



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE – UFAC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA AMAZÔNIA OCIDENTAL
MESTRADO PROFISSIONAL EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE**

PABLO JOSÉ CUSTÓDIO BEZERRA DA SILVA

**DESFECHOS CLÍNICOS DOS PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C E
DELTA EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL
BRASILEIRA.**

**RIO BRANCO - AC
ABRIL / 2018**

PABLO JOSÉ CUSTÓDIO BEZERRA DA SILVA

***DESFECHOS CLÍNICOS DOS PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C E
DELTA EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA OCIDENTAL
BRASILEIRA.***

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental da Universidade Federal do Acre para obtenção do título de Mestre em Vigilância em Saúde.

Orientadora: Prof^a Dra. Cristiane de Oliveira Cardoso

RIO BRANCO - AC
ABRIL / 2018

FOLHA DE APROVAÇÃO

Defesa da dissertação de mestrado do discente Pablo José Custódio Bezerra da Silva, intitulada: “Desfechos clínicos dos pacientes portadores de Hepatite C e Delta em uma unidade de referência da Amazônia Ocidental brasileira.”, orientado pela Profª Dra. Cristiane de Oliveira Cardoso, apresentado à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós Graduação do Centro de Ciências da Saúde e do Desporto como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Vigilância em Saúde da Universidade Federal do Acre - UFAC, em 18 de março de 2018.

Os membros da Banca Examinadora consideraram o candidato

_____ .

Banca Examinadora:

Profª Dra. Cristiane de Oliveira Cardoso
Orientadora

Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva
Membro interno

Profª Dra. Caroline Pontes Soares
Membro Externo

Dedico esse trabalho aos pacientes portadores de Hepatite C e Delta, seus familiares e profissionais que buscam diariamente prestar um atendimento com ética, respeito e resolubilidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela saúde, força, fé e coragem para superar os obstáculos.

Aos meus pais, Maria Custódio Bezerra da Silva e Antônio Bernardo da Silva, pelo amor incondicional e pela paciência. Por terem feito o possível e o impossível para me oferecerem a oportunidade de estudar nas melhores condições possíveis, acreditando e respeitando minhas decisões e nunca deixando que as dificuldades acabassem com os meus sonhos, serei imensamente grato.

Ao meu irmão Pádua Custódio Bezerra da Silva que sempre esteve presente em todos os momentos, sendo além de irmão, um grande amigo.

A todos os familiares, tios, tias e primos que torceram e acreditaram na conclusão deste mestrado.

A minha orientadora Dra. Cristiane Oliveira Cardoso pelos ensinamentos, paciência, disponibilidade e credibilidade. Seu incentivo em momentos que pensei em desistir foram de fundamental importância na realização e prosseguimento desse estudo. Suas críticas e discussões me proporcionou o aprimoramento da escrita científica e crescimento no âmbito pessoal e profissional. Obrigado por todo o apoio.

Aos amigos da turma pelas agradáveis lembranças que serão eternamente guardadas no coração, muito obrigado.

*Para tudo há uma ocasião certa;
Há um tempo certo para cada propósito
debaixo do céu.*

Eclesiastes 3:1

RESUMO

Introdução: Os vírus das hepatites C (VHC) e delta (VHD) e são considerados, mundialmente, importantes agentes de formas graves de doença aguda ou crônica do fígado. As altas porcentagens de cronicidade da doença, seu potencial evolutivo para cirrose e carcinoma hepatocelular, assim como o fato de ser a mais frequente etiologia diagnosticada em casos de transplante hepático, fazem com que constitua grave problema de saúde pública. Dessa forma, é essencial descrever o perfil clínico desta patologia e delinear fatores que contribuam para sua malignidade, a fim de fornecer dados para que medidas preventivas possam ser aplicadas. *Objetivo:* Analisar as características patológicas e evolução clínica dos pacientes diagnosticados com Hepatite C e Delta, em acompanhamento clínico numa unidade de referência na Amazônia Ocidental Brasileira. *Método:* O estudo foi realizado por meio da análise de prontuários de pacientes com sorologias positivas para Hepatite C (Anti-HCV positivo) e Hepatite Delta (Anti-HDV positivo) que realizaram acompanhamento clínico no Serviço de Atendimento Especializado (SAE) dos quais foram extraídos, para composição de estudo, as variáveis epidemiológicas (procedência, sexo e idade), clínicas (sintomas da primeira consulta e durante o acompanhamento, comorbidades, evolução para cirrose hepática e necessidade de transplante hepático) e exames (laboratorial, ultrassonografia e endoscopia digestiva alta) que iniciaram o acompanhamento entre os anos 2009 a 2016. *Resultados:* A presente investigação confirma que a maioria dos indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C são do sexo masculino (61,4%), geralmente assintomáticos no início do acompanhamento (58,4%), com tendência a desenvolver sintomas de cronicidade progressivamente ao longo da evolução. Encontrando-se também sob risco aumentado de desenvolver complicações como cirrose hepática (20,4%), carcinoma hepatocelular (3,5%) e possível necessidade de realização de transplante hepático.

Palavras-chave: Hepatite. Cirrose hepática. Carcinoma hepatocelular. Evolução clínica.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) and delta virus (VHD) are considered worldwide, important agents of severe forms of acute or chronic disease of the liver. The high percentages of chronicity of the disease, its evolutionary potential for cirrhosis and hepatocellular carcinoma, as well as the fact that it is the most frequently etiology diagnosed in cases of liver transplantation, it a serious public health problem. Thus, it is essential to describe the clinical profile of this pathology and delineate factors that contribute to its malignancy, in order to provide data so that prevention measures can be applied. *AIM:* To analyze the pathological characteristics and clinical evolution of patients diagnosed with Hepatitis C and Delta, in clinical follow-up at a reference unit in the Brazilian Western Amazon. *Methodology:* The search was carried out by analyzing the medical records of patients with positive sorologies for Hepatitis C (Anti-HCV positive) and Hepatitis Delta (Anti-HDV positive) who underwent clinical follow-up at the Serviço de Atendimento Especializado (SAE). (symptoms of first consultation and during follow-up, comorbidities, progression to liver cirrhosis and need for liver transplantation) and exams (laboratory, ultrasonography and upper digestive endoscopy) that started the monitoring between the years 2009 to 2016. *Result and conclusion:* The present investigation confirms that the majority of individuals infected with the hepatitis C virus are male (61,4%), generally asymptomatic at the beginning of follow-up (58,4%), with a tendency to progressively develop symptoms of chronicity. He is also at increased risk of developing complications such as liver cirrhosis (20,4%), hepatocellular carcinoma (3,5%) and possible need for hepatic transplantation.

Key-words: Hepatitis. Hepatic cirrhosis. Hepatocellular carcinoma. Clinical evolution.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vírus da hepatite C. Fonte: Revista RX, 2016.....	16
Figura 2 - Vírus da hepatite B. Fonte: James A. Perkins, 2012.	19
Figura 3 - Vírus da hepatite D. Fonte: Fonseca, 2002.	22
Figura 4 - Seleção da amostra de estudo.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das variáveis: sexo, idade e diagnóstico dos indivíduos incluídos na pesquisa. Rio Branco-AC, 2018.	32
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com VHC e VHD com evolução para Cirrose Hepática e Carcinoma Hepatocelular. Rio Branco-AC, 2018.	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos sintomas apresentados na primeira consulta dos pacientes com VHC e VHD dentre os 210 prontuários pesquisados. Rio Branco-AC, 2018.	33
Gráfico 2 - Descrição dos tratamentos medicamentosos prescritos aos pacientes diagnosticados com Hepatite C e D dentre os 210 prontuários pesquisados . Rio Branco-AC, 2018.	35
Gráfico 3 - Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de sexo e sintomas na 1ª consulta. Rio Branco-AC, 2018.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT	Atendimento Domiciliar Terapêutico
AgHBe	Antígeno de superfície do VHB
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CH	Cirrose Hepática
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DAA	Antiviral de Ação Direta
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HBsAg	Antígeno protéico de superfície do vírus da hepatite B
HBeAg	Antígeno nuclear da Hepatite B
HD	Hipocôndrio Direito
HDAg	Antígeno protéico de superfície do vírus da hepatite D
HCC	Hepatocarcinoma
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFN	Interferon
Nm	Nanometro
PEG-IFN	Interferon Peguilado
PCR	Polymerase Chain Reaction
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
RBV	Ribavirina
RNA	Ácido Ribonucléico
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TxH	Transplante Hepatico
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
VHD	Vírus da Hepatite D

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. HEPATITE C	16
2.1 Agente etiológico.....	16
2.2 Epidemiologia.....	16
2.3 História Natural da Doença	17
2.4 Características Clínicas.....	18
2.5 Tratamento Medicamentoso	18
3. HEPATITE B	19
3.1 Agente etiológico.....	19
3.2 Epidemiologia.....	19
3.3 História Natural da Doença	20
3.4 Características Clínicas.....	20
3.5 Tratamento Medicamentoso	21
4. HEPATITE D (DELTA)	21
4.1 Agente etiológico.....	21
4.2 Epidemiologia.....	22
4.3 História Natural da Doença	22
4.4 Características Clínicas.....	23
4.5 Tratamento Medicamentoso	23
5. JUSTIFICATIVA	24
6. OBJETIVO.....	25
6.1 Objetivo Geral.....	25
6.2 Objetivos Específicos	25
7. MÉTODO.....	26
7.1 Desenho de estudo	26
7.2 Local de Estudo	26
7.3 População de estudo e tamanho amostral	27
7.4 Critérios de inclusão	27
7.5 Critérios de exclusão	27
7.6 Instrumento de coleta de dados	28
7.7 Processamento e análise dos dados	28
7.8 Aspectos éticos	29
8. RESULTADOS	30
8.1 Características sociodemográficas	31
8.2 Sintomatologia na primeira consulta	32

8.3 Achados endoscópicos.....	33
8.4 Evolução clínica.....	34
8.5 Curva de sobrevivência.....	36
9 DISCUSSÃO.....	37
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	45

1.INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças que possuem processos etiológicos distintos e afinidade ao tecido hepático, com particularidades epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém algumas características importantes às diferem entre si⁽¹⁾. São descritas como os principais tipos de afecções do fígado, podendo apresentar evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, tornando-se um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo^(2,3).

A distribuição das hepatites é universal, porém sua prevalência varia de acordo com cada região, tendo como principal grupo de risco a população de baixo nível socioeconômico. No Brasil, estima-se a existência de aproximadamente 3 milhões de portadores crônicos de cada um dos agentes etiológicos da doença⁽⁴⁾. Características como desigualdade socioeconômica, cobertura insuficiente dos serviços de saúde e limitação de acesso ao processo de diagnóstico e tratamento da enfermidade são elementos primordiais que devem ser considerados na avaliação do processo epidemiológico⁽⁵⁾.

São caracterizadas como infecções sistêmicas que tem por agente etiológico o vírus, cuja fisiopatologia resulta da resposta inflamatória hepática⁽⁶⁾. Os vírus causadores da hepatite são do tipo A, B, C, D e E, sendo a cronicidade mais frequente nos vírus da hepatite B (VHB), hepatite C (VHC) e hepatite D (VHD)⁽⁷⁾. Um tratamento adequado e um diagnóstico precoce tem influência direta na sobrevivência do indivíduo, pois permitem a prevenção das complicações mais frequentes como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular⁽⁴⁾.

A sintomatologia das hepatites são bem diversificadas, podendo variar de uma forma assintomática até uma doença crônica grave. Possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas apresentam distinções importantes de caráter epidemiológico e quanto à sua evolução^(8,9).

Dentre as manifestações clínicas apresentadas pelo paciente observa-se a existência de duas etapas importantes: pré-ictérica e ictérica. Na fase pré-ictérica, predomina-se os sintomas inespecíficos (fadiga, náuseas, anorexia e dor leve no quadrante superior direito do abdome, a carga viral apresenta-se elevada e os níveis séricos de aminotransferases iniciam sua elevação). Na fase ictérica, podem ser observados os sintomas descritos anteriormente associados com a icterícia, sintomas característicos da doença e perda ponderal⁽¹⁰⁾.

As formas agudas das hepatites C e D são normalmente benignas, apresentando transmissibilidade por via parenteral, evoluindo para hepatite fulminante quando não tratada

adequadamente. Neste caso, há cronificação da infecção, com risco de desenvolvimento de cirrose e conseqüente insuficiência hepática crônica e carcinoma hepatocelular (CHC)^(2,11).

O VHD é reconhecido como o mais patogênico e infeccioso entre os vírus hepatotrópicos⁽¹²⁾. A inter-relação entre a infecção crônica pelo VHC com o desenvolvimento de cirrose e CHC reforçam a necessidade do diagnóstico precoce e do tratamento dos pacientes com risco para tais complicações, a fim de reduzir a morbimortalidade da doença⁽¹³⁾.

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) acomete cerca de 160 milhões de pessoas no mundo⁽¹⁴⁾. No Brasil, dados decorrentes de estudos com populações de risco (hemodialisados, hemofílicos, usuários de drogas, etc) têm revelado prevalência variando entre 1 a 3% de infecção pelo VHC^(6,15).

O vírus da Hepatite D (VHD) atinge cerca de 15 a 20 milhões de pessoas no mundo, tendo maior prevalência no Mediterrâneo, países do Oriente Médio, África e América do Sul⁽¹⁶⁾. No Brasil, 77% das infecções por VHD ocorrem na região norte, sendo crianças e adultos jovens como principais grupos de risco. Tal situação pode ser em decorrentes de condições ambientais, sociais, culturais e aspectos genéticos que contribuem para o elevado número de casos existentes⁽¹⁷⁾.

O diagnóstico do VHC ocorre por detecção de anticorpos anti-HCV, seguida pelo PCR para detecção do RNA viral e do VHD por técnicas de imunoperoxidase ou imunofluorescência^(12,18).

Com a cronicidade da hepatite, o carcinoma hepatocelular é responsável por mais de 5% de todos os cânceres humanos e por cerca de 90% das neoplasias primárias de fígado. É o quinto tumor maligno mais comum em homens, o oitavo em mulheres e também a terceira causa mais comum de morte relacionada ao câncer no mundo^(19,20).

Em suma, desvendar o perfil sociodemográfico, desfechos clínicos e comportamento dos portadores da hepatite C e Delta contribui positivamente no aprimoramento do processo de planejamento e gestão das políticas públicas e intervenção profissional na assistência prestada. Para mais, faz-se pertinente uma breve consideração sobre algumas características do vírus da hepatite B, C e Delta e como estes desencadeiam um complexo processo patológico.

2. HEPATITE C

2.1 Agente etiológico

O VHC é um vírus da família dos Flaviviridae, gênero Hepacivirus, com diâmetro de 30 e 60 nm, composto por um invólucro no interior do qual está o genoma viral constituído por uma cadeia simples de RNA de polaridade positiva (figura 1), podendo ser dividida em seis genótipos principais (numerados de 1 a 6) e diversos subtipos^(10,21).



Figura 1 - Vírus da hepatite C. Seu genoma possui 9.379 nucleotídeos, contendo uma região aberta de leitura, que codifica um precursor da proteína viral com 3.011 aminoácidos. Tem sido classificado como um gênero à parte dentro dos flaviviridae, os hepacivírus. **Fonte: Revista RX, 2016.**

2.2 Epidemiologia

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é alta, com mais de 185 milhões de pessoas estimadas infectadas em todo o mundo⁽²²⁾. Apesar dos dados escassos, os dados existentes indicam que o Brasil é um país com prevalência intermediária, variando entre 1% e 2%. Pela ausência de vacina ou profilaxia pós-exposição eficaz, o mecanismo de prevenção está voltada ao reconhecimento e controle desses fatores de risco⁽²³⁾.

A transmissão é principalmente por via hematogênica, podendo ocorrer entre usuários de drogas injetáveis compartilhando agulhas contaminadas, bem como em técnicas ineficazes de esterilização de materiais cirúrgicos. Seu potencial infeccioso por via sexual não é alto, a transmissão vertical também é considerada pouco comum⁽²⁴⁾.

Historicamente, infecções agudas por VHC em contextos clínicos foram associadas à reutilização de agulhas, ferimentos acidentais por agulhas, dispositivos de hemodiálise e transplantes de fígado⁽²⁵⁾.

2.3 História Natural da Doença

A história natural do VHC tem por característica uma evolução silenciosa, sintomática inespecífica ou assintomática, prejudicando o diagnóstico precoce, sendo identificada após décadas da infecção, manifestando-se apenas em fases mais avançadas^(7,26). Os principais fatores de risco para a infecção pelo VHC são a transfusão de hemoderivados de doadores não rastreados com anti-HCV, compartilhamento de seringas no uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos, hemodiálise, transmissão vertical, exposição sexual e ocupacional. Devido a ausência de vacina ou medidas profiláticas eficazes pós-exposição, o foco principal da prevenção está no controle dos fatores de risco^(10,23).

Essa característica assintomática prejudica o controle da doença e facilita sua disseminação na comunidade, sendo que apenas 20% a 30% dos adultos desenvolvem sintomas clínicos. Acredita-se que entre as pessoas infectadas pelo VHC, apenas 15 a 20% eliminem o vírus do organismo e que os 80 a 85% restantes evoluam para a forma crônica⁽¹⁵⁾. Levando em consideração a sintomatologia clínica, quatro períodos podem ser identificados: incubação, pré-icterícia, icterícia e convalescença⁽²⁷⁾:

1. *Fase de incubação*: ocorre entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas. Demora cerca de 7 a 8 semanas, podendo variar entre 2 a 26 semanas^(25,27).
2. *Fase pré-ictérica*: os sintomas são raros e inespecíficos como astenia, fadiga, sensação de mal-estar geral, anorexia, náuseas, por vezes vômitos, e desconforto no hipocôndrio direito^(28,30).
3. *Fase de icterícia*: caracterizada pela coloração amarelada da pele e colúria em alguns pacientes. Nesta fase, os anticorpos anti-HCV já estão sendo produzidos pelo organismo^(28,30).
4. *Fase de convalescença*: é iniciada com a regressão da icterícia e dos sintomas, com sensação de bem estar geral. A recuperação completa ocorre após algumas semanas, mas a fraqueza e o cansaço fácil podem persistir por vários meses^(16,31).

Há uma grande dificuldade em definir dados prospectivos, início do processo infeccioso e a multiplicidade de cofatores que podem influenciar na progressão da doença⁽³²⁾. A fase aguda da hepatite C acontece nos primeiros 6 meses após a exposição ao microrganismo, com presença do RNA viral no soro, elevação das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e presença de anticorpos anti-HCV^(33,34). Os resultados recentes dos ensaios clínicos demonstram progressos no tratamento

da doença, sendo o surgimento da terapia antiviral um importante mecanismo de resposta, visando a eliminação mais rápida do RNA do VHC⁽³⁵⁾.

2.4 Características Clínicas

O diagnóstico por meio de biopsia é importante para definir o tratamento dos casos crônicos de hepatite C. Os pacientes infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) são conhecidos por estarem em risco de desenvolver complicações hepáticas, isto é, cirrose e câncer de fígado. No entanto, os riscos de morbidade e mortalidade são subestimados porque eles não levam em conta as consequências não-hepáticas que podem existir⁽³⁶⁾.

A inter-relação entre o VHC e afecções reumatológicas advém da capacidade do vírus de estimular o sistema imune, resultando em acúmulo de imunocomplexos e autoanticorpos. Dentre os fatores de risco temos: tempo de infecção maior que 40 anos, sexo masculino, coinfeção HIV ou VHB, comorbidades como esquistossomose, hemocromatose, sobrecarga de ferro, obesidade, imunossupressão, resistência à insulina e esteatohepatite, consumo de álcool, dieta, tabagismo, hepatotoxinas estabelecidas e medicamentos⁽³²⁾.

Outro fator relevante que deve ser considerado é a prevalência de hepatocarcinoma e cirrose hepática nos pacientes diagnosticados com hepatite C crônica. Vinte a 30% dos portadores do vírus C podem evoluir para cirrose, sendo o risco anual de desenvolvimento do tumor de 2 a 5% nesses pacientes⁽³⁷⁾.

2.5 Tratamento Medicamentoso

É preconizado como tratamento o interferon peguilado associado à ribavirina com duração da terapêutica dependendo dos genótipos dos pacientes⁽²⁸⁾. Também podem ser utilizados o sofosbuvir (um análogo nucleotídeo que inibe a polimerase do VHC) o simeprevir (um inibidor de protease de segunda geração) e o daclatasvir (um inibidor da proteína não estrutural 5^a). A farmacodinâmica desses medicamentos age limitando o processo de replicação do VHC e constituem uma evolução no tratamento da hepatite C crônica⁽³⁸⁾. Poucos estudos analisaram os benefícios terapêuticos sobre doenças sistêmicas autoimunes associadas ao VHC⁽³⁹⁾.

3. HEPATITE B

3.1 Agente etiológico

O vírus da hepatite B (HBV) é um protótipo pertencente à família *hepadnaviridae* com genoma de DNA circular, com tropismo ao tecido hepático, onde multiplica-se no núcleo da célula infectada, utilizando as enzimas de replicação de DNA da própria célula humana⁽⁴⁰⁾. Apresenta-se como uma partícula esférica denominada partícula de Dane e cerca de 47 nm de diâmetro, sendo constituída por um invólucro externo (o antígeno de superfície) e uma estrutura interna que compreende o antígeno nuclear da hepatite B (HBeAg), o DNA viral e a proteína DNA polimerase (Figura 2)⁽⁴¹⁾.

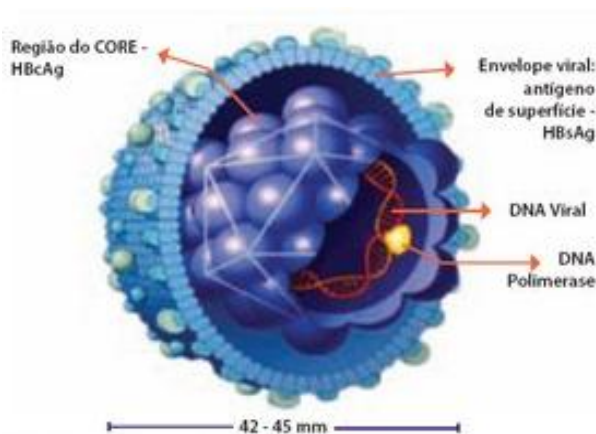


Figura 2 - Vírus da hepatite B. É constituído por um filamento duplo de DNA que é envolvido, externamente, por um envelope lipoprotéico e, internamente, pelo nucleocapsídeo. O material genético codifica a síntese de quatro proteínas com estrutura e funções distintas: A proteína S (HbsAg) dá origem ao envelope viral, a proteína do nucleocapsídeo (HbcAg) protege o material nuclear da degradação por endonucleases, a polimerase é responsável pela replicação do DNA e a proteína X está envolvida no processo de replicação viral externa.
Fonte: James A. Perkins, 2012.

O VHB possui um período de incubação longo (4 a 26 semanas) e, após esse período, os indivíduos infectados desenvolvem quadro de hepatite aguda, na maioria das vezes subclínica e anictérica. Tendo como meios primários de transmissão o sangue e outros líquidos corporais⁽⁴²⁾.

3.2 Epidemiologia

A hepatite B é uma doença de repercussão mundial, principalmente em países em desenvolvimento. Estima-se que um terço da população global esteja infectado com o vírus da

hepatite B e que existam, aproximadamente, 350 milhões de portadores crônicos distribuídos em várias regiões do mundo⁽⁴³⁾.

No Brasil, são encontrados padrões distintos de endemicidade, sendo baixa nas regiões Sul e Sudeste, média nas regiões Centro-Oeste e Nordeste e alta na região Amazônica, Espírito Santo e oeste de Santa Catarina. Na Amazônia, a endemicidade pelo HBV não é constante, existindo variações de alta, média e baixa entre áreas⁽⁴⁴⁾.

3.3 História Natural da Doença

Alguns fatores podem modificar a história natural da infecção pelo vírus da hepatite B, contribuindo para a alteração do curso clínico da doença e exacerbação da replicação viral, sendo estes relacionados ao hospedeiro, a características virais e ambientais⁽⁴⁵⁾. A história natural da infecção pelo vírus da hepatite B compreende três fases distintas:

Fase de imunotolerância: Ocorre após o período de transmissão perinatal, caracterizada pela presença sérica do HBsAg e do HBeAg, altos títulos de HBV-DNA (10⁵ a 10¹⁰ cópias por mL), ALT normal ou discretamente elevada, mínima lesão hepática histológica e curso assintomático⁽⁴⁶⁾;

Fase imunoativa ou de hepatite crônica B: onde se esgota a tolerância imunológica, e é caracterizada pela presença no soro do HBeAg ou do anti-HBe+. Elevados níveis da ALT, altos níveis de HBV-DNA e doença hepática ativa observada na biópsia⁽⁴⁷⁾;

Fase não replicativa (portador inativo do VHB): que se nota pela presença no soro do HBsAg, anti-HBe, títulos baixos ou indetectáveis do HBV-DNA, ALT normal, com mínima lesão hepática histológica, curso assintomático e de bom prognóstico⁽⁴⁸⁾.

3.4 Características Clínicas

O diagnóstico, assim como avaliação das suas fases evolutivas, é realizado por meio da coleta de sorologias. No entanto, deve ser associado a marcadores de lesão de células (AST e ALT), podendo também ser utilizado o método de *Polimerase Chain Reaction* (PCR) para detectar a quantidade de vírus circulante no sangue⁽⁴⁹⁾.

Antes da introdução do teste HBV-DNA por PCR, o HBeAg foi utilizado como um marcador da replicação ativa e infectividade do antígeno e como critério para o tratamento. A

função biológica do HBeAg no ciclo da vida do vírus é controversa, mas a simples presença sérica entre portadores do VHB (HBsAg⁺), teria uma importância fundamental na história natural da hepatite crônica B⁽⁵⁰⁾.

O risco de desenvolver infecção crônica pelo VHB após a exposição inicial pode chegar a 90% em recém-nascidos de mães AgHBe+, de 25-30% em crianças maiores de cinco anos, apresentando também riscos elevados em imunocomprometidos⁽⁵¹⁾.

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⁽⁵²⁾.

3.5 Tratamento Medicamentoso

O principal objetivo do tratamento é eliminar ou reduzir a replicação do VHB e prevenir a evolução para a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Sendo assim, a níveis séricos, os níveis de DNA-VHB devem estar os mais baixos possíveis, a ALT normal e a atividade necro-inflamatória à biópsia ausente ou de baixa magnitude⁽⁵³⁾.

Atualmente, cinco drogas tem sido aprovadas para o tratamento, o interferon D2b , o interferon peguilado, a lamivudina, o adefovir dipivoxil, o entecavir e mais recentemente a telbivudina. Os quatro últimos são análogos de nucleosídeos/nucleotídeos utilizados por via oral, e que inibem a transcrição reversa, que ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito⁽⁵⁴⁾.

4. HEPATITE D (DELTA)

4.1 Agente etiológico

O VHD, representante da família Deltaviridae, é um vírus que somente provoca a infecção na presença do VHB. Apresenta-se sob a forma esférica, medindo 35 a 37nm, de composição híbrida revestida externamente pelo HBsAg, contendo, no seu interior, o antígeno do VHD (HDAg) e um genoma constituído por RNA (figura 3)⁽⁵⁵⁾.

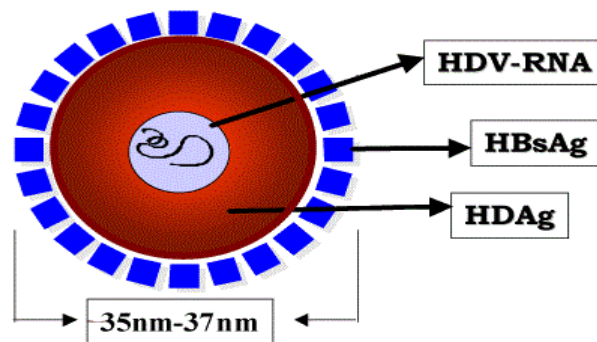


Figura 3 - Vírus da hepatite D. O agente delta é um RNA-vírus que codifica apenas duas proteínas e usa a proteína HBs no seu envelope, podendo multiplicar-se somente em células já infectadas pelo vírus da hepatite B. **Fonte: Fonseca, 2002.**

4.2 Epidemiologia

Existem cerca de 15 e 20 milhões de pessoas expostas ao VHD no mundo. Dentre as regiões mais endêmicas destacam-se o norte da África, a Bacia Amazônica, a Europa Oriental e o Mediterrâneo, o Oriente Médio e partes da Ásia⁽⁵⁶⁾.

Na América do Sul a superinfecção por VHD predomina na bacia amazônica, com destaque para a Amazônia ocidental brasileira, onde a soropositividade para anti-VHD pode chegar a até 85% dos pacientes com HBsAg positivo⁽⁵⁷⁾.

4.3 História Natural da Doença

O fato do VHD somente existir mediante presença de infecção prévia pelo VHB pode resultar em características patológicas distintas, podendo gerar duas condições, uma por meio da infecção de modo simultâneo pelos dois vírus (coinfecção), ou pode aparecer num indivíduo previamente infectado com um vírus B (superinfecção)⁽⁵⁸⁾.

No caso da coinfeção, a evolução clínica irá depender do nível de gravidade do processo produzido pelo vírus B. Em qualquer dos casos, como o VHD necessita do equipamento enzimático do VHB, geralmente o quadro clínico é mais agudo, com riscos mínimos de evolução para quadros crônicos⁽⁵⁹⁾.

Na superinfecção, o indivíduo previamente infectado pelo VHB, sofre a ação do VHD. A evolução clínica vai depender do estado prévio do paciente, sendo distinto quando o paciente é portador de HBsAg ou se existe uma hepatite crônica⁽⁶⁰⁾. No primeiro caso, pode resultar em uma hepatite aguda grave e, até mesmo fulminante. No segundo caso, além da

hepatite aguda grave, a evolução pode ser pior, com prognóstico desfavorável e com grande tendência para a cirrose, agravando o quadro clínico, bioquímico e histológico⁽⁶¹⁾.

4.4 Características Clínicas

Os achados laboratoriais, através das técnicas de imunoperoxidase ou imunofluorescência, evidenciam a presença do HDAg no núcleo dos hepatócitos, podendo ser encontrado no citoplasma em fases mais avançadas da doença⁽¹⁶⁾.

O vírus da hepatite D ou Delta (VHD) é classificado como o mais patogênico e infeccioso entre os vírus hepatotrópicos. Ele exerce uma ação de dominância e supressão sobre outros agentes virais, como na coinfeção com o VHB, podendo apresentar-se de modo assintomático, sintomático ou com formas graves de hepatite⁽³¹⁾. A fisiopatologia pode resultar de coinfeção, onde o indivíduo apresentará o VHB e VHD simultaneamente, ou superinfecção, caracterizada primariamente pela infecção crônica com VHB e, posteriormente, pelo VHD⁽⁶²⁾.

As formas crônicas de hepatite D podem provocar uma alteração no tecido hepático induzindo uma transição epitelial-mesenquimatosa e fibrogênese, caracterizando a Cirrose Hepática⁽⁵⁹⁾. Com relação a maior incidência de hepatocarcinoma em pacientes infectados com o VHD, há controvérsia quanto nos estudos epidemiológicos, mas os recentes avanços parecem sugerir uma série de caminhos que resultam na patogênese. O próprio desenvolvimento de HCC é um processo complexo que envolve alteração de função que afetam supressores de tumor e produtos oncogênicos⁽¹⁷⁾.

4.5 Tratamento Medicamentoso

O tratamento da Hepatite D visa a eliminação precoce do vírus, a interrupção da replicação viral, a redução das aminotransferases e do processo inflamatório crônico do fígado. Por se tratar de uma coinfeção, o tratamento deve também contemplar a infecção pelo VHB⁽⁶³⁾. O tratamento medicamentoso de escolha é através do interferon alfa (IFN), que constitui a única opção terapêutica no tratamento das hepatites crônicas pelo VHD, pois outras drogas anti-virais, como a ribavirina e a lamivudina, não apresentaram eficácia em seus resultados⁽⁶⁴⁾.

5. JUSTIFICATIVA

Esta pesquisa proporcionará o conhecimento de dados que servirão como subsídio para formulação de um plano de cuidados voltados ao conhecimento da sintomatologia prévia das complicações de caráter crônico das Hepatites C e Delta. Tem como finalidade aprimorar a visão holística do profissional de saúde, através de exames clínicos, laboratoriais e de imagem para o diagnóstico e tratamento precoces. Ainda sim, o diagnóstico tardio, devido ser uma doença silenciosa, proporciona poucas chances de resposta a qualquer terapia medicamentosa sendo, em último caso a única forma de tratamento o transplante hepático. O cuidado do paciente por uma equipe multiprofissional também constitui uma ferramenta valiosa na melhoria dos desfechos clínicos dos pacientes.

Foi possível conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes por meio de seus prontuários, identificado os principais grupos de risco, fazendo um paralelo entre o tempo de tratamento com o risco de complicações. Foram identificados os principais desfechos clínicos, quando há cronicidade da doença e a avaliação da curva de sobrevivência dos pacientes estudados no período compreendido entre os anos de 2009 a 2016.

Além de contribuições no âmbito profissional à atenção a saúde do paciente, é importante mencionar a contribuição da pesquisa no patamar econômico governamental. A qualificação dos profissionais de saúde por meio da elaboração de instrumentos que proporcionam reconhecimento precoce do processo de cronicidade das hepatites C e D, resultará em uma intervenção prévia a doença. Tal ação evita o surgimento de complicações como hepatocarcinoma e cirrose hepática que oneram demasiadamente em seus tratamentos.

Logo, os dados fornecidos servirão de base para a avaliação da situação de saúde, o planejamento das ações no sentido de buscar uma mudança no comportamento da doença, a fim de fornecer subsídios para que medidas preventivas possam ser aplicadas além de contribuir em campanhas de informação e educação em saúde.

6. OBJETIVO

6.1 Objetivo Geral

Identificar os principais desfechos clínicos dos pacientes diagnosticados com Hepatite C e Delta em uma unidade de referência da Amazônia Ocidental.

6.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a evolução clínica dos portadores de Hepatite C e Delta;
2. Identificar as principais complicações que os pacientes estão sujeitos;
3. Evidenciar os principais grupos de riscos às complicações existentes;
4. Analisar os sintomas que antecedem o processo de cronificação das hepatites.

7. MÉTODO

7.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo descritivo transversal, com amostra de conveniência não probabilística realizado no Serviço de Atendimento Especializado (SAE), unidade anexo ao Hospital das Clínicas de Rio Branco-AC durante o período de 2009 a 2016.

Rio Branco é um município brasileiro, capital do estado do Acre, e principal centro financeiro, corporativo e mercantil do estado. Sua população, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), é de 383 443 habitantes, fazendo de Rio Branco a sexta cidade mais populosa da Região Norte. Por ser o centro de referência do Acre, as unidades de alta complexidade do município são responsáveis por atender a população local, assim como de estados e países de fronteira, como o Amazonas ao norte e Rondônia a leste, a Bolívia a sudeste e o Peru ao sul e a oeste.

7.2 Local de Estudo

O Serviço de Atendimento Especializado (SAE), localizado no Hospital das Clínicas de Rio Branco – Acre, também conhecido como Unidade do Fígado e Doenças Tropicais, teve início de suas atividades em 2001 tratando de patologias como hepatites, tuberculose, HIV/AIDS, leishmaniose e outras doenças infectocontagiosas.

A equipe multiprofissional que compõe a unidade é composta por médicos infectologistas, pediatra, clínico geral, gastroenterologistas, assistentes sociais, odontólogo, equipe de enfermagem, pedagogos e psicólogos. Tais profissionais são responsáveis por consultas ambulatoriais, testes rápidos, palestras de educação em saúde e realização de exames. Além disso, possui em suas dependências o Hospital Dia, que funciona de segunda a segunda, responsável pelo acompanhamento de pacientes que se encontram em observação em decorrência da realização de algum procedimento ou por intercorrências existentes, podendo receber alta ou serem encaminhados a Enfermaria B em caso de internação.

Outras atividades realizadas pelo SAE são: Atendimento Domiciliar Terapêutico (ADT), pesquisa científica de médicos e residentes, além do fornecimento de medicamentos aos pacientes em tratamento. São realizados, em média, 450 atendimentos por dia, entre agendamentos, consultas, exames, coletas e entrega de medicamentos.

Esta unidade é o serviço de referência do estado para onde encaminhados os casos suspeitos ou confirmados de hepatites virais oriundos de toda rede básica, dos serviços de urgência e emergência da capital, do interior do estado e de municípios de estados e países vizinhos.

Devido a grande incidência de doenças hepáticas no estado do Acre, investimentos foram realizados para implementação dos serviços voltados ao tratamento das hepatites. O marco histórico nesse seguimento deu-se em 2014, com a realização do primeiro transplante hepático, procedimento este realizado até os dias atuais.

7.3 População de estudo e tamanho amostral

Os participantes da pesquisa são pacientes que foram ou estavam sendo submetidos ao tratamento e acompanhamento clínico no Serviço de Atendimento Especializado (SAE), localizado no Hospital das Clínicas de Rio Branco – Acre. Durante o período de 2009 a 2016 foram identificados 3.220 indivíduos, sendo 2.620 prontuários de pacientes com sorologias positivas para hepatite C e 600 diagnosticados com os vírus da hepatite Delta. A partir da quantidade total de indivíduos, uma amostra aleatória simples sobre variáveis categóricas foi calculada utilizando 90% de nível de confiança, com erro amostral de 5%, resultando em 250 prontuários para compor a população a ser estudada.

7.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com:

- Sorologias positivas para hepatite Delta (HBs-Ag positivo e Anti-HDV positivo)
- Confirmação laboratorial do antígeno através da reação de polimerase em cadeia (PCR).
- Idade igual ou superior a 18 anos.

7.5 Critérios de exclusão

Pacientes com:

- Idade inferior a 18 anos;
- Prontuários que não apresentaram diagnóstico confirmado;
- Dados pessoais incompletos;

- Pacientes que compareceram somente a primeira consulta.
- Ausência de confirmação patológica por meio de exames laboratoriais;
- Descrição dos profissionais insuficientes para caracterização de complicações.

7.6 Instrumento de coleta de dados

Foi realizada a partir de pacientes portadores da infecção por VHC e VHD por intermédio de dados secundários disponíveis nos prontuários arquivados no SAE. A identificação dos prontuários foi realizada através de uma varredura no sistema operacional, para identificação de número de registro. Os dados utilizados foram inseridos no programa *Microsoft Office 2010 Excel* para fins de digitação, codificação, separação e categorização com o objetivo de facilitar a interpretação e análise dos dados numa fase subsequente.

A triagem dos prontuários dos pacientes ocorreu em duas etapas: 1 – identificação dos pacientes diagnosticados com Hepatite C e Delta. Foram utilizadas, para realizar a varredura no sistema, diferentes nomenclaturas e siglas (VHC, HCV, Hepatite C, VHD, HVD, Hepatite D e Hepatite Delta) por não haver uma padronização específica, sendo posteriormente identificado o número de registro do prontuário; 2 - categorizando o número de registro de cada prontuário conforme seu respectivo diagnóstico e busca do mesmo nos arquivos da instituição para coleta dos dados.

Após separar os prontuários, foram extraídas variáveis epidemiológicas (procedência, sexo e idade do paciente), clínicas (sintomas da primeira consulta e durante o tratamento, comorbidades, presença de varizes esofágicas, evolução para cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular, necessidade de transplante hepático, tempo de tratamento e medicamentos utilizados) e laboratoriais e de imagem (endoscopia digestiva alta e ultrassonografia).

7.7 Processamento e análise dos dados

As informações armazenadas no banco de dados do programa *Microsoft Office 2010 Excel* foram exportadas e inseridas no programa editor de dados SPSS versão 22 para Windows com a finalidade de análise e interpretação dos dados obtidos, considerando o nível de significância de 5%. No *output* do mesmo, pode-se analisar visualmente a associação entre as variáveis e/ou perfil dos pacientes.

Para caracterizar a estatística descritiva dos dados e estimar a probabilidade de evolução para cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular foi aplicado o método de Kaplan-Meier com os seguintes critérios: 1) evento inicial: data da 1ª consulta; 2) evento final: evolução para cirrose hepática e/ou carcinoma; 3) tempo de sobrevivência: diferença de tempo entre os eventos inicial e final ou até a perda de seguimento; e 4) censuras: casos perdidos durante o tempo de seguimento. Para determinar a existência de diferenças entre as curvas de probabilidades estimadas foi utilizado o teste de log-rank.

7.8 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética nº 10720712.2.0000.5010, tendo a atenção de manter o compromisso com a privacidade e a confidencialidade das informações, preservando o anonimato. Todas as informações obtidas dos sujeitos foram mantidas no absoluto sigilo, não havendo as identidades pessoais utilizadas em nenhum relatório. Como a pesquisa é resultante de dados secundários, não foi necessária a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Trata-se de uma pesquisa retrospectiva, com revisão de dados secundários, não havendo riscos diretos aos sujeitos da pesquisa. O risco de quebra de sigilo foi reduzido, pois as fontes de dados provenientes dos prontuários encontravam-se arquivadas no hospital de referência, havendo acesso restrito.

8. RESULTADOS

Foram selecionados 250 prontuários para análise inicial. Após triagem realizada, aplicando os critérios de inclusão, obteve-se 210 prontuários aptos para realização da pesquisa (Figura 4).

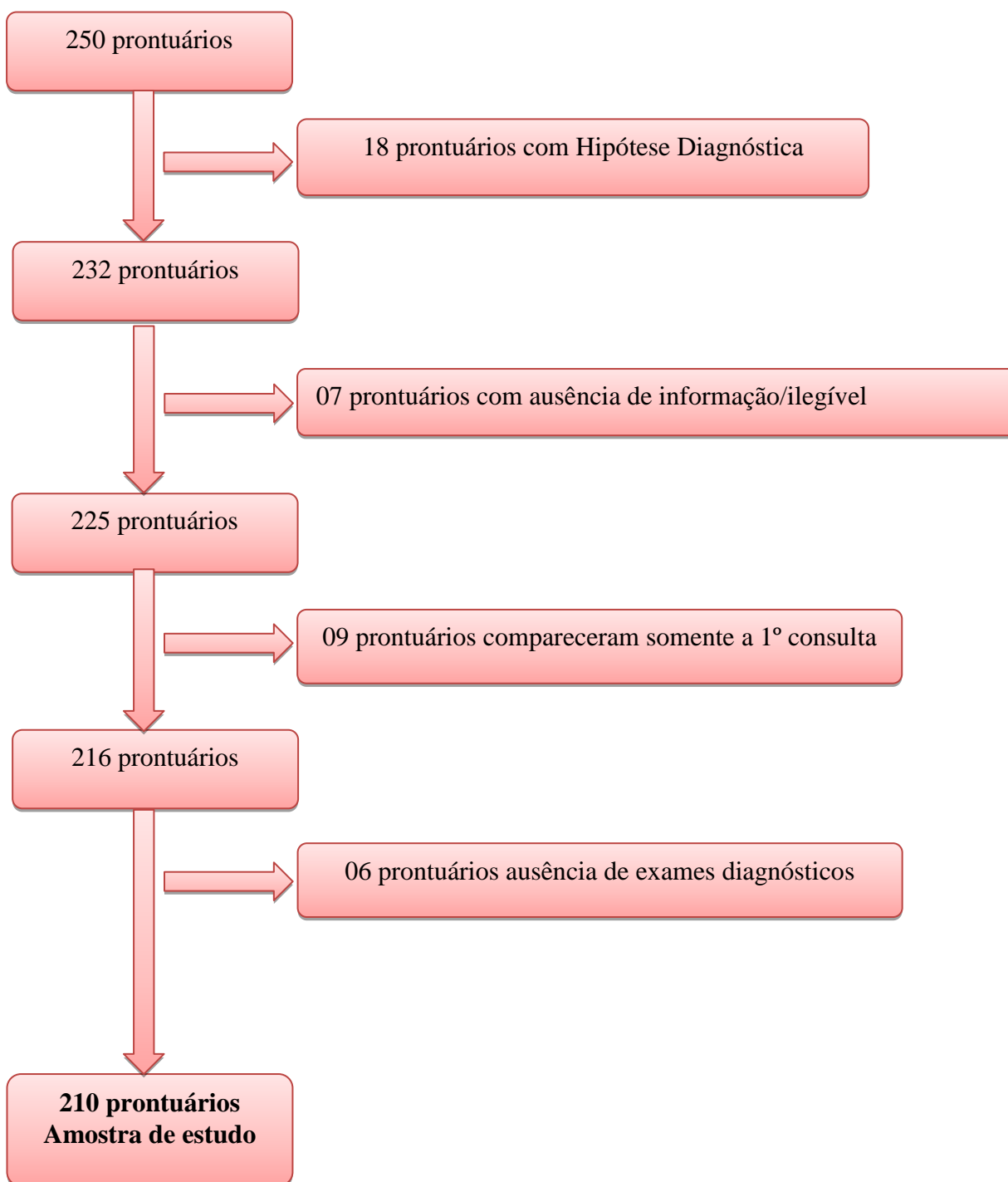


Figura 4 - Seleção da amostra de estudo.

A priori, da seleção de 250 prontuários, 40 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão ou por apresentarem características dos critérios de exclusão. Sendo assim, dos prontuários analisados, treze apresentaram somente a hipótese diagnóstica de hepatite C e/ou Delta, seis não possuíam preenchimento adequado das informações pessoais do paciente ou apresentavam caligráfica ilegível, cinco compareceram somente a primeira consulta, não permitindo um acompanhamento dos mesmos por via documental e seis não possuíam em seus arquivos os exames diagnósticos específicos de hepatite C e/ou Delta.

Dos prontuários 210 analisados entre os anos de 2009 a 2016, 59,5% dos indivíduos foram diagnosticados com Hepatite C e 40,5% como portadores do vírus da hepatite Delta.

8.1 Características sociodemográficas

Nesta subseção, serão apresentados os achados referentes aos aspectos sociodemográficos desta pesquisa, sendo possível notar que a distribuição da população de estudo segundo a variável gênero indica predomínio do masculino em relação ao feminino, correspondente a 61,4% (129) e 38,6% (81) respectivamente.

Com relação a procedência, o Serviço de Assistência Especializada (SAE) do Hospital das Clínicas (HC) de Rio Branco é considerado referência no atendimento a pacientes da capital e interior, atendendo também pacientes provenientes de estados e países vizinhos. A maioria dos pacientes é procedente dos municípios do estado do Acre (92,7%) e os demais de municípios como Lábrea, Ipixuna, Pauini, Envira e Boca do Acre localizados no Estado do Amazonas. A capital do estado do Acre, Rio Branco, conta com um maior contingente de indivíduos portadores de hepatites virais C e Delta, com 134 pacientes.

No que se refere a faixa etária, foram analisados prontuários de pacientes com idade mínima de 18 anos e a máxima de 88 anos, conforme apresentado anteriormente. Destes, a média de idade dos pacientes no início do acompanhamento foi de 49 anos, com maior prevalência de infecção no intervalo entre 47 e 58 anos com 33,3% (70) dos casos evidenciados, seguidos por 38 a 47 anos com 21,4% (45), 58 a 67 anos com 16,7% (55), 28 a 37 anos com 12,4% (26), 68 a 77 anos com 9% (19), 18 a 27 anos com 5,7% (11) e 78 a 87 anos com 1,5% (4) conforme especificado na Tabela 1.

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	129	61,4
Feminino	81	38,6
Faixa Etária		
18-27	11	5,7
28-37	26	12,4
38-47	45	21,4
48-57	70	33,3
58-67	35	16,7
68-77	19	9
78-87	4	1,5
Diagnóstico		
Hepatite Delta	97	46,2
Hepatite C	113	53,8

Tabela 1 - Distribuição das variáveis: sexo, idade e diagnóstico dos indivíduos incluídos na pesquisa. Rio Branco-AC, 2018.

8.2 Sintomatologia na primeira consulta

Os procedimentos padrões de exame físico e anamnese realizados na primeira consulta permitiu identificar sinais e sintomas diversos. Assim, para melhor análise, estes foram categorizados em grupos específicos para facilitar o processo de tabulação.

A distribuição dos pacientes, com relação a sintomatologia apresentada, foram agrupadas em três categorias: pacientes assintomáticos (não referiram qualquer queixa), sintomas inespecíficos (febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, cansaço, desidratação, vertigem) e sintomas hepatogástricos (epigastria, gastrite, pangastrite, gastropatia hipertensiva, esteatose hepática, perda ponderal, hepatomegalia, dispepsia, hiporexia, plenitude pós-prandial, náuseas, vômitos, dor em HD, varizes de esôfago, litíase biliar, hepatoesplenomegalia, hemorragia digestiva alta).

A análise dos registros realizados pelos profissionais nos prontuários permitiu identificar os sintomas apresentados pelos pacientes no momento em que foi realizada a primeira consulta que, após sua categorização, apresentaram a seguinte distribuição conforme descrito no Gráfico 1.

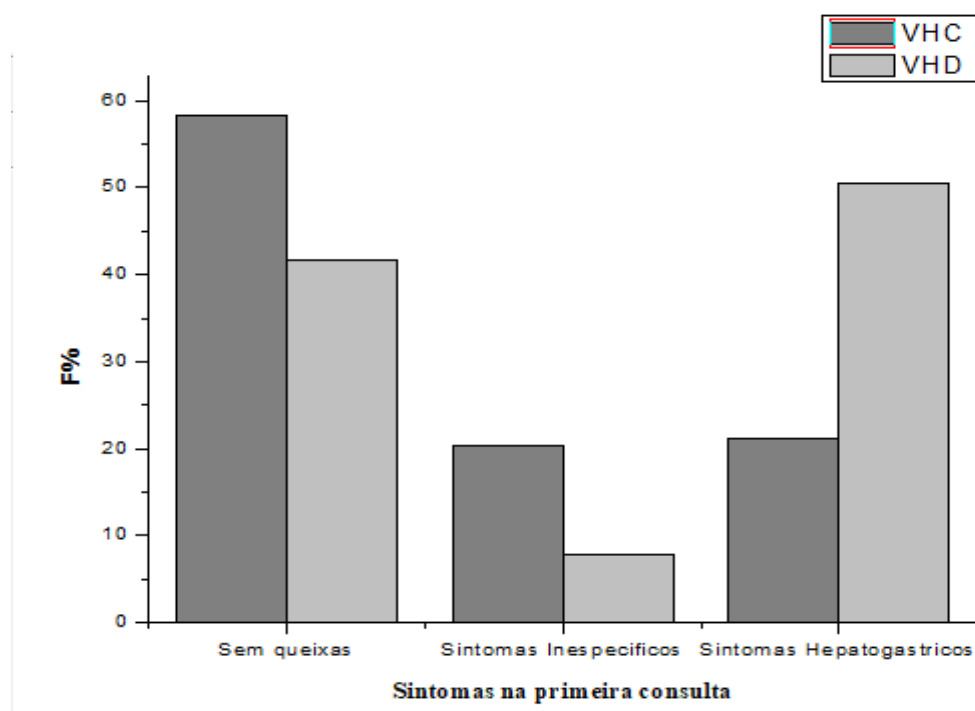


Gráfico 1 - Distribuição dos sintomas apresentados na primeira consulta dos pacientes com VHC e VHD dentre os 210 prontuários pesquisados. Rio Branco-AC, 2018.

Dentre os portadores do VHC, 58,4% não referiram queixas na primeira consulta, 20,4% queixaram-se de sintomas inespecíficos, 21,2% relataram sintomas hepatogástricos. Quanto aos indivíduos diagnosticados com VHD, 50,6% relataram apresentar sintomas hepatogástricos, 41,6% dos pacientes não referiram queixas na primeira consulta, os demais 7,8% informaram possuir sintomas inespecíficos.

Outro fator de destaque evidenciado nos relatórios existentes foi o aumento de queixas de distúrbios psiquiátricos e sintomas osteomusculares nos portadores do VHC.

8.3 Achados endoscópicos

Com a evolução da doença e surgimento de sintomas hepatogástricos, o acompanhamento através de exames de imagem torna-se uma importante ferramenta para auxiliar em complicações existentes e reduzir os riscos de comorbidades. O principal procedimento realizado foi a Endoscopia Digestiva Alta, que visa avaliar a origem das queixas gástricas dos pacientes que fizeram parte do estudo.

Dentre os achados endoscópicos, 98,4% dos pacientes portadores do VHC apresentaram o diagnóstico de gastrite ao exame, sendo evidenciadas varizes de esôfago em

27,7% dos mesmos. Em indivíduos cirróticos a prevalência de varizes de esôfago apresentou uma elevação significativa chegando a 47,8%.

8.4 Evolução clínica

Quanto às evoluções clínicas dos pacientes, foi evidenciado a partir da coleta e análise dos dados, o surgimento de Cirrose Hepática (CH) e Carcinoma Hepatocelular (CHC). O diagnóstico de cirrose hepática esteve presente em 28,4% do n total analisado, com distribuição predominante de 74,5% em indivíduos do sexo masculino, tendo como média de idade dos pacientes com cirrose por volta dos 48 anos.

Quanto ao Carcinoma Hepatocelular, dentre os portadores do VHD, observa-se que 2,1% adquiriram o CHC, mesmo valor encontrado dentre os portadores do VHC. Dentre os diagnosticados com CHC evidencia-se que a média de tempo de acompanhamento de saúde foi de 3,8 anos, sendo a maior prevalência em homens (87,5%). No momento da primeira consulta, 50% não referiram sintomas e os demais queixaram-se de sintomas hepatogástricos.

Dentre os pacientes analisados, foi identificado ainda que quatorze deles estavam em espera para a realização de Transplante Hepático, contudo apenas dois destes (14,3%) conseguiram efetivamente realizá-lo.

Outro fator a ser destacado refere-se a adesão ao tratamento medicamentoso. Neste aspecto, 37,5% dos pacientes diagnosticados com CH não se submeteram a terapia prescrita, o que corresponde a 22 pacientes. A Tabela 2 evidencia os casos diagnosticados com Cirrose Hepática e Carcinoma Hepatocelular em pacientes portadores do VHC e VHD.

	Cirrose Hepática		Carcinoma Hepatocelular	
	Sim	Não	Sim	Não
VHD	36	61	4	93
VHC	23	90	4	109

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com VHC e VHD com evolução para Cirrose Hepática e Carcinoma Hepatocelular. Rio Branco-AC, 2018.

De acordo com a evolução clínica dos paciente com VHC e VHD, foi identificado duas principais complicações: a Cirrose Hepática e o Carcinoma Hepatocelular. Dentre os pacientes com VHD, 37,1% evoluíram para Cirrose e 4,1% para Carcinoma Hepatocelular.

Ao analisar os indivíduos com Hepatite C, o desfecho clínico para CH e CHC foram de 20,4% e 3,5% respectivamente.

O diagnóstico da doença é essencial à definição do tratamento medicamentoso. A terapêutica medicamentosa prescrita das infecções virais pesquisadas são baseadas em interações entre dois ou mais fármacos, sendo padronizado uma combinação medicamentosa específica na maioria dos casos, assim como uma forma alternativa em uma menor proporção conforme evidenciado no Gráfico 2.

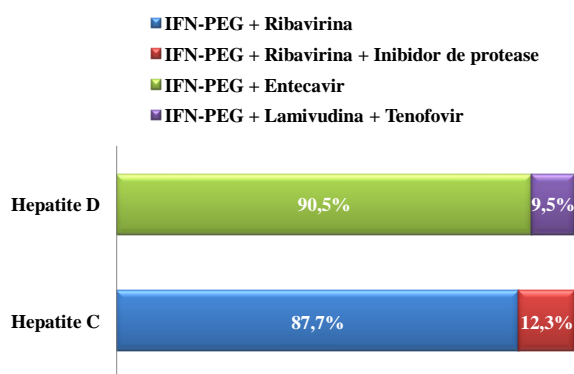


Gráfico 2 - Descrição dos tratamentos medicamentosos prescritos aos pacientes diagnosticados com Hepatite C e D dentro os 210 prontuários pesquisados. Rio Branco-AC, 2018.

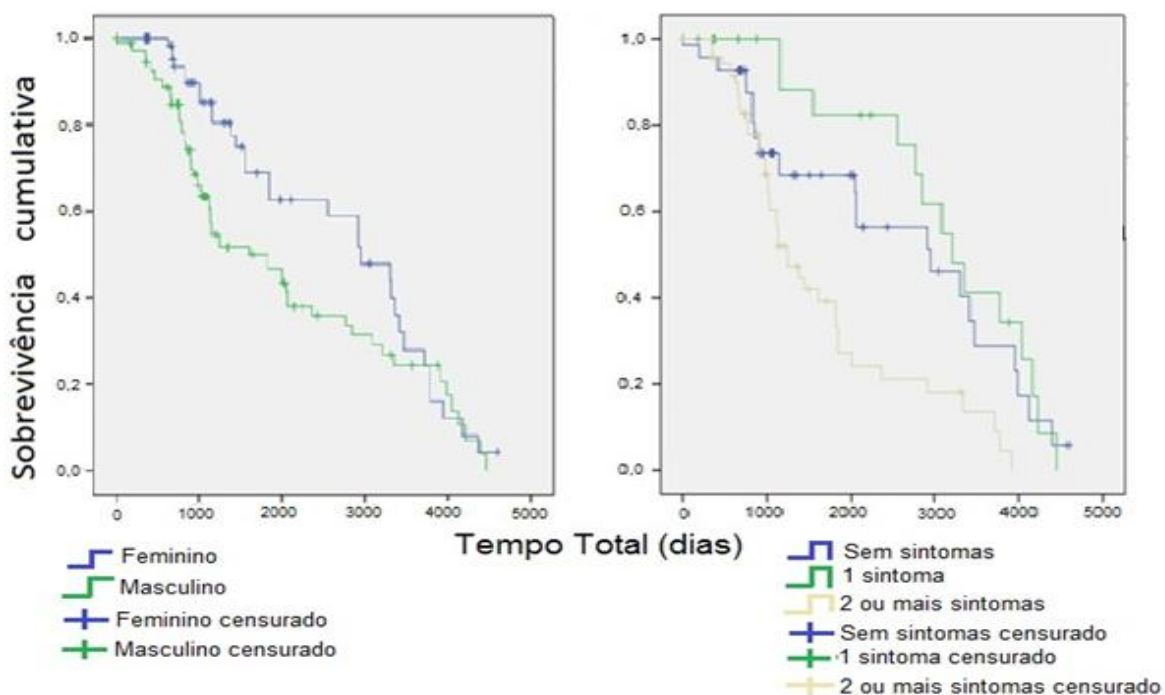
O tratamento medicamentoso foi aderido por 60,5% dos pacientes que encontravam-se em acompanhamento. A terapia farmacológica mais utilizada dentre os indivíduos com hepatite C foi através da combinação do Interferon Peguilado e Ribavirina, em 87,7% dos relatórios analisados e, em menor frequência, a Tríplice (Interferon Peguilado associado a Ribavirina e a um inibidor de protease, Telaprevir ou Boceprevir) em 12,3%.

Dentre os portadores de Hepatite Delta 90,5% aderiram a terapia prescrita, sendo submetidos ao tratamento com Interferon Peguilado e Entecavir de forma associada ou não, e em 9,5% com Tenofovir associado ou não ao Interferon Peguilado e Lamivudina.

8.5 Curva de sobrevivência

O tempo entre a primeira consulta e a evolução clínica com cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular foi analisado usando a técnica de Kaplan-Meier, e as diferenças nas curvas foram testadas usando o teste log-rank. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para calcular a função de sobrevivência global de acordo com uma análise de intenção de tratamento.

O Gráfico 3 demonstra dois fatores relevantes à análise do risco de tempo de sobrevivência através da Curva de Sobrevivência Kaplan Meier: sexo e sintomas na primeira consulta. Com relação a isso, segundo teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de sexo constatou-se mais baixo nos indivíduos do sexo masculino, através do teste Log Rank (Mantel-Cox) que apresentou resultado de Qui-quadrado de 4,501, grau de liberdade 1, com significância estatística, $P < 0,034$. Quanto ao teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de sintomas na 1ª consulta, revelou uma redução na sobrevivência dos indivíduos que referiram sintomas hepatogástricos na primeira consulta, tendo o Teste Log Rank (Mantel-Cox) com resultado de Qui-quadrado de 16,865, grau de liberdade 2, com significância estatística, $P < 0,001$.



Observamos pela Curva de Kaplan-Meier apresentada, que com 500 e 4.000 dias após o início da prescrição da terapia medicamentosa durante a primeira consulta, não havia diferença entre os 2 grupos estudados (sexo masculino e feminino) quanto índice de sobrevida. Fato este que não ocorreu por volta dos 2.000 dias, em que se observa o prolongamento do tempo de sobrevida de 65% no sexo feminino e de 36% no masculino.

Com relação aos sintomas na primeira consulta, nos primeiros 500 dias não observa-se diferença quanto ao índice de sobrevida entre os pacientes que não apresentaram queixas e que informaram um e dois ou mais sintomas hepatogástricos. Entretanto, por volta dos 2.000 dias, os pacientes que referiram dois ou mais sintomas hepatogástricos apresentaram o tempo de sobrevida de 24%, índice bem inferior aos demais na mesma faixa de tempo, chegando a zero em torno dos 4.000 dias.

Podemos observar que o tamanho da amostra diminui ao longo do tempo de observação e assim, as estimativas nos períodos finais de observação (parte direita da curva) são precisas. Vale a pena ressaltar que a censura dos participantes (aqueles que não completaram o estudo porque abandonaram o tratamento ou foram perdidos no seguimento) não está relacionada com o seu prognóstico e que é semelhante para os participantes recrutados no início e no fim do estudo. Quando o número total de censurados antes do término do estudo é pequeno, evidentemente o viés de seguimento será pequeno.

9 DISCUSSÃO

Os achados desta pesquisa visam chamar a atenção para alguns fatores importantes na abordagem das hepatites virais, principalmente às hepatites C e Delta, no que diz respeito ao seguimento clínico destes pacientes, a fim de monitorá-los quanto ao rastreamento de possíveis complicações, assim como a necessidade de início do tratamento.

A evolução lenta, manifestações clínicas incomuns e as características assintomáticas de alguns tipos de doenças hepáticas dificultam o diagnóstico prévio, comprometendo diretamente no processo de controle da infecção e cura.

É notável que os indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C e D encontram-se sob o risco de desenvolver complicações hepáticas progressivas, como cirrose e carcinoma hepatocelular. O curso da doença é dinâmico e altamente influenciado por uma gama de fatores exógenos e endógenos ao hospedeiro⁽⁶⁵⁾.

A maior prevalência de portadores do VHC e VHD acometeu o sexo masculino, corroborando o citado na literatura em que o maior número de indivíduos portadores das doenças descritas são homens⁽⁶⁶⁾. Tal situação advém supostamente como resultado de comportamentos de risco mais frequentes neste gênero, como consumo de drogas, multiplicidade de parceiros e exposições a contatos sexuais desprotegidos⁽⁶⁷⁾.

No que concerne à faixa etária, na população de estudo houve predomínio de indivíduos infectados entre 48 e 57 anos. Tal achado vai de acordo com estudos realizados em Ribeirão Preto e Espírito Santo^(3,68) e outros estudos. A média de idade elevada ao início do acompanhamento relaciona-se com a alta prevalência de pacientes assintomáticos no início da doença, resultando em um atraso no diagnóstico⁽³³⁾. Entretanto, alguns estudos evidenciam maior prevalência em menores de 15 anos de idade, fato este relatado na Amazônia brasileira e relacionado à precocidade da infecção pelo VHB⁽⁶⁹⁾.

Por se tratar de uma doença silenciosa, a forma assintomática inicial das hepatites virais persiste por um longo tempo, influenciando diretamente no diagnóstico, haja vista que o tratamento precoce é diretamente proporcional com a evolução benéfica da doença⁽⁷⁰⁾.

Sendo assim, a importância das hepatites não se limita a grande quantidade de pessoas infectadas, mas também às complicações das formas agudas e crônicas. Seus agentes etiológicos determinam uma ampla variedade de apresentações clínicas, de portador assintomático ou hepatite aguda ou crônica⁽⁷¹⁾.

Ao analisar os sintomas na primeira consulta, houve predomínio de portadores de VHC sem queixas, corroborando o citado na literatura em que os sintomas clínicos da infecção crônica por VHC podem levar décadas para se desenvolver e geralmente são indicativos de uma doença hepática avançada⁽⁷²⁾.

Em virtude dos sintomas da hepatite C serem semelhantes aos de outras infecções hepáticas, 60 a 75% dos indivíduos são assintomáticos. As alterações bioquímicas causadas por disfunção hepatocelular, como níveis elevados de bilirrubina sérica e transaminases, são menores nos casos de hepatite C⁽⁷³⁾. O marcador sorológico mais eficaz para o diagnóstico de uma hepatite aguda seria HCV-RNA, geralmente detectado no soro após uma a duas semanas de contacto com o VHC⁽⁷⁴⁾.

Com o decorrer da doença pelo VHC, foram descritos nos relatórios dos pacientes um aumento nas queixas de distúrbios psiquiátricos e sintomas osteomusculares. Em consonância com a literatura, a infecção crônica, a longo prazo, é capaz de causar manifestações extra hepáticas com graves consequências, podendo estas se sobreporem aos sintomas específicos a

doença⁽⁷²⁾. A vulnerabilidade às alterações psiquiátricas é evidente no enfrentamento da doença conforme relatos de pacientes em pesquisa realizada no Rio de Janeiro, sendo essencial uma assistência integral no cuidado ao mesmo por meio de abordagens específicas nas alterações futuras^(75,76).

Diferentemente do achado supracitado, nos portadores de hepatite D, a maioria dos indivíduos relatou apresentar sintomas hepatogástricos durante a primeira consulta. O surgimento dos sintomas entre os pacientes com infecção associada corrobora com diversas pesquisas científicas que relacionam maior gravidade da doença hepática entre os pacientes infectados por VHD⁽⁷⁷⁾. Tal evolução inicial, para as complicações mais graves da doença hepática, tem sido sistematicamente relacionada com a superinfecção pelo VHD⁽⁷⁸⁾. A alta patogenicidade do vírus proporciona uma diversidade de manifestações clínicas que variam de doença leve a hepatite fulminante, bem como uma forma progressiva de hepatite viral crônica⁽⁷⁹⁾.

O VHD possui uma composição híbrida e defectiva, apresentando-se biologicamente como o único agente satélite e subviral humano que depende exclusivamente da ajuda provida pelo DNA do vírus da hepatite B (VHB-DNA) e de seu respectivo envelope proteico, o antígeno de superfície do VHB (HBsAg), para completar o seu ciclo biológico, ou seja, de replicação, de transmissão, infectividade, penetração e replicação exclusiva nos hepatócitos⁽⁸⁰⁾. Portanto, essa característica de dependência de componentes de outros patógenos, caracteriza o VHD como um vírus hepatotrópico não autônomo.

A vigilância de casos agudos e crônicos, bem como estudos moleculares são essenciais para fornecer uma ampla compreensão das interações virais de VHB-VHD em casos de coinfeção e superinfecção nas áreas estudadas⁽⁸¹⁾. Na Amazônia ocidental brasileira a associação entre VHB e VHD está relacionada com diversos casos de alterações hepáticas graves e hepatite fulminante em proporções até três vezes maiores que as apresentadas em pacientes com infecção apenas por VHB⁽⁸²⁾.

Atualmente, o diagnóstico por imagem tem sido um importante instrumento para detectar lesões em um estágio subclínico⁽³⁷⁾. Dentre os achados endoscópicos, praticamente todos os pacientes portadores do VHC apresentaram gastrite ao exame e em 25% destes foram encontradas varizes de esôfago.

Alterações gástricas e esofágicas são facilmente identificadas na endoscopia digestiva alta, sendo este exame importante para o acompanhamento dos pacientes diagnosticados com

hepatite e cirrose, para identificação e tratamento prévio de possíveis complicações hemorrágicas⁽⁸³⁾.

A hepatite crônica e cirrose tem por evolução clínica a hipertensão portal que provoca o surgimento de varizes no esôfago, estômago ou em ambos, podendo gerar o rompimento vascular, com sangramento local e hemorragia digestiva⁽⁸⁴⁾.

A evolução para cirrose hepática foi de 28,4%, com distribuição predominante para o sexo masculino com média de idade de 48 anos. Consoante à literatura médica, após 15 anos da infecção primária pelo VHC, 20-30% dos indivíduos infectados por este vírus progride para cirrose hepática⁽⁷⁴⁾.

Dos pacientes que desenvolvem cirrose, 15% a 20% após cinco anos apresentam cirrose descompensada e 10% desenvolvem hepatocarcinoma⁽⁷⁴⁾. Estudos evidenciam que a cirrose resulta em proliferação celular e em aumento da síntese de DNA nos nódulos de regeneração. Esses processos podem levar a rearranjos aberrantes e a alterações da função proteica reguladora desencadeando a carcinogênese do hepatocarcinoma⁽⁸⁵⁾.

Dentre os cirróticos, a prevalência de varizes de esôfago chega a 47,8%, conferindo grande risco a estes pacientes. Estes dados alertam à alta frequência de diagnóstico tardio, após a cirrose hepática e suas complicações já instaladas, com menores chances de resposta terapêutica aos tratamentos atualmente disponíveis⁽⁸⁶⁾.

A coinfeção ou superinfecção pelo vírus da hepatite D está associada à progressão acelerada da cirrose e ao aumento da incidência de carcinoma hepatocelular (CHC)⁽⁸⁷⁾.

Com relação ao Carcinoma Hepatocelular ou Hepatocarcinoma, o gênero mais acometido foi o masculino e, dentre os portadores do VHD e VHC, observa-se que 2,1% adquiriram o CHC. Esta doença está associada a inúmeros fatores de risco não só ambientais, mas também genéticos, os quais, cada vez mais despertam interesse na procura pelo melhor conhecimento da patologia, muito associada ainda a diagnósticos tardios e maus prognósticos⁽⁸⁸⁾.

A maior prevalência em homens justifica-se através de estudos voltados ao menor risco de pacientes do sexo feminino, com hepatite crônica, desenvolver hepatocarcinoma. A menopausa parece estar associada a uma taxa acelerada de progressão fibrótica e a terapia de reposição hormonal pode minimizar esse efeito⁽⁸⁹⁾.

O CHC é distinto aos outros cânceres devido ao fato de que seu prognóstico e tratamento não dependerem apenas de suas características tumorais, mas também do grau da doença hepática de base⁽⁸⁵⁾. A hepatite D crônica também foi associada ao desenvolvimento

de carcinoma hepatocelular, provavelmente por meio de um mecanismo indireto de induzir inflamação, assim como por sua característica de superinfecção⁽⁵⁹⁾.

Dentre os diagnosticados com CHC, a média de acompanhamento de saúde foi de 3,8 anos e 37,5% não se submeteram a tratamento medicamentoso. Há dois conceitos distintos para otimizar a duração do tratamento, este varia de acordo com o genótipo do antígeno. O genótipo 1 do HCV pode precisar de um tratamento mais longo para melhorar a resposta e pacientes com genótipos de HCV 2 e 3 podem ser tratado por um período de tempo mais curto para reduzir custos e efeitos⁽⁹⁰⁾. O tratamento terapêutico adequado resultou em resposta viral sustentada e o risco de carcinoma hepatocelular foi reduzido em 57 a 75%⁽⁹¹⁾.

Ao contrario de outras doenças crônicas, as hepatites possuem um alto potencial de replicação viral, exigindo uma elevada adesão a terapia medicamentosa para manutenção da supressão virológica⁽⁹²⁾. A baixa adesão acelera o processo de cronificação da doença, tornando-a fatal principalmente em pacientes cirróticos. Além disso, podem desenvolver resistência farmacológica, limitando as opções terapêuticas⁽⁹³⁾.

A terapia medicamentosa na hepatite C foi aderida por 60,5% dos pacientes, sendo o mais utilizado a combinação do Interferon Peguilado (PEG-IFN) e Ribavirina (RBV). Essa combinação era o tratamento de escolha para pacientes com hepatite C crônica. No entanto, o desenvolvimento de ativirais de ação direta (DAA) modificou este paradigma entre pacientes com CHC, co-infectados pelo HIV ou mono infectados pelo VHC⁽⁹⁴⁾.

O tratamento imediato de pacientes com hepatite C aguda sintomática com IFN recombinante ou a monoterapia com PEG-IFN durante 24 semanas pode prevenir o desenvolvimento de doenças crônicas em aproximadamente 90% dos casos⁽⁹⁵⁾. Quanto ao tratamento das formas crônicas, a combinação de PEG-IFN com RBV por um período de 48 a 72 semanas, dependendo do genótipo encontrado, obtém um *clearance* em torno de 80% para os genótipos virais 2 e 3 e cerca de 40% para o genótipo 1⁽⁹⁶⁾.

Tanto o IFN como a RBV induzem efeitos secundários que foram identificados em nosso estudo. Além disso, pode ocasionar alterações laboratoriais e efeitos colaterais que necessitam de monitoramento clínico e laboratorial mais rigoroso, com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e a adequação de doses⁽⁹⁷⁾.

Em geral, ao iniciar um tratamento específico para doenças virais, a priori deve-se analisar os componentes do agente etiológicos, como as enzimas envolvidas no ciclo de replicação do vírus. Entratanto, o VHD possui uma peculiaridade por não possui nenhuma função enzimática específica, uma vez que depende componentes enzimáticos do VHB para

seu processo de replicação, infectividade e manutenção do seu ciclo de vida. Por conseguinte, tal situação representa um sério desafio em encontrar um alvo terapêutico específico para o tratamento do VHD⁽⁹⁸⁾.

A terapia medicamentosa prescrita aos portadores de Hepatite Delta, em sua maioria, foi com Interferon Peguilado e Entecavir de forma associada ou não, e em menor quantidade utilizando Tenofovir associado ou não ao Interferon Peguilado e Lamivudina. A farmacodinâmica do Interferon Peguilado provoca um rápido bloqueio da replicação viral, além da ativação da resposta imune celular contra células infectadas com VHD⁽⁹⁹⁾. No entanto, em um dos poucos ensaios com um acompanhamento verdadeiramente longo, descobriram que, mesmo em pacientes que são negativos a VHD, 6 meses após o tratamento com PEG-IFN podem ocorrer recaídas tardias⁽¹⁰⁰⁾.

A utilização de associação medicamentosa é descrita em algumas pesquisas como ineficaz na resposta virológica quando comparada à monoterapia com Interferon Peguilado⁽¹⁰¹⁾. Tal fato justifica-se devido a ação dos antivirais de ação direta, que são combinados com o IFN, apresentarem ação na inibição da síntese do DNA do VHB, mas não na produção do HBsAg que é um dos componentes principais no ciclo de vida do VHD⁽¹⁰²⁾.

Entretanto, há controvérsias referentes a combinação entre IFN-PEG com tenofovir. Alguns pesquisadores a descrevem como sendo eficiente a utilização de ambos no tratamento⁽⁵⁹⁾, mas outros referem que esta terapia não apresentou melhora no resultado do tratamento, mas foi associado a uma maior frequência de eventos adversos graves relacionados ao IFN⁽⁹⁹⁾.

Todavia, mesmo com a prescrição medicamentosa existente, em sua grande parte, padronizada, havendo algumas alterações peculiares conforme a evolução clínica do indivíduo, para os grupos analisados, o presente estudo não apresenta informações concretas que afirmem o potencial benéfico desses fármacos, pois há várias características existentes para que ocorra o sucesso terapêutico. Assim, levamos em consideração que as hepatites C e D apresentam diferentes padrões clínicos, cujas prescrições correspondem a especificidade de cada paciente, sendo que o tratamento medicamentoso observado estão devidamente previstos no protocolo do governo brasileiro quanto ao tratamento da hepatite C e D crônicas e coinfeções, não havendo diferenças significativas em outros estudos realizados⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾.

A piora na qualidade de vida durante o período de tratamento pode influenciar negativamente a confiança e contribuir para um desfecho clínico desfavorável. O suporte multiprofissional na abordagem dos efeitos colaterais, com estratégias de apoio e motivação, auxilia a reduzir o risco de abandono precoce do tratamento⁽¹⁰⁶⁾.

O diagnóstico tardio, tratamento inadequado e a não adesão a terapêutica prescrita favorecem ao comprometimento tecidual hepático, levando a fibrose e insuficiência hepática, sendo a última forma de tratamento possível, o Transplante Hepático (TxH). A doença do fígado é responsável por um grande número de mortes em todo o mundo e é uma das principais causas de hospitalização. Em estádios avançados de doença hepática, o TxH é a única intervenção efetiva que pode aumentar a sobrevivência do paciente⁽¹⁰⁷⁾.

A superinfecção com VHD e a infecção por VHC estão entre as causas mais comuns de cirrose e carcinoma hepatocelular, tornando-se fatores de risco para doença hepática terminal com opções de tratamento limitadas, com indicações frequentes para transplante hepático⁽¹⁰⁸⁾.

Os achados dessa pesquisa identificaram que o Transplante Hepático foi realizado em 02 (14,3%) dos 14 dos pacientes estavam aguardando a realização do procedimento. Alguns pesquisadores descrevem que o tempo de espera para o transplante é crucial para um melhor prognóstico, uma vez que a progressão da doença pode excluí-lo da fila se o tamanho ou número de nódulos exceder o Critério de Milão⁽¹⁰⁹⁾.

Um outro achado importante é a análise do risco de tempo de sobrevivência através da Curva de Sobrevivência Kaplan Meier, onde foram avaliadas duas características: sexo e sintomas na primeira consulta. Com relação ao sexo, segundo teste de igualdade de distribuições de sobrevivência, constatou-se mais baixo em indivíduos do sexo masculino. Este resultado se contradiz com desfecho uma pesquisa realizada em São Paulo que analisou prontuários de pacientes com CHC submetidos a TxH conforme o Critério de Milão, onde a curva de Kaplan-Meier durante 1, 3 e 5 anos, apresentou menor sobrevida em mulheres quando comparada aos homens⁽¹¹⁰⁾.

A cronicidade das doenças hepáticas e suas complicações como o CHC tem por característica serem muito agressivas, com altíssimo índice de óbito após o início dos sintomas. Quanto ao teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de sintomas na 1ª consulta, revelou uma redução na sobrevivência dos indivíduos que referiram sintomas hepatogástricos na primeira consulta. Corroboram com tal achado o estudo que descreve o acompanhamento de pacientes apenas na fase sintomática, onde indivíduo sem tratamento tem expectativa de vida média inferior a um mês, sendo que mesmo nessa fase, os tratamentos disponíveis são limitados e pouco eficazes, reduzindo sua sobrevida⁽⁸⁸⁾.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como a hepatopatia viral tem curso evolutivo extremamente heterogêneo, o esclarecimento das condições que levam ao surgimento de complicações é de fundamental importância. Os achados desta pesquisa vêm contribuir no sentido de chamar a atenção para alguns fatores importantes na abordagem da hepatites C e D, especialmente no que diz respeito ao seguimento clínico destes pacientes.

O estudo apresentado evidencia que as hepatites C e D apresentam desfechos desfavoráveis, comprometendo o prognóstico do paciente. Expõem também os fatores que ajudam a desencadear o processo de cronificação da doença, grupos de risco e taxa de sobrevivência dos pacientes expostos a tais antígenos.

Assim, o monitoramento através de exames sorológicos e de imagem, proporciona o rastreamento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular a fim de flagrar uma malignidade precocemente, sendo necessário que haja adesão ao tratamento proposto visando reduzir a evolução da doença. Logo, este estudo apresenta dados epidemiológicos que servem de base para a avaliação da situação e no planejamento das ações dos serviços de saúde no sentido de buscar uma mudança no comportamento da doença, além de contribuir em campanhas de informação e educação em saúde.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais: o Brasil está atento. Brasília-DF, Brasil; 2008. p. 60.
2. Silva AL Da, Vitorino RR, Esperidião-Antonio V, Santos ET, Santana LA, Henriques BD, et al. Hepatites virais B , C e D : atualização. Rev Bras Clínica Médica. 2012;10(3):206–18.
3. Kubota K. Análise do tratamento das hepatites virais B e C nos usuários atendidos pelo Sistema Único de Saúde no estado do Amapá. 2010;35(4):597–605.
4. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. 2015;68 p.
5. Vieira MRM, Gomes LMX, Nascimento WDM, Pereira GVN, Dias OV, Leite MTS. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais no norte de Minas Gerais. Rev Baiana Saúde Pública. 2010;34(2):348–58.
6. Buriol AC de S. Análise de marcadores laboratoriais utilizados no diagnóstico do vírus da hepatite C (HCV) em pacientes hemodialisados de Porto Alegre - RS. Porto Alegre - Rs; 2007. p. 60.
7. Moraes, Maria Tereza Magalhães; Oliveira TDJ. Perfil epidemiológico e sociodemográfico de portadores de Hepatite C de um município do sudoeste baiano. Revista Saúde.com. 2015;11(2):137–46.
8. Ferreira CT, Silveira TR Da. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2004;7(4):473–87.
9. Fernandes T, Macedo DES, Silva NSE, Elias N, Silva DA, Geralda T, et al. Hepatites virais - uma revisão da literatura. Brazilian J Surg Clin Res - BJSCR. 2014;5(1):55–8.
10. Strauss E. Hepatite C. Rev Soc Bras Med Trop. 2001;34(1):69–82.
11. Cristina J, Bastos S, Padilla MA, Caserta LC, Miotto N, Vigani AG, et al. Hepatitis C virus: Promising discoveries and new treatments. World J Gastroenterol. 2016;22(28):6393–401.
12. Da Fonseca JCF. Hepatite D. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(2):181–90.
13. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, Guevara LL de. The incidence and epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: a global and regional perspective. The Oncologist. 2010;15(suppl 4):5–13.
14. Toy M. Cost-effectiveness of viral hepatitis B & C treatment. Best Practice & Research Clinical gastroenterology. 2013;27(6):973–85.
15. Araújo A. Hepatites B e C em Manaus: perfil clínico-epidemiológico e distribuição espacial de casos conhecidos desde 1997 a 2001. 2004;94.
16. Lempp FA, Urban S. Hepatitis Delta Virus: replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen. MDPI. 2017;9:1–19.
17. Abbas Z, Abbas M, Abbas S, Shazi L. Hepatitis D and hepatocellular carcinoma. World Journal of Hepatology. 2015;7(5):777–86.
18. Alves D, Zauli G, Lisandre C, Menezes P De, Lommez C, Oliveira D, et al. Genetics and Molecular Microbiology In-house quantitative real-time PCR for the diagnosis of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. Brazilian J Microbiol. 2016;6–11.
19. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M. Treatment alternatives for chronic Hepatitis B Virus Infection:a cost-effectiveness analysis. Annals of Internal Medicine. 2005;142(10):821–31.
20. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular Carcinoma Incidence , Mortality , and Survival Trends in the United States From 1975 to 2005. J Clin Oncol. 2009;27(9):1485–91.

21. Bezerra CS. Estudo molecular do vírus da hepatite C isolado de pacientes atendidos em hospital de referência em Fortaleza, Ceará. Fortaleza-CE; 2006. p. 135.
22. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–42.
23. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;57(1):107–12.
24. Pañella H, Rius C, Caylà JA. Transmission of Hepatitis C Virus during computed tomography scanning with contrast. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):333–6.
25. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60(1):87–97.
26. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Hepatite C e coinfeções. Brasília-DF; 2015. p. 101.
27. Saraceni CP. Vigilância das hepatites virais: a experiência de Vargem Grande Paulista, 1997-1999. São Paulo; 2001. p. 56.
28. Strauss E, Sette Jr H, Nobre MRC, Barros MFA, Pessôa MG, Lopes E, Oliveira CPMS, Araújo ESA, Oliveira MB, Galizzi Filho J LA. Hepatite C Crônica: Tratamento. *Assoc Medica Bras*. 2009;1–14.
29. Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Protocolo de abordagem do paciente com hepatite viral na Atenção Básica. Vol. 2. Belo Horizonte-MG; 2006. p. 1–17.
30. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. Brasília -DF; 2016. p. 1–122.
31. Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus : A review. *World J Hepatol*. 2013;5(12):666–75.
32. Medolago NB. Análise de Associações de Autoimunidade e Manifestações Reumatológicas na Hepatite C. Botucatu-SP; 2013. p. 58.
33. Lopes RMM. História natural da hepatite C. Porto-PO; 2015. p. 36.
34. Alvariz FG. Hepatite C crônica: história natural. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2006 Jun;(5):35–48.
35. Jun DW, Tak WY, Bae SH, Lee YJ. Recent trends in the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2012;18:22–8.
36. Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C, Linda A. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*. 2014;46:S165–73.
37. Mattos AA De, Branco F, Leite AB, Costabeber AM. Perfil dos pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular acompanhados no Ambulatório de Nódulos Hepáticos da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. *Rev da AMRIGS*. 2011;55(3):250–4.
38. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas e para Hepatite C e Coinfeções. Brasília – DF; 2015. p. 88.
39. Ramos-casals M, Zignego AL, Ferri C, Brito-zerón P, Retamozo S, Casato M, et al. Review Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2017;66(6):1282–99.
40. Fonseca JCF da. História natural da hepatite crônica B. *Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;40(6):672–7.
41. Tong S, Li J, Wands JR, Wen Y. Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. *Emerging Microbes and Infections*. 2013;2(10):11.
42. Ferreira MS. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. *Revista Brasileira de Medicina Tropical*. 2000;33(4):389–400.
43. Pacheco LMS. Hepatite B crônica revisada–alguns aspectos práticos. Porto; 2010. p.

- 31.
44. Silva W, Braga M, Batista E, Auxiliadora R, Souza B De, Tosta E. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B e pelo plasmódio em Lábrea , Amazonas: estimativa da ocorrência de prováveis coinfeções. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38(3):218–23.
 45. Zatti CA, Ascari RA, Luiza M, Brum B, Santos S. Hepatite B : Conhecendo a Realidade Brasileira. *Brazilian J Surg Clin Res*. 2013;4(1):5–11.
 46. T. de Souza Oliveira Nunes CL. História natural da hepatite B crônica. *Rev Bras Clin Médica*. 2007;7:124–31.
 47. Lopes TGSL, Schinoni MI. Aspectos gerais da hepatite B. *Rev Ciências Médicas e Biológicas*. 2011;10(3):337–44.
 48. Alvariz RC. Hepatite crônica pelo vírus B (HBV). *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2006 Jun;5(1):16–34.
 49. Silva ACLG da, Tozatti F, Welter AC, Miranda CDC. Incidência e mortalidade por hepatite B, de 2001 a 2009: uma comparação entre o Brasil , Santa Catarina e Florianópolis. *Cad Saúde Coletiva*. 2013;21(1):34–9.
 50. Hos- KCM, Hospital CM, Health A. Hepatitis e antigen and the risk or Hepatocelular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2002;347(3):168–74.
 51. Moreira T, Areias J. Hepatite B Crônica. *Soc Port Gastreenterologia*. 2008 Oct;16:187–91.
 52. Oliveira MS de, Silva RPM, Valle S da CN do, Figueiredo EN de, Fram D. Hepatites crônicas B e D: prognóstico segundo escore Child-Pugh. *Revista Brasileira de en*. 2017;70(5):1104–9.
 53. Bruix J, Sherman M. NUDT15: A novel player in thiopurine metabolism. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;53(3):1020–2.
 54. Ferreira MS, Borges AS. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007;451–62.
 55. Hsu CW, Yeh CT. Ribozyme-independent replication of a defective hepatitis D virus RNA derived from hepatitis B/D patients receiving antiviral therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;450(1):616–21.
 56. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos ADO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: Virological and clinical aspects. *Virology*. 2017;14(1):1–15.
 57. Crispim MAE, Fraiji NA, Campello SC, Schriefer NA, Stefani MMA, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):94.
 58. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: An update. *Liver Int*. 2011;31(1):7–21.
 59. Alvarado-mora M V, Locarnini S, Rizzetto M, Pinho JRR. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *International Medical Press*. 2013;(18):541–8.
 60. Opaleye OO, Japhet OM, Adewumi OM, Omoruyi EC, Akanbi OA, Oluremi AS, et al. Molecular epidemiology of hepatitis D virus circulating in Southwestern Nigeria. *Virology*. 2016;13(1):1–8.
 61. Jayakumar S, Chowdhury R, Ye C, Karvellas CJ. Fulminant Viral Hepatitis. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):677–97.
 62. Tobergte DR, Curtis S. No Title No Title. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689–99.
 63. Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(6):663–73.
 64. Wedemeyer H. Hepatitis D revival. *Liver Int*. 2011;31(SUPPL. 1):140–4.
 65. Li DK, Chung RT. The impact of HCV eradication on hepatocellular carcinogenesis. *American Cancer Society*. 2016;121(17):2874–82.
 66. Ferreira CT, Silveira TR Da. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da

- prevenção. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(4):473–87.
67. Ferrão SDBRL, Figueiredo JFDC, Yoshida CFT, Passos ADC. Prevalência elevada de hepatite C no distrito de Botafogo, cidade de Bebedouro, interior do Estado de São Paulo, Brasil, 2007. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(2):460–4.
 68. Gonçalves PL, Zago-gomes MP, Gonçalves CS. Major Article Hepatitis virus and hepatocellular carcinoma in Brazil: a report from the State of Espírito Santo. 2014;47(October):559–63.
 69. Braga WS, Brasil LM, de Souza RA, Castilho MC, da Fonseca JC. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(4):349–55.
 70. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Natural History of Compensated Cirrhosis Due To Chronic Hepatitis C Infection: a Systematic Review. *J Hepatol.* 2010;52:S402.
 71. Marques CC de A, Carvalheiro J da R. Avaliação da rede de diagnóstico laboratorial na implantação do Programa de Prevenção e Controle das Hepatites Virais no estado de São Paulo, 1997-2012. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2017;26(3):513–24.
 72. Taherkhani R, Farshadpour F. Global elimination of hepatitis C virus infection: Progresses and the remaining challenges. *World J Hepatol.* 2017;9(33):1239–52.
 73. Garcia FB, Pereira GDA, Roberto P, Martins J, Moraes-souza H. Epidemiological profile of hepatitis C in blood donors at the uberaba Regional Blood center. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(1):2–5.
 74. Fonseca JCF Da, Brasil LM. Infecção pelo vírus da hepatite C na região Amazônica Brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(SUPPL. 2):1–8.
 75. Kunrath AAF, Junges JR, López LC. Vulnerabilidades e subjetividades de pessoas com diagnóstico e tratamento de hepatite C. *Saúde em Debate.* 2014;38(101):225–33.
 76. Alves GA, Baldessar MZ, Pereira GW, Kuehlkamp VM, Hilzendegeer C, Silva J. Quality of life of patients with hepatitis C. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(5):553–7.
 77. Oliveira MS De, Valle S da CN do, Silva RPM, Figueiredo EN De. Hepatite B crônica e a superinfecção por vírus D em pacientes na Amazônia Ocidental brasileira. *Rev Epidemiol e Control Infecção.* 2015;5(2):72–8.
 78. Braga WSM, Castilho MDC, Borges FG, Martinho ACDS, Rodrigues IS, de Azevedo EP. Hepatitis D Virus in the Western Brazilian Amazon – far From a Vanishing Disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(6):691–5.
 79. Farci P, Niro G. Clinical Features of Hepatitis D. *Seminars in Liver Disease.* 2012;32(3):228–36.
 80. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut.* 1977;18(12):997–1003.
 81. Justino EMG, Bacelar SSS, Araújo SD de, Oliveira RM de, Almeida EB de, Sousa GA de, et al. Perfil de portadores de hepatite B de un servicio de referencia: estudio retrospectivo. *Revista Brasileira de Promoção a Saúde.* 2014;27(1):53–61.
 82. Oliveira KRV de, Salcedo JMV, Paraná R. Co-infecção HBV/HDV. *Gaz méd Bahia.* 2006;76(1):64–8.
 83. Coelho FF, Perini MV, Kruger JAP, Fonseca GM, Cunha de Araújo RL, Makdissi FF, et al. Tratamento Da Hemorragia Digestiva Alta Por Varizes Esofágicas: Conceitos Atuais. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2014;27(2):138–44.
 84. Vecchi IC, Bitencourt GCT, Costa G de O, Andrade JPS, Gontijo R veloso. Hipertensão Portal Uma Revisão De Literatura. *Brazilian J Surg Clin Res - BJSCR.* 2014;7(1):45–9.

85. Pimenta JR, Massabki PS. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico * Hepatocellular carcinoma: a clinical outlook. 2010;59–67.
86. Souza FCDE, Andrade DCDE, Campos VF, Bassetti E, Toppa NA, Oliveira GC. Aspectos Clínicos Da Hepatite C Crônica: Experiência Do Ambulatório De Hepatites Virais/Instituto Alfa De Gastroenterologia/Hospital das Clínicas da UFMG. Rev Med Minas Gerais. 2004;14(3):136–41.
87. Stockdale AJ, Chavonda M, Beloukas A, Phillips RO, Matthews PC, Papadimitropoulos A, et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Heal. 2017;5(10):992–1003.
88. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Associação Médica Brasileira. 2013;9(5):514–24.
89. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: Long-term benefit of estrogen exposure. Hepatology. 2004;40(6):1426–33.
90. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut. 2006;55(9):1350–9.
91. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with Hepatitis C Virus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(3):280–8.
92. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos(t)ide Analogues. Gastroenterology. 2009;137(5):1593–608.
93. Cooke GS, Main J, Thursz MR. Treatment for hepatitis B. Bmj. 2010;340(2):87–91.
94. Robaey G, Bielen R, Azar DG, Razavi H, Nevens F. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. J Hepatol. 2016;65(6):1094–103.
95. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: The HEP-NET acute-HCV-II study. Hepatology. 2006;43(2):250–6.
96. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin for 48 or 72 weeks in Hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. Gastroenterology. 2010;138(2):503–12.
97. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009;49(4):1335–74.
98. Alves C, Branco C, Cunha C. Hepatitis Delta Virus: a peculiar virus. Advances in Virology. 2013;1–11.
99. Lempp FA, Urban S. Hepatitis delta virus: Replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen. Viruses. 2017;9(7):19.
100. Nouredin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. Curr Gastroenterol Rep. 2014;16(1):1–8.
101. Yurdaydin C, Idilman R. Therapy of delta hepatitis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(10):1–18.
102. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(13):2342–9.
103. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite B e Coinfecções. Brasília-DF; 2017. p. 119.
104. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes

- terapêuticas para Hepatite c e coinfeções. Brasília-DF; 2017. p. 121.
105. Giang L, Selinger CP, Lee AU. Evaluation of adherence to oral antiviral hepatitis B treatment using structured questionnaires. *World J Hepatol.* 2012;4(2):43–9.
 106. Fagundes RN, Ferreira LEVV de C, Pace FH de L. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite C em terapia dupla e tripla. *Rev da Esc Enferm da USP.* 2015;49(6):937–43.
 107. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transplant.* 2012;18(11):1290–301.
 108. Ferrarese A, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Nadal E, Germani G, et al. Liver transplantation for viral hepatitis in 2015. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1570–81.
 109. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl.* 2002;8(10):873–83.
 110. Sá GPD, Vicentine FPP, Salzedas-Netto AA, Matos CAL de, Romero LR, Tejada DFP, et al. Liver Transplantation for Carcinoma Hepatocellular in São Paulo: 414 Cases By the Milan/Brazil Criteria. *ABCD - Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(4):240–5.