas. Em nosso estudo não se encontrou nenhuma paciente portadora de replicação viral (HbeAg positivo) e não houve qualquer caso de transmissão vertical.

A realização de um trabalho baseado na coleta de dados obtidos na rotina dos programas de saúde apresenta a vantagem de ter um custo reduzido, já que são mínimos os gastos com recursos materiais ou humanos. Entretanto, a sua execução pressupõe que o sistema que produz estes dados esteja plenamente organizado, tornando possível a existência de informações de boa qualidade. Mesmo sabendo-se que nem sempre isto ocorre, a sua realização constitui um meio valioso de submeter rotinas dos programas a uma avaliação crítica, que se faz necessária visando identificar pontos falhos porventura existentes. A presente pesquisa pretendeu não apenas estudar algumas características da população atendida pelo CAISM, mas, em especial, compreender melhor a dinâmica deste programa, com relação à identificação de suas vantagens e defeitos em relação ao rastreamento da hepatite B em gestantes e à realização das medidas de imunoprofilaxia neonatal.

Na população de gestantes atendidas e rastreadas para hepatite B no CAISM entre 2000 e 2005, observamos uma proporção de 0,5% de portadoras crônicas do vírus B (HbsAg positivas), sendo que nossos resultados perinatais foram favoráveis, com nenhuma ocorrência de transmissão vertical,



provavelmente devido ao fato de que todas das crianças receberam medidas de imunoprofilaxia adequada nas primeiras horas de vida e à não presença de gestantes portadoras de replicação viral (HbeAg positivas).

A taxa de prevalência de 0,5% do HBsAg encontrada permitiu concluir que a população de gestantes atendidas pelo CAISM UNICAMP apresenta baixa endemicidade para o vírus B. A transmissão vertical não representou ser o principal modo de aquisição da hepatite B na comunidade, apesar de termos dificuldade em realizar essa afirmação, já que a grande maioria das mulheres não sabia como adquiriu a infecção e em apenas dois casos a paciente sabia referir ser esse o fator que a levou a ser portadora crônica do HBV.

Nossa proporção de casos com infecção pelo HBV é similar à da literatura. Entre as gestantes admitidas no HC Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP entre março de 1991 e dezembro de 1993, observou-se uma prevalência de 0,95%. Estes dados e também os nossos não diferem substancialmente daqueles obtidos em gestantes estudadas em outras cidades brasileiras, exemplificadas pela taxa de 0,4% em Centros de Saúde na região oeste do município de São Paulo, 0,6% em serviço público de Salvador<sup>(12)</sup>, 0,5% em dois hospitais públicos de Goiânia<sup>(13)</sup>, 0,8% em primeiro atendimento ambulatorial em hospital universitário de Londrina<sup>(14)</sup> e 1,1% em gestantes na primeira visita a um serviço público de saúde de Vitória<sup>(15)</sup>. Embora com variações, em todos estes diferentes estudos a prevalência estimada permite classificar as gestantes como de baixo risco em relação à transmissão do vírus B, segundo critérios internacionalmente aceitos.

Nossa população de mulheres apresentou idade média de 25 anos, mostrando uma elevada proporção de gestantes jovens, o que também foi relatado por outros pesquisadores em diferentes locais. Em um estudo retrospectivo no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, em Londrina, foi encontrada uma proporção de 25,8% de gestantes com até 20 anos de idade, dentre aquelas no primeiro atendimento ambulatorial <sup>(14)</sup>. No município de Goiânia, entre gestantes e parturientes em dois hospitais públicos, 38,1% tinham idade inferior a 20 anos <sup>(17)</sup>. Em Vitória (ES), entre gestantes na primeira visita ao serviço público de saúde, 65,4% tinham até 25 anos<sup>(15)</sup>.

Esses elevados percentuais de gestantes jovens, muitas delas ainda em fase de adolescência, são indicativos da iniciação precoce da atividade sexual das adolescentes que, devido à carência de orientações, encontram-se sujeitas à gravidez em fase crítica do seu desenvolvimento físico e emocional. Neste sentido, é crucial uma atuação mais incisiva dos programas de saúde voltados aos adolescentes, para proporcionar a essas populações um maior acesso às informações necessárias a uma iniciação sexual mais consciente e responsável, preferentemente não tão precoce. A média de número de gestações foi baixa, assim como a paridade média, talvez também associada ao fato de nossa população de mulheres serem bastante jovem.

Com relação às complicações gestacionais, em nosso trabalho, não detectamos a presença de complicações maiores em nossas pacientes; apenas três delas apresentaram intercorrências menores durante a gestação, o que não foi observado por outros autores. Segundo Guo-Rong Han e colaboradores<sup>(16)</sup>, estudos têm demonstrado que a infecção crônica pelo HBV está associada com

diabetes mellitus gestacional, hemorragia, pré-parto, parto prematuro, e menor índice de Apgar. Mães com comprometimento de função hepática grave são propensas à hemorragia pós-parto, infecção puerperal, recém-nascidos de baixo peso, sofrimento fetal, parto prematuro, morte fetal e asfixia neonatal. Embora a infecção pelo HBV seja bem tolerada durante a gravidez, eventualmente pode haver hepatite aguda e insuficiência hepática com um resultado desfavorável<sup>(17)</sup>. Talvez nossa boa evolução gestacional seja devida ausência de replicadoras virais, que são aquelas pacientes que provavelmente estariam em terapia antiviral e apresentariam maior risco de acometimento da função hepática. Na nossa população de mulheres não tivemos nenhuma paciente com presença de replicação viral e todas com função hepática normal, o que provavelmente explica nossa baixa observação de intercorrências gestacionais.

Em nossos dados, não obtivemos nenhuma complicação relacionada ao HBV no parto e no pós-parto; não observamos prematuridade (IG média ao nascimento de 38 semanas), apenas em cinco casos os recém-nascidos foram pequenos para a idade gestacional (baixo peso ao nascimento), número menor que o referida pela literatura<sup>(17)</sup>. Nossa taxa de cesárea foi de 42%, mas nenhuma delas associada à infecção pelo HBV; nos três casos de sofrimento fetal poderíamos aventar alguma correlação com a presença de infecção, mas seria apenas uma especulação.

Ho Yali e colaboradores mostraram que, com a imunoprofilaxia passiva e ativa contra a hepatite B, a realização de cesárea eletiva não reduz o risco de transmissão mãe-filho do VHB em recém-nascidos de mães portadoras

do HBV. Portanto, a cesárea não deve ser recomendada em mulheres grávidas HBsAg-positivos para prevenir TV do HBV. Em seu estudo comparando as taxas de TV e resultados maternos e gestacionais, não houve diferença entre os grupos submetidos à cesárea ou a parto vaginal: TV de 2,5% (7/285) nas nascidas por cesárea e 2,3% (6/261) naquelas nascidas por parto vaginal<sup>(18)</sup>. Além disso, analisando a presença infecção crônica pelo HBV em 137 filhos de mães HBeAg-positivos, demonstraram que as taxas de HBsAg-positivos em cesárea eletiva e parto vaginal foram de 10,3% (7/68) e 8,7% (6/69), respectivamente<sup>(18)</sup>. Em nossos dados a via de parto por cesárea foi realizada em 42% dos casos, sendo indicada por iteratividade, sofrimento fetal e apresentação pélvica, principalmente. Nenhuma cesárea foi indicada apenas pela presença da infecção pelo HBV e, independente da via de parto não observamos nenhum caso de TV, o que provavelmente se deve à realização adequada da imunoprofilaxia neonatal na totalidade das crianças em até 12 horas (na maioria, ainda na sala de recepção do recém-nascido) e à ausência de relicadoras virais em nossa população.

Com relação ao aleitamento, marcadores virais como o AgHBs, e mesmos partículas de DNA-VHB, já foram isoladas em amostras de leite materno e de colostro. No estudo pioneiro sobre o assunto, Linnemann e Goldberg (1974)<sup>(17)</sup> detectaram o AgHBs no leite humano de uma mãe portadora deste vírus. Esse achado foi confirmado, no mesmo ano, por Boxall e colaboradores<sup>(19)</sup>. Já a detecção do DNA viral passou a ser feita somente no final da década de 90 com o advento de técnicas de PCR mais modernas<sup>(20)</sup>. Devido a esses achados, durante as últimas três décadas tem sido questionado

se o leite humano e o aleitamento materno teriam papel na transmissão do VHB. Para essa análise, vários pontos devem ser considerados: a maturidade do sistema imunológico do recém-nascido, a passagem de fatores imunológicos protetores maternos pela placenta e/ou leite materno, o tempo de aleitamento materno, o estado viral materno, a qualidade e quantidade da partícula viral detectada no leite e, por fim, a quem o leite materno da mãe portadora será oferecido, se será doado e como ele será processado antes dessa doação<sup>(22)</sup>.

O VHB é altamente infectante, já tendo sido sugerido que a imaturidade digestiva gástrica e a fragilidade da membrana intestinal ao nascimento apresentam risco contínuo à transmissão do VHB, principalmente no momento do parto ou logo após, quando o RN fica em contato direto com secreções sanguíneas maternas contendo o vírus<sup>(22)</sup>. No entanto, além da imunidade passiva adquirida da mãe por via placentária, os fatores de defesa presentes na glândula mamária e no leite tais como a lactoferrina e a própria presença de anticorpos contra o vírus da hepatite B poderia proteger o recém-nascido da infecção por essa via<sup>(23)</sup>. Não é conhecido, entretanto, se os anticorpos presentes no sangue materno são secretados no leite materno e se forem, em que proporção isso ocorre. Mães AgHBe positivas e/ou com alta carga viral sérica apresentam mais frequentemente detecção de partículas virais no leite<sup>(23)</sup>, inclusive do DNA viral. Apesar de não haver estudo controlado que defina o papel da amamentação na aquisição da infecção mesmo na vigência de profilaxia neonatal, muitos estudiosos alertam as mães portadoras, principalmente as AgHBe positivas de que o leite, no caso de fissuras mamárias ou lesões exsudativas na mama, possa ser um veículo de transmissão<sup>(24)</sup>,

aconselhando a não amamentação durante esse período, mesmo que a criança tenha sido vacinada<sup>(25)</sup>. Nessa situação, a exposição de risco é ao sangue presente nos mamilos fissurados e não ao leite materno, que apresenta baixa carga viral. Em nossos dados, todas as crianças receberam alta em aleitamento materno exclusivo e não observamos nenhum caso de transmissão vertical, talvez devido à ausência de replicadoras virais na população estudada, mas demonstrando que com adequada imunoprofilaxia, o risco de TV é baixo.

Entretanto, Zhang e colaboradores, a Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Brasileira de pediatria afirmam que, para as mães soropositivas para HBsAg durante a gravidez, há necessidade de a criança receber a primeira dose da vacina logo após o parto e imunoglobulina hiperimune da hepatite B (HBIG) na dose de 0,5ml via intramuscular nas primeiras 12 horas de vida, aplicadas concomitantemente, mas em locais diferentes. A eficácia dessa conduta é de 95%, eliminando o eventual risco de transmissão pelo leite materno<sup>(27,28)</sup>.

O protocolo de nossa instituição demonstra que vem sendo seguido rigorosamente, pois todos os nossos RN receberam a imunização através do HBIG e vacinação como é recomendado e, em sua totalidade receberam amamentação materna exclusiva.

De acordo com as orientações da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, todo recém-nascido de mãe portadora do HBsAg deve receber a IGHB e a vacina contra a hepatite B nas primeiras 12 horas pós-parto, sendo aceitável, em caráter excepcional, a administração da IGHB em até no máximo sete dias após o nascimento<sup>(29)</sup>. Como já foram referidos, os critérios para

avaliar a adequação dos cuidados prestados no pós-parto imediato basearam-se na sua administração nas primeiras 12 horas após o nascimento, tendo sido realizados de forma adequada nos 28 RNs nascidos em nossa instituição e avaliados nesse trabalho. Em outras localidades isso não ocorreu da mesma maneira, conforme demonstrado em dois estudos de Ribeirão Preto-SP onde em 25% dos partos de mães portadoras do VHB não houve adequação do procedimento; em quase 10% (8,4%) dos partos ocorridos em outros dois hospitais na mesma cidade, as deficiências de anotação não permitiram determinar o intervalo entre o nascimento e a administração dos imunobiológicos. Em consequência disso, em um terço dos partos de gestantes positivas para o vírus da hepatite B detectadas na cidade de Ribeirão Preto, a atenção ao recém-nascido foi inadequada ou não pôde ter a sua qualidade devidamente avaliada<sup>(30)</sup>.

Todavia, a simples implementação de uma rotina não garante o esperado retorno, uma vez que problemas operacionais podem comprometer a eficácia e a eficiência de um programa que, em teoria, encontra justificativas para sua realização. Daí a relevância de avaliações periódicas, tal como a referida nesta investigação, capazes de detectar prontamente as deficiências e fornecer subsídios para a sua correção. Esse estudo nos demonstra que, em relação ao VHB e TV a realização de medidas de imunoprofilaxia específicas no momento adequado, pelo menos para as não replicadoras virais, possibilita uma excelente qualidade de vida ao RN, já que garante proteção contra a aquisição de uma infecção grave e potencialmente prejudicial à saúde dessas crianças.

**Tabela 1.** Características maternas da população de gestantes HbsAg Positivas CAISM 2000 a 2005

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N</b>
<b>Cor</b>	
Branças	16
Negras	5
Pardas	7
<b>Idade</b>	
Até 19	5
20 - 25	11
26 - 30	5
> 30	8
<b>Categoria De Exposição</b>	
Desconhecida	20
Sexual	4
Uso de drogas	2
Transmissão vertical	2
<b>Marcadores Virais</b>	
HbeAg+	0
HbeAg Negativo	28
Anti HbcAg positivo	22
HbeAg Positivo	22
<b>Número De Gestações</b>	
1	14
2	7
3 Ou Mais	7
<b>Via De Parto</b>	
Vaginal	16
Cesárea	12
<b>Indicação Cesárea</b>	
Pélvico	2
Iteratividade	2
Distócia funcional	1
Sufrimento fetal	3
Falha indução	4
<b>ΔT Bolsa Rota (Hs)</b>	
1 – 4 1	10
5 - 10	4
1>10	1
<b>Episiotomia</b>	
SIM	7
NÃO	9
<b>Total</b>	<b>28</b>



**Tabela 2.** Características dos recém-nascidos de mães HbsAg positivas Positivas - CAISM 2000 a 2005

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>N</b>
<b>Peso</b>	
<2500G'	2
2501 – 3800	26
>3800	0
<b>Adequação Para Ig</b>	
PIG	5
AIG	23
GIG	0
<b>APGAR 5º MINUTO</b>	
< 7	0
≥ 7	28
<b>Capurro</b>	
<37	4
37 - 40	13
>40	11
<b>Aleitamento Materno</b>	
SIM	28
NÃO	0
<b>Transmissão Vertical</b>	
SIM	0
NÃO	28
<b>Total</b>	<b>28</b>

## Referências

1. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61(3): 362-6.
2. Holcomb SS. An update on hepatitis. *Dimension of Critical Care Nursing* 2002; 21(5):170-7
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Eng J Med* 1997; 337(24):1733-45.
4. Akarca US, Lok ASF. Naturally occurring hepatitis B virus core genes mutations. *Hepatology* 1995; 22(1):50-60.
5. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002; 83(6):1267-80.
6. Centers For Disease Control (CDC). Achievements in Public Health: Hepatitis B Vaccination - United States, 1982-2002. *MMWR*, v.51, n.25, p.549-552, 563, Jun. 2002c
7. Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Tateno A, Klenerman P, et al. Cellular immunity in children with successful immunoprophylactic treatment for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Infec Dis* 2010; 10:103.
8. Queiroz RI, Barros SMO. Prevalência do marcador sorológico para hepatite B entre gestantes e ações de enfermagem para a prevenção. *Acta Paul Enf* 2000; 13(3):9-16.
9. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and metanalysis. *BMJ* 2006; 332(1):328-36.
10. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(3):160-7.

11. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999 17(13-14):1730-3.
12. Santos JID, Lopes MADA, Delière-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop* 1995; 37(4):343-8
13. Cardoso DDP, Faria EL, Azevedo MSP, Queiroz DAO, Martins RMB, Souza TT, et al. Soroepidemiologia para o vírus da hepatite B (VBH) em gestantes/parturientes e sua transmissão para recém-nascidos em Goiânia-GO. *Rev Soc Brasil Med Trop* 1996; 29(4):349-53.
14. Reiche EMV, Morimoto HK, Farias GN, Hisatsugu KR, Geller L, Gomes ACLF, et al. Prevalência de tripanossomíase americana, sífilis, toxoplasmose, rubéola, hepatite B, hepatite C e da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, avaliada por intermédio de testes sorológicos, em gestantes atendidas no período de 1996 a 1998 no Hospital Universitário Regional Norte do Paraná (Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil). *Rev Soc Brasil Med Trop* 2000; 33(6):519-27.
15. Miranda AE, Alves MC, Neto RL, Areal KR, Gerbase AC. Seroprevalence of HIV, hepatitis B virus, and syphilis in women at their first visit to public antenatal clinics in Vitória, Brazil. *Sex Trans Dis* 2001; 28(12): 710-13
16. Guo-Rong Han, Chuan-Lu Xu, Wei Zhao, Yong-Feng Yang Management of chronic hepatitis B in pregnancy, *World J Gastroenterol* 2012; 18(33):4517-21.
17. Linnemann Jr CC, Goldberg S. HBsAg in breast milk. *Lancet* 1974; 2(7873): 155.

18. Ho Yali, Jie Chen, Jian Wen, Chenyu Xu, et al. Efeito da cesariana eletiva no risco de mãe para filho transmissão do vírus da hepatite B. *BMC Parto Gravidez* 2013; 13:119.
19. Boxall EH, Flwett TH, Dane DS, et al. Hepatitis-B surface antigen in breast milk. *Lancet* 1974; 2(7887):1007-8.
20. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004; 10(3):437-8.
21. Oliveira PR. Infecção pelo vírus da hepatite B em mulheres: Prevalência em parturientes assistidas em serviço de referência e detecção de partículas virais e anticorpos na secreção láctea. Ribeirão Preto, 2011. (Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
22. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X, et al. Breast feeding of Newborns by Mothers Carrying Hepatitis B Virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 72(1):E1-E10.
23. Petrova M, Kamburov V. Breast feeding and chronica HBV infection: Clinical and social implications. *World J Gastroenterol* 2010; 16(40):5042-6.
24. Lee AK, Ip HN, Wong VC. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1978; 138(5):668-71.
25. Yang D, Li Y, Song J. Significance of detection of HBV-DNA and CMV-DNA by polymerase chain reaction in screening mothers' milk. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999; 24(1):44-6.
26. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X, et al. Breast feeding of Newborns by Mothers Carrying Hepatitis B Virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 72(5):E1-E10.

27. Zhang L, Gui X, Fan J, Wang B, Ji H, Yisilafu R, Li F, Zhou Y, Tong Y, Kong X, Ye P, Zong L. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013 Jun 20.
28. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Red Book* 2000. 25th ed. Elk Grove Village.
29. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. *Guia de Orientações Técnicas Hepatites B e C*. São Paulo. 2002.
30. Revista Brasileira de Epidemiologia *Rev. bras. epidemiol.* vol.8 no.3 São Paulo Sept. 2005. Hepatite B em gestantes atendidas pelo Programa do Pré-Natal da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, Brasil: prevalência da infecção e cuidados prestados aos recém-nascidos.

## *5. Conclusões*

---

- Foram rastreadas para hepatite B nos diferentes serviços de Pré-natal do CAISM 5638 mulheres. Dessas 29 mulheres (0,5%) apresentavam presença do antígeno HbsAg positivo, definindo-se como portadoras crônicas;
- A idade média dessas mulheres foi de 25 anos, com escolaridade média de sete anos, sendo 57% delas brancas. A média do número de gestações foi de duas, sendo que 52% eram nulíparas. A categoria de exposição foi ignorada em 20 dessas mulheres, sendo que em quatro a via foi a sexual, em duas por transmissão vertical e em duas associadas ao uso de drogas. A média de Idade gestacional ao parto foi de 38semanas, com uma taxa de cesárea de 42%. O peso médio ao nascimento de 3094g e todos apresentaram boas condições de vitalidade.
- Na população de gestantes atendidas no CAISM entre 2000 e 2005, tivemos 28 casos de HBV, sendo que nenhuma foi replicadora viral.
- Todas as crianças receberam imunoprofilaxia neonatal nas primeiras horas de vida e não ocorreu nenhum caso de transmissão vertical.

## ***6. Referências Bibliográficas***

---

1. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61(3): 362-6.
2. Zuckerman AJ. Effect of hepatitis B vírus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet* 2000; 355, 1382-4.
3. Ribeiro, A. Hepatite B: a sua prevenção na comunidade. *Nursing – Rev Téc Enferm, Lisboa* 1997;112:23-7.
4. Blumberg BS, Alter, HG, Visnich SA. A “new” antigen in leukemia sera. *J Am Med Assoc* 1965; 91:541-6.
5. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like Particles in Serum of Patients with Australia-Antigen-Associated Hepatitis. *Lancet* 1970 v.i, :695-8.
6. Almeida JD, Rubenstein O, Scott EJ. New antigen-antibody system in Australia-antigen positive hepatitis. *Lancet* 1971; 2:1225-7.
7. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites Virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol* 2004; 7(4)1-19.
8. Lieber SR. Saiba Mais Sobre a Hepatite. Disponível em: [http://www.mackenzie.com.br/universidade/exatas/boletim/saiba\\_mais/hepatite-htm](http://www.mackenzie.com.br/universidade/exatas/boletim/saiba_mais/hepatite-htm). Acesso em: 20 mar. 2012.
9. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatology* 2006; 34:617-24Alter HJ. The unexpected outcomes of medical

- research: serendipity and the Australia antigen. *J Hepatol* 2003; 39(2):149-52.
10. Gavilanes F, Gonzalez-Ros JM, Peterson DL. Structure of hepatitis B surface antigen. Characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. *J Biol Chem* 1982; 257(13):7770-7
  11. Alter HJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23(1): 39-46.
  12. Brook MG. Sexually acquired hepatitis. *Sex Transm Infec* 2002; 78(4): 235-40.
  13. ALTER HJ. The unexpected outcomes of medical research: serendipity and the Australia antigen. *J Hepatol* 2003; 39(2): 149-52.
  14. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(2): 351-66.
  15. Spina AMM. Vírus da hepatite B. Atualizado em 22 de fevereiro de 2000. Disponível em: <http://icb.usp.br/miracz/virus/hepb/hepB.html>. Acesso em: 20 mar. 2012.
  16. Marinho C, Agostinho C. Hepatite B. Disponível em: <http://www.aidsportugal.com/hepatites/46-91.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2005.
  17. Souza MHL, Elias DOL. Manual de Instrução Programada interativa. In: Princípio de Hematologia e Hemoterapia. 2ª ed. Centro de Estudos Alfa Rio – Perfusion Line; 2005. p.125-7.
  18. Jeulin H, Velay A, Murray J, Schvoerer E. Clinical B and C vírus envelope glycoproteins. *World J Gastroenterol* 2013; 19(5):654-64.
  19. Hatton Zhou S, Standing DN. RNA- and DNA-binding activities in hepatitis B virus capsid protein: a model for their roles in viral replications *J Virol* 1992; 66(9):5232-41.



20. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, Mclachla N. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87(17):6599-603.
21. Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. Hepatology 2009; 49(5):S13-S21.
22. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. Hepatology, v.38, n.5, p.1075-86, Nov. 2003.
23. Liang TJ, Ghany M. Hepatitis B e antigen – The dangerous endgame of hepatitis B. New Engl J Med 2002; 347:208-10.
24. Neumann AU. Hepatitis B viral Kinetics: A dynamic puzzle still to be resolved. Hepatology 2005; 42:249-54.
25. Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, et al. Efeitos da triagem materna e imunização universal para prevenir mãe-bebê transmissão do HBV. Gastroenterol 2012; 142(4):773-81.
26. Holcomb SS. An update on hepatitis. Dimen Crit Care Nurs 2002; 21(5): 170-7.
27. Gonçalves FL Jr. História natural da infecção. Apresentação clínica. Complicações. In: Focaccia R. Tratado de Hepatites Virais. São Paulo: Editora Atheneu; 2003. p.141-50.
28. Lee WM. Hepatitis B virus infection. New Eng J Med 1997; 337(24):1733-45.
29. Fonseca JCF. História natural da Hepatite Crônica B. Rev Soc Med Trop 2007; 40(6):672-7.
30. Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Tateno A, Klenerman P, et al. Cellular immunity in children with successful immunoprophylactic treatment

- for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. BMC Infect Dis 2010; 103.
31. Euler GL, Wooten KG, Baughman AL, Williams WW. Hepatitis B surface antigen prevalence among pregnant women in urban areas: implications for testing, reporting, and preventing perinatal transmission. Pediatrics 2003; 111:1192-7
  32. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília; 2002. v. 1, p. 405-26, 2002.
  33. Lin HH, Kao JH, Chang TC, Hsu HY, Chen DS. Secular trend of age-specific prevalence of hepatitis B surface and e antigenemia in pregnant women in Taiwan. J Med Virol 2003; 69:466-70.
  34. Okner RK. Hepatite Viral Aguda. CECIL – Tratado de Medicina Interna – 19ª Edição 1993. p.780-7.
  35. Brasil. Guia de Orientações Técnicas – Hepatites B e C, 2002. Disponível em:<http://www.cve.saude.sp.go.br>., em Agravos/Hepatite B e C. Acesso em: 20 out. 2011. 2002.
  36. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. England J Med 1994; 330:88-94
  37. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine In: Plotkin SA, Oresntein WA. Vaccines. 3ª ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1999. p.158-82.
  38. Ferreira S.M. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. Rev Soc Bras Med Trop 2000; 33(4):1-11.
  39. Shapiro CN, Margolis HS. Hepatitis B epidemiology and prevention. Epidemiol Rev 1990; 12:221-7.

40. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 30 anos. Brasília (DF), 2003.
41. Chu, C. J.; Hussain, M.; Lok, A. S. Quantitative serum HBV DNA during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology*, v.36, n.6, Dec.202, p.1408-15.
42. Liang, T. J.; Ghany, M. Hepatitis B e antigen – The dangerous endgame of hepatitis B. *New England Journal of Medicine*, v.347,2002, p.208-210.
43. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília; 2002. v. 1, p. 405-26.
44. Souza AQI Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o Diagnóstico e Manuseio da Hepatite B (e Delta). *Braz J Infect Dis* 2006;10(Supp 1). 78p.
45. Akarca US, Lok ASF. Naturally occurring hepatitis B virus core genes mutations. *Hepatology* 1995 22(1):50-60.
46. Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Manda A, Pontisso P, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992; 15(4):584-9.
47. Kidd-Ljunggren, Mirayakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002; 83:1267-80.
48. Locarini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 2004; 24(Supp. 1):3-10.
49. Hui CK, Leung N, Shek TW, Yao H, Lee WK, Lai ST, et al. Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients. *Hepatology* 2007; 43:690-8.

50. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Immunopathogenesis of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B infection. *Antiviral Res* 2001; 52(2):.91-8.
51. Chen SQ, Zhu QR, Wang JS. Study on the S region gene mutation of hepatitis B virus during prevention of HBV transmission in uters with hepatitis B immunoglobulin. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2006;27(6):522-5.
52. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*, 2006; 43(2):173-81.
53. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich S, Gunther G, et al. Serological Pattern “Anti-HBc alone”: Report on a Workshop. *J Med Virol* 2000; 62:450-5.
54. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B, vírus infection. *J Hepatol* 2007; 46:160-70.
55. Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol* 2010; 58(4):2547.
56. Almeida-Neto C, Strauss E, Sabino EC, Sucupira MCA, Chamone D. Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from São Paulo. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2001; 43:203-8.
57. Arraes LC, Sampaio AS, Barreto S, Guilherme MSA. Prevalence of Hepatitis B in parturients and Perinatal Serologic Profile. *RBGO* 2003a; 25(8):571-6.
58. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sanguinis* 2004; 86:83-91.
59. Allain, JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol* 2004; 11(1):18-25 .

60. Cinjeevaran HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace  
Hepatology 2001; 34:204-206.
61. Chu CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during  
different stages of chronic hepatitis B infection. Hepatology 2002; 36:1408-  
15.
62. Keefe EB, Dieterich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias  
H, Wright T. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis  
B virus infection in the United States: na update. Clin Gastroenterol  
Hepatol 2006; 4:1-27.
63. Lok AS, McMahon B. Chronic hepatitis B: update of recommendations.  
Hepatology 2004; 39:857-61.
64. Centers For Disease Control (CDC). Achievements in Public Health:  
Hepatitis B Vaccination - United States, 1982-2002. MMWR, v.51, n.25,  
p.549-552, 563
65. Marinho, C; Agostinho, C. Hepatite B. Disponível em:  
<http://www.aidsportugal.com.hepatites/46-91.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2011
66. Komatsu, H.; Inui, A.; Sogo, T.; Hiejima, E.; Tateno, A.; Klenerman, P.; et  
Al Cellular immunity in children with successful immunoprophylactic  
treatment for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. BMC  
Infectious Diseases ,2010, v. 10, n.103.
67. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B  
immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface  
antigen: systematic review and metanalysis. BMJ 2006; 332:328-36
68. Song Y, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors  
associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of  
hepatitis B virus. Eur J Pediatr 2007; 166:813-8.

69. Kwon C, Hwang SG, Shin SJ, Chang SW, Kim SY, Ko KH. et al. Occult hepatitis B virus infection in pregnant woman and its clinical implication. *Liver Int* 2008; 28(5):667-74.
70. Shi Z, Li X, Ma L, Yang Y. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission – a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010(14):622-34.
71. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009; 29(Suppl 1):133-9.
72. Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2010; 40:31-48.
73. Chakravarti A, Rawat D, Jain M. A study on the perinatal transmission of the hepatitis B virus. *Indian J Med Microbiol* 2005; 23(2):128-30.
74. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Sem Fetal Neon Med* 2007; 12: 160-7.
75. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999; 17:1730-3.
76. Grob P. Introduction to epidemiology and risk of hepatitis B. *Vaccine* 1995; 13(Suppl 1):S14-S15.
77. Arraes LC, Sampaio AS, Barreto S, Guilherme MSA, Lorenzato F. Prevalência de Hepatite B em Parturientes e Perfil Sorológico Perinatal. *RBGO* 2003; 25(8):571-6.
78. IP H M H, Lelie PN, Wong VCW, Kuhns MC, Reesink HW. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. *Lancet* 1989; 333:406-10.

79. Burk RD, Hwang L-Y, Ho GYF, Shafritz DA, Beasley P. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994; 170:1418-23.
80. Del Canho R, Grosheide PM, Schalm SW, De Vries RR, Heijntink RA. Failure of neonatal hepatitis B vaccination: the role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. *J Hepatol* 1994(20):483-6.
81. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal Hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27:100-6.
82. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, Liu ZH, Wang FS. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002; 67(1):20-6.
83. Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003 10:294-7.
84. Pande C, Kumar A, Patra S, Trivedi SS, Dutta AK, Sarin SK. High maternal hepatitis B virus DNA levels but not HbeAg positivity predicts perinatal transmission of hepatitis B to the newborn. *DDW*. 2008; a252.
85. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009; 190:489-92.
86. Centers for Disease Control (CDC). Achievements in Public Health: Hepatitis B Vaccination - United States, 1982-2002. This document can be found on the CDC website at:<http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/1003hepb.pdf> Acesso em: 11/06/2012

87. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000; 18:17-19.
88. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis* 2005; 25(2):143-54.
89. Brasil. Guia de Orientações Técnicas – Hepatites B e C, 2002. Disponível em:<http://www.cve.saude.sp.go.br>., em Agravos/Hepatite B e C. Acesso em: 20 out. 2011. 2002 a.
90. Braga WS. Hepatitis B and D virus infection within Amerindians ethnic groups in the Brazilian Amazon: epidemiological aspects. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(Suppl 2):9-13.
91. Brasil. Ministério da Saúde. DST fácil. Disponível em: <http://www.prg.mpf.gov.br/pgr/saude/donecas/hepatiteb.htm>. 2005. Acesso em: 11 dez 2011.
92. Clemens AS, Da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti A, Silveira TR, Castilho MC, et al. Hepatitis A and hepatitis B soroprevalence in 4 centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33(1):1-10.
93. Sabino EC, Guerra EM, Oba IT, Spina AMM, Vaz A. J. Frequência de marcadores de hepatite B em gestantes de primeira consulta de centros de saúde de área metropolitana, São Paulo, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1992; 34(6):535-41.
94. Duarte G, Mussi-Pinhata MM, Martinez R, et al. Frequency of pregnant women with HbsAg in a Brazilian community. *Pan Am J Public Health* 1997; 1:35-40.
95. Perim EB, Passos ADC. Hepatitis B in pregnant women assisted by the Prenatal Program of the Municipal Health Department of Ribeirão Preto, Brazil: prevalence of infection and care provided to newborns. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8(3).



96. Oliveira PR, Yamamoto AY, Souza CBS, Araujo NM, Gomes AS, Heck A R, et al. Hepatitis B viral markers in banked human milk before and after Holder pasteurization. *J Clin Virol* 2009; 45(4):281-4.
97. Li D, Xu Dz, Choi BCK, Men K, Zhang JX, Lei XY, Preliminary Study on the Efficacy and Safety of Lamivudine and Interferon  $\alpha$  Therapy in Decreasing Serum HBV DNA Level in HBV Positive Transgenic Mice During Pregnancy. *J Med Virol* 2005; 76:203-7.
98. Hoofnagle JH. Hepatitis B – preventable and now treatable. *New Engl J Med* 2006; 345:1074-6
99. Lok AS, McMahon B. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39:857-61
100. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*; 2005; 12:333-345.
101. Zoulim F. Assessment of treatment efficacy in HBV infection and disease. *Journal of Hepatology* 2006; 44:95-99.
102. Kumar A. Hepatitis B virus infection and pregnancy: a practical approach. *Indian J Gastroenterol* 2012 Published online 21 april.
103. Lin HH, Lee TY, Chen DS, et al. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987;111(6 pt 1):877-81.
104. Smego RA, Halsey NA. The case for rotine hepatitis B immunization in infancy for populations at increased risk. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:11
105. Xu D, Yan Y, Xu J. a molecular epidemiologic study on the mechanisms of intrauterine transmission of hepatitis B virus (abstract in Medline records). *Chung Hua Liu Hsing Ping HsuehTsaChih* 1998;19:131-3.

106. Schrag SJ, Arnold K, Mohle-Boetani J et al. Prenatal screening for infectious diseases and opportunities for prevention. *Obstet Gynecol* [http://www.lacen.saude.pr.gov.br/arquivos/File/protocolo\\_hepatites.pdf](http://www.lacen.saude.pr.gov.br/arquivos/File/protocolo_hepatites.pdf)
107. Thomas HC. Immunological mechanisms in chronic hepatitis virus infection. *Hepatology* 1982; 2:116-9.
108. Walz A, Wirth S, Hucke J, Gerner P. Vertical transmission of Hepatitis B virus (HBV) from Mothers Negative for HBV Surface Antigen and Positive for Antibody to HBV Core Antigen. *JID* 2009; 200:1227-31.
109. Committee on Pediatric AIDS. Human Milk, Breastfeeding, and Transmission of Human Immunodeficiency virus in the United States. *Pediatrics* 1995; 96(5):977-9.
110. Centers for Disease Control. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010; 59(12):1-109.
111. Centers for Disease Control. Recommendations of the immunization practices advisory committee: prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 1988; 37:341-51.
112. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B in: Peter, G. (ed.) 1997 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, Section 3; 1997. p.247-60.
113. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites Virais. O Brasil Está Atento. 3ª edição. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília, 40p, 2008.
114. WHO. World Health Organization. Hepatitis B. Disponível em:[http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB\\_whocdscsrlyo2002\\_2.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf). Acesso em: 8 jan. 2013.

115. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde – Novas Hepatites.  
Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/gestor/visualizar>.  
Acesso em: ago. 2012.
116. MihaelaPetrova, Victor Kamburov. Breastfeeding and chronic VHB infection: Clinical and social implications ..*World J Gastroenterol* 2010; 16(40): 5042-5046
117. Febrasgo. Tratado de obstetrícia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
118. Silva LC. Hepatites agudas e crônicas. Sarvier, São Paulo, 1986.
119. Zuckermann, A. J. - Hepatitis B vaccines. *Postgrad. Med. J.*1986 62(suppl2): 3.
120. Smego, R. A. & Halsey, N. A. - The case for routine hepatitis B immunization in infancy for populations at increased risk. *Pediatr. Infect.*1987; Dis. 6:11.
121. Hoofnagle JH. Hepatitis B – preventable and now treatable. *New Engl J Med* 2006; 345:1074-6.

# 7. Anexos

---

## 7.1. Anexo 1: Ficha de Coleta de Dados

Caso / Número: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_

Gestação \_\_\_ Partos \_\_\_ Abortos \_\_\_ Cesárea \_\_\_ Filhos Vivos \_\_\_

Número de parceiros anteriores: \_\_\_\_\_

Método Anticoncepcional Prévio? ( ) Sim ( ) Não Se sim, quais? \_\_\_\_\_

Gestação planejada? ( ) Sim ( ) Não ( ) Sem informação

### Categoria de exposição:

( ) Sexual ( ) Múltiplos parceiros ( ) Parceiro transfundido ( ) Paciente de grupo de risco

( ) Parceiro HIV+ ( ) Drogadição ( ) Parceiro bissexual ( ) Parceiro UDEV

( ) Transusão a partir de 1980 ( ) Parceiro promíscuo ( ) Desconhecida

( ) Outras \_\_\_\_\_

### Pré-natal:

Número de consultas: \_\_\_\_\_ IG de início do PN: \_\_\_\_\_

Outras DSTs na gestação \_\_\_\_\_

Outras infecções na gestação: \_\_\_\_\_

Complicações obstétricas na gestação: \_\_\_\_\_

Sorologia para HBV(detalhar antígenos e anticorpos\_\_\_\_\_

Replicadora viral: Sim( ) Não( )

**Parto:**

Data do Parto: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ IG no parto: \_\_\_\_\_

Tipo de parto: ( ) Fórcipe ( ) Normal ( ) Cesárea/Indicação: \_\_\_\_\_

Tempo de bolsa rota: \_\_\_\_\_ Complicações no parto\_\_\_\_\_

Episiotomia? ( ) Sim ( ) Não

**Recém-Nascido:**

Nome RN: \_\_\_\_\_ HC RN: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ Apgar: 1' \_\_5' \_\_ Capurro: Adequação:\_\_\_\_\_

Patologia Neonatal: ( ) Sim ( ) Não Malformação Congênita: ( ) Sim ( ) Não

Outras alterações no RN? \_\_\_\_\_

Aleitamento: ( ) Sim ( ) Não ( ) Ignorado

Administração de Ig específica (HBIG): Sim ( ) Não ( )

Horas de nascimento para administração: \_\_\_\_\_

Vacinação para hepatite B em sala de parto: Sim ( ) Não ( )

**Seguimento de RN de mãe replicadora viral**

Sorologia realizada no seguimento neonatal: ( ) Sim ( ) Não

Resultado sorologia:\_\_\_\_\_

Convocação para exame sorológico ( )

Idade na sorologia \_\_\_\_\_anos

Resultado da sorologia tardia\_\_\_\_\_

## **7.2. Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para crianças sem identificação de seguimento**

### **Prevalência de Hepatite B e transmissão vertical em gestantes no CAISM entre 2000 e 2005, com enfoque nas replicadoras virais**

O Departamento de Tocoginecologia do CAISM/UNICAMP convida o menor pelo qual sou responsável a participar desta pesquisa que tem como proposta estudar a transmissão vertical de gestantes portadoras de hepatite B, principalmente as que apresentam replicação viral. Concordando em participar, o menor pelo qual sou responsável será submetido a exame clínico e coleta de sangue para confirmar ou descartar sua infecção pela Hepatite B, no Ambulatório de Seguimento pediátrico no Hospital das Clínicas da UNICAMP. Sei que receberei todos os resultados dos exames realizados assim como o menor terá acompanhamento e receberá orientações gerais quando necessário. Caso seja confirmada a infecção do menor, ele poderá dar continuidade aos tratamentos necessários no mesmo ambulatório da UNICAMP. Qualquer dúvida devo entrar em contato com Dra Helaine, fone 3521-9304.

Campinas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

\_\_\_\_\_  
Nome do Responsável

\_\_\_\_\_  
Nome do Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

### 7.3. Anexo 3. Artigo enviado para a Revista de Saúde Pública de São Paulo

#### Em Avaliação:

5077 - Transmissão vertical da hepatite B no Caism...

#### Status

Aguardando  
protocolo