

ARTIGO ORIGINAL

Hepatite B crônica e a superinfecção por vírus D em pacientes na Amazônia Ocidental brasileira

Chronic hepatitis B and hepatitis D superinfection in patients in the Brazilian Western Amazon

Marcelo Siqueira de Oliveira¹, Suiane da Costa Negreiros do Valle¹, Romeu Paulo Martins Silva¹, Elisabeth Níglio de Figueiredo.²

¹Universidade Federal do Acre, Cruzeiro do Sul, AC, Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em: 09/12/2015

Aceito em: 03/07/2015

marceloczs@hotmail.com

RESUMO

Justificativa e Objetivos: a hepatite B representa um problema de saúde pública de proporção mundial, sendo que a doença, quando associada à infecção por vírus D, desenvolve padrões clínicos severos. No Brasil, as infecções por vírus B (VHB) e D (VHD) apresentam indicadores elevados na região da Amazônia ocidental, onde são comuns os relatos de quadros graves da doença e mortes por hepatite fulminante. Os objetivos do presente estudo foram correlacionar aspectos clínicos, bioquímicos e sorológicos entre pacientes com infecção por VHB e aqueles superinfetados por VHD. **Método:** estudo descritivo com informações provenientes de fonte de dados secundários registrados em 208 prontuários de pacientes, divididos em grupos (VHB e VHB+VHD), acompanhados no ambulatório de hepatologia do Hospital de Dermatologia Sanitária na cidade de Cruzeiro do Sul, Acre, centro de referência da regional. **Resultados:** dos 208 prontuários analisados, 42,8% apresentaram infecção por VHB e 57,2% apresentaram diagnóstico de VHB associada ao VHD. Para ambos os grupos houve predominância do sexo masculino (VHB = 67,4% e VHB+VHD = 67,2%), com faixa etária entre 12 e 31 anos. Quanto à análise dos aspectos clínicos, sorológicos, bioquímicos e hematológicos, de modo geral, o grupo com infecção associada ao vírus D apresentou pior prognóstico frente ao grupo com monoinfecção por vírus B. **Conclusão:** a superinfecção por vírus D na Amazônia ocidental brasileira representa um grave problema de saúde, sendo necessários novos estudos, principalmente com abordagem clínica, com relação aos pacientes cronicamente afetados pela doença.

DESCRITORES

Hepatite B
Hepatite D
Gastroenterologia

ABSTRACT

Background and Objectives: Once Hepatitis B is a global public health problem, and the disease, when associated with Hepatitis D develops a severe clinical patterns. This study aims to approach this correlation between both hepatitis viruses. In Brazil, HBV and HDV infections have elevated indicators in the western Amazon, where usually is reported clinical severe manifestations of the disease, and also death from fulminant infection. The objective was to compare clinical, biochemical and serological aspects of patients infected by HBV with those patients superinfected by HDV. **Method:** Descriptive study based on secondary data from medical records of 208 patients. These patients were divided into two (2) groups (HBV and HBV+HDV), followed in Hepatology Clinic from Sanitary Dermatology Hospital in Cruzeiro do Sul city, Acre state, a regional reference healthcenter. **Results:** 42.8% - of the 208 records analyzed - have presented HBV infection, and 57.2% were diagnosed with coinfection, ie. HBV+HDV, associated hepatitis viruses infection. Both patients group were predominantly male (67.4% = HBV, and 67.2% = HBV+HDV), aged between 12 and 31 years old. Regarding the analysis of clinical, serological, biochemical and hematological, an overview have showed that, the group with associated HBV+HDV infection presented a poorer prognosis compared to the group with HBV monoinfection. **Conclusion:** It is possible to assert that superinfection by HDV, in the western Brazilian Amazon, is a serious health problem. It is necessary to carry out studies, especially with clinical approach, concerning chronically ill patients.

KEYWORDS

Hepatitis B
Hepatitis D
Gastroenterology

INTRODUÇÃO

As hepatites crônicas do tipo B e D constituem um grave problema de saúde pública em todo o mundo, tratando-se de uma condição que resulta em constantes demandas aos serviços de saúde, bem como à perda considerável da qualidade de vida dos infectados.^{1,2}

O vírus da hepatite B (VHB) foi caracterizado em 1971 ficando conhecido por sua fácil proliferação. Em 1977 foi descoberto um novo antígeno no núcleo das células hepáticas infectadas por VHB, denominado de antígeno Delta ou vírus da hepatite D (VHD), reconhecido por induzir quadros graves nos pacientes infectados por VHB.^{3,4}

A infecção por VHB, condição prévia necessária para a replicação do VHD, tem potencial de contaminação capaz de já ter atingido cerca de um terço da população mundial, estimando-se que exista algo em torno de 300 a 400 milhões de portadores crônicos, onde 15 a 20 milhões podem apresentar infecção concomitante por VHD.^{3,5-9}

No Brasil a hepatite B apresenta indicadores epidemiológicos que variam de acordo com a região, apresentando uma prevalência relativamente baixa no Sul do país, contrastando com os indicadores da região Norte, principalmente na Amazônia ocidental, onde estudos identificaram formas graves da doença, em localidades com elevada prevalência de infecção por VHB e VHD.^{3,10,11}

O VHB e o VHD são transmitidos por via parenteral e capazes de levar ao desenvolvimento de doença hepática crônica com muitas complicações evolutivas, tais como quadros de poliarterite, glomerulonefrite, polimialgia reumática, crioglobulinemia, dentre outras, com destaque para a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (CHC).⁹

As complicações mais graves da hepatite B têm sido frequentemente relacionadas não somente à superinfecção por VHD, mas também com a variação genotípica destes vírus. No estado do Acre, Amazônia ocidental brasileira, estudos moleculares identificaram a presença do genótipo III do VHD, variação viral relacionada as complicações mais graves da hepatite B.^{3,12}

Apesar dos avanços científicos no estudo das hepatites B e D, vários autores vêm alertando para a necessidade de novos conhecimentos sobre a doença, principalmente, para obtenção de parâmetros que possam contribuir com melhores resultados no tratamento.^{13,14}

Visando ampliar os conhecimentos sobre as hepatites virais B e D na Amazônia ocidental brasileira, principalmente considerando as peculiaridades regionais e a escassez de literatura científica relativas à doença na região, este estudo buscou correlacionar aspectos clínicos, bioquímicos e sorológicos entre pacientes com infecção por VHB e superinfectados por VHD.

MÉTODOS

Estudo descritivo com informações provenientes de fonte de dados secundários referentes aos aspectos clínicos, bioquímicos e sorológicos, registrados nos prontuários dos pacientes encaminhados ao Hospital de Dermatologia Sanitária, na cidade de Cruzeiro do Sul -

Acre, Amazônia ocidental brasileira, centro de referência regional no acompanhamento e tratamento dos pacientes com diagnóstico de hepatite crônica viral.

A população do estudo foi composta inicialmente por um total de 252 pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica e infecção associada por VHD atendidos entre os anos de 2002 a 2012. Foram excluídos do estudo 44 prontuários de pacientes com coinfeção por vírus da imunodeficiência humana (HIV); infecção por vírus da hepatite C (VHC); informações sobre avaliação e investigação clínica, sorológica, hematológica e bioquímica incompleta ou ausente e tratamento anterior para hepatite crônica por VHB e/ou VHD em outro ambulatório. Aplicados os critérios de elegibilidade participaram da pesquisa 208 pacientes divididos em dois grupos (VHB e VHB+VHD), de acordo com o tipo de infecção, sendo 89 infectados por VHB e 119 por VHB+VHD.

Os dados foram coletados com auxílio da ficha, específica para hepatites virais, do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), bem como com um roteiro adaptado do inquérito nacional de hepatites virais da Sociedade Brasileira de Hepatologia. As variáveis do estudo contemplaram informações sobre o diagnóstico, sexo, faixa etária, sinais (edema, ascite, icterícia, aranhas vasculares), sintomas (astenia, anorexia, náuseas, vômitos, febre, dor, diarreia, colúria, hematêmese e melena), início do tratamento, tratamento medicamentoso, perfil sorológico, transaminases hepáticas e perfil hematológico.

Os dados foram tabulados em planilha Excel (Office 2010). Foram descritos por meio de frequência absoluta e relativa para as variáveis qualitativas. Enquanto que, para as variáveis quantitativas utilizou-se média e desvio padrão para as que se mostraram normalmente distribuídas e/ou mediana (1º. Quartil - 3º. Quartil), quando a distribuição gaussiana não se ajustou aos dados. Para avaliar a homogeneidade entre os grupos, no caso das variáveis qualitativas, foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher (ou sua generalização). Para as variáveis quantitativas utilizou-se o teste t de Student. Para a generalização do Teste Exato de Fisher utilizou-se o software STATA/SE 13.0 e para a construção de um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para o coeficiente de correlação de Pearson (r), utilizou-se o software *Confidence Interval Analysis* 2.0. Em toda a análise estatística foi adotado um nível de significância (α) de 5% ($\alpha=0,05$), ou seja, foram considerados como estatisticamente significantes os resultados com $p<0,05$.

Para os exames laboratoriais optou-se por representar os dados utilizando gráficos do tipo box-plot. Para verificar a associação entre alanina amino transferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) foi realizado o estudo da correlação entre essas duas variáveis o qual compreendeu além do cálculo do coeficiente de correlação linear de Pearson (r) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%), a construção de gráfico de dispersão.

A pesquisa obedeceu aos preceitos éticos e legais tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (parecer número 180.614 de 21 de Dezembro de 2012) com coleta de dados autorizada pela direção do Hospital de Dermatologia

Sanitária (Carta de anuência datada de 16 de Novembro de 2012) nos termos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Entre os prontuários de pacientes analisados, 57,2% apresentava diagnóstico de hepatite crônica por VHB+VHD e 42,8% apenas infecção crônica por VHB. As informações sócias demográficas evidenciaram uma relação homogênea entre os dois grupos estudados, principalmente pela predominância do sexo masculino (VHB = 67,4% e VHB+VHD = 67,2%) e faixa etária entre 12 e 31 anos.

Na tabela 1 verifica-se que os dois grupos mostraram-se homogêneos quanto à presença de sintomas ($p=0,413$). Houve diferença significativa entre os grupos quanto à presença de sinais ($p=0,02$).

Quando ao início do tratamento, as informações não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos estudados. Entretanto, nos registros da prescrição medicamentosa, observou-se diferença estatística entre os grupos para as drogas Peg Interferon α , Interferon α 2b + Lamivudina e Tenofovir ($p=0,001$).

Com relação aos resultados de sorologia (Tabela 2), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos diagnósticos, principalmente quanto aos marcadores de replicação viral AgHBe e anti-HBe ($p>0,05$). Mas, quando analisada as alterações das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), houve uma maior porcentagem de pacientes com alterações elevadas entre aqueles pertencentes ao grupo VHB+VHD quando comparado à porcentagem apresentada pelos pacientes do grupo VHB ($p<0,05$).

Tabela 2. Perfil sorológico e alterações das enzimas ALT e AST de pacientes com infecção por VHB e superinfectados por VHD de acordo com os grupos diagnóstico, Cruzeiro do Sul, Acre, 2002 a 2012.

	Diagnóstico		p-valor
	VHB+VHD N(%)	VHB N (%)	
AgHBs			
Positivo	119 (100,0)	89 (100,0)	-
Negativo	-	-	
Anti-HBs^a			
Positivo	-	-	-
Negativo	69 (100,0)	56 (100,0)	
AgHBe^a			
Positivo	18 (19,3)	16 (22,2)	0,40 [#]
Negativo	70 (75,3)	55 (76,4)	
Duvidoso	5 (5,4)	1 (1,4)	
Anti-HBe^a			
Positivo	76 (77,6)	57 (79,2)	>0,99 [#]
Negativo	20 (20,4)	14 (19,4)	
Duvidoso	2 (2,0)	1 (1,4)	
Anti-HBcT^a			
Positivo	116 (100,0)	79 (98,8)	0,40 ^{##}
Negativo	-	1 (1,2)	
Anti-HDV^a			
Positivo	119 (100,0)	-	<0,01 ^{###}
Negativo	-	81 (100,0)	
Alterações de ALT^a	80 (70,2)	40 (46,0)	0,01 ^{###}
Alterações de AST^a	82 (68,9)	38 (43,7)	<0,01 ^{###}

^aValor (n) após exclusão dos casos sem informação; # Teste Exato de Fisher; ## Teste Qui-Quadrado de Pearson.

Tabela 1. Distribuição das variáveis sinais, sintomas, início do tratamento e prescrição medicamentosa de pacientes com infecção por VHB e superinfectados por VHD de acordo com os grupos diagnóstico, Cruzeiro do Sul, Acre, 2002 a 2012.

	Diagnóstico		p-valor
	VHB+VHD N(%)	VHB N (%)	
Presença de sintomas^a	54 (100,0)	37 (97,4)	0,41 [#]
Presença de sinais^a	40 (74,07)	17 (44,7)	0,02 ^{##}
Período de Início tratamento			0,08 ^{##}
2002 a 2005	34 (28,6)	20 (22,5)	
2006 a 2009	31 (26,0)	15 (16,8)	
2010 a 2012	54 (45,4%)	54 (60,7)	
Tratamentos^a			
Interferon α 2 ^a	4 (3,4)	4 (4,5)	0,72 [#]
Interferon α 2b	15 (12,7)	10 (11,2)	0,74 ^{##}
Peg Interferon α	32 (27,1)	0 (0,0)	<0,01 ^{##}
Interferon α 2b + Lamivudina	29 (24,6)	4 (4,5)	<0,01 ^{##}
Lamivudina	16 (13,6)	17 (19,1)	0,28 ^{##}
Telbivudina	-	-	-
Adenofovir	-	-	-
Entecavir	22 (18,6)	29 (32,6)	0,02 ^{##}
Tenofovir	0 (0,0)	25 (28,1)	<0,01 ^{##}

^aValor (n) após exclusão dos casos sem informação; # Teste Exato de Fisher; ## Teste Qui-Quadrado de Pearson.

Os grupos VHB e VHB+VHD também não se diferenciaram quanto aos resultados laboratoriais de Hemoglobina, Hematócrito e Linfócitos. No comparativo entre as análises das enzimas ALT e AST foi observado que o grupo VHB+VHD apresentou valores medianos estatisticamente maiores do que os apresentados pelo grupo VHB ($p=0,010$ e $p=0,002$, respectivamente). No grupo VHB, a mediana de leucócitos e plaquetas foi maior que as medianas dos superinfectados VHB+VHD ($p=0,001$), conforme representados nas figuras 1 e 2.

Na Figura 3, para o total de 205 (98,5%) pacientes que apresentavam avaliação bioquímica de ALT e AST, observou-se que há um aumento concomitante destes marcadores. Tal fato é traduzido na correlação linear de Pearson (r) que apresentou valor igual a 0,89 (IC95% 0,86-0,91; $p=0,001$).

DISCUSSÃO

O resultado encontrado revelou uma alta taxa de superinfecção VHB+VHD (57,2%), principalmente quando comparada com resultados encontrados em outras áreas geográficas onde o VHB registra elevados níveis

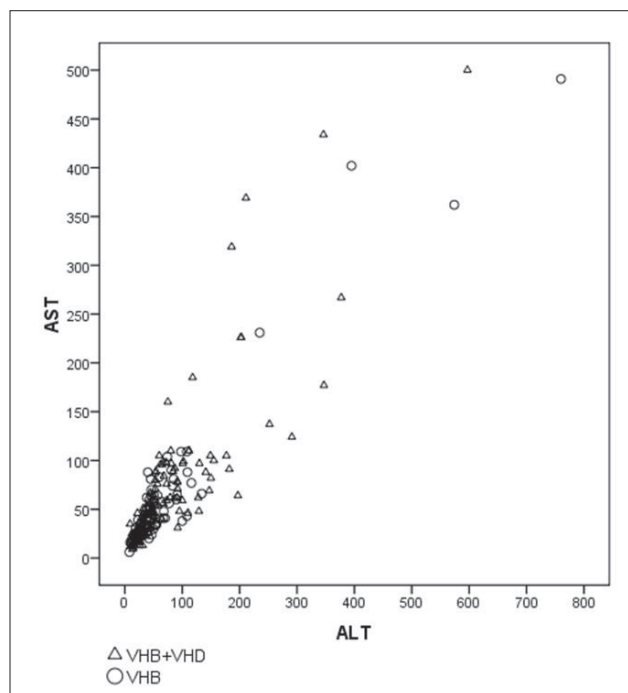


Figura 3. Dispersão entre ALT e AST de pacientes com infecção por VHB e superinfectados por VHD de acordo com os grupos diagnóstico, Cruzeiro do Sul, Acre, 2002 a 2012.

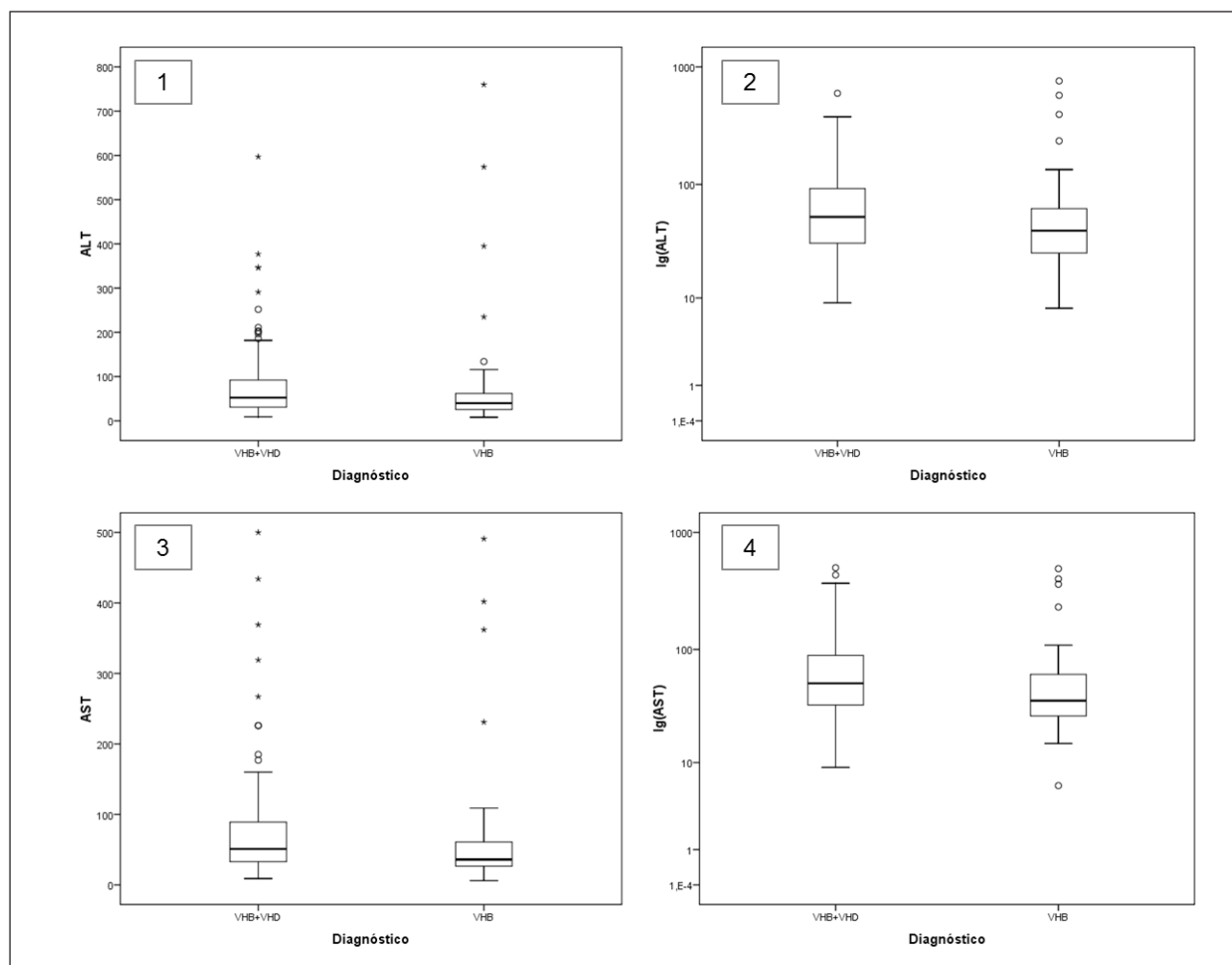


Figura 1. Análise da atividade sérica e logaritmo das enzimas ALT e AST com valores medianos de pacientes com infecção por VHB e superinfectados por VHD, Cruzeiro do Sul, Acre, 2002 a 2012.

1. Atividade sérica da enzima ALT; 2. Logaritmo de enzima ALT; 3. Atividade sérica da enzima AST; 4. Logaritmo de enzima AST.

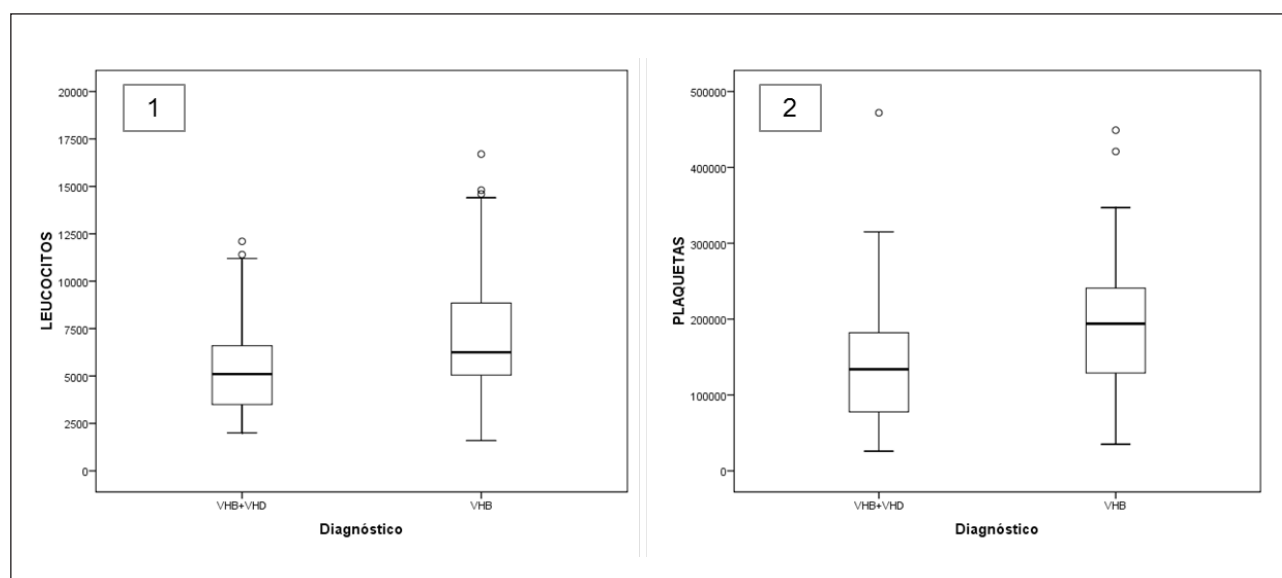


Figura 2. Análise dos valores medianos de Leucócitos e plaquetas de pacientes com infecção por VHB e superinfectados por VHD, Cruzeiro do Sul, Acre, 2002 a 2012.

1. Valores medianos de Leucócitos; 2. Valores medianos de Plaquetas.

de incidência e prevalência.⁷ Em regiões como Mediterrâneo, África e Oriente Médio, estudos epidemiológicos demonstraram que até 24% dos infectados por VHB apresentaram sorologia positiva para VHD.⁷ Na Europa central, pesquisas retrataram, nas últimas décadas, uma relação de infecção associada de 8% a 10%, enquanto nos Estados Unidos esse padrão pode corresponder a 30% dos indivíduos infectados.³ Na Ásia, continente que apresenta padrões endêmicos elevados de infecção por VHB, a infecção por VHD pode representar até 35,2% do total de pacientes com AgHBs positivo em algumas regiões.¹⁵

No Brasil, estudos de abordagem clínica e epidemiológica realizados na região amazônica revelaram índices de superinfecção por VHB+VHD de 26,3% a 32%, sendo a Amazônia ocidental o cerne do problema no país.^{5,6,12,16}

Nesse sentido, o resultado da pesquisa difere dos padrões de distribuição mundial relatados, assumindo relação proximal apenas com o valor de 66,7% registrado, em 2009, na República Gabonesa na África.⁵ Contudo, os valores elevados podem estar diretamente relacionados ao método de seleção do estudo que avaliou apenas pacientes com doença hepática crônica.

Quanto as informações sociodemográficas, os achados registraram um perfil caracterizado pela predominância do sexo masculino em relação ao feminino, informação que corrobora com o resultado apresentado em outro estudo realizado na região.⁵

Com relação à idade, a média encontrada foi de 31 anos, se diferenciando da média 39,6 evidenciada em outro estudo.⁵ Apesar de pequenas diferenças, os resultados globais de pesquisas mostram prevalência da infecção em adultos jovens, tal como foi evidenciado em outras investigações.^{16,17} Considerando tratar-se de pacientes jovens, os resultados, fundamentados em diferentes estudos, sugerem que a infecção acontece precocemente (infância e adolescência), sendo importante relatar que

as condições que favorecem os elevados níveis endêmicos de infecção por VHB e VHD na Amazônia brasileira não são claras, apesar de estudos tratarem a transmissão intrafamiliar (direta ou indireta) como justificativa para os casos precoces.¹⁸

Quanto à presença de sintomas observou-se um número elevado de pacientes sem registro de informações. Porém, entre aqueles com dados disponíveis, não foi observada diferença entre os grupos. Quando observados os sinais o resultado encontrado expressou frequência elevada de registros relacionados ao grupo VHB+VHD. A exacerbação dos sinais entre os pacientes com infecção associada corrobora com diversas pesquisas científicas que relacionam maior gravidade da doença hepática entre os pacientes infectados por VHD. Na Amazônia ocidental brasileira a infecção associada entre VHB e VHD está relacionada com diversos casos de descompensação hepática e hepatite fulminante em proporções até três vezes maiores que as apresentadas em pacientes com infecção apenas por VHB.^{4,5,7,19}

Com relação à prescrição medicamentosa, observa-se que a indicação de Interferon α 2a e Interferon α 2b, bem como dos análogos de nucleotídeos/nucleosídeos Lamivudina e Entecavir não apresentou diferença entre os grupos investigados. Entretanto, os fármacos Peg Interferon α e associação Interferon α 2b + Lamivudina foram prescritos de modo majoritário para o grupo VHB+VHD, enquanto o Tenofovir, outro análogo de nucleotídeos/nucleosídeos, foi prescrito exclusivamente para o grupo VHB de modo significativo. Todavia, apesar dos registros de relação homogênea e diferenciada na prescrição medicamentosa, para os grupos analisados, o presente estudo não reúne condições de aferir o potencial de benefícios desses fármacos, devendo apenas considerar que as hepatites B e D apresentam diferentes padrões clínicos, cujas prescrições correspondem às

peculiaridades inerentes a cada paciente, sendo que as drogas prescritas estão devidamente previstas no protocolo do governo brasileiro quanto ao tratamento da hepatite B crônica e coinfeções.^{3,9,20-22}

Quanto ao perfil sorológico, com ênfase nos marcadores de replicação viral AgHBe e Anti-HBe, observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos estudados. Mas, quando observada a relação desses marcadores, em cada grupo do estudo, verificou-se que a maioria dos pacientes apresentou Anti-HBe positivo frente ao percentual de pacientes com AgHBe positivo. A sorologia positiva para AgHBe indica a ocorrência de um processo ativo de replicação viral, enquanto o anti-HBe positivo sugere soroconversão. Porém, mesmo que os resultados sorológicos expressem Anti-HBe positivo e AgHBe negativo, títulos elevados de VHB-DNA e atividade necroinflamatória caracterizada por alterações elevadas da ALT, indicam replicação viral ativa por VHB mutante pré-core e, especificamente no grupo de pacientes com infecção associada, também pode estar relacionada à supressão do VHB pelo VHD.^{6,22,23}

Como a pesquisa não avaliou o resultado de exames moleculares (VHB-DNA), visto que somente a partir do ano de 2006 eles se tornaram rotineiros no Brasil como parte da avaliação laboratorial indicada para pacientes com hepatite B, não foi possível estabelecer a correlação entre a carga viral e os marcadores sorológicos de replicação.²² Assim sendo, a discussão do perfil sorológico concentrou-se na sua correlação com o perfil bioquímico dos níveis de ALT/AST apresentados para cada grupo, pois a presença de atividade necroinflamatória, caracterizada pelo aumento nos níveis séricos de ALT/AST, também permite uma avaliação eficaz quanto a presença ou não de replicação viral.²³

Assim, observou-se que o grupo VHB+VHD apresentou valores medianos elevados para as enzimas hepáticas ALT e AST, de modo superior aos encontrados no grupo VHB, sugerindo, para além de uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados, uma maior gravidade da doença hepática, entre aqueles infectados por VHD. As alterações da enzima ALT, quando comparadas aos resultados dos marcadores sorológicos de replicação viral, evidenciaram no caso do grupo VHB+VHD, valores proporcionais ao das sorologias Anti-HBe. Esta observação sugere que pacientes com Anti-HBe positivo não realizaram soroconversão, uma vez que a avaliação enzimática expressa doença hepática ativa.⁶

Os valores medianos de leucócitos e plaquetas apresentaram resultados significativamente baixos para o grupo VHB+VHD em relação ao grupo VHB, registrando novamente um prognóstico desfavorável aos pacientes com infecção associada. Além disso, a análise conjunta dos valores encontrados para ALT/AST, leucócitos e plaquetas, indicou maior gravidade da doença hepática para o grupo VHB+VHD, sendo esta uma condição comum entre os pacientes superinfectados por VHD.^{19,24,25}

O estudo revelou uma condição clínica mais grave entre os pacientes com a superinfecção por VHD, bem como demonstrou que este grupo, independente do perfil

sorológico encontrado, apresentou alterações bioquímicas nas enzimas hepáticas indicativas de persistência de doença crônica progressiva, além de um maior risco de infecção associada na Amazônia Ocidental brasileira.

Além disso, o registro majoritário de infecção precoce corrobora com as hipóteses de que na Amazônia prevalece a transmissão horizontal intrafamiliar, informação que demanda novas investigações epidemiológicas, bem como estudos qualitativos para uma melhor compreensão de aspectos socioculturais com a finalidade de auxiliar na construção de um desenho sólido da cadeia de transmissão da doença na região. Considerando os aspectos clínicos, estudos seccionais poderão contribuir na formação de um perfil mais fidedigno dos pacientes cronicamente afetados pelos vírus B e D, abrindo caminho para desenhos mais avançados de pesquisa.

Por fim, apesar da pesquisa apresentar limitações metodológicas por se tratar de um estudo transversal com dados secundários, ela expõe a doença hepática crônica por VHB, agravada pela superinfecção por VHD, como um grave problema de saúde pública na região amazônica, o que demanda a necessidade de ampliação das medidas de prevenção e a aplicação de investimentos estruturais na rede de diagnóstico e tratamento, considerando os casos crônicos da doença.

REFERÊNCIAS

1. Silva RSU, Ribeiro SAL, Silveira R, et al. Avaliação da pré-triagem sorológica para o marcador do vírus da hepatite B (anti-HBc total) em candidatos à doação de sangue no Estado do Acre, 2002. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39(2): 179-82. doi: 10.1590/S0037-86822006000200009.
2. Alvarado-Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvêa MS, et al. Dynamics of Hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Inf Gen Evol* 2011; 11(6): 1462-8. doi: 10.1016/j.meegid.2011.05.020.
3. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(1): 31-40. doi: 10.1038/nrgastro.2009.205.
4. Rizzetto M, Alavian SM. Hepatitis delta: the rediscovery. *Clin Liver Dis* 2013; 17(3): 475-87. doi: 10.1016/j.cld.2013.05.007.
5. Paraná R, Kay A, Molinet F, et al. HDV genotypes in the Western Brazilian Amazon region: A preliminary report. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(3): 475-9. doi: 10.1016/S1386-6532(06)80508-1.
6. Fonseca JCF. História natural da hepatite crônica B. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(6): 672-7. doi: 10.1590/S0037-86822007000600015.
7. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49(Supl 5): 45-55. doi: 10.1002/hep.22898.
8. Mello FCA, Fernandes C, Gomes SA. Antiviral therapy against chronic hepatitis B in Brazil: high rates of lamivudine resistance mutations and correlation with HBV genotypes. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107(3): 317-25. doi: 10.1590/S0074-02762012000300005.
9. Silva AL, Vitorino RR, Esperidião-Antonio V, et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. *Rev Bras Clin Med* 2012; 10(3): 206-18.

10. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epid* 2004; 7(4): 478-9. doi: 10.1590/S1415-790X2004000400010.
11. Castelo A, Pessoa MG, Barreto TCBB, et al. Estimativas de custo da hepatite crônica b no sistema único de saúde brasileiro em 2005. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(6): 486-7. doi: 10.1590/S0104-42302007000600013.
12. Kiesslich D, Crispim MA, Santos C, et al. Influence of Hepatitis B Virus (HBV) Genotype on the Clinical Course of Disease in Patients Coinfected with HBV and Hepatitis Delta Virus. *J Inf Diseases* 2009; 199(11): 1608-11. doi: 10.1086/598955.
13. Shamliyan TA, Shaukat A, Taylor BC, et al. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Annals Int Med* 2009; 150(2): 111-24. doi: 10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00101.
14. Wedemeyer, H. Re-emerging interest in hepatitis delta: new insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *J Hepatol* 2010; 52(5): 627-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.001.
15. Mumtaz K, Ahmed US, Memon S, et al. Virological and clinical characteristics of hepatitis delta virus in South Asia. *Viro J* 2011; 8(1): 312. doi: 10.1186/1743-422X-8-312.
16. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, et al. Prevalência da infecção pelo Vírus da Hepatite B (VHB) e da Hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. *Epid Serv Saúde* 2004; 13(1): 35-46. doi: 10.5123/S1679-49742004000100005.
17. Abreu ACC, Sipaúba BG, Araújo CMD, et al. Perfil clínico-epidemiológico dos casos de hepatite B e C do Piauí. *Rev Interdisciplinar* 2014; 6(4): 102-11.
18. Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, et al. Intrafamiliar prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. *J Gastroenterol. Hepatol* 2006; 21(5): 863-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04298.x.
19. Davaalkham D, Ojima T, Uehara R, et al. Hepatitis delta virus infection in Mongolia: analyses of geographic distribution, risk factors, and disease severity. *Am J Tropical Med Hyg* 2006; 75(2): 365-9.
20. Ferreira MS, Borges AS. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(4): 451-62. doi: 10.1590/S0037-86822007000400016.
21. Mangano C, Squadrito G, Cacciola I, et al. Effectiveness of add-on Pegylated interferon alfa-2a therapy in a Lamivudine-treated patient with chronic hepatitis B. *Annals Hepatol* 2011; 10(1): 84-7.
22. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
23. Valla DC, Franchis R, Hadengue A, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland-Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003; 38(4): 533-40. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00083-7.
24. Myers RP, Tainturier M, Ratziu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39(2): 222-30. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00171-5.
25. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *New Eng J Med* 2004; 350(11): 1118-29. doi: 10.1056/NEJMr031087.