



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

JULIANA DA SILVA XAVIER

**ABORDAGEM TEÓRICA DAS
CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS DA HEPATITE B.**

ARIQUEMES – RO
2012

Juliana da Silva Xavier

**ABORDAGEM TEÓRICA DAS
CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS DA HEPATITE B0.**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente FAEMA, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Profº. Esp. Jonas Canuto da Silva

Ariquemes - RO

2012

Ficha Catalográfica elaborada pela bibliotecária Elaine de Oliveira Machado, na Biblioteca “Júlio Bordignon”, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA em Ariquemes/RO.

616.3623

X3a

XAVIER, Juliana da Silva

Abordagem teórica das características do vírus da hepatite B. / Juliana da Silva Xavier – Ariquemes: [s.n], 2012.

32 f.il. ; 30cm.

Monografia de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA.

Orientador: Prof.º Esp. Jonas Canuto da Silva

1. Aspectos imunológicos contra o vírus sorologia para HBV 2. Vírus da hepatite B 3. Verulencio do HBV 4. Replicação viral do HBV I. XAVIER, Juliana da Silva. II. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. III. Abordagem teórica das características do vírus da hepatite B.

Juliana da Silva Xavier

ABORDAGEM TEÓRICA DAS CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS DA HEPATITE B.

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^o. Esp. Jonas Canuto da Silva.
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof.^a Esp. Cláudia Santos Reis.
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Prof.^a Esp. Úrsula Maria de Mesquita Lima.
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes RO, 30 de junho de 2012.

Dedico todo meu trabalho e esforço á Deus, o autor da minha existência e da minha fé.

A pessoa a quem Ele confiou me dar a vida, minha mãe.

E a benção concedida por Ele, que enche todos os meus dias de alegria, minha linda filha Larissa.

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente, pela proteção e permissão da assistência dos bons Espíritos que incessantemente me deram manifestas provas de solicitude.

A minha mãe, por sua capacidade de acreditar em mim, nunca mediu esforços e foi peça chave para a realização do meu sonho, pessoa no qual eu sempre pude contar com o apoio, ajuda e compreensão.

A minha filha Larissa, tão maravilhosa, que proporciona momentos de imensa felicidade e alegria, e gera em mim as melhores inspirações e motivações.

Aos meus irmãos Jorge Henrique e Jéssica, que fecham o elo da minha família em especial Júnior e sua esposa Juceli, pelo carinho, compreensão e pela grande ajuda.

Aos meus amigos iluminados, Francisco Farina (Paco), Célia Farina, e Luiz Claudio, que foram fundamentais na realização dessa etapa, pela ajuda, pela compreensão, pelas horas e horas de conversas, incentivos e apoio.

A amizade é um amor que nunca morre. Aos meus verdadeiros amigos, que me proporcionaram tantas gargalhadas, no qual compartilhamos inúmeros momentos de alegria, e me fizeram entender que amizade verdadeira é uma jóia rara, que quando encontrada se leva por toda a vida: Kelly Cristina, Leonardo Rezende, Gustavo Rezende, Pieter Jan Michels.

Ao meu professor orientador Jonas Canuto, que sempre foi, e continuará sendo pra mim, um exemplo de profissional de sucesso, mantendo acima de tudo a simplicidade e humildade, motivo pelo qual mantenho imensa admiração.

A todas as pessoas que contribuíram para meu sucesso e para meu crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

Inúmeras vezes senti desfalecimento e desânimo as dificuldades sempre estiveram presentes, mas por algum motivo, todas essas pessoas aparecerem na minha vida e de alguma forma me ajudaram. A todos vocês...

O meu muito obrigada!

RESUMO

Mundialmente a hepatite B, é considerada um dos maiores problemas de saúde pública, apesar de haver vacinação. O vírus B pertencente a família *Hepadnaviridae*, é altamente virulento, apenas uma única partícula infectante (partícula de *Dane*) é capaz de causar infecções em seu hospedeiro natural que é o homem. A principal via de transmissão do HBV é o contato com fluídos humanos contendo as partículas de *Dane*. O mecanismo de sua replicação é o motivo de suas mutações e conseqüente variações genéticas, promovendo ao vírus, um eficiente mecanismo de escape viral, e resistência. Esse vírus possui os antígenos: HBsAg, HBeAg, HBcAg e HBxAg, que produzem seus respectivos anticorpos específicos, que são peça chave para o diagnóstico laboratorial da hepatite B, seu prognóstico, e ainda proporciona ao clínico, avaliar o estágio da doença, quando esta, já esta instalada.

Palavras-Chave: Vírus da Hepatite B; Virulência do HBV; Replicação viral do HBV; Aspectos Imunológicos contra os vírus; Sorologia para HBV.

ABSTRACT

Worldwide the hepatitis B, is considered one of the biggest public health problems, despite that exist the vaccination. The virus B belongs to the *Hepadnaviridae* family, it is highly virulent, just one infecting particle (Dane's particle) is able to cause infections in its natural host who is the man. The main route of transmission of the HBV is the contact with human fluids containing the Dane's particles. The mechanism of its replication is the reason of its mutations and subsequently genetic variations, promoting to the virus, an efficient mechanism of viral escape, and resistance. This virus has the antigens: HBsAg, HBeAg, HBcAg and HBxAg, that produce their respective specific antibodies, which are the key to the laboratory diagnosis of the hepatitis B, its prognosis, and also provides the clinician, to evaluate the stage of the disease, when this is already installed.

Keywords: Hepatitis B Virus, Virulence of HBV, The HBV viral replication; Immunological Aspects against the viruses, HBV serology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação das três formas de partículas do vírus B	17
Figura 2 – Diagrama esquemático do ciclo de vida do HBV	20

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

anti-HBc	Anticorpos específicos para proteína <i>core</i> do vírus B
anti- HBe	Anticorpos específicos para proteína E do vírus B
anti-HBs	Anticorpos específicos para antígeno S do vírus B
cccDNA	DNA circular de fita dupla covalentemente fechada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HBV	Vírus da Hepatite B
HBC	Vírus da Hepatite C
HBc	Proteína <i>core</i> do Vírus B
HBcAg	Antígeno da proteína <i>core</i>
HBe	Proteína E
HBeAg	Antígeno da proteína E
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus B
HBx	Proteína X do vírus B
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgG	Imunoglobulina G
INF I	Interferon tipo I
IgM	Imunoglobulina M
mRNA	RNA mensageiro
NK	<i>natural killer</i>
pH	Potencial de Hidrogênio
RNA	Ácido Ribonucleico
UI	Unidade Internacional

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3 METODOLOGIA	14
3.1 SELEÇÃO DA TEMÁTICA.....	14
3.2 LEVANTAMENTO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO.....	14
3.3 MONTAGEM DA REVISÃO.....	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 CLASSIFICAÇÃO E MORFOLOGIA DO VÍRUS DA HEPATITE B.....	15
4.2 INFECÇÃO E RESPOSTA IMUNE	17
4.3 BIOSÍNTESE VIRAL.....	19
4.4 MUTAÇÕES DO HBV	20
4.5 FASES CLÍNICAS	21
4.5.1 Forma aguda autolimitada	21
4.5.2 Forma aguda fulminante	22
4.5.3 Forma Crônica	22
4.6 MARCADORES SOROLÓGICOS	24
4.7 VACINAS	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

INTRODUÇÃO

Os agentes etiológicos das hepatites virais são responsáveis por uma grande incidência de casos de morbidade e mortalidade e representam um grave problema de saúde pública em todo mundo. As hepatites virais são causadas por agentes de diferentes famílias e gêneros que possuem comum tropismo pelo fígado, levando a alterações hepáticas de gravidade variável. (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2008).

Estimasse que haja mais de dois bilhões de pessoas que já entraram em contato com o vírus da hepatite B (HBV) e aproximadamente 450 milhões de pessoas sejam portadoras assintomáticas do vírus da hepatite B e C. em todo o mundo. (GARCIA; DELLALIBERA-JOVILIANO, 2006).

O HBV pertence à família *hepadnaviridae*, é um vírus DNA pequeno, com envoltório resistente ao pH baixo, éter, congelamento e aquecimento moderado, e pode permanecer por até uma semana em sangue seco, com temperatura ambiente. No momento da replicação, podem ocorrer mutações, o que dá ao vírus características singulares, tornando-o mais patogênico, por possuir capacidade de promover o escape viral, hepatocarcinoma, hepatite oculta, etc. (BAYLÃO *et al.*, 2011; MOREIRA; EVANGELISTA; ATHAYDE, 2010; GAFFORELLI, 2006).

De acordo com Pinheiro e Zeitoune (2008) a hepatite é a nona causa de mortalidade no mundo.

O sangue e outros fluidos tornam-se infectantes aproximadamente duas a três semanas antes de aparecerem os primeiros sintomas, e podem permanecer por toda a vida em casos crônicos. (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

A principal via de transmissão do HBV é o contato com o sangue do portador do vírus, ou outros fluidos como sêmen, secreção vaginal, e saliva contendo o vírus B, essa transmissão, pode ocorrer de forma horizontal, por via sexual, materiais perfuro cortantes contaminados e transfusão sanguínea, ou de forma vertical, onde se transmite o vírus da mãe para o feto, ou após o nascimento através do leite materno. (BRASIL *et al.*, 2003).

Sabe-se que o HBV é cem vezes mais infectante que o HIV (vírus da imunodeficiência humana) e dez vezes mais que o HCV (vírus da hepatite C), e que circula em grandes quantidades no sangue, e níveis mais baixos em outros

fluídos. Portanto, as características do vírus, como sua replicação genômica, e resistência tanto no ambiente intracelular como no extracelular, e até mesmo extracorpóreo, estão intrinsecamente relacionados a sua patogenia, fazendo-se necessário o conhecimento a fundo desse vírus que mesmo havendo vacinas continuam gerando grande problema de saúde pública.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relatar através de uma abordagem teórica, características do vírus da hepatite B, e elementos associados com sua virulência, patogenia e ainda aspectos imunológicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Expor aspectos morfológicos do HBV
- ✓ Mencionar aspectos imunológicos relacionados a infecção pelo HBV
- ✓ Descrever a replicação viral do HBV
- ✓ Relatar principais fases da doença hepática causada pelo HBV.
- ✓ Citar marcadores sorológicos utilizados para diagnóstico laboratorial da hepatite B.

3 METODOLOGIA

3.1 SELEÇÃO DA TEMÁTICA

O tema foi selecionado através de leituras prévias do assunto, onde constatou a necessidade em se falar sobre as características do vírus da hepatite B, já que este ainda causa problemas de saúde pública, mesmo havendo vacinas, causando hepatite em muitas pessoas.

3.2 LEVANTAMENTO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO

A busca do conteúdo foi realizada através do uso de palavras-chave a saber: aspectos gerais do vírus B; patogenia do HBV; virulência do HBV; replicação viral; escape viral do HBV. Com intuito de utilizar apenas aquelas bibliografias necessárias à contribuição e riqueza dos dados desta revisão.

O levantamento do material bibliográfico foi desenvolvido com base no que foi encontrado em artigos científicos, livros e revista, na base de dados do *scientific electronic library online* (scielo), na biblioteca virtual em saúde (bvs), no *Google acadêmico* e em outras bases *online* disponíveis na *internet*. Onde foram selecionados artigos com conteúdo completo nas línguas espanholas, italianas, portuguesa, compreendidos entre os anos 1991 a 2011. Sendo descartados os que não se adequaram aos objetivos do trabalho.

Foram utilizadas 44 referências bibliográficas entre periódicos científicos, livros, dissertações, tese, monografias, encontros e congressos.

3.3 MONTAGEM DA REVISÃO

Após interpretação dos dados encontrados na literatura, optou-se por organizar a elaboração do presente trabalho na divisão de seis seções: classificação e morfologia; infecção e resposta imune; biossíntese viral; mutações; fases clínicas e marcadores sorológicos, para que o assunto abordado fosse coerente e completo.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 CLASSIFICAÇÃO E MORFOLOGIA DO VÍRUS DA HEPATITE B

Trata-se de um vírus hepatotrópico, DNA de fita parcialmente dupla, ou seja, uma cadeia longa e outra mais curta, que pertence à família *Hepadnaviridae*, do gênero *Orthohepadnavirus*, da espécie *vírus da hepatite B* ou (HBV) de estrutura complexa, com característica de doença infecciosa que apresenta-se sob varias formas clínicas, tais como: formas crônicas com ou sem progressão para cirrose ou hepatocarcinoma; formas agudas fulminantes e agudas alto limitadas. (ARRAES *et al.*, 2003).

De acordo com Fonseca (2007), esse vírus replica-se via transcriptase reversa, contém em seu DNA, 3.200 nucleotídeos e possui semelhanças á de alguns retrovírus, fora do corpo humano pode sobreviver até uma semana, é um vírus de alta infectividade, pois apenas uma partícula viral é capaz de infectar o seu hospedeiro natural, que é o ser humano.

O HBV apresenta e quatro fases de leitura aberta S, C, P e X. (CARRILHO; ONO-NITA, 2008).

Possui capsídeo icosaédrico envelopado, e estrutura externa composta por três proteínas: L (*large*), M (*middle*) e S (*small*), que constitui o antígeno de superfície, o HBsAg. O vírus contém ainda mais duas estruturas proteicas antigênicas importantes: a proteína *core* ou o HBc na parte central do vírus, na estrutura do capsídeo, e a proteína E ou HBe que está relacionada com a replicação do vírus. (MIURA, 1991; SILVA, 2005).

O gene S, codifica a primeira proteína antigênica associado ao vírus o HBsAg, e os seus sub determinantes o pré S1 e pré S2. O determinante antigênico comum desse polipeptídeo é denominado epítipo *a*, e os subdeterminantes são *d*, *y*, *w* e *r*, sendo suas principais combinações possíveis: *adw*, *adr*, *ayw* e *ayr*, e são úteis para investigação de casos com múltiplas exposições, tendo importância em estudos epidemiológicos. (VENTURA, 2008).

Esses subtipos e suas variantes foram descritas em 8 genótipos: A, B ,C ,D ,E ,F ,G ,H. (FOCACCIA, 2005).

Roncato, Ballardin e Lunge (2008) descrevem que esses genótipos estão relacionados com a patogenicidade do vírus, e as mutações do epítopo a, estão ligados ao escape viral, e hepatite B oculta.

Isso se deve ao fato de que os anticorpos neutralizantes bem como os principais anticorpos utilizados para a detecção do HBsAg são dirigidos á esses epítomos mutantes, que diminuem a expressão do vírus , sem causarem prejuízo na infectividade, dificultando a detecção do HBV. (PINHO, 2005).

O gene C codifica a parte interna denominada *core* ou (HBc), e o (HBe), que induz a produção de anticorpos específicos para o HBcAg, que induzem a produção dos anticorpos específicos para o HBeAg respectivamente. O gene P codifica a enzima DNA polimerase - DNA dependente de transcriptase reversa, o gene P por codificar a polimerase, torna-se o alvo dos antivirais, e por fim o gene X, codificador do antígeno HBx, que esta ligado com o fator carcinogênico do vírus e é a proteína reguladora da oncogênese. (LORENZI; COELHO-CASTELO, 2011; GARCIA; DELLALIBERA-JOVILIANO, 2006).

O HBx atua como transativador transcricional dos genes virais e uma variedade do genes do hospedeiro, a modulação que ocorre pelo HBx afeta a replicação viral e a função dos pontos de verificação do ciclo das células hepáticas, podendo assim desempenhar um papel na desregulação da replicação dos hepatócitos e por isso a possibilidade de desenvolvimento de hepatocarcinoma. (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

O HBV possui um mecanismo em que o vírus produz diferentes tipos de partículas que são as filamentosas e esféricas não infectantes formadas de proteínas do envelope com aproximadamente 22 nanômetros, e as formas infectantes denominadas partículas de *Dane*, medindo aproximadamente 42 a 45 nanômetros, e constituem toda a estrutura viral. (NUNES; MONTEIRO, M; SOARES, 2007; OLIVEIRA, 2005).

Esses diferentes tipos de partículas são demonstrados na figura 1.

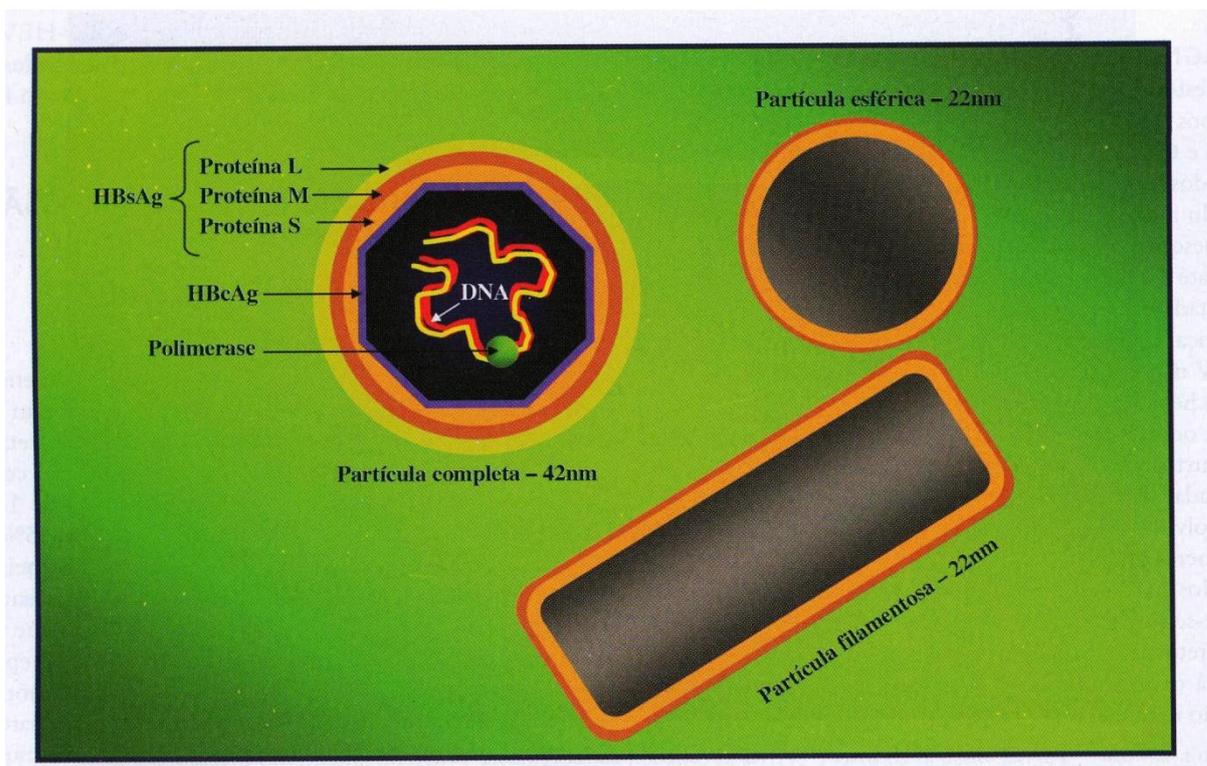


Figura 1. Representação das três formas de partículas do vírus B

Fonte: Santos, Romanos e Wigg (2008).

O genótipo está intrinsecamente relacionada com os níveis de patogenicidade, e cada genótipo são endêmicos de regiões diferentes, possíveis mudanças nas estruturas desses genótipos são relacionadas com maior ou menor gravidade de hepatocarcinoma ou cirrose. (RONCATO; BALLARDIN; LUNGE; 2008). Alguns exemplos são demonstrados por Ferreira e Borges (2007) como a prevalência do genótipo C, ao hepatocarcinoma em comparação com o genótipo B, no entanto, estudos demonstram que o genótipo B, responde melhor ao tratamento com interferon α do que o genótipo C, esses e outros exemplos demonstram que a genotipagem dos portadores de HBV, podem ser muito útil na prática clínica, estabelecendo condutas terapêuticas mais eficazes.

4.2 INFECÇÃO E RESPOSTA IMUNE

De acordo com Lorenzi (2011), o vírus ao entrar em contato com o hospedeiro, necessita passar por várias barreiras físicas para penetrar na pele, como por exemplo, pelo pH da mucosa vaginal, no qual o vírus é resistente, ao

penetrarem entram em contato com as primeiras células mediadoras da resposta imune, as células do sistema mononuclear fagocitário, a partir daí é dado início a resposta imune inata, é nesse momento que vírus, pode usar de suas variações genéticas, para, através de mutações camuflar sua identidade e promover então o chamado escape viral, através de produção de antígenos diferentes na capsula viral inibindo assim a ação de anticorpos pré formados.

O mecanismo de defesa inicial contra o vírus se inicia através de reconhecimento não específico de componentes virais. (MIGUEL, 2005).

As células do sistema mononuclear fagocitário exercem um importante papel na apresentação do antígeno, através da migração para os órgãos linfóides secundários, apresentando-o para as células NK, e aos linfócitos T, que no ultimo caso estimulam os linfócitos B, que se proliferam e se diferenciam, produzindo anticorpos específicos para cada antígeno. (SARMIENTO; PEÑA, 2002).

Na infecção aguda ocorre uma resposta vigorosa, e multiespecífica dos linfócitos T CD4+ e T CD8 + aos epítomos do HBV. No caso da hepatite aguda autolimitada, a maior parte dos vírions do HBV é eliminado na fase de incubação, sem que ocorra a destruição dos hepatócitos , devido a ação das citocinas antivirais interferon , produzida por mecanismo não citolítico por células não T. (LOPES; SCHINONI, 2011).

As próprias células infectadas, já induzem na primeira semana a resposta inata, que reconhece a presença do vírus e respondem com a produção de interferon tipo I (INF-1) α e β . (VISO, 2006).

Interferons do tipo I são citocinas produzidas por diversas células, de duas formas os IFN – α e IFN – β . O primeiro é produzido por fagócitos mononucleares e por isso denominados interferon leucocitário; o segundo é uma glicoproteína produzida por varias células principalmente fibroblastos. Uma vez produzidas, os IFN do tipo I, estimulam as células infectadas a sintetizar inúmeras enzimas, a ação biológica é parácrina, e assim as células infectadas secretam moléculas de IFN, que agirão em células vizinhas não infectadas, protegendo-as do vírus. (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

É dessa forma que essas proteínas promovem resistência antiviral em células que ainda não foram infectadas, e ao replicar-se o vírus ativa a síntese de interferon, que promove a produção de outras proteínas antivirais,

impedindo a replicação do vírus. Esse esquema representa a primeira linha de proteção do organismo contra o HBV. (JOBIM; JOBIM, 2008).

Quando o hepatócito é infectado, podem surgir às manifestações clínicas e modificações histopatológicas. Os linfócitos B são os responsáveis pela eliminação do vírus quando este ainda esta fora da célula. Uma vez que o vírus entra na célula, o mecanismo de defesa celular é mais eficiente (linfócitos T), estes são capazes de destruir as células infectadas através da lise celular. (VIEIRA *et al.*, 2006).

Pacientes na idade adulta com hepatite crônica, geralmente costumam apresentar defeito na resposta específica dos linfócitos T, a ativação prolongada do mesmo, pode resultar num esgotamento de células T, e até mesmo a deleção clonal, podendo definir o curso da hepatite crônica de estado imunotolerante a imunoativo, e estado de portador sadio a cirrose. (LOPES; SCHINONI, 2011).

Outro fator relevante no curso da infecção do HBV relacionado a resposta imune são os elevados níveis de partículas não infecciosas, que podem ser encontrados em uma fase aguda em altos níveis, promovendo a resposta imunológica, entretanto esses elevados níveis de proteínas não infecciosas podem permitir que as partículas de *Dane* passe para a corrente sanguínea sem serem detectados pelos anticorpos neutralizantes. (PERES, 2004).

4.3 BIOSÍNTESE VIRAL

Após resistirem as barreiras imunológicas do organismo, ocorrerá tropismo primário para as células hepáticas. A adsorção do vírus ao hepatócito se dá através de ligações da região pré-S1 ao sitio de ligação do hepatócito, a penetração ocorre por endocitose, e o *core* é exposto no citoplasma, migrando para o núcleo, onde servirá de molde para a síntese de RNA viral. (CHAVES, 2007).

O DNA viral de fita parcialmente dupla é convertido pelo DNA-polimerase do hospedeiro em um DNA circular de fita dupla covalentemente fechada (cccDNA). O cccDNA é responsável pela perpetuação da infecção pelo HBV, uma vez que essas moléculas servirão de moldes transcrpcionais para a

produção do RNAs mensageiros (mRNA) através do RNA-polimerase do hospedeiro, esse mRNA servirá de molde para o RNA pré-genômico, o qual é essencial para a replicação, e para a tradução das proteínas virais. (CARRILHO; ONO-NIT, 2008).

Todo o mRNA viral é transportado para o citoplasma, onde sua tradução resultará nas proteínas do envelope viral, *core* polimerase, assim como os polipeptídios X e pré-*core* e o RNA pré-genômico. Em seguida, nucleocapsídeos são reunidos no citoplasma, e durante esse processo uma única molécula de RNA pré-genômico é incorporada na montagem do *core* viral. Uma vez que o RNA é encapsidado, a transcrição reversa é iniciada. A síntese de fita dupla do DNA viral é sequencial. A primeira fita é feita a partir do molde de RNA encapsidado, durante ou após essa síntese o RNA é degradado e a síntese da segunda fita é iniciada, utilizando-se a fita de DNA recém-sintetizada como molde. Alguns nucleocapsídeos, contendo o genoma formado são transportados de volta para o núcleo, onde seu DNA será convertido em cccDNA, para manter um estoque intranuclear estável de moldes transcripcionais. A maioria, entretanto passa pelo retículo endoplasmático rugoso, onde ocorrerá o acoplamento com o envelope lipoproteico, formando assim novos vírions prontos para infectar novos hepatócitos. (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2008). Todo esse esquema é representado abaixo na figura 2.

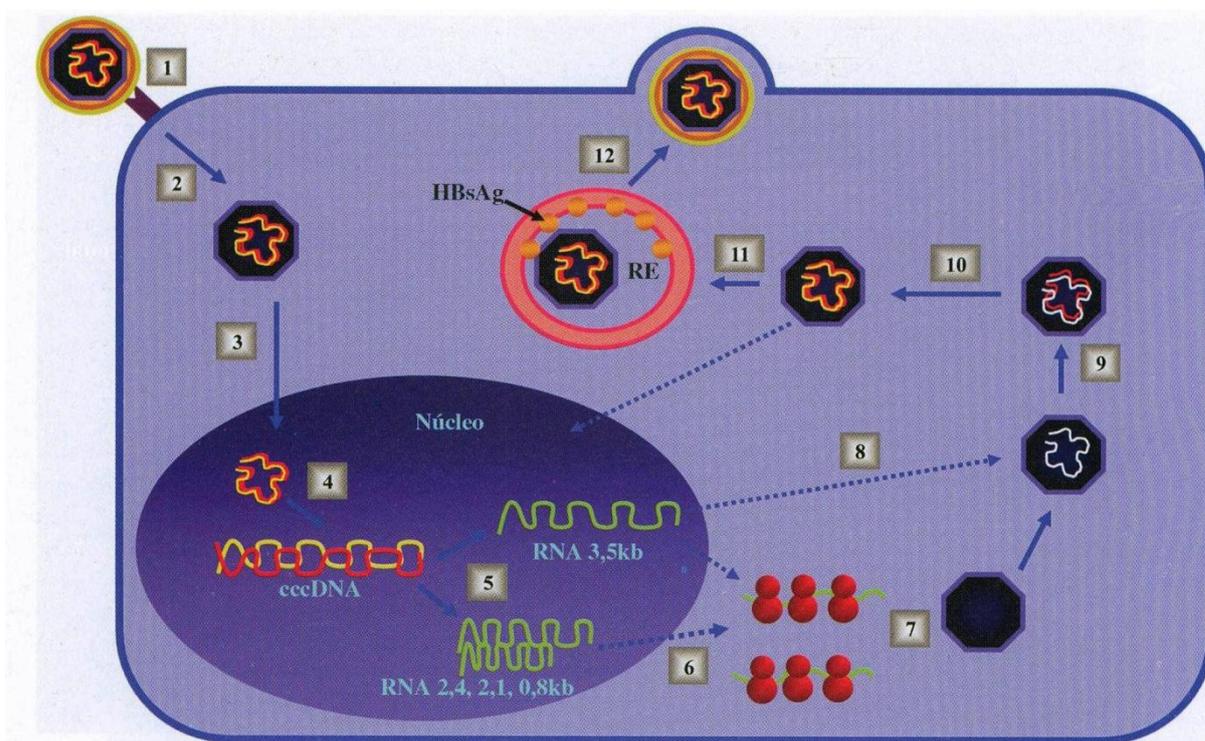


Figura 2: Diagrama esquemático do ciclo de vida do HBV

Fonte: Santos, Romanos e Wigg (2008).

4.4 MUTAÇÕES DO HBV

Os erros ocorridos frequentemente no processo de replicação se chamam 'mutações', a frequência dessas mutações dependerá da capacidade do organismo de reparar esses erros. As produções diárias de novas partículas de HBV em um indivíduo infectado são de 10¹¹, comparado com 10⁹ no caso do HIV, podendo sobreviver por até 100 dias dentro do hepatócito ou três dias na circulação sanguínea. (QUIRÓS-ROLDÁN *et al.*,2001).

A utilização de um RNA pré-genômico e conseqüente utilização de transcriptase reversa geram uma taxa de erros consideravelmente alta, em média 10⁵ a 10⁶ vezes maior frequência do que suas células hospedeiras, esses erros estão ligados tanto com a ausência de sistemas de correção de erros nas polimerases, quanto com a falta das vias de correção na fase pós-replicativa que atuam na célula uma vez sintetizada, isso ocorre justamente porque esse sistema de correção da fase pós-replicativa, é eficaz para eliminar os pares de bases incorretos de DNA de fita dupla, que é o produto normal da replicação, no entanto, não são eficazes para reparar erros de DNA híbridos,

que são as estruturas formadas durante a replicação do HBV. (DOMINGO, 2011).

Os antígenos HBeAg e HBcAg, são produzidos pelos mesmos gene, esse gene tem dois códons para a síntese protéica (*pré-core* e C), mutações nesse gene geram falha da expressão do HBeAg, causado por mutante presente nessas regiões codificadoras. Essas mutações estão associadas a quadros de hepatites fulminantes e complicações dos quadros de hepatite crônica, aumentando assim a morbidade e mortalidade em pacientes portadores do vírus B. (FOCACCIA, 2005).

4.5 FASES CLÍNICAS

4.5.1 Forma aguda autolimitada

A fase aguda apresenta três fases distintas: a primeira é o período de incubação, sendo esse o período de maior infecciosidade; a segunda fase compreende os sintomas clássicos, como náusea, febre, mal-estar, desconforto, dor abdominal, dor nas articulações e erupções na pele, porém sem icterícia e, por conseguinte, a terceira fase que é a icterícia. (GAFFORELLI, 2006).

Durante a fase aguda, os hepatócitos expressam em sua superfície os antígenos virais e o linfócito T citotóxico, reconhece esses antígenos e ataca os hepatócitos causando sua lise, esse mecanismo na maioria dos casos, são eficientes, quase não há lesão hepática, ocorrendo assim a cura espontânea. (WIENS; CORRER; PONTAROLO, 2010; ARAÚJO, 2008).

No entanto em alguns casos pode ocorrer degeneração dos linfócitos com necrose local, ou ainda infiltração do parênquima e tratos portais, e se essa degeneração persistir por mais de seis meses, com lesão tecidual, caracteriza-se a fase crônica que pode permanecer por toda a vida, podendo evoluir para carcinoma hepatocelular, sendo esses, os portadores crônicos, o principal reservatório do vírus. (MOREIRA; EVANGELISTA; ATHAYDE, 2010).

A taxa elevada de cura, cerca de 90% a 95% dos casos, se deve pelo fato de que a resposta humoral em pacientes imunocompetentes é altamente eficaz, em contrapartida a resposta tecidual que é menos eficiente, e retardada,

ou seja, a lesão tecidual ocorre pela resposta imunológica, tornando essa resposta exacerbada o agravante da doença. (BRANDÃO-MELO, C. E., 2008; FERREIRA, 2000).

4.5.2 Forma aguda fulminante

Em raros casos cerca de 1%, as células citotóxicas poderão destruir de maneira fulminante os hepatócitos infectados, isso ocorre com frequência em recém-nascidos que recebem da mãe os anticorpos anti-HBc e anti- HBe, isso ocorre devido a uma sensibilização maciça das células hepáticas, promovendo uma resposta do organismo exagerada onde há destruição generalizada dos hepatócitos sendo na maioria dos casos fatal. (FERREIRA; SILVEIRA, 2004; FERREIRA, 2000).

4.5.3 Forma crônica

A hepatite B crônica atinge cerca de 1% da população brasileira, e caracteriza-se pelo nível de replicação viral com tempo superior a seis meses, e consequente resposta imunológica, causando danos hepáticos. As complicações inerentes são devidas a alguns fatores como: sexo do paciente, onde homens têm maior probabilidade de desenvolver complicações maiores, co-infecção pelo HIV, Hepatite D, e Hepatite C, crianças menores de dois anos, portadores de síndrome de *Down*, ingestão abusiva de álcool, ou outras drogas hepatotóxicas, esse fatores alteram o curso clínico da doença, aumentando a replicação viral e lesões ao fígado. (WIENS; CORRER; PONTAROLO, 2010).

A cronificação do HBV inclui processos replicativos precoce, com lesão hepática ativa e uma fase tardia com baixa replicação viral e remissão histológica da doença. (FERREIRA; BORGES, 2007)

É importante ressaltar que quanto menor for a idade, maior a chance de se tornar um portador crônico, por isso, a vacinação tem que ocorrer o mais cedo possível. (ANTUNES; MACEDO; ESTRADA, 2004).

Essa enorme possibilidade de cronificação, é decorrente da tolerância imunológica própria dessa fase da vida. (FERREIRA; SILVEIRA, 2004).

Cerca de 5% a 10% das pessoas que entram em contato com o HBV tornam-se portadores crônicos, podendo atuar como transmissor da doença sem expressar nenhum sintoma. Se não tratada evolui para cirrose em 30% dos casos, e 50% provavelmente evolui para óbito, por insuficiência hepática ou hepatocarcinoma. Outro agravante da hepatite crônica é que em pelo menos 40% dos casos os sintomas podem estar ausentes, e é importante salientar, que a vacina protege o indivíduo mesmo que este já tenha entrado em contato com o vírus. (CAÑADA, 2009).

O curso natural da hepatite B crônica pode ser classificado em até quatro fases: a primeira é a fase da imunotolerância, onde o organismo suporta altos níveis séricos de HBeAg, nessa fase não há apoptose dos hepatócitos, e pode perdurar de 10 a 30 anos; a segunda fase compreende a fase da imunoe eliminação, onde os anticorpos passam a reconhecer os epítomos virais, ativando a resposta imune, promovendo inflamação e consequente lesão hepática, nessa fase, o portador pode permanecer assintomático ou expressar sintomas característicos da hepatite aguda, ou até mesmo a forma fulminante; a terceira fase é a fase de portador inativo do HBsAg, que constituem a maior parte das pessoas infectadas pelo HBV, geralmente apresentam HBeAg negativos e anti-HBe positivos, o prognóstico é favorável, no entanto pode depender da duração, ou da gravidade, e a quarta fase é a da reativação, que geralmente ocorre de forma espontânea ou por fatores imunossupressores, com a soroconversão do HBeAg em cerca de 1 a 20% dos casos. (NUNES; LACET, 2009; FERREIRA, 2000).

Pinho (2005) explica que níveis baixos e constantes da resposta inflamatória geraria o agravante da doença com risco aumentado do carcinoma.

4.6 MARCADORES SOROLÓGICOS

Testes sorológicos são capazes de identificar frações antigênicas do vírus, e anticorpos específicos. Através dos marcadores sorológicos é possível a confirmação do diagnóstico. Os marcadores irão variar de acordo com o

estagio da doença, sugerindo dessa forma a fase de infecção; se aguda, crônica ou processo de resolução. (MIGUEL, 2005).

As regiões são consideradas de alta endemicidade quando os marcadores sorológicos para o HBsAg aparecem positivos em mais de 7% dos habitantes, o período de incubação é de 30 a 180 dias com média de 60 a 90 dias. (CHÁVEZ; CAMPANA; HAAS, 2003).

O HBsAg é o primeiro marcador sorológico e está presente no soro na forma aguda ou crônica da infecção, sua persistência por mais de 6 meses indica que o indivíduo se tornou portador crônico. O anticorpo produzido em resposta ao HBsAg, o anti-HBs, surge em níveis detectáveis no soro cerca de 1 a 3 meses após o desaparecimento do antígeno, sendo este anticorpo detectável em pacientes que se curaram da infecção. (NUNES; LACET, 2009).

O anti-HBs indica recuperação e confere imunidade quando presente em níveis acima de 10UI/ml. O anti-HBc da classe IgM é o primeiro anticorpo detectado no final do período da incubação e persiste positivo durante a infecção aguda sendo substituído pelo anti-HBc da classe IgG. (WOHLFAHRT *et. al.* 2010).

O anti- HBc total (IgM e IgG), está presente em ambas formas de infecções . O anti-HBe, determina a diminuição ou desaparecimento do HBeAg , e conseqüente queda de replicação viral. (NUNES; FILHO; NAPIMOGA, 2010).

O anti-HBs pode persistir por toda a vida, conferindo proteção ao indivíduo, sendo essa a base das atuais estratégias de vacinação, onde se utilizam o HBsAg não infeccioso. O HBeAg e o DNA do HBV, aparecem no soro logo após o aparecimento do HBsAg, e todos indicam replicação viral ativa. A persistência do HBeAg, é indicador de alta infectividade e de provável infecção para uma hepatite crônica, e o aparecimento de anti-HBe, indica que a infecção atingiu seu pico máximo e começa a regredir. (FOCACCIA, 2005).

Esse antígeno indica infecção viral ativa, e durante o estágio agudo e soroconversão é prognóstico de resolução da infecção. Acreditava-se que a presença dos anticorpos anti-HBe, estavam relacionados com a suspensão da replicação viral, no entanto, se ocorrer mutações na região codificadora desse antígeno, faz com que pacientes ativos, apresentem HBeAg negativos, essa

falha é consequência da introdução de um códon de parada, impedindo a expressão do HBeAg. (COSER *et al.*, 2008).

A forma de portador inativo do HBsAg é caracterizada pela soroconversão do HBeAg para anti-HBe, com baixos níveis de carga viral, pouca ou nenhuma atividade necro-inflamatória e boa evolução a longo prazo com baixo nível de desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma, e se ocorrer a soroconversão para anti-HBe, é caracterizado a resolução da infecção de forma definitiva. (FERREIRA; BORGES, 2007).

4.7 VACINAS

A imunização contra a hepatite B pode ocorrer de forma ativa, ou passiva. A vacinação ativa deve ser feita nas primeiras doze horas do recém nascido, ou a qualquer momento da vida, se o indivíduo estiver dentro dos grupos priorizados, como por exemplo: doadores regulares de sangue, politransfundidos, hemofílicos, talassêmicos, profissionais da saúde, profissionais do sexo, populações indígenas, gestantes, portadores da hepatite C, usuários de hemodiálise e etc., essa imunização ativa caracteriza-se por inoculação de fragmentos de antígeno de superfície (HBsAg), purificados, produzidos por engenharia genética, que ao entrar em contato com o organismo, estimula a produção de anticorpos, conferindo imunidade ao indivíduo. Já a imunização passiva, ocorre por meios de vacinação com anticorpos pré-formados, denominados 'Imunoglobulinas Humana anti-Hepatite B' obtidos de doadores selecionados, submetidos recentemente a imunização ativa contra a hepatite B, contendo em seu plasma alto títulos de anticorpos específicos (anti- HBs), esse tipo de imunização é feito para co-infecção por HIV, HCV, Hepatite Delta, ou outras situações em que o indivíduo não é capaz de produzir anticorpos específicos suficientes para eliminar o vírus. (BRASIL, 2005; BRASIL, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu conhecer mais as características do vírus, promovendo assim um maior conhecimento a respeito do vírus e consequente doença causada por ele.

Diante do exposto, fica claro que as variações genéticas, devido às mutações ocorridas por erros na hora da replicação do vírus B, são os grandes responsáveis pela alta virulência, e estão associada as hepatites fulminantes e complicações das hepatites crônicas, isso ocorre devido a sua grande capacidade adaptativa , onde seu mecanismo de infecção tem a capacidade de se moldar a resposta imune de forma a sobrepujar a mesma. Na maioria dos casos as hepatites causadas pelo HBV, costumam ser autolimitadas, no entanto, fatores como idade do paciente, e debilidade imunológica, afetam diretamente o curso da doença, havendo complicações maiores e risco elevado de cronificação em pacientes menores de dois anos, idosos, e pacientes imunossuprimidos.

A resposta imune inata é mediada através da degradação das células infectadas pelos linfócitos T citotóxicos, promovendo a lise dos hepatócitos e consequentes danos hepáticos. Já na resposta imune adaptativa ocorre a produção de anticorpos neutralizantes e a produção de células específica capazes de impedir a disseminação da infecção.

Cabe ressaltar que os pacientes imunizados através de vacinas, não estão totalmente livres da doença, a sua capacidade altamente infectante, e suas mutações causando diminuição na expressão do vírus ao sistema imunológico, são os grandes motivos de haver ainda preocupação com essa doença, fazendo-se necessárias pesquisas relacionadas aos genótipos do vírus, para avaliação da prevalência em cada região, e dessa maneira, obter um diagnóstico mais preciso e consequente tratamento mais eficaz.

O portador crônico pode tornar-se alvo dos hepatocarcinoma, pois esses indivíduos toleram níveis de replicações virais constantemente no qual influencia na replicação do DNA do hospedeiro, e afetando no sistema de reparação pós replicativa, consequentemente aumentando a possibilidade de um câncer.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, H.; MACEDO, M.; ESTRADA, A. Taxa de Cobertura Vacinal com Imunização para o Vírus da Hepatite B. **Acta Médica Portuguesa**, Braga-Portugal, v.17, [n.?], p. 303-308, 2004. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2004-17/4/303-308.pdf>> Acesso em: 12 jan. 2012.

ARAÚJO, N. M. **Estudos de Expressão do HBsAg: Hepatite B oculta, Genótipos do HBV e Quimeras do HBV e HCV**. 2008. 82 f. Tese (Título de Doutor em ciências) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, Rio de Janeiro, jul., 2008. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=500672&indexSearch=ID>> Acesso em: 22 abr. 2012.

ARRAES, L. C. *et al.* Prevalência de Hepatite B em Parturientes e perfil Sorológico Perinatal. **RBGO**, Recife - Pernambuco, v. 25, n. 8, p. 571-576, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbgo/v25n8/18185.pdf>> Acesso em: 12 jan. 2012.

BAYLÃO, A. F. G. *et al.*; Hepatite b em trabalhadores da saúde: prevenção e vacinação contra doenças ocupacionais. **Cadernos de Estudos e Pesquisas**, Jataí, v.15, n.33, p. 13-20, jun.,2011. Disponível em: <<http://www.revista.universo.edu.br/index.php/1studospesquisa2/article/viewArticle/334>> Acesso em: 22 mar. 2012.

BRANDÃO-MELO, C. E. História Natural da Infecção pelo Vírus da Hepatite B (HBV) em indivíduos imunocompetentes e imunodeficientes. In: ARAUJO, E. S. A. (Ed.). , 2008, **O ABC das Hepatites**: manual clínico para o manuseio e prevenção da Hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2008. p. 38-64. Disponível em: <<http://sbinfecto.org.br/anexos/MANUAL%20%20ABC%20das%20Hepatites.pdf#page=118>> Acesso em: 15 fev. 2012.

BRASIL, L. M. *et al.* Prevalência de marcadores para o vírus da hepatite B em contatos domiciliares no Estado do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Manaus - Amazonas, v.36, n.5, p. 565-570, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n5/a04v36n5.pdf>> Acesso em: 12 jan. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**, Brasília – Ministério da Saúde, 40 p. 2ª edição, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. **Material Institucional para a Capacitação em Vigilância Epidemiológica das Hepatites Virais**, Brasília – Ministério da Saúde, 116p, 2008.

CAÑADA, J. L. *et al.* **Orientaciones para un mejor manejo de la Hepatitis B en España**. 2009. 10 f. Documento (Recomendaciones del Grupo de Estudio de la Hepatitis B (GESHb)), España , nov. 2009. Disponível em: < http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v11n3/05_especial_1.pdf > Acesso em: 03 fev. 2012.

CARRILHO, F. J; ONO-NITA, S. K. Virologia do HBV. In: ARAUJO, E. S. A. (Ed.). , 2008, **O ABC das Hepatites**: manual clínico para a o manuseio e prevenção da Hepatite B. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2008. p. 25-37. Disponível em: < <http://sbinfecto.org.br/anexos/MANUAL%20-%20ABC%20das%20Hepatites.pdf#page=118> > Acesso em: 12 jan. 2012.

CHAVES, M. H. P. **Prevalência da Infecção pelos Vírus das Hepatites B e C entre Indivíduos Portadores do HIV-1 e/ou Com SIDA/AIDS na Cidade de Belém – PA**. 2007. 99 f. Dissertação. (Título de mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) - Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, Belém. - Pará, 2007. Disponível em: < http://baip.ufpa.br/arquivos_baip/teses_dissertacoes/maria_helena_pessoa_chaves.pdf > Acesso em: 05 mar. 2012.

CHÁVEZ, J. H.; CAMPANA, S. G.; HAAS, P. Panorama da hepatite B no Brasil e no Estado de Santa Catarina. **Rev Panam Salud Publica**, Washington, v.14, n.2, [p.?] , Aug. 2003. Disponível em: < <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v14n2/a03v14n2.pdf> > Acesso em: 19 jan. 2012.

COSER, T. B. *et al.* Determinação do Limite Mínimo de Detecção da Técnica de PCR “Nested” para o Vírus Da Hepatite B (HBV). **Rev HCPA**, Rio Grande do Sul, v.28, n.1, p.5-9, 2008. Disponível em: < <http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/viewArticle/2945>> Acesso em: 17 mar. 2012.

DOMINGO, E. Variabilidad Genética de los Vírus de las Hepatitis B y C. In: XXXVI Congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, 2011, España, **Espec Congr 1**, 2011. p. 51-57. Disponível em: < <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3605320> > Acesso em: 15 mar. 2012.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev. Bras. Epidemiol**, Porto Alegre- RS, v.7, n.4, p. 473-87, 2004. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v7n4/10.pdf>. > Acesso em: 18 jan. 2012.

FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S. Avanços no Tratamento da Hepatite pelo Vírus B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberlândia –

MG, v.40, n.4, p.451-462, jul-ago., 2007. Disponível em: <
<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n4/a16v40n4.pdf> > Acesso em: 05 mar. 2012.

FERREIRA, M. S. Diagnóstico e Tratamento da Hepatite B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberlândia – MG, v. 33, n.4, p. 389-400, jul.-ago., 2000. Disponível em: <
<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v33n4/2493.pdf>> Acesso em: 19 fev. 2012.

FOCACACCIA, R. **Veronesi: Tratado de Infectologia**. 3ª Ed. São Paulo: editora Atheneu, 2005. 1269 p.

FONSECA, J. C. F. História natural da hepatite crônica B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Manaus-AM, v.40, n.6, p.672-677, nov-dez., 2007. Disponível em: <
<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n6/a15v40n6.pdf>. > Acesso em: 22 jan. 2012.

GAFFORELLI, M. P. **Prevalência de Marcadores Sorológicos do Vírus da Hepatite B em Doadores de um Banco de Sangue Particular do Vale dos Sinos**. 2006. 52 f. Monografia (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Feevale - Instituto de Ciências da Saúde - Novo Hamburgo, jun., 2006. Disponível em <
<http://ged.feevale.br/bibvirtual/Artigo/ArtigoMainaGafforelli.pdf>> Acesso em: 10 jan. 2012.

GARCIA, E. C. S.; DELLALIBERA-JOVILIANO, R. Avaliação laboratorial de anticorpos contra o vírus da hepatite C em pacientes imunizados contra a hepatite B. **Revista Uniara**. [local] [v.?], n.19, p.17-30, 2006. Disponível em: <
http://www.uniara.com.br/revistauniara/pdf/19/Rev19completa_03.pdf. > Acesso em: 12 jan. 2012.

JOBIM, M.; JOBIM, L. F. G. Células *natural killer* e vigilância imunológica. **J. Pediatr.**, Porto Alegre, v.84, n.4, [p.?]. 2008. Disponível em: <
<http://www.jped.com.br/conteudo/08-84-S58/port.asp?cod=1865>> Acesso em: 02 fev. 2012.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças**, 7ª ed. Rio de Janeiro :editora Elsevier, 2005.

LOPES, T. G. S. L.; SCHINONI, M. I. Aspectos gerais da hepatite B. **Revista de ciências medica biológicas**, Salvador, v.10, n.3, p.337-344, set.-dez. 2011. Disponível em: <
<http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/5899>> Acesso em: 24 mar. 2012.

LORENZI, J. C. C.; COELHO-CASTELO, A. P. M. Resposta Imune Contra Infecções Virais. **Scire Salutis**, Aquidabã, v.1, n.2, p.35-44, set., 2011. Disponível em: <
<http://www.arvore.org.br/seer/index.php/sciresalutis/article/viewArticle/200> > Acesso em: 07 fev. 2012.

MIGUEL, J. C. **Avaliação da Imunogenicidade de Vacina Recombinante Brasileira (butang) Contra Hepatite B em Crianças do Rio de Janeiro.** 2005. 100 f. Tese (Título de Mestre em Biologia Parasitária) – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, abril, 2005. Disponível em: <http://www.bdtd.cict.fiocruz.br/tesesimplificado/tde_busca/processaPesquisa.php?nrPagina=1&pesqExecutada=0&nrExpressoes=1&campo%5B0%5D=TODO&texto%5B0%5D=JULIANA+CUST%D3DIO+MIGUEL&Submit=Buscar+%BB&qtRegPagina=5> Acesso em 22 mar. 2012.

MIURA, I. K. Infecção Vertical pelo Vírus das Hepatites A, B, não A não B e Delta - Epidemiologia, Fisiopatologia e Profilaxia. **Revisão e Ensaio**, São Paulo- SP, v.?, [n.?], p.85-94, jul. 1991. Disponível em: <<http://pediatriaSaoPaulo.usp.br/upload/pdf/76.pdf>. > Acesso em: 14 mar. 2012.

MOREIRA, M. G.; EVANGELISTA, P. L.; ATHAYDE, L. A. Perfil sorológico dos marcadores de Hepatite B em profissionais acadêmicos da área da saúde. **RBAC**, Pirapora, MG, v.42, n.4, p. 255-259, 2010. Disponível em: <http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_42_04/rbac_42_04_05.pdf. > Acesso em: 03 maio 2012.

NUNES, C. V.; FILHO, C. C. G. S.; NAPIMOGA, M. H. Eficácia da Imunização Contra o Vírus da Hepatite B em Alunos de Graduação do Curso de Biomedicina da Universidade de Uberaba Após a Vacinação. **UNOPAR Cient.**, Uberaba – MG, v. 12, n.3, p. 27-30, 2010. Disponível em: <http://sumarios.org/sites/default/files/pdfs/04_-_eficacia_da_imunizacao_contra_o_virus_da_hepatite_b_em_alunos_de_graduacao_do_curso_de_biomedicina_da_universidade_de_uberaba_apos_a_vacinacao.pdf > Acesso em: 02 fev. 2012.

NUNES, H. M.; MONTEIRO, M. R. C. C.; SOARES, M. C. P. Prevalência dos Marcadores Sorológicos dos Vírus das Hepatites B e D na Área Indígena Apyterewa, do Grupo Parakanã, Pará, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n.11, p.2756-2766, nov., 2007. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csp/v23n11/22.pdf>> Acesso em: 15 mar. 2012.

NUNES, T. S. O.; LACET, C. História Natural da Hepatite B Crônica. **Rev Bras Clin Med**, Maceió – AL, v. 7, [n.?], p.124-131, 2009. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n2/a009.pdf> > Acesso em: 17 mar. 2012.

OLIVEIRA, M. D. S. **Estudo soropidemiológico da Infecção pelo Vírus da Hepatite B (HBV) e Avaliação da Soroconversão da Vacina Butang® em Adolescentes da Periferia Metropolitana de Goiânia, Goiás.** 2005. 107 f. Dissertação (Pós graduação – Nível Mestrado – em Enfermagem) – Universidade Federal de Goiás, 2005. Disponível em: <http://bdtd.ufg.br/tesesimplificado/tde_busca/processaPesquisa.php?nrPagina=1&pesqExecutada=0&nrExpressoes=1&campo%5B0%5D=AUTOR&campo%5B0%5D=TODO&texto%5B0%5D=MICHELE&Submit=Buscar+%BB&qtRegPagina=5> Acesso em: 22 maio. 2012.

- PERES, A. A. **Hepatite B Oculta em Pacientes Transplantados Renais**. 2004. 98 f. Dissertação. (Título de Mestre em Ciências Médicas: Nefrologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2004. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/8719>> Acesso em: 02 jun. 2012.
- PINHEIRO, JOZIANE.; ZEITOUNE, R. C. G. Hepatite B: conhecimento e medidas de biossegurança e a saúde do trabalhador de enfermagem. **Esc Anna Nery Rev Enferm**, Rio de Janeiro – RJ, v.12, n.2, p. 258-264, jun., 2008. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/ean/v12n2/v12n2a09.pdf>> Acesso em: 19 fev. 2012.
- PINHO, J. R. R. Diagnóstico Contemporâneo da Hepatite B Oculta ou Críptica. **Einstein**, São Paulo – SP, [v.?), [n. ?], p.32-38, 2005. Disponível em: < http://apps.einstein.br/revista/biblioteca/artigos/vol3/suplemento/Vol3_Supl_P32.pdf. > Acesso em: 03 maio. 2012.
- QUIRÓS-ROLDÁN, E. *et al.* Bases Moleculares de Resistência de VHB. **Revista de Diagnóstico Biológico**, Madrid, v. 50, n.4, p.? , oct.-dic. 2001. Disponível em: < http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000400007 > Acesso em: 14 mar. 2012.
- RONCATO, M; BALLARDIN, P. A. Z.; LUNGE, V. R. Influência dos Genótipos no Tratamento da Hepatite B. **Rev HCPA**, Porto Alegre – RS, v. 28, n.3, p. 188-193, 2008. Disponível em: < <http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/viewArticle/5372> > Acesso em: 03 fev. 2012.
- SANTOS, N. S.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. O. **Introdução a Virologia Humana**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2008. 532 p.
- SARMIENTO, L.; PEÑA, S. La Célula de Langerhans. **Biomédica**, Bogotá – Colômbia, v.22, n.4, p.462-465, 2002. Disponível em: < <http://190.27.195.165/?idcategoria=2645&download=Y#page=18> > Acesso em 07 fev. 2012.
- TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**, 4ª ed., São Paulo: editora Atheneu, 2005. 717p.
- VENTURA, M. H. T. **Prevalência de Anticorpos para Hepatites Virais B e C em Estudantes de Ensino Fundamental da Rede Municipal da Cidade de Santos - SP – 2008**. 2008. 62 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Católica de Santos, 2008. Disponível em: < http://biblioteca.unisantos.com.br/pergamum/biblioteca/index.php?resolution2=1024_1&tipo_pesquisa= > Acesso em 19 jan. 2012.
- VIEIRA, T. B. *et al.* Soroconversão após a Vacinação para Hepatite B em Acadêmicos da Área da Saúde. **Disc. Scientia**, [local], v.7, n.1, p.13-21, 2006. Disponível em: < <http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2006/soroconversao.pdf>> Acesso em: 19 jan. 2012.

VISO, A. T. R. Patogenia da Hepatite B e Delta. In: Sociedade Brasileira de Infectologia. 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Infectologia para o diagnóstico e manuseio da hepatite B (e delta). **BJID**, v. 10, n. 1, p.11-13, 2006. Disponível em: <
http://sbinfecto.org.br/anexos/SBI_I%20Consenso%20tratamento%20hepatite%20B%202005.pdf#page=19> Acesso em: 05 mar. 2012.

WIENS, A.; CORRER, C. J.; PONTAROLO, R. Hepatite B Crônica: Uma Revisão sobre os Aspectos Clínicos e Terapêuticos. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.11, n.2, p. 93-101, Jul. - Dez., 2010. Disponível em: <
<http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/academica/article/viewArticle/21373> >
Acesso em: 22 jan. 2012

WOHLFAHRT, A. B. *et. al.* Determinação do marcador Anti-HBc na prevenção da transmissão transfusional do vírus da Hepatite B: importância e implicações. **RBAC**, Santa Marina - RS, v. 42, n.4, p. 269-272, 2010. Disponível em: <
http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_42_04/rbac_42_04_08.pdf > Acesso em: 03 fev. 2012.