



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOTECNOLOGIA



Área de concentração: Saúde

HEPATITE D NO BRASIL E AMAZONIA INTERNACIONAL:
Uma revisão sobre aspectos virológico, epidemiológicos,
diagnóstico e tratamento

Manaus-Amazonas

2022

PRICILLA LOUISE LEITE DA SILVA OLIVEIRA

**HEPATITE D NO BRASIL E AMAZONIA INTERNACIONAL:
Uma revisão sobre aspectos virológico, epidemiológicos,
diagnóstico e tratamento**

Tese apresentada ao Programa Multi-Institucional de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia, área de concentração, Biotecnologia para a Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Cintia Mara Costa de Oliveira

Manaus-Amazonas
2022

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

O48h Oliveira, Pricilla Louise Leite da Silva
Hepatite D no Brasil e Amazônia internacional : uma revisão sobre aspectos virológico, epidemiológicos, diagnóstico e tratamento / Pricilla Louise Leite da Silva Oliveira . 2022
88 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Cintia Mara Costa de Oliveira
Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Hepatite D. 2. Hepatite delta. 3. Vírus da hepatite D. 4. Epidemiologia. 5. Prevalência. I. Oliveira, Cintia Mara Costa de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

DEDICATÓRIA

A **Deus** toda honra e glória!

A meus pais **Oswaldo e Rosângela** por estarem sempre ao meu lado,
me dando força em cada dificuldade e vibrando a cada conquista.

A meu esposo **Felipe** pela paciência, companheirismo e amor dedicado ao
longo desses anos de estudo, por ter abraçado esse sonho junto comigo e
não ter medido esforços para que eu pudesse alcançá-lo.

Ao meu irmão **Hiago** pela torcida, amizade e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder os cuidados necessários no decorrer deste curso e por me capacitar para realização deste trabalho.

A minha orientadora Prof^a. Dr^a. Cintia Mara Costa de Oliveira por toda dedicação e disponibilidade em demonstrar amor por meio do ensino, pela paciência e amizade.

A coordenadora do curso Prof^a. Dr^a. Rosany Piccolotto pela compreensão, apoio e incentivo a não desistir dessa jornada.

A minha amiga Alana Batista Fernandes pelo companheirismo no decorrer desta caminhada, sendo a mão ajudadora nos momentos de apuros e desânimo.

RESUMO

Cerca de 74 milhões de pessoas estão infectadas com o vírus da hepatite D (VHD) em todo o mundo. Diante da endemicidade em algumas regiões do Brasil e Amazônia internacional, a infecção pelo VHD é considerada um importante problema de saúde pública nessas regiões. No Brasil, o VHD possui maior incidência na Amazônia brasileira, principalmente nas bacias dos rios Juruá, Solimões e Purus, no estado do Amazonas, assim como em alguns países da Amazônia internacional como Venezuela, Colômbia e Peru. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliométrica e fazer uma análise das principais evidências históricas, epidemiológicas, diagnóstico e tratamento do vírus da hepatite D no Brasil e Amazônia Internacional. As bases de dados eletrônicas selecionadas para busca foram: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Portal de Periódicos da CAPES, Springer, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), boletins epidemiológicos, teses e dissertações. Os dados foram armazenados em um banco de dados, em planilha do Microsoft Excel, posteriormente organizados de acordo com o tema e classificados na ordem crescente do ano de publicação. Foram obtidas e analisadas 163 publicações tendo como alvo a infecção por VHD, publicadas no período de 1977 a 2022. Dessas, 47% correspondem a categoria de epidemiologia. O ano de 2014 foi o que apresentou maior volume de publicação/ano com 13 artigos. Dentre os parâmetros analisados verificou-se que a elevada endemicidade do VHD tanto na Amazonia brasileira quanto na internacional está associada a situação sociodemográfica e ao padrão heterogêneo da população, pois a maior prevalência encontra-se principalmente em população de classe baixa, em comunidades ribeirinhas, populações indígenas e em jovens do sexo masculino. No Brasil a maior ocorrência encontra-se na região Norte, com 73,7% dos casos (período de 2000 a 2021) e conforme evidencia as publicações, a Amazônia internacional possui índices significativos como em comunidades da Venezuela, 216 pessoas com 34% contaminadas, Colômbia de 23 pessoas com 43,5% coinfectadas e no Peru 870 habitantes de uma aldeia com 39% destes portadores do VHD. Quanto a diversidade genotípica, tanto na Amazonia brasileira quanto internacional, o genótipo 3 prevalece em 100% das amostras analisadas. Em relação ao diagnóstico laboratorial da hepatite D, os testes mais usados são os sorológicos (Anti-HD IgG, Anti-HD total), bioquímicos, imunohistoquímico, moleculares (rt-PCR e real time PCR), e teste rápido. Quanto ao tratamento da hepatite D são usados Interferon alfa 2^a e/ou um análogo de nucleos(t)ídeo (tenofovir ou entecavir).

Palavras chaves: vírus da hepatite D, epidemiologia, hepatite delta, prevalência, Brasil, Amazônia, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

About 74 million people are infected with the hepatitis D virus (HDV) worldwide. Given the endemicity in some regions of Brazil and the international Amazon, HDV infection is considered an important public health problem in these regions. In Brazil, HDV has a higher incidence in the Brazilian Amazon, mainly in the Juruá, Solimões and Purus river basins, in the state of Amazonas, as well as in some countries of the international Amazon, such as Venezuela, Colombia and Peru. The objective of this study was to carry out a bibliographic review and analyze the main historical, epidemiological, diagnosis and treatment of the hepatitis D virus in Brazil and in the International Amazon. The electronic databases selected for the search were: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), CAPES Journal Portal, Springer, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), epidemiological bulletins, theses and dissertations. The data were stored in a database, in a Microsoft Excel spreadsheet, later organized according to the theme and classified in ascending order of the year of publication. We obtained and analyzed 163 publications targeting HDV infection, published between 1977 and 2022. Of these, 47% correspond to the epidemiology category. The year 2014 was the year with the highest volume of publication/year, with 13 articles. Among the parameters analyzed, it was found that the high endemicity of HDV both in the Brazilian and international Amazon is associated with the sociodemographic situation and the heterogeneous pattern of the population, since the highest prevalence is found mainly in the lower class population, in riverside communities, indigenous populations and in young males. In Brazil, the highest occurrence is in the North region, with 73.7% of cases (from 2000 to 2021), according to publications, the international Amazon has significant rates, such as in communities in Venezuela, 216 people with 34% contaminated, in Colombia with 23 people with 43.5% co-infected and in Peru 870 inhabitants of a village with 39% of these carriers of HDV. As for genotypic diversity, both in the Brazilian and international Amazon, genotype 3 prevails in 100% of the analyzed samples. Regarding the laboratory diagnosis of hepatitis D, the most used tests are serological (anti-HD IgG, total anti-HD), biochemical, immunohistochemical, molecular (rt-PCR and real time PCR), and rapid test. As for the treatment of hepatitis D, Interferon alfa 2nd and/or a nucleo(t)ide analogue (tenofovir or entecavir) are used.

Keywords: hepatitis D virus, epidemiology, hepatitis delta, prevalence, Brazil, Amazon, diagnosis, treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da partícula do vírus da hepatite D (VHD).....	13
Figura 2 - Representação esquemática da partícula do VHD e seu ciclo de vida.....	15
Figura 3 - Prevalência mundial do VHD e distribuição dos seus genótipos.....	16
Figura 4 - Sintomas da Hepatite D.....	24
Figuras 5 - Fluxograma do processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão das publicações científicas utilizadas no estudo.....	32
Figura 6 - Mapa do Brasil destacando o município de Lábrea, no interior do estado do Amazonas.....	48
Figura 7 - Primeira campanha de vacinação em Lábrea, Tabatinga e outros municípios do Amazonas.....	49
Figura 8 - Prevalência do VHD na Amazônia Brasileira e Internacional.....	50
Figura 9 - Soroprevalência de amostras anti-Delta positivas em portadores de hepatite B crônica segundo localidade.....	52
Figura 10 - Os três estados brasileiros com mais notificações de hepatite D (2009 – 2018).....	53
Figura 11 - Marcadores sorológicos do VHD (A); diagnóstico da infecção por VHD (B).....	58
Figura 12 - Realização de teste sorológico na comunidade indígena.....	58
Figura 13 – Formas clínicas da hepatite D.....	59
Figura 14 – Teste de rtPCR do VHD.....	60
Figura 15 – Curva de regressão linear para amostras de VHD.....	61
Figura 16 – Avaliação do ensaio de repetibilidade com o padrão de RNA VHD através de 3 repetições de 6-log ₁₀ diluições.....	62
Figura 17 – Árvore filogenética com os genótipos do VHD.....	64
Figura 18 – Árvore filogenética inferida pelo método de <i>Neighbor-Joining</i>	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos genótipos do VHD no mundo.....	24
Tabela 2 – Dados que diferenciam a superinfecção e a coinfeção do VHD.....	24
Tabela 3 – Principais marcadores sorológicos utilizados para detecção da infecção pelo VHD.....	28
Tabela 4 – Publicações científicas analisadas para o desenvolvimento do estudo.....	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Casos de hepatite D no Brasil de 1999 a 2020.....	21
Gráfico 2 – Quantidade de artigos sobre diferentes temas do estudo publicados por ano.....	45
Gráfico 3 – Áreas de estudo do trabalho.....	46
Gráfico 4 – Delineamento do estudo com a porcentagem de periódicos com suas respectivas categorias.....	46
Gráfico 5 – Categorias de artigos por área com suas respectivas porcentagens.....	47
Gráfico 6 – Prevalência do VHD no Brasil e Amazônia Internacional.....	52
Gráfico 7 – Taxa de detecção de hepatite D (casos por 100 mil hab.) nos estados da região Norte e no Brasil, 2009-2018.....	54
Gráfico 8 - Faixa etária do VHD no Brasil.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μL	Microlitro
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
Anti-HDV	Anticorpos contra o vírus da Hepatite D
cDNA	DNA complementar
CPEB3	Gene do genoma humano que codifica as ribozimas do vírus da hepatite D.
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês Deoxyribonucleic Acid
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical – Dr.Heitor Vieira Dourado
HBcAg	Antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
HBeAg	Antígeno <i>e</i> do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B.
HDAg	Antígeno do vírus da hepatite Delta/RNA antígenômico
HDAg-L	Proteína curta do antígeno do vírus da hepatite Delta
HDAg-S	Proteína longa do antígeno do vírus da hepatite Delta
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
mRNA	RNA mensageiro
NCBI	Centro Nacional de Informações em Biotecnologia, do inglês National Center the biotechnology in information.
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase, do inglês Polymerase Chain Reaction.
RNA	Ácido ribonucleico, do inglês ribonucleic acid.
RT	Enzima de transcrição reversa, do inglês <i>transcriptase reversa</i>
UAG	Código de parada, do inglês <i>stop códon</i>
UFAM	Universidade Federal do Amazonas.
VHB	Vírus da hepatite B
VHD	Vírus da hepatite D

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 O vírus da hepatite D.....	13
2.2 Estrutura viral do VHD.....	13
2.3 Replicação viral do VHD.....	14
2.4 Epidemiologia do VHD no mundo.....	16
2.5 Epidemiologia do VHD na Amazônia Internacional.....	19
2.6 Epidemiologia do VHD no Brasil.....	21
2.7 Epidemiologia do VHD na Amazônia Brasileira.....	22
2.8 Diversidade genética do VHD.....	23
2.9 Curso natural da doença.....	25
2.10 Diagnóstico.....	26
2.10.1 Diagnóstico Sorológico.....	27
2.10.2 Diagnósticos Moleculares.....	28
2.10.2.1 PCR (<i>reação em cadeia da polimerase</i>).....	28
2.10.2.2 PCR em tempo real.....	29
2.11 Tratamento.....	29
3. OBJETIVOS	31
3.1 Geral.....	31
3.2 Específicos.....	31
4. MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1 Considerações éticas.....	32
4.2 Modelo do estudo.....	32
4.3 Análise dos dados.....	32
4.4 Critérios de inclusão.....	32
4.5 Critérios de exclusão.....	33
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÃO	68
7. REFERÊNCIAS	69

1 INTRODUÇÃO

Conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS) a infecção pelo vírus da hepatite D (VHD) apresenta distribuição mundial com cerca de 74 milhões de indivíduos infectados dentre os 350 milhões de indivíduos positivos para o antígeno de superfície (HBsAg) do vírus da hepatite B (VHB) (CHEN, 2021; OMS, 2021). Os portadores do VHD enfrentam problemas relacionados a evolução da doença, desde o risco de evoluir para uma hepatite fulminante ao dano no fígado, que nesses indivíduos, cerca de 70 a 90% ocorre de maneira mais severa, pois além da cirrose hepática também pode evoluir para carcinoma hepatocelular (WHO, 2017; TU & URBAN, 2018).

No período de 1999 a 2020, foram notificados no Brasil 4.150 casos confirmados de hepatite D, a maior ocorrência foi na região Norte do país, com 74,8% dos casos notificados (SVS/ MS, 2021).

O VHD acomete principalmente locais com baixo nível socioeconômico, infraestrutura precária e condições de higiene inadequadas, como comunidades ribeirinhas e comunidades indígenas. Sua transmissão ocorre principalmente de modo parental e horizontal, atualmente as maiores taxa de prevalência e endemicidade são encontradas na Amazonia brasileira e internacional (MENTHA et al, 2019).

Por isso, torna-se relevante a realização deste estudo no sentido de atualizar o conhecimento sobre a situação epidemiológica da hepatite delta no Brasil e Amazônia internacional.

Sendo assim, o estudo propõe realizar uma análise bibliométrica usando publicações científicas e boletins epidemiológicos, com o intuito de evidenciar o surgimento, história e a distribuição epidemiológica do VHD no Brasil e Amazônia internacional, bem como destacar os métodos de diagnóstico e tratamento usados da hepatite D. Pois sabe-se que, especialmente, na hepatite D, o diagnóstico preciso e precoce permite um tratamento adequado e impacta diretamente na qualidade de vida do indivíduo, sendo ainda um poderoso instrumento de prevenção de complicações mais frequentes como cirrose avançada e câncer hepático.

Portanto, mediante análise dos estudos publicados espera-se reunir em um só documento dados que possam nortear novas pesquisas tanto de caráter epidemiológico como virológico, laboratorial e tratamento da hepatite D.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O vírus da hepatite D

O vírus D (VHD) também conhecido como delta, pertencente à Família dos *Deltaviridae* e gênero *Deltavirus*, descoberto em 1977 por Rizzetto e colaboradores, é reconhecido como o mais patogênico e infeccioso entre os vírus hepatotrópicos, sendo o agente etiológico da mais severa forma de hepatite viral em humanos (RIZZETTO, 1977). O VHD aparece sempre em coinfeção ou superinfecção com o vírus B e o seu período de incubação pode variar entre 15 a 45 dias prolongando sua presença no sangue e podendo assim, originar formas mais graves de doença hepática (RIZZETTO, 1987; FOCCACIA, 1997; FONSECA, 2002). O VHD possui notável poder de dominância e supressão sobre outros agentes virais, observando-se, por exemplo, o seu efeito dominante na coinfeção com o VHB e na tripla infecção com o VHB + VHC. Esse vírus apresenta também efeito inibitório sobre a síntese dos antígenos virais do VHB durante a superinfecção, particularmente sobre o antígeno de superfície (HBsAg) e o antígeno central (HBcAg). Quando em tripla infecção viral (VHD+VHB+VHC) observa-se frequente supressão da viremia do VHB e do vírus da hepatite C, sendo maior no VHC do que no VHB (JARDI, 2001).

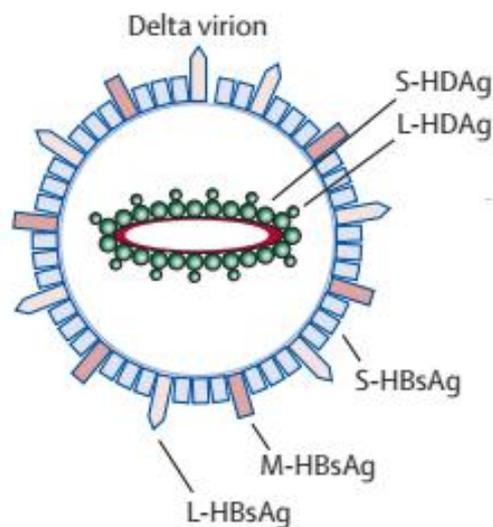
2.2 Estrutura viral

A estrutura do genoma viral do VHD é composta por uma partícula esférica de aproximadamente 36nm de diâmetro, que apresenta em sua porção mais externa, um envelope bilipídico composto pelas três proteínas (pequena, média e longa) que formam o antígeno de superfície HBsAg do VHB, do qual é dependente para conseguir infectar novas células. O nucleocapsídeo é composto por uma molécula de RNA circular de fita simples (em formato de “rodo” ou “bastonete”) contendo cerca de 1.679 pares de bases (pb) e, aproximadamente, 200 cópias do antígeno do vírus da hepatite D (HDAg) por genoma, única proteína codificada pelo genoma viral. A estrutura do genoma viral, bem como sua composição nucleotídica, permite relacionar a estrutura e propriedades funcionais do VHD com os viroides vegetais. O RNA viral é uma ribozima, ou seja, uma molécula de ácido nucleico com capacidade catalítica (HUGHES et al, 2011; SMEDILE et al, 2013).

O VHD possui uma única *open reading frame* (ORF) que codifica a proteína do antígeno delta HDAg que é formado por duas proteínas, uma curta (*short*) denominada de HDAg-S e outra longa (*long*) chamada de HDAg-L, com 24 e 27 kilodaltons (KDa) de peso

molecular, respectivamente (Figura 1). A forma curta é utilizada para a replicação e a longa para inibir a replicação e promover o envelopamento do RNA (FOCACCIA, 1997; SILVA, 2012; AMORIM, 2018).

Figura 1 - Estrutura da partícula do vírus da hepatite D (VHD). S-HDAg: proteína do antígeno delta curta; L-HDAg: proteína do antígeno delta longa; S-HBsAg: proteína do antígeno VHB curta; M-HBsAg: proteína do antígeno VHB média; L-HBsAg: proteína do antígeno delta longa.



Fonte: HUGHES (2011)

2.3 Replicação viral do VHD

O VHD utiliza o mesmo antígeno de superfície do VHB (HBsAg) no seu revestimento externo, por isso a ação do VHD nos hepatócitos humanos é similar, os aminoácidos N-terminais do domínio pré-S1 de L-HBsAg são imprescindíveis para a entrada do VHD nos hepatócitos (ABBAS, 2013). Uma vez dentro da célula, no citoplasma ocorre a liberação do envelope viral e o RNA VHD é transferido para o núcleo e o vírus utiliza a RNA polimerase (I, II) das células hepáticas do hospedeiro, para iniciar a replicação viral (MENTHA et al, 2019).

Durante a replicação três RNAs participam do processo de ação no hospedeiro: RNA genômico, RNA antígenômico e RNA mensageiro (mRNA) responsável por codificar a síntese de HDAg. A polimerase I envolve a transcrição do RNA antígenômico do genoma viral no

nucléolo, enquanto a polimerase II catalisa a replicação do genoma do RNA-antigenômico e a transcrição do mRNA no nucleoplasma (HUGHES, 2011; ABBAS, 2013).

Para ocorrer a transcrição o VHD utiliza seu próprio genoma como enzima para a clivagem. O RNA-VHD é sintetizado como uma molécula linear e logo uma sequência de 85 nucleotídeos atua como uma ribozima, auto-clivando o RNA-VHD linear em monômeros. Posteriormente, os monômeros são unidos para formar o RNA circular do VHD (SUREAU, 2016).

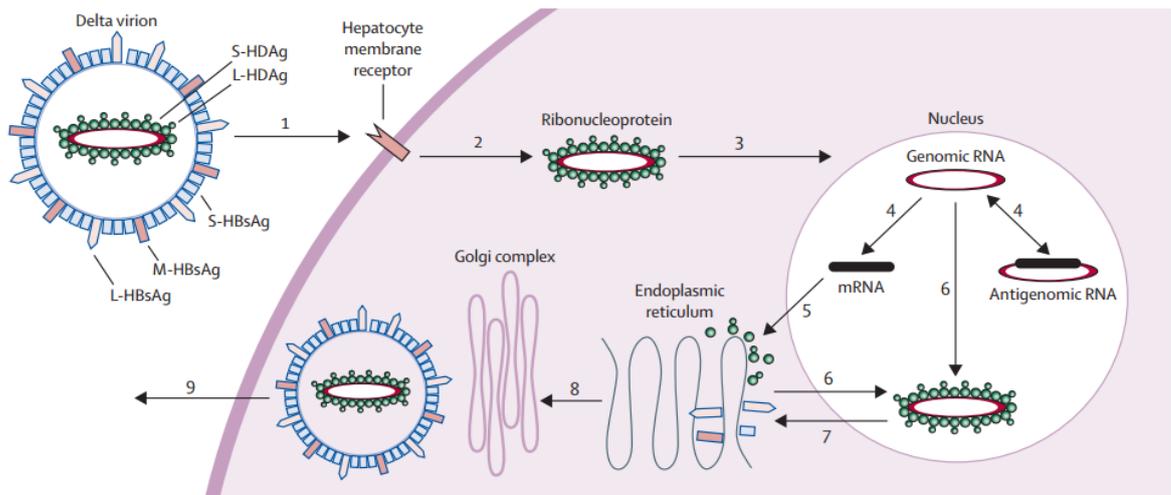
Existem duas isoformas geradas pelo RNA antigenômico, isso ocorre devido à heterogeneidade no RNA no códon 196, suas sequências são idênticas, apenas com a diferença que a HDAG-L contém um adicional de 19 aminoácidos na região C-terminal (MENTHA et al, 2019).

Durante o ciclo de replicação o antigenoma sofre modificação pós-transcricional onde o gene que codifica o HDAG-S é modificado por uma enzima chamada adenosina deaminase substituindo uma adenina por uma inosina, trocando o UAG-stop códon por um UGG triptofano, o S-HDAG retorna ao núcleo enquanto o L-HDAG é um regulador negativo da replicação e essencial para a montagem de RNA-VHD. A edição de RNA é muito importante para o ciclo de replicação deste patógeno, pois mantém o equilíbrio entre a síntese viral e a montagem de partículas (CASEY, 2012; AMORIM, 2018).

A fosforilação de um resíduo de serina na posição 177 (Ser-177) do S-HDAG aumenta a replicação do RNA antigenômico por interagir com RNA polimerase II, enquanto a sumoilação de S-HDAG aumenta a síntese de RNA genômico e mRNA (TSENG, 2009; HUGHES, 2011; ABBAS, 2013).

As alterações pós-traducionais irão determinar o equilíbrio do ciclo de vida viral. O processo de metilação de S-HDAG é essencial para que ocorra a replicação da cadeia de RNA antigenômico e formar a cadeia de RNA genômico. No núcleo, moléculas de L-HDAG formam complexos com S-HDAG e novas construções de RNA genômico para associação aos novos RNA genômicos não editados, formando uma nova ribonucleoproteína, que é exportada para o citoplasma e mediado pelo HDAG-L, haverá uma interação com o HBsAg no retículo endoplasmático para montagem do *vírion* (HWANG & LAI, 1993; LEE et al, 2004). E por fim ocorre a liberação de novas partículas virais por meio do complexo de Golgi (Figura 2) (HUGHES, 2011; AMORIM, 2018).

Figura 2 - Representação esquemática da partícula do VHD e seu ciclo de vida. (1) O vírion adere-se ao hepatócito através de uma interação entre o HBsAg-L e um receptor de membrana ainda não caracterizado na célula hospedeira, (2) o vírion entra na célula e perde o envelope. (3) A ribonucleoproteína (RNA HDV complexado ao HDAg) é importada para o núcleo da célula, (4) o RNA genômico é transcrito no núcleo em RNAm e o RNA antígenômico que, por sua vez, serve como molde para novos transcritos de RNA genômico. (5) O RNAm é exportado para o citoplasma, onde ele é traduzido em HDAg-S no retículo endoplasmático, (6) as novas moléculas de HDAg-S retornam para o núcleo da célula para dar suporte a replicação do mais RNA. As duas formas do HDAg se associam aos novos RNA genômicos para formar novas ribonucleoproteínas, (7) que são 23 exportadas para o citoplasma onde irão interagir com as proteínas do envelope do HBV através do HDAg-L no retículo endoplasmático para formar novas partículas virais. (8) Estas partículas por meio de um brotamento em compartimentos intermediários (9) são exportadas do hepatócito através de da rede trans-golgi para reinfectar novas células.



Fonte: HUGHES (2011)

2.4 Epidemiologia do VHD no mundo

A estimativa global da OMS, é de que existem cerca de 74 milhões de portadores do vírus da hepatite D em todos os continentes. Isto é, quase 5% do total de portadores crônicos do VHB (OMS, 2021). Na América do Sul, o VHD tem particularidades epidemiológicas e provavelmente clínicas que são associadas à sua variedade genética (PARANÁ, 2019). Estudos epidemiológicos para a infecção por VHD tem sido realizado especificamente para avaliar a prevalência de indivíduos infectados, entre os portadores crônicos de VHB (SAGNELI, 2021). A coinfeção de VHD tem uma variação geográfica, este fato influencia na prevalência global que ainda é desconhecida por conta das práticas heterogêneas e não padronizadas de triagem e à falta de acessibilidade aos testes em muitas áreas endêmicas (POLARIS, 2018).

Figura 3 - Prevalência mundial do VHD e distribuição dos seus genótipos.



Fonte: OLIVEIRA (2022)
(adaptado de James A. Perkins Almeida, 2007)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, em 2018, a infecção pelo VHD é particularmente comum na África Central e Ocidental, Namíbia e Irlanda, Mongólia, Paquistão, Japão, província de Taiwan da China, Ilhas do Pacífico (Kiribati, Nauru), Oriente Médio, Europa Oriental (por exemplo, Turquia), América do Sul (bacia amazônica, Peru e Venezuela) e Groenlândia (WENDEMEYER, 2010; SILVA, 2012; ROMEO, 2014; FRANÇOIS-SOUQUIERE, 2015; SAGNELLI, 2021; OMS, 2021).

O VHD está distribuído mundialmente de forma heterogênea (Figura 3), tendo como área de elevada prevalência a Bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio, Ásia Central e do Norte, África Ocidental e Central, Bacia Amazônica e algumas Ilhas do Pacífico, geralmente populações com elevada taxa de portadores crônicos do VHB (NUNES, 2010; HUGHES, 2011; ROMEO, 2014).

Em uma revisão sistemática de 2017 realizada no continente africano foi confirmado a prevalência de anticorpos VHD (anti-VHD) com variação de 26% na África Central, 7% na África Ocidental e 0,05% na África Oriental (STOCKDALE, 2017).

Foram notificados pontos de alta prevalência no Gabão (45%, 2015), República Democrática do Congo (26%, 2017), Mauritânia (19%, 2009), Camarões (14-35%, 2011) e

Nigéria (5%, 2014). Entre as pessoas coinfectadas pelo HIV-VHB, foram relatados pontos de alta prevalência na Guiné-Bissau (25%, 2011), Camarões (12%, 2010) e Nigéria (7%, 2004) (STOCKDALE, 2017).

O VHD foi endêmico na Itália no início da década de 80 (25% de prevalência entre portadores do HBsAg), foi observado uma queda significativa desta prevalência nos anos noventa (8%) (RIZZETTO, 2009). Um declínio semelhante de prevalência foi confirmado na Espanha, Taiwan e Turquia, esse declínio está relacionado a diminuição da imigração de indivíduos procedentes de áreas endêmicas de VHB e VHD, principalmente nativos da África e Turquia para a Europa (RIZZETTO, 2009).

Rizzetto e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de relatar o impacto das infecções residuais domésticas por VHD na Itália, para este estudo, foi considerado 121 italianos nativos para determinar suas características clínicas e o impacto da doença nos programas de transplante de fígado e concluiu-se que embora o VHD esteja desaparecendo na Itália, um legado de pacientes italianos idosos com doença hepática por VHD avançada, ainda representa uma questão médica importante e mantém um impacto no transplante de fígado (RIZZETTO et al, 2021).

Em Uzbequistão, na Ásia, realizou-se um estudo para analisar o impacto médico da infecção pelo vírus da hepatite D em 6.589 pacientes com cirrose viral durante 3 anos, concluiu-se que a superinfecção pelo VHD esteve presente em mais de 80% dos casos de cirroses HBsAg positivas e que o VHD parece ser a principal causa de doença hepática viral avançada e de cirrose juvenil no país (KHODJAEVA et al, 2019).

Um outro estudo muito relevante foi realizado na Grécia, evidenciando que a prevalência de VHD é menor em gregos nativos em comparação com imigrantes. Os quais podem contribuir com mais de 50% da carga de infecção por VHD na Grécia, confirmando que a hepatite D é uma doença rapidamente progressiva, mas o tratamento à base de interferon pode alterar seu curso (MANESIS et al, 2013).

Por outro lado, em um estudo realizado na Coreia, onde a infecção por VHB é endêmica, foi analisada a prevalência e as características clínicas da coinfecção VHB/VHD em 940 pacientes homens com idade mediana de 48 anos. Desses, 64,5% estavam infectados cronicamente com VHB e somente 0,32% estavam coinfectados pelo VHD. Em conclusão, a prevalência da infecção pelo VHD é muito baixa (0,32%) na Coreia. Todos os VHDs positivos eram do genótipo 1 e detectados em portadores inativos de HBsAg. Portanto, a coinfecção por

VHD pode não ter um impacto clínico significativo em pacientes coreanos com infecção crônica por VHB (KIM ET AL, 2011).

Na França observou-se o aumento na taxa de infecção por VHD, a razão para isto é provavelmente devido a crescente imigração da Europa Oriental, África, Turquia, ou seja, atribuível à imigração de indivíduos de áreas altamente endêmicas. Existem dados limitados sobre a epidemiologia da hepatite D nos EUA (NUNES, 2010; HUGHES, 2011; ROMEO, 2014).

Para investigar a caracterização de vários vírus da hepatite, foi realizado na Rússia um levantamento epidemiológico de base molecular dos vírus das hepatites B, C D e E entre 374 crianças e adolescentes (com idade variando de 1 a 14 anos) em Moscou, consistindo em 195 pacientes com doenças hepáticas e 179 pacientes sem doenças hepáticas. O DNA/RNA viral foi determinado por PCR e rt-PCR. A taxa de infecção de cada vírus entre os pacientes com doenças hepáticas incluindo hepatite aguda, hepatite crônica ou cirrose foi de 65,6% para VHB e 15,9% para VHC. Em contraste, entre os pacientes sem doença hepática, as taxas de infecção foram de 14,4% para VHB e 0,6% para VHC, respectivamente. Os genótipos virais mais comuns foram o tipo D (85%) do VHB e (79,3%) do VHC. O RNA do VHD foi detectado em 7 de 149 (4,7%) crianças positivas para o DNA do VHB testadas. Além disso, o teste para VHE entre 341 indivíduos resultou na detecção de IgG anti-HEV em 62 casos (18,2%). Os resultados deste estudo sugerem que a infecção pelo VHB é disseminada em Moscou e levou a uma alta incidência de doenças hepáticas agudas e crônicas entre crianças daquela região (ABE ET AL, 2004).

2.5 Epidemiologia do VHD na Amazônia Internacional

Em certas áreas da América do Sul, tais como a Venezuela, Peru, Colômbia, Bolívia e Brasil, a infecção pelo VHD tem sido associada a surtos de hepatites fulminantes, com altas taxas de morbidade e mortalidade. O estado de portador crônico do VHB (HBsAg positivo) constitui-se no principal fator epidemiológico para a propagação do VHD entre as populações nativas da Amazônia. Estudos revelam a diminuição da prevalência da infecção pelo VHD devido à redução de portadores crônicos do VHB, em razão da alta cobertura vacinal contra a hepatite B entre os habitantes (CRISPIM, 2007; RUZZETTO & STROFFOLINI, 2021).

A transmissão do VHD ocorre principalmente por via parenteral e em determinadas áreas do norte da América do Sul, como venezuelana, peruana e colombiana a transmissão do

VHD pode ocorrer por exposição inaparente, principalmente relacionada com efrações da pele por picadas de insetos, contato com mucosas ou escarificação da pele. Com relação aos dados sociodemográficos, a infecção pelo VHD acomete principalmente pessoas do sexo masculino na idade sexual ativa e produtiva. Além disso, fatores ambientais e culturais relacionados com o comportamento humano e com a presença de reservatórios animais ou infestação por insetos também poderiam influenciar a circulação do VHD, fato observado em algumas regiões da Amazônia internacional (FONSECA, 2002).

A literatura considera a América Latina é uma área de endemicidade pelo VHD, porém, entre os países são encontradas diferenças na prevalência. Essas aparecem associadas a fatores étnicos, geográficos e socioeconômicos; a Venezuela, por exemplo, apresenta prevalência associadas a populações ameríndias, surtos epidêmicos graves de VHD ocasionalmente ocorrem nessas populações como a superinfecção causando hepatite fulminante com alta letalidade ou evolução rápida para cirrose relatada em ameríndios Yukpa do noroeste da Venezuela e ameríndios Yanomami no Amazonas, sul da Venezuela. Mas, ao examinar a literatura, verifica-se que essa não é uma particularidade da Venezuela, pois surtos também foram relatados na Colômbia, Peru e Equador (BENSABATH ET AL, 1987; TORRES, 1994).

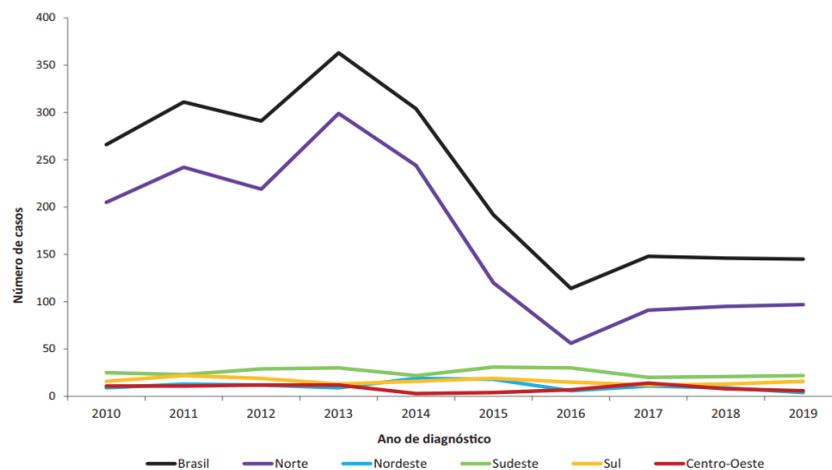
Os Yanomami seminômades vivem em florestas tropicais e, em altitudes mais elevadas, em áreas de savana ou floresta montanhosa, seu território se estende da Venezuela ao Brasil, mais da metade vive na Venezuela, nos estados do Amazonas/Bolívar. Tradicionalmente, cada aldeia consiste em uma habitação comunal de 20 a 200 pessoas, em famílias monogâmicas ou polígamas. Segundo Kelly & Carrera, o contato permanente de aproximadamente 40% dos Yanomami com os não indígenas (criollo) a população de áreas menos remotas e a aculturação associada são consideradas uma grande influência na sua saúde (KELLY & CARRERA 2007).

Nessas áreas endêmicas há inferência de alguns fatores importantes na transmissão do VHD que podem incluir condições ambientais e práticas culturais, tais como exposição a mordidas de morcegos, extração de pulgas com facas, uso de dentes para extrair picadas de um companheiro, escarificação, sangria, piercing/tatuagem, atividade sexual em idade precoce, também exposição oral via partilha de amamentação, pré-mastigação de alimentos, partilha de mascar tabaco, consumo de bebidas fermentadas com saliva (SMEDILE et al, 2013).

2.6 Epidemiologia do VHD no Brasil

No período de 1999 a 2020, foram notificados no Brasil 4.150 casos confirmados de hepatite D. A maior ocorrência se deu na região Norte, com 74,8% dos casos notificados, seguida das regiões Sudeste (10,4%), Sul (6,3%), Nordeste (5,3%) e Centro-Oeste (3,2%). Em 2020, foram notificados 70 casos no país, sendo 36 (51,4%) na região Norte (Gráfico 1) (BRASIL, 2021).

Gráfico 1 - Casos de hepatite D no Brasil de 1999 a 2020 (BRASIL, 2021).



A maioria dos casos em toda a série histórica foi entre homens (58,3%). Nos últimos dez anos, observou-se um aumento da razão de sexos, que passou de 13 homens a cada dez mulheres em 2010 para 17 homens por dez mulheres em 2020. A distribuição etária dos casos notificados de hepatite D demonstrou que a população infectada é mais jovem; mais da metade dos indivíduos (50,8% do total de casos) possuía idade entre 20 a 39 anos, enquanto que na população com idade superior a 50 anos, esse índice cai para 17,0%. Em relação ao critério raça/cor, 12,9% dos casos possuíam essa informação ignorada. Para a totalidade de casos, ao longo da série histórica, verificou-se que 61,9% dos indivíduos se autodeclararam pretos ou pardos, sendo 57,0% pardos e 4,9% pretos, seguidos de 16,8% de brancos, 7,0% de indígenas e 1,4% amarelos. O mesmo padrão se manteve na estratificação por sexos. A classificação clínica com o maior percentual dos casos de hepatite D notificados foi a forma crônica (76,7% dos casos), assim como nas hepatites B e C. A forma aguda representou 18,1% dos casos, e a forma fulminante, 0,5%. (BRASIL, 2021).

Apesar da baixa prevalência do VHD em regiões não endêmicas, essa infecção persiste

como grande preocupação no norte do país, evidenciando a necessidade de um programa de vigilância epidemiológica contínua ser implementado em nível nacional em todas as regiões brasileiras (LAGO et al, 2018). Pois, estudos confirmam a presença do VHD em outros estados do Brasil, como no Maranhão (NUNES et al, 2021), Minas Gerais (SCARPONI et al, 2019) e Tocantins (VILLAR et al, 2018).

2.7 Epidemiologia do VHD na Amazônia Brasileira

Há décadas a região Amazônica é caracterizada como uma das regiões do globo de maior ocorrência de infecção pelo VHD (AZEVEDO et al, 1996; BENSABATH E BOSHEL, 1973; BLITZ et al, 1998; BRAGA, 1998; FONSECA et al, 1988; MENDEZ et al, 1989; NAKANO et al, 2001; SANTOS et al, 1995). Relatos históricos datados de meados do século XVIII registram mortes de membros da academia real de ciências de Paris por uma doença descrita como febre ictérica aguda, durante uma expedição pelo rio Amazonas (FONSECA, 2007). No final da década de 60, na segunda metade do século XX, 17 anos, portanto, após a sua descoberta na Itália por Rizzeto, surge no Brasil uma forma de insuficiência hepática grave com evolução rápida e registros de óbitos cinco dias após os sintomas iniciais no município de Lábrea, no interior do estado do Amazonas. Posteriormente, essa insuficiência hepática grave foi descrita como “Febre Negra de Lábrea”, devido ao primeiro relato da ocorrência desse tipo de hepatite ter sido identificado no município de Lábrea, interior do Amazonas, Brasil (BENSABATH et al, 1987). Os casos foram investigados e em 1987 foi confirmada como febre negra de Lábrea e que gerava era um quadro de hepatite fulminante. Em 1983 foi sugerida a participação do VHD na etiopatogenia da hepatite fulminante de Lábrea provocada por infecção pelo VHD em pacientes portadores de VHB (BENSABATH, 1983; BENSABATH, 1987; FONSECA, 2002; BERTOLLO et al, 2015).

Portanto, desde a descoberta da febre negra de Lábrea, há tempos a região Amazônica Ocidental brasileira, particularmente as bacias dos rios Juruá, Solimões e Purus, no estado do Amazonas, vem sendo consideradas regiões altamente endêmicas de infecção pelo VHD representando importante problema de saúde pública para o país com casos graves de hepatite aguda e crônica (BENSABATH, 1983; BRAGA 2004; CRISPIM, 2014).

Em populações indígenas, assim como no VHB, a transmissão do VHD ocorre de forma precoce, entre crianças de cinco a doze anos e entre adultos jovens, o que caracteriza

transmissão horizontal e por contato sexual. Nas comunidades indígenas, da região Amazônica é observado um padrão de distribuição heterogêneo, onde entre as etnias de uma mesma região, há variação relevante na taxa de prevalência do VHD (FONSECA, 1999; MENTHA et al, 2019).

O estado de portador crônico do VHB (HBsAg positivo) constitui-se no principal fator epidemiológico para a propagação do VHD, o que ocorre, por exemplo, entre as populações nativas da Amazônia brasileira, peruana, venezuelana e, em determinadas áreas da África (WENDEMEYER, 2010; SILVA, 2012; ROMEO, 2014; FRANÇOIS-SOUQUIERE, 2015).

A Funasa (Fundação Nacional de Saúde) divulgou o resultado do primeiro Levantamento epidemiológico realizado em indígenas do vale do Javari, no município de Atalaia do Norte (oeste de Amazonas), revelando que, de 309 indígenas das etnias Maioruna, Canamari e Culina examinados, resultando em 24,9% contaminados pelo vírus da hepatite Delta (FUNASA,2006).

2.8 Diversidade genética do VHD

Atualmente o VHD está classificado em oito genótipos distribuídos em áreas geográficas específicas (BARROS, 2011; PRAVEEN et al, 2021). O genótipo 1 (HDV-1), por exemplo, é encontrado em quase todas as partes do mundo, sendo mais comum na Europa, no Oriente Médio, na América do Norte e na África do Norte (WENDEMEYER, 2010; ABBAS, 2013); o genótipo 2 e 4 (HDV-2 e HDV-4) são encontrados na Ásia Oriental, sendo o 2 encontrado no Japão, Taiwan e Rússia e o 4 encontrado em Taiwan e Japão (FOUPOUAPOUOGNIGNI, 2011; MESHKAT, 2015). O genótipo 3 (HDV-3) é encontrado exclusivamente na região norte da América do Sul, sendo bastante comum na Bacia Amazônica do Brasil, Peru, Colômbia e Venezuela (ABBAS et al, 2010; HUGHES, 2011; MESHKAT, 2015; DI FILIPPO VILLA et al, 2015; BRAGA et al, 2014; ALVARADO-MORA et al, 2011; NGUYEN et al 2017) e os genótipos 5 a 8 foram identificados em indivíduos da África Ocidental e Central, incluindo aqueles que migraram para o norte da Europa (HUGHES, 2011; ROMEO, 2014, NGUYEN et al 2017; SAGNELLI et al, 2021).

Tabela 1 - Distribuição dos genótipos do VHD no mundo (HUGHES, 2011; ROMEO, 2014, NGUYEN et al, 2017; SAGNELLI et al, 2021)

GENÓTIPOS	DISTRIBUIÇÃO
I	Europa, no Oriente Médio, na América do Norte e na África do Norte
II	Ásia, Japão, Taiwan e Rússia
III	América do Sul: Bacia Amazônica do Brasil, Peru, Colômbia e Venezuela
IV	Taiwan e Japão
V	África Ocidental e Central
VI	África Ocidental e Central
VII	África Ocidental e Central
VIII	África Ocidental e Central

2.9 Curso natural da doença

A infecção pelo VHD é dependente de uma infecção pelo VHB. Caso a infecção com o vírus seja simultânea, é denominada coinfeção. Quando uma pessoa, cronicamente infectada com o VHB, é posteriormente infectada com o VHD, ocorre o fenômeno da superinfecção (Tabela 2) (WHO, 2001; ALVARADO-MORA, 2013; PINHO, 2013).

Tabela 2 - Dados que diferenciam a superinfecção e a coinfeção do VHD (ACERVO SAÚDE, 2020).

SUPERINFEÇÃO	COINFEÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ O paciente já era portador do VHB quando contraiu o VHD; ▪ Hepatite aguda fulminante; ▪ Tempo de incubação curto; ▪ Grande tendência à cronificação; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ O paciente contrai os 2 vírus ao mesmo tempo; ▪ Hepatite aguda monofásica ou bifásica; ▪ Tempo de incubação variável; ▪ Pouca tendência à cronificação;

O resultado da coinfeção é um estado agudo de hepatite B e D. O tempo de incubação é dependente do título do inóculo inicial e, normalmente, a coinfeção é um estado autolimitado. Menos de 5% das pessoas coinfectadas desenvolvem a forma crônica da doença. Os sintomas surgem entre três a sete dias após a infecção e incluem fadiga, anorexia, náuseas, icterícia e inchaço (Figura 4). Os níveis de transaminases sofrem alteração durante esse período. Nos pacientes que não desenvolvem a forma crônica, os sintomas clínicos desaparecem após esse intervalo de tempo. A superinfecção causa um quadro de hepatite aguda grave, com um período de incubação curto, que leva à cronificação da hepatite D em 80% dos casos (ALVARADO-MORA, 2013).

Figura 4 - Sintomas da Hepatite D. (A) olhos e pele amarelados; (B) anorexia; (C) barriga inchada.



Fonte: ALVARADO-MORA, 2013.

A superinfecção é associada a casos de hepatite fulminante e a hepatite crônica severa, frequentemente evoluindo para cirrose hepática. A hepatite D crônica, normalmente, inicia-se com um quadro clínico semelhante ao da infecção aguda. Os sintomas clínicos são mais leves que na doença aguda, enquanto os níveis de transaminases sofrem elevação. Na hepatite D crônica, os marcadores do VHB podem ser inibidos. A evolução para cirrose costuma ocorrer em um período de dois anos após a infecção e, aproximadamente, 70% dos pacientes crônicos desenvolvem essa condição. A mortalidade nas infecções pelo VHD varia entre 2% a 20%, cerca de dez vezes maior que na hepatite B (WHO, 2001).

A transmissão do VHD ocorre principalmente por via parenteral e apresenta os mesmos mecanismos de transmissão do VHB. Contudo, em determinadas áreas do norte da América do Sul, a exemplo da Amazônia brasileira e venezuelana, a transmissão do VHD poderia ocorrer por exposição inaparente, principalmente relacionada com efrações da pele por picadas de

insetos ou através das mucosas. A transmissão perinatal, depende da infectividade do VHB, ocorrendo em mães portadoras do VHB com sinais sorológicos de replicação viral, por exemplo, HBeAg positivas ou anti-HBe+/HBV-DNA positivas (QUINTERO, 2001).

Com relação aos dados demográficos, a infecção pelo VHD acomete principalmente pacientes do sexo masculino, fato este decorrente da maior prevalência do VHB neste sexo. Quanto à relação entre a infecção pelo VHD e o grupo etário, observa-se maior prevalência em menores de 15 anos de idade, fato este relatado na Amazônia brasileira e relacionado à precocidade da infecção pelo VHB. Em outros países, a infecção por este patógeno alcança maior prevalência entre a terceira e a quarta décadas de vida (RIZZETO, 1977).

Estudos realizados em nossa região, sobre a prevalência do VHD sugerem que a forma de transmissão é principalmente intrafamiliar e constituem reservatórios para a transmissão de infecção horizontal. Estudos de biologia molecular, com sequência única do VHD-RNA e predominância do genótipo I, indicam que a transmissão do VHD entre familiares ocorre através de contato pessoal (HADLER, 1983).

Sua transmissão, assim como a do vírus B, ocorre por relações sexuais sem camisinha com uma pessoa infectada, a mãe pode infectar o filho durante a gestação, no parto ou amamentação, compartilhamento de material para uso de drogas (seringas, agulhas etc.), de higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, alicates de unha ou outros objetos que furam ou cortam) ou por confecção de tatuagem, piercings e transfusão de sangue infectado (MELO, 2011).

As complicações da hepatite D são mais graves que uma pessoa infectada somente com hepatite B. De fato, a hepatite D acelera o surgimento dos sintomas da hepatite B, o que provoca mais rapidamente as doenças prejudiciais ao fígado, como a cirrose e a insuficiência hepática (BRAGA et al, 2001).

2.10 Diagnóstico

O diagnóstico do VHD é realizado principalmente por meio de marcadores presentes no sangue, soro ou plasma da pessoa infectada, usando testes de imunoenaios, e/ou na detecção

do ácido nucleico viral, empregando técnicas de biologia molecular. O constante avanço tecnológico na área de diagnóstico permitiu o desenvolvimento de técnicas avançadas de imunoenaios, incluindo o de fluxo lateral, que são atualmente empregadas na fabricação de testes rápidos (TR). Os TR são de fácil execução, não exigem infraestrutura laboratorial para a sua realização e podem gerar resultados em até 30 minutos, permitindo ampliar o acesso ao diagnóstico (HEIAT; RANJBAR; ALAVIAN, 2014).

2.10.1 Diagnóstico Sorológico

Pouco depois da descoberta do VHD, os testes de anticorpos foram desenvolvidos e comercializados como marcadores sorológicos da infecção pelo VHD. Portanto, para diagnosticá-lo é necessário submeter-se a testes sorológicos. Atualmente o ensaio imunoenzimático (ELISA) é o mais utilizado para pesquisa dos marcadores anti-HD IgG, anti-HD IgM e HDAg. O HDAg, marcador de infecção aguda e o anti-HD Total (anti-HD IgG, do anti-HD IgM) é o teste de triagem para infecção passada ou crônica (Tabela 3) (SARACENI, 2001; HUGHES, 2011; WRANKE, 2014; KOH, 2019; VLACHOGIANNAKOS, 2020).

Normalmente na coinfeção, aparece anti-HDV IgM e depois converte em anti HDV IgG. O IgM e anti-HBc do HBV também será positivo na coinfeção aguda. Na superinfecção, os anticorpos VHD mostram-se precocemente como IgM, seguido por IgG anti-HDV, enquanto o anti-HBc é apenas IgG. Os anticorpos podem aumentar na superinfecção à medida que a doença progride para cronicidade e podem estar presentes em títulos elevados juntamente com RNA positivo de VHD (SARACENI, 2001; OLIVEIRO, 2012; NOUREDDIN, 2014; SAGNELLI, 2021).

O vírus delta apresenta um único antígeno, o HDAg que pode ser encontrado tanto no núcleo dos hepatócitos como no citoplasma e em fases mais avançadas da doença (MONJARDINO, 1990; FONSECA, 2002; NOUREDDIN, 2014).

Tabela 3 - Principais marcadores sorológicos utilizados para detecção da infecção pelo VHD (SARACENI, 2001).

Marcador	Antígeno/ Anticorpo
HDAg	Antígeno do vírus da hepatite D (Delta)
Anti-HD IgG	Anticorpos IgG contra o HDag

Anti-HD IgM	Anticorpos IgM contra o HDag
Total anti-HD	Anticorpos totais contra o antígeno da hepatite D (IgG e IgM)
Anti-HBc IgM	Anticorpos IgM contra o antígeno c da hepatite B
Anti-HBc IgG	Anticorpos IgG contra o antígeno c da hepatite B

2.10.2 Diagnósticos Moleculares

As análises moleculares no estudo de VHD possibilitam tanto a manipulação dos genes quanto a detecção qualitativa e quantitativa do RNA viral podendo ser usada para diagnosticar e monitorar os resultados do tratamento, principalmente para a confirmação de viremia nos casos crônicos. A maior utilização da técnica é a determinação da carga viral, durante o monitoramento terapêutico e na caracterização genotípica do VHD (HOLANDA, 2012; TERRAULT, 2018; BEHERA, 2020).

2.10.2.1 PCR (*reação em cadeia da polímerase*) do RNA – VHD

O teste qualitativo geralmente utilizado para detectar RNA do VHD é a PCR (*reação em cadeia da polimerase*), esta técnica permite a replicação *in vitro* do RNA, através de iniciadores (*primers*) específicos, de forma extremamente rápida, mínimas quantidades do material genético podem ser detectadas e amplificadas milhões de vezes em poucas horas. Uma PCR é considerada sensível, quando é capaz de detectar entre 10 e 100 cópias do vírus por mL de soro. Para que não haja resultados falso-positivos e falso-negativos, é necessário que seja feita uma padronização da técnica antes do emprego em análises de rotina (SILVA, 2006; PARASKEVIS, 2010).

Esses testes são projetados para direcionar as regiões conservadas do HDAG ou o domínio da ribozima. O genoma do VHD tem uma estrutura secundária robusta, que pode ser destruída pela adição de tratamento de choque térmico antes da etapa de transcrição reversa, melhorando assim a eficiência da transcrição reversa (PAGONI, 2013; HOMS, 2014).

2.10.2.2 PCR em tempo real

A tecnologia de PCR em tempo real possibilita desenvolver um teste que permite quantificar a carga viral do VHD em amostras de soro ou plasma de pacientes infectados com eficiência e custos potencialmente reduzidos, pois existe o conhecimento tanto da técnica de PCR e PCR em tempo real quanto de engenharia genética, técnica usada para a produção de clones recombinantes que são usados na construção das curvas padrões, utilizando quantidades mínimas de insumos (CRISPIM, 2014; GIERSCH, 2014; KUMAR, 2016).

A carga viral do VHD, em geral, é dosada utilizando-se técnicas de PCR em tempo real utilizando o kit RoboGene ® HDV RNA Quantification 2.0 (Analytik Jena- Alemanha) que se mostra sensível e confiável para a quantificação da carga viral (TERRAULT, 2018, AMORIM, 2018).

2.11 Tratamento

O tratamento da infecção crônica pelo VHD tem finalidade de eliminar precocemente o vírus, a interrupção da replicação viral, e a redução das aminotransferases e do processo inflamatório crônico do fígado. O tratamento deve também contemplar a infecção concomitante pelo vírus B (GARRIPOLI, 1994).

O interferon alfa (IFN) constitui a única opção terapêutica no tratamento das hepatites crônicas pelo VHD, pois as outras drogas antivirais, como a ribavirina e a lamivudina, não apresentaram resultados satisfatórios. Considerando a rápida progressão da infecção pelo vírus D para as formas crônicas de hepatite, o único fator determinante da resposta ao IFN seria o tempo de duração da infecção (HONKOOOP, 1997). Portanto, quanto mais precoce o diagnóstico e o início da terapêutica com o medicamento, melhor será a resposta clínica. Na tentativa de se obter boa resposta bioquímica e virológica à infecção pelo VHD, utilizaram-se altas doses de IFN. Com doses de Interferon de 9 milhões de unidades, três vezes por semana, por um período de sete meses, observou-se melhora de todos os parâmetros medidos, mas houve recaída frequente após a interrupção do tratamento. Outros estudos utilizando doses ainda maiores de IFN alfa (18 milhões de unidades por dia) mostraram também apenas benefícios transitórios (FARCI, 1994).

O tratamento da hepatite crônica D com altas doses de IFN alfa ou beta, em adultos ou em crianças, revelou apenas a normalização das aminotransferases e diminuição da replicação

viral durante o uso dos medicamentos, com recaída após o término do tratamento, ou ainda, exacerbação da doença hepática crônica, caracterizada por piora da função hepática. O uso do interferon no tratamento da hepatite crônica D deve ser feito por longo tempo ou continuamente. Destaca-se o relato de resolução da hepatite crônica D após 12 anos de terapia com IFN, com negatificação sorológica do HBsAg e VHD-RNA, e melhora significativa do processo de fibrose hepática. Todavia, em razão dos efeitos colaterais desta droga e dos próprios efeitos patogênicos do VHD, a indicação do IFN torna-se limitada (MADEJÓN, 1994).

A imunização por meio da vacina contra o VHB constitui o melhor procedimento para a redução da prevalência e incidência da infecção pelo VHD. Todavia, a vacina mostra-se eficaz apenas na coinfeção (infecção VHB+VHD) entre indivíduos suscetíveis a infecção pelo VHB. Entre indivíduos portadores crônicos do VHB, residentes em áreas endêmicas de infecção pelo VHD, ou pertencentes a grupos de risco, a profilaxia da superinfecção continua representando desafio. Os esquemas de vacinação, doses da vacina, e as indicações prioritárias na prevenção da infecção pelo VHD são as mesmas do VHB (ORLANDO, 1999).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Realizar uma revisão bibliométrica e fazer uma análise das principais evidências históricas, epidemiológicos, diagnóstico e tratamento do vírus da hepatite D no Brasil e Amazônia Internacional.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar as características sociodemográficas da população infectada pelo vírus da hepatite D no Brasil e na Amazonia internacional;
- Identificar a prevalência da hepatite D no Brasil mediante análise dos estudos publicados;
- Evidenciar os fatores endêmicos da região amazônica;
- Descrever a prevalência dos genótipos do VHD no mundo e Amazônia;
- Descrever os principais métodos de diagnóstico de hepatite D;
- Relacionar os achados epidemiológicos, sociodemográficos e virológicos da hepatite D no Brasil e Amazônia.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Considerações Éticas

Não foi necessário à aprovação deste estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP), pois trata-se de uma pesquisa com dados obtidos de plataformas abertas ao público, isto é, os estudos aqui relatados estão publicamente disponíveis.

4.2 Modelo do estudo

Trata-se de um estudo integrativo de caráter descritivo e quantitativo de avaliação e compilação de dados previamente publicados extraídos das plataformas digitais. Essa metodologia consiste em análise bibliográfica com o objetivo de reunir os principais resultados de estudos a respeito da temática.

4.3 Análise dos Dados

Os critérios de inclusão consistiram em estudos com a seguinte abordagem: evidências históricas, epidemiologia, diagnóstico e tratamento do VHD, assim como a disponibilidade de artigo completo, trabalhos redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol. As bases de dados eletrônicas selecionadas para busca foram: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) via MEDLINE, Latest Medical News, Springer, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Além dessas plataformas também foram incluídos dados obtidos em boletins epidemiológicos do ministério da saúde e banco de teses e dissertações. Os dados foram armazenados em um banco de dados, em planilha do Microsoft Excel, posteriormente organizados de acordo com o tema e classificados na ordem crescente do ano de publicação, classificados e confirmados por duas pessoas. Foi desenvolvido um fluxograma (Figura 5) e gráficos a partir dos dados tabulados para melhor apresentação dos resultados.

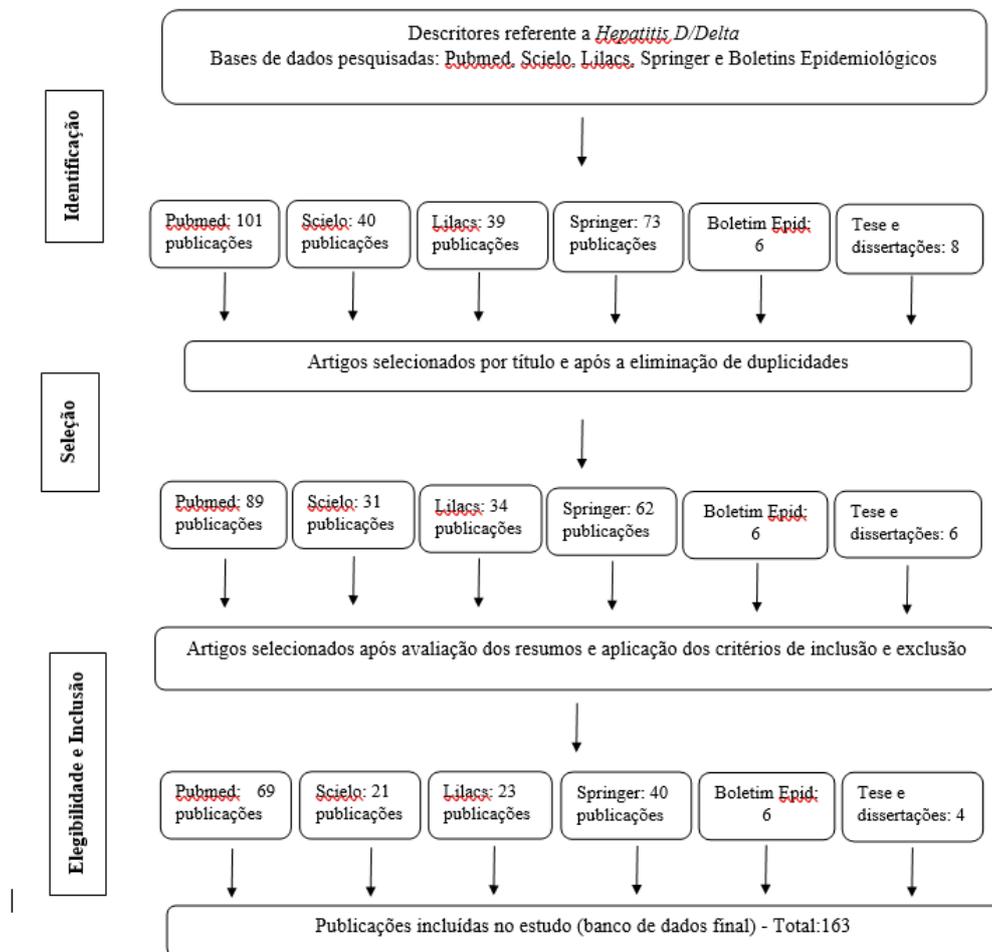
4.4 Critérios de Inclusão

- Publicações dos tipos transversais, artigos de revisão, caso-controle, relato de caso e ensaio clínico publicados de 1977 a 2022.
- Revistas ou periódicos indexados independente do fator de impacto;
- Busca com os temas: vírus da hepatite D, epidemiologia do VHD, hepatite delta, prevalência do VHD, VHD no Brasil, tratamento hepatite delta, vírus hepatite delta, diagnóstico hepatite D, genótipos VHD, infecção VHD e outros agentes. Em inglês: hepatitis D virus, epidemiology of HDV, hepatitis delta, prevalence of HDV, HDV in Brazil, hepatitis delta treatment, hepatitis delta virus, hepatitis D diagnosis, HDV genotypes, HDV infection and other agents. Em espanhol: virus de la hepatitis D, epidemiología del VHD, hepatitis delta, prevalencia del VHD, VHD en Brasil, tratamiento de la hepatitis delta, virus de la hepatitis delta, diagnóstico de la hepatitis D, genotipos del VHD, infección por VHD y otros agentes.

4.5 Critérios de Exclusão

- Artigos de coinfeção com outros vírus, tais como HCV, HIV.

Figura 5 - Fluxograma do processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão das publicações científicas utilizadas no estudo.



Fonte: Elaborada por Oliveira (2022)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos selecionados encontram-se descritos considerando informações como título dos trabalhos, autor(es), periódico de publicação, ano, considerações temáticas e principais resultados previamente estabelecidos. Os artigos analisados foram organizados em tabela e figuras por áreas de estudo de forma a favorecer a melhor leitura dos resultados.

Tabela 4 – Publicações científicas analisadas para o desenvolvimento do estudo.

ARTIGO	ANO	PLATAFORMA/ACESSO	PRINCIPAIS RESULTADOS
RIZZETTO, M.; CANESE, M. G.; ARICO, S.; CRIVELLI, O.; TREPO, C.; BONINO, F.; VERME, G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. <i>Gut</i> .18:997-1003.	1977	PubMed	Revisão de Literatura
RIZZETTO, M.; CANESE, M. G.; GERIN, J. L.; LONDON, W.T.; SLY, L.D.; PURCELL, R. H. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. 141:590-602; <i>J Infect Dis</i> .	1980	PubMed	Revisão de Literatura
SMEDILE, A.; DENTICO, P.; ZANETTI, A.; SAGNELLI, E.; NORDENFELT, E.; ACTIS, G. C.; RIZZETTO, M. Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers. <i>Gastroenterology</i> . Dec;81(6):992-7) 1981.	1981	PubMed	Revisão de Literatura
HADLER, S.C.; MONZON, M.; PONZETTO, A.; ANZOLA, R.; RIVERO, D.; MANDOLFI, A.; BRACHO, A.; FRANCIS, D. P.; GERBER, M. A.; THUNG, S.; GERIN, J.; MAYNARD, J. E.; POPPER, H.; PURCELL, R. H. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. <i>Annals of Internal Medicine</i> 100: 339-344.	1983	PubMed	Durante um período de 3 anos, 149 índios Yucpa na Venezuela desenvolveram hepatite. A maioria dos pacientes tinha evidências de superinfecção de agentes delta; 86% dos pacientes HBsAg positivos tinham anticorpo delta.
RIZZETTO, M., ET AL. Liver transplantation in hepatitis Delta virus disease. <i>The Lancet</i> , v. 2, p. 469-471.	1987	PubMed	Revisão de Literatura
BENSABATH, G.; SOARES, M.C.P.; HADLER, S.C; FIELDS, H.; DIAS, L. B.; POPPER, H. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis – prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. <i>JAMA</i> , v, p. 479-483.	1987	PubMed	A infecção pelo vírus Delta foi encontrada em 24% dos portadores do vírus da hepatite B assintomática, 29% dos casos agudos de hepatite B não fulminante, 74% dos casos de hepatite B fulminante e 100% dos casos crônicos de hepatite B. A infecção crônica pelo vírus delta ocorreu principalmente em crianças mais velhas e adultos, enquanto a infecção aguda e fulminante do vírus delta ocorreu em crianças pequenas também.
ZANETTI, A. K. ET AL. Worldwide Epidemiology and Modes of Transmission of Delta Hepatitis. <i>Infection</i> , v. 15, n. 2, p.	1987	PubMed	As áreas com alta incidência de infecções por HDV são a Bacia Amazônica, partes da África, o Médio Oriente, os países árabes e as ilhas do Pacífico Sul onde cerca de 30% a 90% dos portadores de HBsAg com doenças hepáticas são infectadas pelo HDV
MENDEZ, M.; ARCE, M.; KRUGER, H. P.; SANCHES, S. A. Prevalência de marcadores serológicos de hepatitis viral em diversos grupos de población del Peru. <i>Bull Pan Am Health Organ</i> ; 106:127-38.	1989	LILACS	Foi realizada revisão de 521 amostras de soro que haviam sido testadas para detectar ou confirmar a presença de diferentes marcadores sorológicos de hepatite A, B e delta. Anticorpos para hepatite delta estavam presentes em 28,6% dos portadores de HBsAg identificados nos surtos.
CASEY, J. L. ET AL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , v. 90, n. 19, p. 9016-9020.	1993	PubMed	Revisão de Literatura
MADEJÓN, M.; COTONAT, T.; BARTOLOMÉ, J.; CASTILLO, I.; CARREÑO, V. Treatment of chronic hepatitis D virus infection with low and high doses of Interferon alfa 2a: utility of polymerase chain reaction in monitoring antiviral response. <i>Hepatology</i> 19:1331-1336.	1994	PubMed	Revisão de Literatura
ARBOLEDA, M.; CASTILHO, M. C.; FONSECA, J. C. F.; ALBUQUERQUE, B. C.; SABÓIA, R. C.; YOSHIDA, C. F. T. Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus in the northern region of Amazonas, Brazil. <i>Trans R Soc Trop Med Hyg</i> ; 89: 481-3.	1995	PubMed	Foi pesquisada uma amostra aleatória (798 no total) em 2 aldeias rurais. Utilizou-se amostras de sangue foram testadas por um ensaio imunossorbente ligado à enzima. A anti-hepatite D esteve presente em 5 indivíduos, todos não nativos, e hepatite B e antígeno em 2.
PHILIPP, T.; STRAUB, P.; DURAZZO, M.; TUKEY, R. H.; MANN, M. O. Molecular analysis of autoantigens in hepatitis D. <i>Journal of Hepatology</i> ; 22: 132-135.	1995	PubMed	Revisão de Literatura
WU, J. C. ET AL. Natural history of hepatitis D viral superinfection: Significance of viremia detected by polymerase chain reaction. <i>Gastroenterology</i> , v. 108, n. 3, p. 796-802.	1995	PubMed	Revisão de Literatura
AZEVEDO, R. A. ET AL. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B e D em crianças das tribos Caiabietxucarramãe do parque indígena do Xingu, Brasil central. <i>Rev. Soc. Brasileira de Med. Tropical</i> . v. 29, n. 5, 1, 1996.	1996	SciELO	A prevalência global dos marcadores sorológicos nas crianças foi: HBsAg 4,5%; anti-HBs 39,6%; anti- HBe 44,1%; presença de algum marcador do HBV 47,3% e anti-

			HDV 0,0%, enquanto nas mulheres em idade fértil foi: HBsAg 12%, todas anti-HBe positivas.
ESPINOSA, M.; ELSA, L.; SALAS, I.; JESÚS, M. Prevalence of hepatitis D in a population of the Northwest Mexico and its relationship with other virus. <i>Rev. gastroenterol. Méx</i> ; 62(4): 246-9, oct.-dic. 1997.	1997	LILACS	Foram estudados 73 pacientes positivos de HBsAg. Havia 38 pacientes com hepatite aguda, 28 pacientes com doença hepática crônica e 7 portadores de HBsAg assintomáticos. O anti-HDV foi detectado em 3 casos (4%). Os dois primeiros casos foram de homens com hepatite B aguda.
PADILLA, J. D.; ARRIAGA, A. L. Hepatitis A, B y D en Chocó / Hepatitis A, B and D in Chocó. <i>Biomédica (Bogotá)</i> ; 17(4): 286-91, dic. 1997.	1997	LILACS	Revisão de Literatura
HONKOOP, P.; DE MAN, R. A.; NIESTERS, H. G. M.; HEIJTINK, R. A.; SCHALM, S. W. Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis Delta infection. <i>Hepatology</i> 26:433A.	1997	PubMed	Revisão de Literatura
LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. <i>The New England Journal of Medicine</i> . Watham, v, 337, n. 24, p. 1733-1745.	1997	PubMed	Revisão de Literatura
NIRO, G. A.; SMEDILE, A.; ANDRIULLI, A.; RIZZETTO, M.; GERIN, J. L.; CASEY, J. L. The predominance of hepatitis Delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. <i>Hepatology</i> 25:728-734.	1997	PubMed	Revisão de Literatura
ESPINAL, C. A. Perfil epidemiológico de la hepatitis B y D en Colombia / Colombian hepatitis B and D epidemiological profile. <i>Biomédica (Bogotá)</i> ; 18(3): 216-49, sept. 1998.	1998	LILACS	As altas proporções de infecção relatadas em comunidades, bancos de sangue e pessoal de saúde demonstram que a Colômbia é um país de alto risco para HBV e HDV, com níveis intermediários em alguns departamentos. A alta prevalência nas populações indígenas requer um programa de controle intensificado por meio da vacinação.
SCHULZ, C. E. Welche Bedeutung chapéu da Hepatite D Virus? In: Mikrobiologie für die mündliche Prüfung. <i>O MEDialog. Springer</i> , Berlin, Heidelberg. 1998.	1998	Springer	Revisão de Literatura
OLIVEIRA, M. L. A. ET AL. Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. <i>Braz. Journal of Med. and Biol. Research</i> . 1999, v. 32, n. 9	1999	Scielo	Das 102 UI investigadas, 88 eram do sexo masculino (85,4%), 15 eram do sexo feminino (14,6%) e a média de idade foi de 33,7 ± 7,6 anos. Não foram detectadas infecções por HDV neste estudo. Esse perfil é notável, pois mesmo em áreas de baixa endemicidade para HDV, 17-98% das IDUs HbsAg-positivas apresentam anticorpos HDV.
LEÓN, P.; VENEGA, E.; BENGOCHEA, L.; ROJAS, E.; LÓPEZ, J. A.; ELOLA, C.; ECHEVARRÍA, J. M. Prevalencia de las infecciones por virus de las hepatitis B, C, D y E en Bolivia / Prevalence of viral hepatitis B, C, D, and E in Bolivia. <i>Rev. panam. salud pública</i> ; 5(3): 144-51, mar. 1999.	1999	LILACS	Estudo soropidemiológico na Bolívia para adquirir uma primeira visão geral da prevalência de infecções por hepatite B (HBV), C (HCV), D (HDV) e E (HEV). Até agora, nenhum surto de infecção por HDV foi documentado nessas comunidades, mas a alta infecção endêmica do HBV alerta para o risco de possíveis surtos no futuro.
LEWIN, S. R.; VESANEN, M.; KOSTRIKIS, L.; HURLEY, A.; DURAN, M.; ZHANG, L.; HO, D.D.; MARKOWITZ, M. Use of real time PCR and molecular beacons to detect virus replication in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals on prolonged effective antiretroviral therapy. <i>Journal of Virology</i> , v. 73, p. 6099-6103.	1999	PubMed	Revisão de Literatura
ORLANDO, R., TOSONE, G., TISEO, D., CONTE, M. C. D., SCORDINO, F., VECHI, R. M., FILIPPO, G., MONTESANO, M., PIAZZA, M. Prolonged therapy with beta interferon in patients with chronic delta hepatitis. <i>Journal of Hepatology</i> 30: 250.	1999	PubMed	Revisão de Literatura
RIBEIRO, L. C. S.; DUTRA, F. J. Hepatite Delta no Estado de Mato Grosso: apresentação de cinco casos. <i>Rev. Soc. Bras. Med. Tropical</i> . v. 33, n. 6.	2000	Scielo	Cinco casos graves de infecção pelos vírus das hepatites B e D foram diagnosticados em jovens oriundos do norte do Mato Grosso, onde é comum a ocorrência de hepatite B, mas não de hepatite D.
BANDAN, Z.; DARÍO, J.; SÁNCHEZ, C.; LIMA, C. P. Hepatitis virales B y D / Viral hepatitis B and D. Ministerio de Salud. <i>Oficina General de Epidemiología</i> . Instituto Nacional de Salud; p. 68. 2000.	2000	LILACS	Revisão de Literatura
HOFMANN-LEHMANN, R.; SWENERTON, R. K.; LISKA, V.; LEUTENEGGER, C. M.; LUTZ, H.; MCCLURE, H. M.; ET AL. Sensitive and robust one-tube real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction to quantify SIV RNA load: comparison of one- versus two-enzyme systems. <i>AIDS Res Hum Retroviruses</i> . Sep 1;16(13):1247-57.	2000	PubMed	Revisão de Literatura

PAS, S. D., FRIES, E., DE MAN, R.A., OSTERHAUS, A. D., NIESTERS, H. G. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. <i>J Clin Microbiol</i> Aug;38(8):2897-901.	2000	PubMed	Revisão de Literatura
BRAGA, W. S. ET AL. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. <i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i> , v. 34, n. 4, p. 349–355.	2001	Scielo	Infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. Observa-se variação importante destes marcadores entre as aldeias, inclusive da mesma etnia. O VHD foi encontrado em 13,4% dos AgHBs reativos.
RODRIGUES, C.; DESHMUKH, M.; JACOB, T.; NUKALA, R.; MENON, S.; MEHTA, A. Significance of HBV DNA by PCR over serological markers of HBV in acute and chronic patients. <i>Indian J Med Microbiol</i> Jul;19(3):141-4.	2001	PubMed	Revisão de Literatura
QUINTERO, A. ET AL. Hepatitis delta virus genotypes I and III circulate associated with hepatitis B virus genotype F In Venezuela. <i>J Med Virol</i> , v. 64, n. 3, p. 356–359.	2001	PubMed	Foram encontrados genótipo HDV I (n = 7, 6 dos Ameríndios Ocidentais) e III (n = 5, 4 dos ameríndios do Sul). Apenas um genótipo HDV que isolei foi associado ao genótipo HBV D, 4 genótipos HDV I e 2 indivíduos infectados hdv III foram co-infectados com o genótipo HBV F. Esses resultados sugerem a circulação do genótipo HDV entre os ameríndios, provavelmente introduzido através de migrações europeias, e que este genótipo HDV é capaz de se replicar em associação com o genótipo HBV.
SOUTO, F. J. D.; FONTES, C. J. F.; OLIVEIRA, S. S.; YONAMINE, F.; SANTOS, D. R. L.; GASPAS, A. M. C. Situação atual da hepatite B e D na região de Cotriguaçu, Amazônia Mato-grossense, 2001. (Nota Prévia) / Current situation of hepatitis B and D in the Amazon Region of Cotriguaçu, Mato Grosso State, 2001: (Previous Note). <i>Inf. epidemiol. SUS</i> ; 11(4): 241-243, out.-dez. 2002.	2002	LILACS	Participaram 838 do estudo, cinco dos 18 portadores de HBV (28%) foram coinfectedados com HDV. O crescimento dos casos de VHD pode tornar a região hiperendêmica para essa infecção.
SMEDILE, A.; PAGANIN, S.; RIZZETTO, M.; FOCACCIA, I.N. Hepatite D: história natural, transmissão, imunodiagnóstico / Hepatitis D: natural history, transmission, immunodiagnosis. Roberto. <i>Tratado de hepatites virais</i> . São Paulo, Atheneu, p.331-343, 2002.	2002	LILACS	Revisão de Literatura
FONSECA, J. C. F.; BOTERO, R. C.; IDROVO, V.; VARON, A.; FOCACCIA, R. Tratamento das hepatites virais: terapêutica da hepatite D / Treatment of the viral hepatitis: therapy of the hepatitis D. <i>Tratado de hepatites virais</i> . São Paulo, Atheneu, p.603-607. 2002.	2002	LILACS	Revisão de Literatura
FONSECA, J. C. F. Hepatite D. <i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i> . V. 35, n. 13, p. 181–190.	2002	Scielo	Revisão de Literatura
FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S.; CIMERMAN, S. C. B. Hepatites por vírus (A, B, D) / Viral hepatitis (A, B, D). <i>Conduas em infectologia</i> . São Paulo, Atheneu, p.95-112, tab, 1:1048576. 2004.	2004	LILACS	Revisão de Literatura
BRAGA, W. S. M. Infecção pelos vírus das hepatites B e D entre grupos indígenas da Amazônia Brasileira: Aspectos epidemiológicos. <i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i> , v. 37, n. SUPPL. 2, p. 9–13.	2004	Scielo	A presença do anti-HD total só é relatada em grupos da Amazônia ocidental, no estado do Amazonas, a prevalência 7,7% entre os Kulina, grupo com elevada taxa de portador do AgHBs. Nos grupos da Amazônia oriental, Pará, Rondônia, Mato Grosso e Roraima, não foi encontrado marcadores sorológicos do VHD.
Interferon- α -2a \pm ribavirin in hepatitis D. <i>Inpharma Weekly</i> . Vol. 1518, page17, 2005.	2005	Springer	Revisão de Literatura
LAI, M. M. C. RNA Replication without RNA-Dependent RNA Polymerase: Surprises from Hepatitis Delta Virus. <i>Society</i> , v. 79, n. 13, p. 7951–7958.	2005	PubMed	Revisão de Literatura
BRAGA, W. S. M.; CASTILHO, M. C.; SANTOS, I. C. V.; MOURA, M. A. S.; SEGURADO, A. C. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. <i>Rev. Soc. Bras. Med. Tropical</i> . v. 39, n. 6, 2006.	2006	Scielo	Entre os 211 pacientes que testaram positivo para qualquer marcador de HBV com as amostras disponíveis, o IgG anti-HDV foi detectado em quatro, gerando uma prevalência mínima de 1,9% no geral e 9,4% entre as operadoras de HBsAg.
CABEZAS, C. Hepatitis viral B y Delta en el Perú: epidemiología y bases para su control / Viral Hepatitis B and Delta in Peru: epidemiology and basis for control. <i>Rev. peru. med. exp. Salud publica</i> ; 24(4): 378-397, oct.-dic. 2007.	2007	Scielo	No Peru, a presença de infecção foi evidenciada pelo vírus Delta, na região da selva, especialmente em comunidades rurais e nativas, onde um 14% de prevalência de HDV em escolares aparentemente saudáveis, além disso, 17% dos que tiveram infecção pelo HBV têm infecção pelo vírus Delta, e 56,5% dos os portadores de HBsAg também possuem um marcador para HDV43.

NUNES, H. M.; MONTEIRO, M. R. C. C.; SOARES, M. C. P. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil / Prevalence of hepatitis B and D serological markers in the Parakanã, Apyterewa Indian Reservation, Pará State, Brazil. <i>Cad. Saúde Pública</i> , 23(11): 2756-2764, nov. 2007.	2007	LILACS	O estudo foi com 258 indivíduos, foi pesquisado nas amostras HBsAg+, o anti-HD total, o qual foi negativo em todas as amostras examinadas.
CRISPIM, M. A. E. Genotipagem do vírus da hepatite B e da hepatite Delta na Amazônia Ocidental Brasileira. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Amazonas/ UFAM/ Manaus, AM.	2007	Dissertação	Revisão de Literatura
FONSECA, J. C. F. História natural da hepatite crônica B Natural history of chronic virus B. <i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i> , v. 40, n. 6, p. 672-677.	2007	Scielo	Revisão de Literatura
SCHAEFER, S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , v. 13, n. 1, p. 14-21.	2007	PubMed	Revisão de Literatura
CABEZAS, C. S. Situación y control de la hepatitis B y Delta en el Perú: Hepatitis B and Delta in Peru: Current Status and Control: <i>Acta méd. peru.</i> ; 25(2): 96-112, abr.-jun. 2008.	2008	LILACS	Revisão de Literatura
CABEZAS, C. Hepatitis viral B y Delta en el Perú: Epidemiología y bases para su control / Viral hepatitis B and Delta in Peru: epidemiology and bases for its control. <i>Rev. peru. med. exp. salud pública</i> ; 24(4): 378-397, oct.-dic. 2008.	2008	LILACS	No Peru, a presença de infecção pelo vírus delta foi evidenciada na região da selva, comunidades nativas e nas montanhas, foi encontrada uma prevalência de 14% de HDV, escolares aparentemente saudáveis, além disso, 17% daqueles que tiveram infecção por HVB têm infecção por vírus delta, e 56,5% dos portadores de HBsAg também têm um marcador para HVD.
KOYTAK, E. S., YURDAYDIN, C., GLENN, J. S. Hepatitis D. <i>Curr Treat Options Gastroenterol.</i> Dec;10(6):456-63. 2007.	2008	Springer	Revisão de Literatura
SCHMITTGEN, T. e LIVAK, K. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. <i>Nature Protocols</i> , v. 3(6), p. 1101-1108.	2008	PubMed	Revisão de Literatura
OLIVEIRA, C. M.; FARIAS, I.P.; FERRAZ, J.C.F.; BRASIL, L.M.; SOUZA, R., ASTOLFI-FILHO, S. Phylogeny and molecular genetic parameters of different stages of hepatitis B virus infection in patients from the Brazilian Amazon. <i>Arch Virol</i> , v. 153, p. 823-830.	2008	Springer	Revisão de Literatura
KIESSLICH, D. ET AL. Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfecting with HBV and hepatitis delta virus. <i>The Journal of infectious diseases</i> , v. 199, n. 11, p. 1608-11.	2009	PubMed	Pacientes coinfectados apresentaram maiores níveis de ALT e bilirrubina, bem como maior prevalência de cirrose hepática e carcinoma hepático. Os níveis de ALT foram mais elevados entre indivíduos coinfectados com genótipo HDV e HBV F do que entre indivíduos infectados apenas com o genótipo HBV F. Entre os pacientes com coinfectado pelo HDV-HBV, a carga de HDV foi menor entre aqueles infectados com genótipo HBV A do que entre aqueles infectados com genótipo D ou genótipo F.
XIRIDOU, M. ET AL. How Hepatitis D Virus Can Hinder the Control of Hepatitis B Virus. <i>PLoS ONE</i> . Vol. 4, n. 4.	2009	PubMed	Revisão de Literatura
SANROMAN, S. Hepatitis D o delta / Hepatitis D or delta. <i>Arch. med. interna (Montevideo)</i> ; 32(supl. 1): 45-47, mayo 2010.	2010	LILACS	Revisão de Literatura
DELFINO, C. M.; BLEJAR, J. L.; EIRIN, M. E.; CASTILLO, A. I.; GENTILE, E. A.; BERINI, C. A.; SALAMONE, H. J.; MATHET, V. L.; BIGLIONE, M. M. HBV-HDV en donantes de sangre: prevalencia y análisis molecular / Hepatitis B virus and Hepatitis D virus in blood donors: prevalence and molecular analysis in an Argentinean population. <i>Prensa méd. argent</i> ; 97(2): 111-115, abr. 2010.	2010	LILACS	Das 47 amostras reativas HBsAg de Buenos Aires, uma única (FF14) foi encontrada como reativa de anticorpos anti-HDV, atingindo uma prevalência final de 0,0000198 % (1/50.545) e 2,12 % em amostras reativas do HBsAg.
NEUMANN, G.; FEUCHT, H. H.; BECKER, W. & SPÄTH, M. Hepatitis D. <i>Grafiati</i> .	2010	Springer	Revisão de Literatura
ABBAS, Z.; JAFRI, RAZA, S. W. Hepatitis D: Scenario in the Asia-Pacific region. <i>World Journal of Gastroenterology</i> , v. 16, n. 5, p. 554-562.	2010	PubMed	Revisão de Literatura
GRABOWSKI, J.; WEDEMEYER, H. Hepatitis delta: Immunopathogenesis and clinical challenges. <i>Digestive Diseases</i> , v. 28, n. 1, p. 133-138.	2010	PubMed	Revisão de Literatura (tratamento)

LIANG, T. J. Hepatitis B: The Virus and Disease. <i>Hepatology</i> . V. 49, p. 1–17.	2010	PubMed	Revisão de Literatura
NUNES, H. M.; ET AL. Prevalência de infecção pelos vírus das hepatites A, B, C e D na demanda de um hospital no Município de Juruti, oeste do Estado do Pará, Brasil. <i>Revista Pan-Amazônica de Saude</i> , v. 1, n. 2, p. 105–111.	2010	PubMed	Das 1.630 amostras coletadas não foi detectada sorologia positiva para HDV.
WEDEMEYER, H.; MANN, M. P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. <i>Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology</i> , v. 7, n. 1, p. 31–40.	2010	PubMed	Estudos publicados entre 1985 e 1993 relatam a prevalência da infecção pelo HDV nos EUA ser de 2% em homens homossexuais ²⁰ , cerca de 20% em hemofílicos ²¹ e prostitutas, ²² e até 30% em indivíduos com infecção pelo HBV.
YURDAYDIN, C. ET AL. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , v. 17, n. 11, p. 749–756.	2010	PubMed	Revisão de Literatura
BHAMIDIMARRI, K. R.; PARK, J. & DIETERICH, D. Management of Hepatitis B Virus Coinfection: HIV, Hepatitis C Virus, Hepatitis D Virus. <i>Curr Hepatitis Rep</i> . 10, 262–268.	2011	Springer	Apesar da tendência de declínio da infecção por HDV, a prevalência de HDV ainda permanece em torno de 8% a 12%
MEDERACKE, I.; FILMANN, N.; YURDAYDIN, C.; ET AL. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. <i>J Hepatol</i> . 56:115–22.	2011	PubMed	Revisão de Literatura
ALVARADO-MORA, M.V.; ROMANO, C. M.; GOMES-GOUVEA, M. S.; GUTIERREZ, M. F.; CARRILHO, F. J.; PINHO, J. R. Dynamics of Hepatitis D (delta) vírus genotype 3 in the Amazon region of South America. <i>Infection, Genetics and Evolution</i> , v. 11, n. 6, p. 1462–1468.	2011	PubMed	Revisão de Literatura
HUGHES, S. A.; WEDEMEYER, H.; HARRISON, P. M. Hepatitis delta virus. <i>The Lancet</i> , v. 378, n. 9785, p. 73–85.	2011	PubMed	Revisão de Literatura
MUMTAZ, K. ET AL. Virological and clinical characteristics of hepatitis delta virus in South Asia. <i>Virology Journal</i> , v. 8, n. 1, p. 312.	2011	PubMed	Revisão de Literatura
BRAGA, W. S.; CASTILHO, M. C.; BORGES, F. G.; LEÃO, J. R. T.; MARTINHO, A. C. S.; RODRIGUES, I. S. et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon: far from a vanishing disease. <i>Rev Soc Bras Med Trop</i> . 45(6):691-5.	2012	LILACS	A prevalência do VHD encontrada foi 41,9% entre os portadores do HBsAg, e esteve associado à idade (RP = 1,96; IC 95% 1,12-3,42; p = 0,01). Fatores de risco mostraram-se associados à biologia do HDV, aspectos clínicos e demográficos como infecção prévia pelo VHB e idade.
VAM BALEN, J.A.M.ET AL.. Hepatitis D virus. In: , et al. <i>San Memoboek. Bohn Stafleu van Loghum</i> , Houten.	2012	Springer	Revisão de Literatura
DE PASCHALE, M.; MANCO, M. T.; BELVISI, L.; MAGNANI, C.; VIGANÒ, T. RE, P.; BIAGIOTTI, S.; CAPELLI, F.; MAZZONE, A.; BALDACCI, M. P.; FERRARA, A.; NERI, A. L.; GUASTONI, C. M.; BONAZZINA, R. A.; BRANDO, B. & CLERICI, P. Epidemiology of hepatitis D virus (HDV) infection in an urban area of Northern Italy. <i>Infection</i> , v. 40, pages485–491 (2012)	2012	Springer	Dos 488 indivíduos que testaram positivo para HBsAg, 24 (4,9%) foram anti-HDV positivo, todos com idade entre 30 e 60 anos. A diferença de prevalência entre homens (7,1%) e mulheres (1,9%) mas não entre pacientes italianos (5,0%) e não italianos (4,7%). As diferenças na soropositividade anti-HDV entre os pacientes com infecções agudas (0%) e crônicas (6,3%), e entre o incidente (2,5%) e os casos prevalentes (7,4%), entre aqueles com infecções assintomáticas (2,1%) e clinicamente sintomáticas (10,3%).
TAYLOR, J. M. Virology of hepatitis D virus. <i>Semin Liver Dis</i> ; 32: 195–200.	2012	PubMed	Revisão de Literatura
OLIVERO, A.; SMEDILE, A. Hepatitis Delta Virus Diagnosis. <i>Seminars in Liver Disease</i> , p. 220–227.	2012	PubMed	Revisão de Literatura
SILVA, A. L. ET AL. Hepatites virais: B, C e D: atualização. <i>Rev.Bras. Clínica Méd</i> . v. 10, n. 3, p. 206–18.	2012	PubMed	Revisão de Literatura
TACKE PH.D, F. & TRAUTWEIN, C. Diagnostik und Therapie der chronischen Hepatitis-B- und Hepatitis-D-Virus-Infektion. Diagnosis and therapy of chronic Hepatitis B and D virus infections. <i>Springe</i> .	2013	Springer	Revisão de Literatura

PEG IFN- α -2a effective in a patient with chronic hepatitis D. <i>Inpharma Wkly. Springe.</i>	2013	Springer	Revisão de Literatura (tratamento)
Lamivudine lacks efficacy in hepatitis D. <i>Inpharma Wkly.</i> 1507, 12 (2005).	2013	Springer	Revisão de Literatura
VIEIRA, G. D.; COELHO, H. S. A.; PASSOS, R. B.; BRUM, E.; PEREIRA, R. M.; MAGALHÃES, P. C.; SOUSA, C. M. Delta hepatitis in Rondônia: epidemiological analysis from 1999 to 2012. <i>DST j. bras. doenças sex. transm;</i> 25(3): 141-144, 2013.	2013	LILACS	No período avaliado, foram notificados 149 casos de hepatite Delta, com prevalência média de 10,6 casos/ano
CHEN, Y. M.; WU, S. H.; QIU, C. N.; YU, D. J.; WANG, X. J. Hepatitis B virus subgenotype C2- and B2-associated mutation patterns may be responsible for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, respectively. <i>Braz. j. med. biol. Res.</i> 46(7): 614-622, ago. 2013.	2013	LILACS	Revisão de Literatura
MARQUES, V. A. Prevalência de anticorpos anti-vírus da hepatite D (HDV) em pacientes com hepatite B no Rio de Janeiro e caracterização molecular do genoma completo do HDV / Prevalence of antibodies to hepatitis D virus (HDV) in patients with hepatitis B in Rio de Janeiro and molecular characterization of the complete genome of HDV. <i>Rio de Janeiro;</i> s.n; 2013. xvi,92.	2013	LILACS	Das 1240 amostras testadas, 40 foram positivas para anti-HDV, resultando em uma soroprevalência global de 3,2%. Considerando as amostras positivas, 52,5% eram do sexo feminino e tinham idade média de 38,1 anos (mediana: 41,0).
ALVARADO-MORA, M. V. ET AL. An update on HDV: Virology, pathogenesis and treatment. <i>Antiviral Therapy,</i> v. 18, n. 3 PARTB, p. 541–548.	2013	PubMed	Revisão de Literatura
ABBAS, Z.; AFZAL, R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. <i>World Journal of Hepatology,</i> v. 5, n. 12, p. 666–675.	2013	PubMed	Revisão de Literatura
YOUSIF, M.; KRAMVIS, A. Genotype D of hepatitis B virus and its subgenotypes: An update. <i>Hepatology Research,</i> v. 43, n. 4, p. 355–364.	2013	PubMed	Revisão de Literatura
Clinical and epidemiological features of acute hepatitis D viral in Republic of Moldova. Lilia Cojuhari, Victor Pântea, Gheorghe Placintă, Valentin Cebotarescu, Liviu Iarovoi, Olga Mereuta, Violina Sambris, Elena Ghitu, Irina Gutu & Rodica Tatarciuc	2014	Springer	O início agudo ocorreu em 26 pacientes (100%), manifestando-se mais frequentemente na forma icterica em 21 (80,8%), do que na forma anictérica – em 5 (19,2%). Em 12 pacientes (46,2%), o HDV agudo ocorre na forma moderada e em 14 pacientes (53,8%) – na forma grave.
DELFINO, C. M.; GENTILE, E. A.; CASTILLO, A. I.; CUESTAS, M. L.; PATACCINI, G.; CÁNEPA, C.; MALAN, R.; BLEJER, J.; BERINI, C.; EIRIN, M. E.; PEDROZO, W.; OUBIÑA, J. R.; BIGLIONE, M. M.; MATHET, V. L. Hepatitis B virus and hepatitis D virus in blood donors from Argentina: circulation of HBsAg and reverse transcriptase mutants. <i>Arch Virol.</i> 2014 May;159(5):1109-17.	2014	Springer	O genótipo 1 do HDV foi identificado em Buenos Aires. Este estudo confirma a circulação de vários subgenótipos de HBV, bem como variantes conhecidas e recentemente identificadas, e a presença de HDV1 nesta população.
DRIGO, M.; FRANZO, G.; BELFANTI, I.; MARTINI, M.; MONDIN, A.; CEGLIE, L. Validation and comparison of different end point and real time RT-PCR assays for detection and genotyping of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. <i>Journal of Virological Methods,</i> 201, 79–85.	2014	PubMed	validação e comparação
GIERSCH, K. ET AL. Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive coinfection. <i>Journal of Hepatology,</i> v. 60, n. 3, p. 538–544.	2014	PubMed	Revisão de Literatura (Diagnóstico)
ROCHA, J. M. Hepatitis Delta virus - phylogenetic homogeneity amongst chronic liver diseases patients in the Western Brazilian Amazon, <i>Dissertação. Universidade Federal do Amazonas (UEA).</i>	2014	Dissertação	Análise de diversidade genética confirmando os percentuais de similaridade obtidos entre 145 sequências, variando de 92% a 99% entre sequências de VHD-3 e 58,5% a 68,8% entre sequências de outros genótipos do VHD.
HUANG, C. R. & LO, S. J. Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. <i>World journal of gastroenterology,</i> 20 (40), 14589–14597.	2014	PubMed	Revisão de Literatura
208. SOUZA, L. F. B. Análise molecular do vírus da hepatite Delta: desenvolvimento de transcrição reversa-PCR em tempo real e Nested PCR-RFLP para quantificação e genotipagem viral. <i>Dissertação. Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR).</i>	2014	Dissertação	O RNA VHD foi amplificado e confirmado em 3 amostras de soro de pacientes anti-HDV e HBsAg reagentes através de uma rtPCR para obtenção do fragmento de 135pb. A eletroforese em gel de agarose a 1,5% revelou a presença do fragmento esperado.
NEGRO F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. <i>Cold Spring Harb Perspect Med.</i> 4: a 021550.	2014	PubMed	Revisão de Literatura

BRAGA, W. S. M. ET AL. Chronic HDV/HBV coinfection: Predictors of disease stage – A case series of HDV-3 patients. <i>Journal of Hepatology</i> , v. 61, n. 6, p. 1205–1211.	2014	PubMed	Este estudo teve como objetivo identificar preditores de doença avançada, examinando dados transversais de 64 pacientes: pacientes com replicação predominante de HDV (56,3%)
CRISPIM, M. A. E. ET AL. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. <i>BMC Infectious Diseases</i> , v. 14, n. 1, p. 1–9.	2014	Springer	A taxa de coinfeção HDV foi de 8,5% em doadores de sangue (11/130), 65,0% (39/60) em pacientes ambulatoriais e 47,0% (16/34) em indivíduos de Eirunepe. As taxas de coinfeção HBV-HDV foram maiores em pacientes de cidades remotas altamente endêmicas. Apenas o genótipo 3 de HDV foi detectado.
KAY, A. ET AL. HBV/HDV coinfection in the Western Brazilian Amazonia: An intriguing mutation among HDV genotype 3 carriers. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , v. 21, n. 12, p. 921–924.	2014	PubMed	Foram estudados 92 pacientes HBsAg(+)/anti-HDV IgG(+) acompanhados nos Centros de Referência em Hepatite de Porto Velho (RO), Rio Branco e Cruzeiro do Sul (AC). O genótipo 3 do HDV (HDV-3) foi encontrado em todos os pacientes infectados pelo HBV/HDV que puderam ser genotipados para o HDV, confirmando que o HDV-3 pode se associar a genótipos não-F do HBV. No entanto, um mutante de HDV-3 foi encontrado em 29,3% dos pacientes e foi mais frequentemente associado a genótipos de HBV não-F ($P < 0,001$) do que cepas não mutantes.
NOUREDDIN, M. GISH, R. Hepatitis delta: Epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. <i>Current Gastroenterology Reports</i> , v. 16, n. 1.	2014	PubMed	Revisão de Literatura (tratamento)
POURKARIM, M. R. ET AL. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: Revised classification hurdles and updated resolutions. <i>World Journal Gastroenterology</i> , v 20, n 23, p. 7152-7168.	2014	PubMed	Revisão de Literatura
VILLA DI FILIPPO D.; CORTES-MANCERA, F.; PAYARES, E.; MONTES, N.; DE LA HOZ, F.; ARBELAEZ, M. P.; CORREA, G.; NAVAS, M.C. Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindian communities of the Amazonas state, Colombia. <i>Virol J.</i> 2015 Oct 24;12:172.	2015	Springer	Uma alta frequência de infecção por HDV foi encontrada na população ameríndia do Estado do Amazonas, Colômbia (43,5%, 10/23).
JAT, S. L.; GUPTA, N.; KUMAR, T.; MISHRA, S.; YADAV, S. A. V.; GOEL, A.; AGGARWAL, R. Prevalence of hepatitis D virus infection among hepatitis B virus-infected individuals in India. <i>Indian J Gastroenterol.</i> 2015 Mar;34(2):164-8.	2015	Springer	Na coorte A (150) e B (168), todas as amostras testaram negativo para IgG anti-HDV, bem como para RNA HDV.
DANTAS, L. C. ET AL. Liver transplantation in a patient with hepatitis B, C and D coinfection associated with hepatocellular carcinoma: a management strategy for a rare condition. Case report. <i>Sao Paulo Medical Journal.</i> 2015, v. 133, n. 06, pp. 525-530.	2015	Scielo	Estudos de soroprevalência com doadores de sangue ou pacientes com doenças hepáticas crônicas no estado do Acre, as taxas de soroprevalência para HDV é de 1,7%.
ROMEO, R.; PERBELLINI, R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014. <i>World Journal of Hepatology.</i> V. 7, n. 22, p. 2389–2395.	2015	PubMed	Revisão de Literatura
BOTELHO-SOUZA, L. F. et al. Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: Isolation of HDV genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil. <i>Intervirology</i> , v. 58, n. 3, p. 166–171.	2015	PubMed	O HDV foi genotipado por nested PCR-RFLP e sequenciamento de amostras de soro de 56 pacientes com infecção por HBV/HDV. Observou-se prevalência de 92,3% para o genótipo HDV-3 (n = 48) e 7,6% (n = 4) para o genótipo HDV-1.
KUSHNER, T.; SERPER, M.; KAPLAN, D. E. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. <i>Journal of Hepatology</i> , 2015 vol. 63 j 586–592.	2015	Scielo	Entre 25.603 pacientes com antígeno positivo da hepatite B, 2.175 (8,5%) foram testados para HDV; 73 (3,4%) pacientes deram positivo.
MESHKAT, M. ET AL. Distribution of hepatitis delta virus genotypes in Mashhad, Northeast Iran. <i>Jundishapur Journal of Microbiology</i> , v. 8, n. 2, p. 20–23.	2015	PubMed	Dos 25 pacientes, 12 (48%) foram positivos para RNA do HDV. A análise do genótipo do RNA do HDV revelou que a prevalência dos genótipos I e II do HDV foi de 83,3% (n = 10) e 16,7% (n = 2).
RIZZETTO, M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. <i>Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine</i> , 5 (1), 1-8.	2015	PubMed	O HDV permanece endêmico dentro e ao redor do Oriente Médio. Em pacientes com hepatite crônica HBsAg, a prevalência combinada de HDV foi de 47,36% na Somália, 24,37% no Egito e 8,15% na Arábia Saudita. Entre os cirróticos e em pacientes com carcinoma hepatocelular, foi de 33,2% na Somália e 29,6% no Egito. A prevalência de anti-HD foi de 4,7% em doadores de sangue HBsAg-positivos em Ismailia, Egito em 2012.
YURDAYDIN, C.; IDILMAN, R. Future Therapy for Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. <i>Medicine, Biology.</i> Published 26 October 2016.	2016	Springer	Revisão de Literatura (tratamento)

MYLONAS, I. Hepatitis B und Hepatitis D.	2016	Springer	Revisão de Literatura
Figueiredo, J. O. Hepatite B e D na área do Distrito Sanitário Especial Indígena do alto rio Solimões – aspectos associados à prevalência e ao programa de atendimento aos portadores./Josana Oliveira Figueiredo. Manaus : Universidade do Estado do Amazonas, Fundação de Medicina Tropical.	2016	Dissertação	A prevalência do HDV de 17,2% pode ser considerada importante embora a presença do vírus esteja restrita a duas aldeias.
WURSTHORN, K. Hepatitis D.	2016	Springer	Revisão de Literatura
AMOUGOU, M. A.; NOAH, D.N.; MOUNDIPA, P. F. et al. A prominent role of Hepatitis D Virus in liver cancers documented in Central Africa. <i>BMC Infect Dis</i> 16, 647 (2016).	2016	Springer	Revisão de Literatura
CICERO, M. F.; PENNA, N. M.; SANTANA, L.C.; ARNOLD, R.; AZEVEDO, R. G.; LEAL, É. S. ET AL. Is Hepatitis Delta infections important in Brazil? <i>BMC Infect Dis</i> . Sep 28; 16:1.	2016	PubMed	Confirmamos a prevalência de HDV-3 na região amazônica do Brasil, sem recombinação intergenotípica.
SUREAU, C.; NEGRO, F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. <i>Journal of Hepatology</i> , v. 64, n. 1, p. S102–S116.	2016	PubMed	Revisão de Literatura
FRANCOIS-SOUQUIERE, S. ET AL. Epidemiological and molecular features of hepatitis B and hepatitis delta virus transmission in a remote rural community in central Africa. <i>Infection, Genetics and Evolution</i> , v. 39, p. 12–21.	2016	Springer	A análise molecular de cepas de HBV e HDV não revelou transmissão vertical dentro das famílias estudadas, mas sim horizontal, transmissão intrafamiliar entre crianças de 0-10 anos.
PARANÁ, R.; SCHINONI, M. I. & CAMPOS, M. S. Hepatitis D Virus. <i>Chapter First Online</i> : 21 July 2017.	2017	Springer	Revisão de Literatura
OKOROR, L. E.; AJAYI, A. O. & IJALANA, O. B. Elevated serum β 2-microglobulin in individuals coinfecting with hepatitis B and hepatitis D virus in a rural settings in Southwest Nigeria. <i>BMC Res Notes</i> 10, 719 (2017).	2017	Springer	Das 368 amostras, 66 (17,9%) foram positivas para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e 33 (50%) foram coinfectadas com HDV, 8 (2,1%) foram mono infectadas com HDV.
OLIVEIRA, M. S. ET AL. Chronic hepatitis B and D: prognosis according to Child-Pugh score. <i>Revista Brasileira de Enfermagem</i> . 2017, v. 70, n. 5. pp. 1048-1053.	2017	Scielo	Dos 59 pacientes, 57,6% eram do sexo masculino, com média de idade de 30,5 anos. O escore B, que indica a maior gravidade, foi encontrado HDV em 21,6% dos pacientes.
OLIVEIRA, M. S. ET AL. Evidências científicas sobre a hepatite Delta no Brasil: revisão integrativa da literatura. <i>Acta Paulista de Enfermagem</i> . v. 30, pp. 658-666.2017.	2017	LILACS	Revisão de Literatura
CARVALHO, V. CHEHUAN, D. F. AND DAMIAN, M. M. Acquired hepatocerebral degeneration in a patient with hepatitis B and hepatitis delta virus coinfection. <i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i> . 2017, v. 50, n. 03, pp. 423-426.	2017	LILACS	Estudo de caso
YURDAYDIN, C. Recent advances in managing hepatitis D. <i>F1000Res</i> . 6:1596.	2017	PubMed	Revisão de Literatura (tratamento)
BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. <i>Hepatitis virais 2017</i> / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 48, Nº 24.	2017	Boletim epidemiológico	No período de 1999 a 2016, foram notificados no Brasil 3.791 casos confirmados de hepatite D; com maior ocorrência na região Norte do país, 76,8% dos casos notificados. As regiões Sudeste, Sul, Nordeste e Centro-Oeste abrangeram 9,8%, 5,3%, 5,0% e 3,1% dos casos,
NGUYEN, H. M.; SY, B. T.; TRUNG, N. T.; HOAN, N. X.; WEDEMEYER, H.; VELAVAN, T. P. Prevalence and genotype distribution of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in Central Vietnã, v 12, n 4, p. 1–15.	2017	PubMed	Dos 250 pacientes, 25 (10%) tinham cópias detectáveis de RNA viral do HDV. O HDV-2 foi predominante (20/25; 80%) seguido pelo HDV-1 (5/25; 20%). Genótipos comprovados de VHD compartilham a nomenclatura asiática.
AMORIM, F. G. Caracterização da infecção pelos vírus das hepatites B e D em plasma e tecido hepático de portadores crônicos	2018	Dissertação	Análise de diversidade genética confirmando os percentuais de similaridade obtidos entre 145 sequências, variando de 92% a 99% entre sequências de VHD-3 e 58,5% a 68,8% entre sequências de outros genótipos do VHD.
NGUYEN, H. M.; SY, B. T.; TRUNG, N. T.; HOAN, N. X.; WEDEMEYER, H.; VELAVAN, T. P. Prevalence and genotype distribution of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in Central Vietnam, <i>PLoS One</i> . Apr 12. V. 12. p. 1–15, 2017.	2018	Springer	Revisão de Literatura

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. <i>Hepatitis virais 2018</i> / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 49, Nº 27.	2018	Boletim epidemiológico	No período de 1999 a 2017, foram notificados no Brasil 3.833 casos confirmados de hepatite D. A maior ocorrência se deu na região Norte do país, com 75,0% dos casos notificados. As regiões Sudeste, Sul, Nordeste e Centro-Oeste abrangeram 10,4%, 5,8%, 5,4% e 3,4% dos casos, respectivamente.
RIZZETTO, M. Hepatitis D Virus. Chapter. <i>First Online</i>	2018	Springer	Revisão de Literatura (tratamento)
LAGO, B. V.; MELLO, F. C. A.; BARROS, T. M.; MELLO, V. M.; VILLAR, L. M.; LEWIS-XIMENEZ, L. L.; PARDINI MIMC, LAMPE, E. Brazilian Hepatitis B Research Group. Hepatitis D infection in Brazil: Prevalence and geographical distribution of anti-Delta antibody. Aug;90(8):1358-1363. <i>J Med Virol</i> . 2018.	2018	Scielo	Com 1172 amostras com disponibilidade de informações, 55,4% eram homens. Ensaios ELISA realizados em 1240 amostras detectaram anticorpos contra HDV em 40 (3,2%) indivíduos. O grupo HDV positivo incluiu 40 indivíduos (52,5% do sexo feminino) com média de idade de 38,1
SANTOS, M. ET AL. Atypical crusted scabies in a patient with chronic liver disease caused by hepatitis B and D viruses* * Study conducted at Fundação Alfredo da Matta (Fuam) - Manaus (AM), Brazil. <i>Anais Brasileiros de Dermatologia</i> . 2018, v. 93, n. 2.	2018	Scielo	Estudo de caso
SOUZA, D. MURAD, J. ABDON, J. B. ALENCAR, M. FERNANDES, G. C. C. REGO, G. G. HUYGENS, J. P. Transplante hepático na hepatite delta: experiência da América do Sul / Liver transplantation in hepatitis delta: south america experience.Lima, Arq. gastroenterol; 55(1): 14-17, Apr.-Mar. 2018. tab, graf	2018	LILACS	Revisão de Literatura
CAVIGLIA; MARTINI; CIANCIO; NIRO; OLIVERO; FONTANA; TANDOI; ROSSO; ROMAGNOLI; SARACCO; SMEDILE; RIZZETTO. Triagem para hepatite D e PEG-Interferon sobre Tenofovir melhoram os esforços gerais de controle da hepatite no Brasil. <i>Elsevier BV</i> ; Universidade do Cairo.	2018	PubMed	Revisão de Literatura (tratamento)
SAYAD, B. ET AL. Hepatitis D virus infection in Kermanshah, west of Iran: seroprevalence and viremic infections. <i>Gastroenterol Hepatol Bed Bench</i> . 2018 Spring;11(2):145-152.	2018	PubMed	Dos 1.749 pacientes incluídos, 30 tiveram HDV Ab positivo, o que torna a soroprevalência de HDV de 1,7%. Vinte e nove dos 30 soropositivos foram testados para viremia. Quatorze casos (48,3%) tiveram PCR positivo para HDV, 18 (62,1%) tiveram DNA de HBV positivo. Oito pacientes (27,6%) tiveram replicação simultânea de HBV e HDV, seis (20,7%) tiveram apenas replicação de HDV, dez (34,5%) tiveram apenas replicação de HBV e cinco (17,2%) não tiveram replicação de nenhum dos vírus.
TU, T; URBAN, S. Science Direct Virus entry and its inhibition to prevent and treat hepatitis B and hepatitis D virus infections. <i>Current Opinion in Virology</i> , v. 30, p. 68–79.	2018	PubMed	Revisão de Literatura (tratamento)
EHLING, A.; GIERTEN, B. & ARNDT, T. Hepatitis D-Virus (HDV). <i>Chapter</i> .	2019	Springer	Revisão de Literatura
Hepatitis (D)Delta-Antigen. <i>Chapter First, Online</i> : 17 April 2019	2019	Springer	Revisão de Literatura
Hepatitis-D-Virus. <i>Chapter First, Antikörper gegen</i> Online: 17 April 2019.	2019	Springer	Revisão de Literatura
BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. <i>Hepatitis virais 2018</i> / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 50, Nº 27.	2019	Boletim epidemiológico	No período de 1999 a 2018, foram notificados no Brasil 3.984 casos confirmados de hepatite D. A maior ocorrência se deu na região Norte, com 74,9% dos casos notificados. As regiões Sudeste, Sul, Nordeste e Centro-Oeste abrangeram 10,3%, 5,9%, 5,5% e 3,4% dos casos, respectivamente.
RAYMUNDO PARANÁ, M. D. AND FLOR, H. P.Clinical and Virological Heterogeneity of Hepatitis Delta in the Amazonia: <i>More Questions Than Answers</i> .	2019	Scielo	Revisão de Literatura
BARTON, K. R. & DANIEL, H. Hepatitis D. <i>Leung Chapter</i> . First Online: 16 July 2019.	2019	Springer	Revisão de Literatura

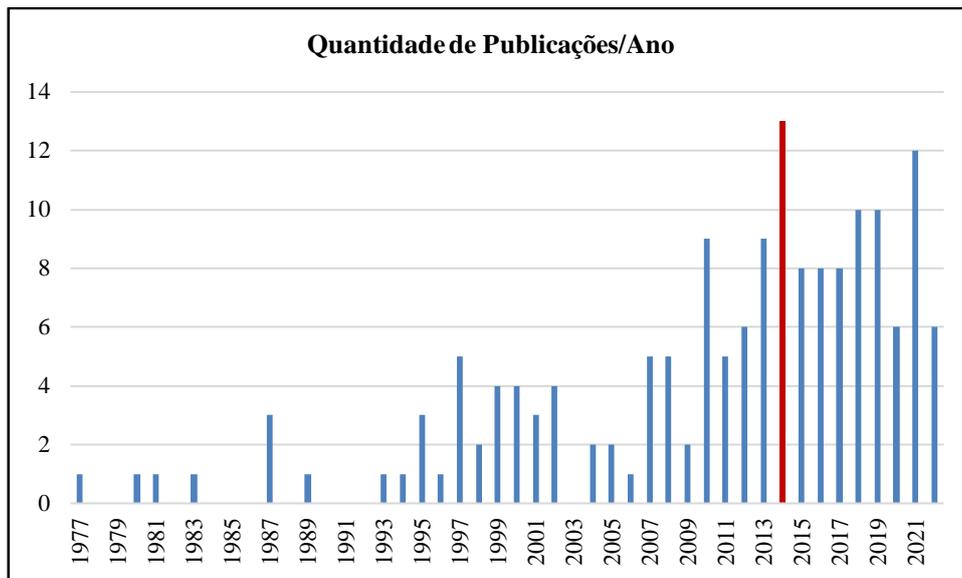
SCARPONI, C. F. O. ET AL. Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, an area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> [online]. 2019, v. 114.	2019	Scielo	A prevalência foi de 6,22% (31/498). A transfusão de sangue foi o único fator de risco associado à infecção pelo HDV [razão de risco: 3,73; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,44 a 9,65]. Para 26 pacientes anti-HD positivos, as sequências do gene HDV foram determinadas e em todos os pacientes foi encontrado o genótipo 1 do HDV.
OLIVEIRA, M. S. ET AL. Hepatitis B and Delta: clinical aspects of patients in the Brazilian Western Amazonia. <i>Revista Brasileira de Enfermagem</i> . 2019, v. 72, n. 5, pp. 1265-1270.	2019	Scielo	Entre os 112 pacientes selecionados, 74% foram monoinfetados com HBV (Grupo HBV) e 26% foram superinfetados com HDV (Grupo HBV+HDV). Não houve diferença na distribuição de gênero. A idade média foi de 36 anos com desvio padrão de ± 12 anos.
CHEN, H. Y.; SHEN, D. T.; JI, D. Z.; HAN, P. C.; ZHANG, W. M.; MA, J. F.; CHEN, W. S.; GOYAL, H.; PAN, S.; XU, H. G. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. <i>Gut</i> ; 68:512-521.	2019	PubMed	A prevalência geral de HDV foi de 0,98% (IC 95% 0,61 a 1,42). Na população HBsAg-positiva, a prevalência combinada de HDV foi de 14,57% (IC 95% 12,93 a 16,27); a soroprevalência foi de 10,58% (IC 95% 9,14 a 12,11) na população mista sem fatores de risco de uso de drogas intravenosas (IVDU) e alto risco comportamento sexual (HRSB).
MENTHA, N.; CLÉMENT, S.; NEGRO, F.; ALFAIATE, D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. <i>J Adv Res</i> . May; 17: 3–15.	2019	PubMed	Revisão de Literatura
BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais 2018/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 51, Nº 29.	2020	Boletim epidemiológico	No período de 1999 a 2019, foram notificados no Brasil 4.156 casos confirmados de hepatite D. A maior ocorrência se deu na região Norte, com 74,4% dos casos notificados, seguida da região Sudeste (10,5%), Sul (6,1%), Nordeste (5,5%) e Centro-Oeste (3,4%).
FOUAD, H. M.; AHMED, A.; REYAD, E. M.; ELSADEK, S. M.; KHATTAB, R. A.; EL DAMASY D. A. Hepatitis D virus seroprevalence in Egyptian HBsAg-positive children: a single-center study. <i>Arch Virol</i> . Oct;165(10):2361-2365. 2020.	2020	Springer	Anticorpos anti-HDV não foram detectados em nenhum dos casos do estudo.
ANASTASIOU, O. & WEDEMEYER, H. Hepatitis D. <i>Liver Immunology</i> . (pp.287-298).	2020	Springer	Revisão de Literatura
PEREIRA, R. C. R. ET AL. Use of the LI-RADS classification in patients with cirrhosis due to infection with hepatitis B, C, or D, or infected with hepatitis B and D. <i>Radiologia Brasileira</i> . 2020, v. 53, n. 1 [Accessed 11 August 2022] , pp. 14-20.	2020	Scielo	Revisão de Literatura (tratamento)
ANTONIO FERREIRA-JUNIOR, P.; DE-OLIVEIRA, E. C.; MARTIN, T. O. G.; RODRIGUES ALVES-JUNIOR, E.; SILVA, L. J. D.; MELLO, F. C. D. A.; FONTES, C. J. F.; SOUTO, F. J. D. Prevalence of hepatitis B and D virus infection in a district of Mato Grosso, bordering Amazonas and Rondônia states. <i>Rev Soc Bras Med Trop</i> . 2020 Oct 21;	2020	Scielo	Foram avaliados 623 indivíduos da comunidade; a maioria (67,6%) era do sexo masculino, com média de idade de $30,8 \pm 15,4$ anos apenas um indivíduo foi anti-HDV positivo.
STOCKDALE, A. J., KREUELS, B., HENRION M. Y. R., DE MARTEL, C., HUTIN, Y. & GERETTI, A. M. The global prevalence of Hepatitis D Virus infection: Systematic review and meta-analysis. <i>Journal Of Hepatology</i> , 73, 525-532.	2020	PubMed	Compreendendo 376 amostras populacionais de 95 países, que juntos testaram 120.293 pessoas HBsAg-positivas para anti-HDV. A prevalência estimada de anti-HDV foi de 4,5% (IC 95% 3,6–5,7) entre todas as pessoas HBsAg-positivas e 16,4% (14,6–18,6) entre as que frequentam clínicas de hepatologia. Em todo o mundo, 0,16% (0,11–0,25) da população geral, totalizando 12,0 (8,7–18,7) milhões de pessoas, foram estimados como anti-HDV positivos.
CHEN, L. Y.; PANG, X.Y.; GOYAL, H. ET AL. Hepatitis D: challenges in the estimation of true prevalence and laboratory diagnosis. <i>Gut Pathog</i> 13, 66 (2021).	2021	Springer	Revisão de Literatura
KANG, C. Bulevirtide in chronic hepatitis D: a profile of its use. <i>Adis Journals. Online resource</i> . v1. 2021.	2021	Springer	Revisão de Literatura (Tratamento)
DETERDING, K. & WEDEMEYER, H. New Therapieoptionen bei Hepatitis D.	2021	Springer	Revisão de Literatura (Tratamento)
YAMADA, A. B. F.; FREITAS, P. L.; SILVA, R. F. e SOUTO, F. J. D. Tendências e distribuição espacial da hepatite D no Norte do Brasil, 2009-2018: um estudo ecológico. <i>Epidemiol. Serv. Saúde</i> . 2021, vol.130, n.4, e2020867.	2021	Scielo	Reportados 2.710 casos no Brasil, 74,5% na região Norte e 71,5% somente no Amazonas, Acre e Rondônia. Houve tendência de queda da VPA no país (-21,6% - IC95% -3,8; -36,2%), região Norte (-28,5% - IC95% -5,2;-46,1%), Amazonas (-34,1% - IC95% -0,8;-56,2%) e Acre (-37,6% - IC95% -18,0;-52,6%).

TERRAULT, B. N. A. & GHANY, M. G. Enhanced Screening for Hepatitis D in the USA: Overcoming the Delta. <i>Digestive Diseases and Science</i> . v. 66, pages2483–2485, 2021.	2021	Springer	A soroprevalência de HDV entre pessoas HBsAg-positivas nos EUA foi estimada em 5,9% (IC 95% 3,0-9,8%) [1], mas as metanálises destacaram que os dados dos EUA eram escassos.
LEE, A.; LEE, C. Viruses. Hepatitis D Review: Challenges for the Resource-Poor Setting. <i>Published</i> , Sep 23.	2021	PubMed	Revisão de Literatura
BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. <i>Boletim Epidemiológico Hepatites Virais</i>	2021	Boletim epidemiológico	No período de 1999 a 2020, foram notificados no Brasil 4.150 casos confirmados de hepatite D. A maior ocorrência se deu na região Norte, com 74,8% dos casos notificados, seguida das regiões Sudeste (10,4%), Sul (6,3%), Nordeste (5,3%) e Centro-Oeste (3,2%).
SAGNELLI, C.; PISATURO, M.; CURATOLO, C.; CODELLA, A. V.; COPPOLA, N.; SAGNELLI, E. Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic. <i>World J Gastroenterol</i> ; 27(42): 7271-7284 [DOI: 10.3748/wjg. v27.i42.7271].	2021	PubMed	Na região amazônica ocidental brasileira, 41,9% dos portadores crônicos do VHB foram coinfectados com HDV, com prevalência superior a 60% entre indivíduos de 20 a 39 anos. Na África Ocidental, 30% dos portadores crônicos de HBV tinham o anticorpo anti-HDV e entre estes, 62,2% foram positivos para HDV-RNA. No Irã mostrou que em Zahedan, 17% dos portadores crônicos do HBV eram anti-HDV positivos.
SAGNELLI, C.; SAGNELLI, E.; RUSSO, A.; PISATURO, M.; OCCHIELLO, L.; COPPOLA, N. HBV/HDV Co-Infection: Epidemiological and Clinical Changes, Recent Knowledge and Future Challenges. <i>Life</i> (Basel).	2021	PubMed	Revisão de Literatura
URBAN, S.; NEUMANN-HAEFELIN, C.; LAMPERTICO, P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease; <i>Gut</i> . 70:1782-1794.	2021	PubMed	Revisão de Literatura
MASOOD, U. JOHN, S. Hepatitis D. StatPearls Publishing.	2021	PubMed	Revisão de Literatura
MUHAMMAD, H.; TEHREEM, A.; HAMMAMI, M. B.; TING, P. S.; IDILMAN, R.; GURAKAR, A. Hepatitis D virus and liver transplantation: Indications and outcomes. <i>World J Hepatol</i> . 2021 Mar 27;13(3):291-299.	2021	Springer	Revisão de Literatura
BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais 2018/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 52, Nº 25.	2022	Boletim epidemiológico	No período de 2000 a 2021, foram notificados no Brasil 4.259 casos confirmados de hepatite D. A maior ocorrência se deu na região Norte, com 73,7% dos casos notificados, seguida das regiões Sudeste (10,7%), Sul (6,8%), Nordeste (5,5%) e Centro-Oeste (3,3%).
GLEBE, D.; LEHMANN, F.; GOLDMANN, N. ET AL. 10 Jahre Nationales Referenzzentrum für Hepatitis-B-Viren und Hepatitis-D-Viren in Gießen: <i>Tätigkeiten und Erfahrungen</i> . <i>Bundesgesundheitsbl</i> 65, 220–227 (2022).	2022	Springer	Revisão de Literatura
LAFER, M. M. ET AL. Seroprevalence of hepatitis B, C and D markers in indigenous patients seen at the Native American Outpatient Clinic of Universidade Federal de São Paulo. <i>Einstein</i> (São Paulo). v. 20, 2022.	2022	Scielo	Não foram encontrados casos de hepatite D.
KARLSEN, A. A.; KYUREGYAN, K. K.; ISAEVA, O. V.; KICHATOVA, V. S.; ASADI MOBARKHAN, F. A.; BEZUGLOVA, L. V.; NETESOVA, I. G.; MANUYLOV, V. A.; POCHTOVYI, A. A.; GUSHCHIN, V. A.; SLEPTSOVA, S. S.; IGNATEVA, M. E.; MIKHAILOV, M. I. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. <i>BMC Infect Dis</i> . May 12;22(1):452. 2022.	2022	Springer	Não foi observada correlação entre genótipos HBV e HDV para pacientes coinfectados na Yakutia. O HDV-2b circula apenas na Rússia na Yakutia e resultou de uma única onda de introdução da Ásia Central há 135 anos (95% de HPD; 60-350 anos), enquanto as cepas de HDV-1 resultaram de múltiplas introduções da Europa, o Oriente Médio, a Ásia Central e diferentes partes da Rússia a partir de 180 anos atrás (95% de HPD: 150-210 anos) e continuando até os dias atuais.
OBERHOFER, E. Wer Hepatitis B sieht, sollte auf Hepatitis D testen!. <i>MMW - Fortschritte der Medizin</i> 164, 19, 2022.	2022	Springer	Revisão de Literatura
NKONGOLO, S., HOLLNBERGER, J. & URBAN, S. Bulevitide als erster spezifischer Wirkstoff gegen Hepatitis-D-Virusinfektionen – Mechanismus und klinische Wirkung. <i>Bundesgesundheitsbl</i> 65, 254–263, 2022.	2022	Springer	Revisão de Literatura

O gráfico 2 está representado o quantitativo das principais produções científicas nacionais e internacionais sobre a infecção por VHD (Tabela 4). No total foram analisadas 163

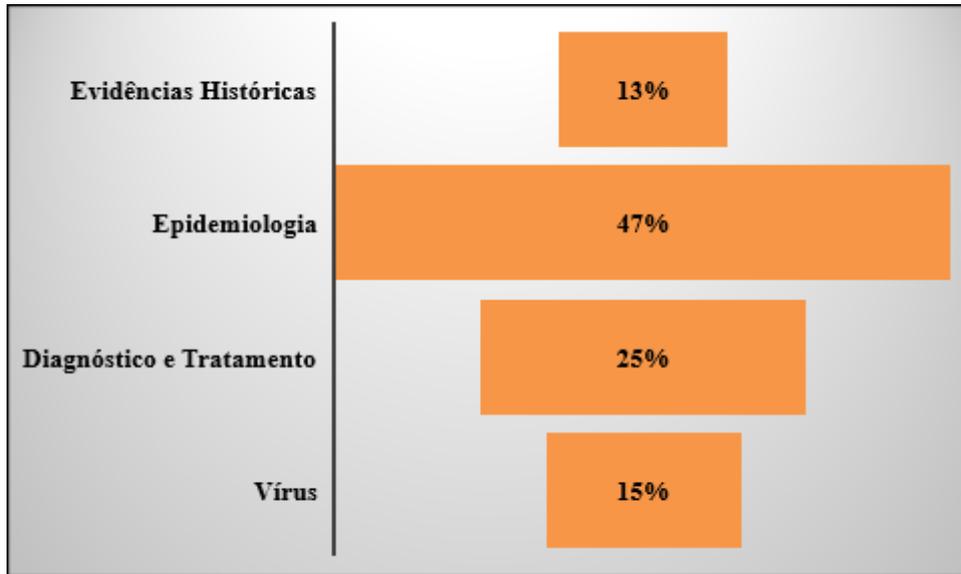
publicações no período de 1977 a 2022. Observou-se uma média de 6 artigos publicados por ano, tendo o ano de 2014 apresentado maior volume de publicação, com treze artigos e no ano de 2021 e 2022 os principais temas estavam relacionados com epidemiologia, diagnóstico e tratamento.

Gráfico 2 - Quantidade de artigos sobre os diferentes temas do estudo publicados por ano (OLIVEIRA, 2022)



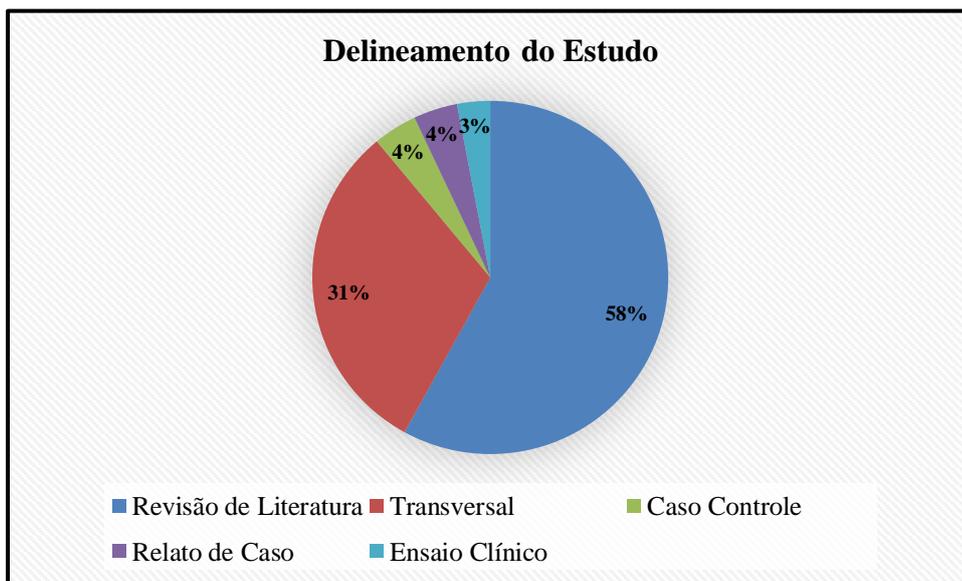
Conforme previamente estabelecido e ilustrado no gráfico 3, o presente estudo destacou quatro temas importantes sobre o VHD: evidências históricas, epidemiologia, diagnóstico e tratamento e o vírus VHD. Das 163 publicações mencionadas na tabela, foram identificados 13% na área evidências históricas do VHD, 47% sobre epidemiologia, 25% discorrendo sobre o diagnóstico e tratamento da hepatite D, e 15% explanando sobre a parte genética e biológica do vírus D.

Gráfico 3 – Áreas de estudo do trabalho (OLIVEIRA, 2022).



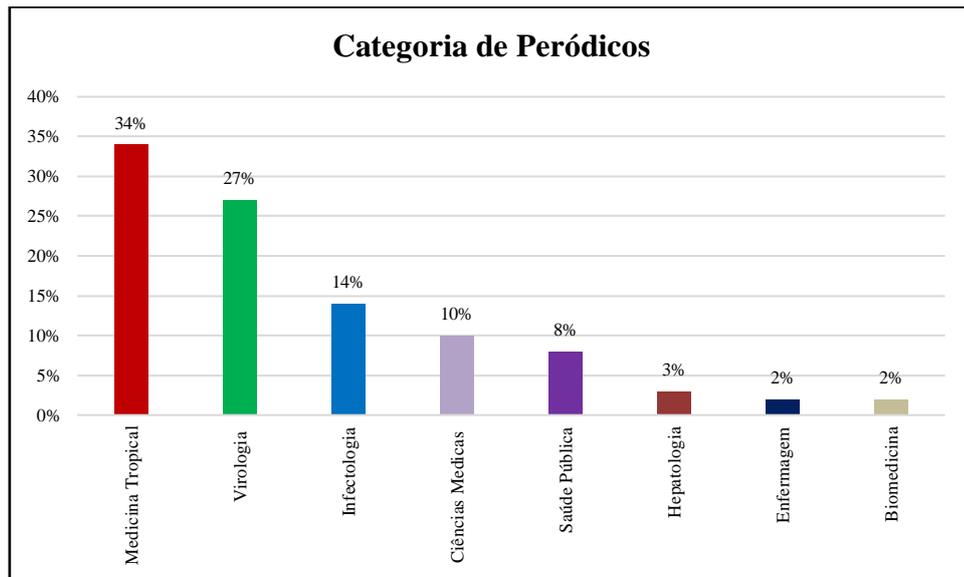
Quanto ao delineamento da pesquisa, foram 58% de revisão de literatura, 31% do tipo transversal, 4% caso-controle, 4% relato de caso e 3% ensaio clínico (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Delineamento do estudo com a porcentagem de periódicos com suas respectivas categorias (OLIVEIRA, 2022).



As pesquisas foram publicadas em oito categorias de periódicos, sendo 34% na área de medicina tropical, 27% na área de virologia, 14% infectologia, 10% ciências médicas, 8% na área de saúde pública, 3% área de hepatologia, 2% na área de enfermagem e 2% na área de biomedicina (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Categorias de artigos por área com suas respectivas porcentagens (OLIVEIRA, 2022).



5.1 Evidências Históricas do VHD

Os artigos com essa abordagem foram altamente relevantes para entender a descoberta histórica e origem do VHD, incluindo o estudo de Rizzeto e colaboradores que foi o primeiro pesquisador a descrever o VHD em amostras de soro de pacientes HBsAg reativos usando a técnica de Imunofluorescência indireta.

Em 1977 na Itália, foi descrito pelo pesquisador Mario Rizzetto e colaboradores, um sistema de ligação constituído pelo antígeno delta (HD_{Ag}) e anticorpo antidelta (anti-HD), associado à infecção pelo VHB. Inicialmente, este sistema foi denominado de delta, de acordo com os autores seria uma variante do VHB ou um novo agente viral constituído de antígeno e anticorpo (RIZZETTO, 1977). Posteriormente foi demonstrado que os anticorpos específicos do sistema delta eram somente detectados em portadores do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) com ou sem doença hepática. Os resultados sorológicos foram obtidos por meio de infecções induzidas em experiência com primatas, confirmando assim, que a expressão

deste novo agente infeccioso ocorria somente em indivíduos e animais infectados pelo vírus da hepatite B (RIZZETTO, 1977; RIZZETTO, 1990).

No Brasil em 1966, de acordo com Santos, o primeiro informe e registro científico ocorreu no Amazonas conforme relatado por Leite e colaboradores, tal estudo revelou um quadro histopatológico diferente da forma clássica de hepatite fulminante, com uma grave atrofia hepática do tipo agudo, com necrose hialina, degeneração e hidrópica, com figuração típica de células em aranha. Em decorrência do primeiro registro leigo e científico ter sido no município de Lábrea (Estado do Amazonas, Brasil), tal forma de hepatite grave receberia cientificamente diversas denominações, tais como febre da Amazônia, febre negra do Rio Purus, de Lábrea, hepatite de Lábrea, hepatite fulminante de Lábrea, febre Negra, febre negra de Lábrea, por fim passou a ser chamada somente como hepatite fulminante de Lábrea (FONSECA, 2004).

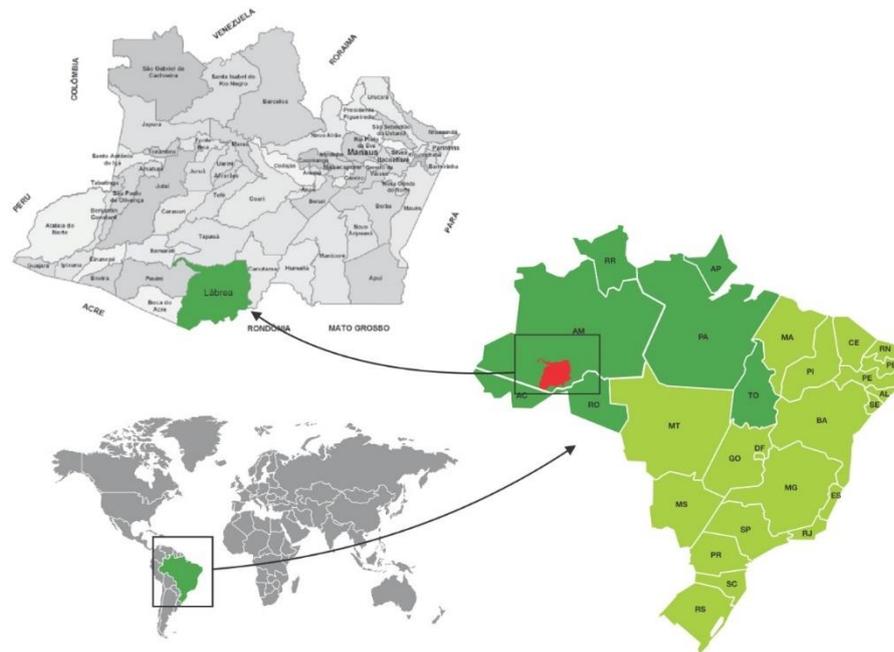
Entre as décadas de 60 e 70, diversos trabalhos publicados revelaram as peculiaridades clínicas desta forma de hepatite fulminante, sendo conhecida como uma forma grave e evolutiva de hepatite, acometendo principalmente crianças e adultos jovens, caracterizada por sintomas digestivos hemorrágicos (hematêmese), neurológicos (agitação psicomotora, coma) e com evolução rápida para o óbito. A doença foi associada com um agente viral desconhecido e de alta virulência descrito e detectado pela primeira vez (BENSABATH & BOSHEL, 1973).

Estudos posteriores revelaram que o novo agente viral da hepatite poderia ser encontrado em outras regiões do mundo e que, mediante estudos de transmissão parenteral em chimpanzés, confirmaram que ele era altamente infeccioso. Em 1983, foi definida uma nova nomenclatura para o agente delta: vírus da hepatite delta (RIZZETTO, 1990).

Na mesma época, relatos de pesquisadores brasileiros descrevem que na região Amazônica Ocidental brasileira, no estado do Amazonas, especificamente na calha do Rio Purus, uma forma atípica de hepatite fulminante se fazia presente há mais de 60 anos ((BENSABATH, 1983; FONSECA, 2004). No início da década de 80, conforme relatos dos habitantes das calhas dos rios Purus, Solimões e Juruá havia uma doença que causava mortes de famílias inteiras nas vilas, povoados e seringais, principalmente no auge da borracha, no fim do século XIX e início do século XX. As principais vítimas foram os “trabalhadores da borracha” e seus familiares, constituídos na maioria de imigrantes nordestinos. Pelo fato do primeiro registro ter sido no município de Lábrea (Figura 6), tal forma de hepatite grave recebeu

cientificamente diversas denominações, tais como febre da Amazônia, febre negra do Rio Purus, doença de Lábrea, hepatite de Lábrea, hepatite fulminante de Lábrea, febre negra, febre negra de Lábrea (FONSECA, 2004).

Figura 6 - Mapa do Brasil destacando o município de Lábrea, no interior do estado do Amazonas.



Fonte: OLIVEIRA (2022)

Em 1983, foi sugerida a participação do vírus na etiopatogenia da hepatite fulminante de Lábrea. Em um dos estudos, os autores chamam a atenção para dois fatos importantes: epidemiológico (ocorrência desta patologia em outras áreas da Amazônia, como no município de Codajás, rio Solimões) e aspectos evolutivos (não sendo encontrada pelos autores diferenças que pudessem distinguir clinicamente a hepatite fulminante de Lábrea da forma clássica de hepatite fulminante (BENSABATH, 1983).

Após 1983 na Amazônia Ocidental, estudos soropidemiológicos confirmam que a região teria uma alta prevalência e endemicidade de infecção pelo VHD (FONSECA, 1988). Em 1985, um novo estudo sobre a etiopatogenia da hepatite de Lábrea demonstrou pela primeira vez a presença simultânea dos antígenos do VHB (HBsAg) e do VHD (HDAg) no tecido

hepático de pacientes com quadro histopatológico de hepatite fulminante de Lábrea (FONSECA, 1985).

Durante certo período, acreditava-se que a etiopatogenia da hepatite fulminante de Lábrea estivesse estritamente ligada à infecção pelo VHD, porém estudos revelaram a participação efetiva de outros vírus hepatotrópicos (FONSECA, 2004).

Em março de 1989 com a presença do ministro da Saúde, Alceni Guerra ocorreu o projeto de vacinação contra Hepatite B (Febre Negra de Lábrea). Nessa campanha foram utilizadas 350 mil doses de vacina a fim de diminuir a morbimortalidade por essas hepatites, consideradas hiper endêmicas na Amazônia Ocidental (Figura 7). Além de Lábrea e Tabatinga, os municípios do Alto Solimões, Benjamin Constant e Atalaia do Norte, no Brasil, bem com as cidades de Letícia na Colômbia e Islândia no Peru foram beneficiadas pela campanha de vacinação (Fonte: Jornal do comércio, 1990, http://memoria.bn.br/pdf/170054/per170054_1990_35258.pdf)

Figura 7 - Primeira campanha de vacinação em Lábrea, Tabatinga e outros municípios do Amazonas.

Ministro abre vacinação no Interior

O ministro da Saúde, Alceni Guerra, abre amanhã, às 8:30 horas, a Campanha de Vacinação contra a Hepatite B, no município de Tabatinga. Ontem, às 15:30 horas, Alceni Guerra chegou em Manaus e foi para a sala de autoridades do Aeroporto Eduardo de Faria, na Base Aérea de Manaus. O ministro foi recebido pelo governador Vivaldo Frota e diversas autoridades locais e pernottou no Hotel Tropical. Hoje, às 7 horas, Alceni Guerra embarca para Tabatinga, onde abrirá os trabalhos de vacinação, participando de um momento solene na praça pública da cidade.

A chegada em Tabatinga está prevista para às 9 horas, quando Alceni Guerra será recebido pelas autoridades presentes. Às 9:30 horas, o ministro estará embarcando para o município de Benjamin Constant, onde visitará o Hospital da Fundação Sesp. Logo depois, o ministro almeja a cidade e volta à Tabatinga para retornar a Manaus para embarcar de imediato à Brasília.

Além de Tabatinga, os municípios do Alto Solimões de Benjamin Constant e Atalaia do Norte, no Brasil e a demanda de Letícia na Colômbia e Islândia no Peru serão abrangidas pela vacinação. Os objetivos da campanha são dar continuidade ao projeto de vacinação contra as Hepatites B e Delta (Febre Negra de Lábrea), iniciado em março de 1989 em Lábrea e diminuir a morbimortalidade por essas hepatites, consideradas hiperendêmicas na Amazônia Ocidental.

Além da repercussão internacional do evento, que conta com o apoio da Organização Panamericana de Saúde, a vacinação refletirá diretamente sobre as hepatites virais a maior causa de morte no Estado do Amazonas.

No total serão vacinadas 15 mil 450 crianças com idade entre 0 e nove anos assim distribuídas: Tabatinga - 7 mil; Atalaia do Norte - 550; Benjamin Constant - 2 mil 850; Letícia - 3 mil 500 e Islândia - 1 mil 150. A medida que a vacinação for sendo realizada em cada município, toda criança que nascer também receberá a vacina, que será incorporada ao Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde e será realizada rotineiramente pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. O município de Tabatinga tem a sua disposição 22 mil doses da vacina para serem aplicadas nas 1ª e 2ª doses da campanha não só na sua região como em Atalaia do Norte e Benjamin Constant. Em Manaus, a Secretaria de Saúde dispõe de 28 mil doses da vacina para a aplicação de 3ª dose em Tabatinga, Atalaia do Norte e Benjamin Constant.

A vacinação pioneira contra a hepatite B foi realizada no ano passado quando foram vacinadas 91 mil 570 crianças - 31 mil 670 da área urbana e 59 mil 900 da área rural - dos municípios de Canutama, Caruarí, Coari, Codajás, Eirunepé, Ipixuna, Itamarati, Lábrea, Pautini, Tapauá, Boca do Acre e Envira. Esses doze municípios estão localizados entre os rios Purus e Juruá e estimativas do Ministério da Saúde indicam que 10% da população dessas regiões, ou seja, 24 mil 652 pessoas, são portadoras do vírus da hepatite B. Nesta campanha foram utilizadas 350 mil doses de vacina.

Transmissão rápida, controle difícil

A hepatite B é uma doença grave, com alta taxa de mortalidade, especialmente em crianças. A população do Estado do

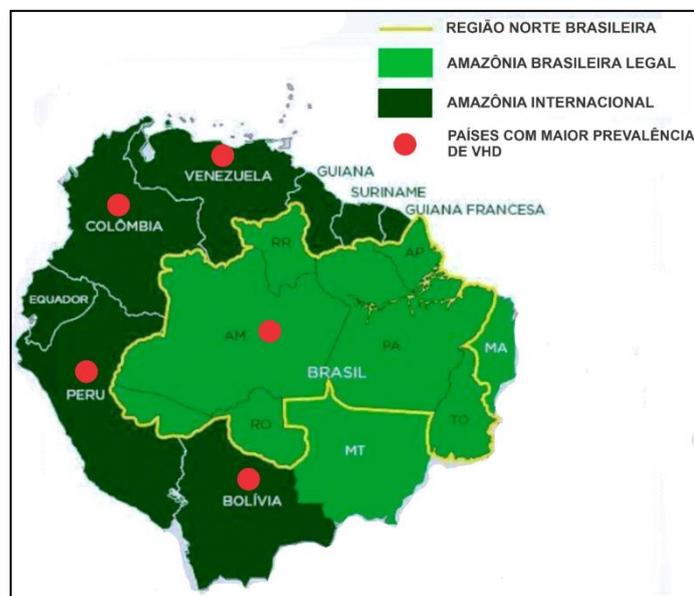
— ETP —

Fonte: Jornal do comércio (1990)

5.2 Epidemiologia do VHD no Brasil e Amazônia Internacional

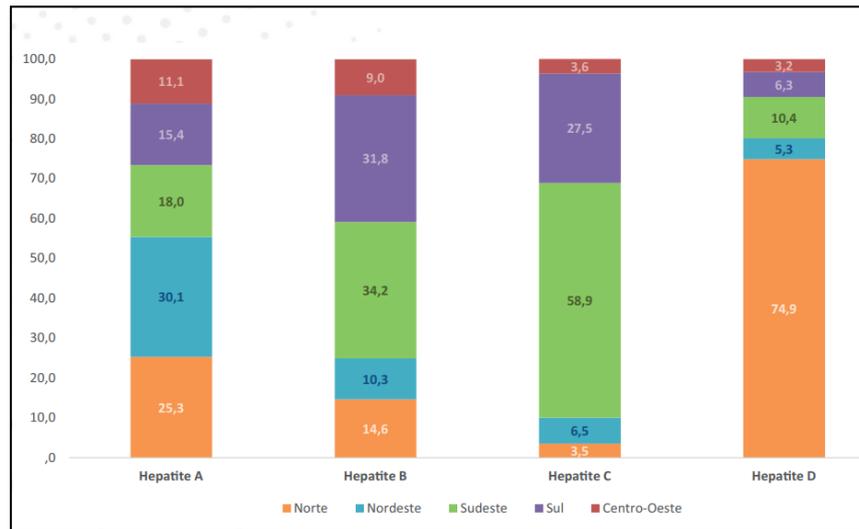
Com base no levantamento de estudos, foi evidenciado alta prevalência do VHD no Brasil e em alguns países que compõem a Amazônia internacional, como: Venezuela, Colômbia e Peru, conforme mostra a figura 8.

Figura 8 - Prevalência do VHD na Amazônia Brasileira e Internacional.



Fonte: OLIVEIRA (2022)
(adaptado de James A. Perkins Almeida, 2007)

Segundo o Ministério da Saúde, entre 2000 e 2021 foram registrados 4.259 casos de hepatite D no Brasil, sendo 3.139 (73, 7%) presente na região norte. No Brasil e na região Norte, o número de casos aumentou até 2011, mantiveram platô até 2014 e declinaram posteriormente. Casos fora da região Norte são esporádicos, sendo mais comuns em estados que fazem fronteira com a região (BRASIL, 2022).

Gráfico 6 - Prevalência do VHD no Brasil e Amazônia Internacional.

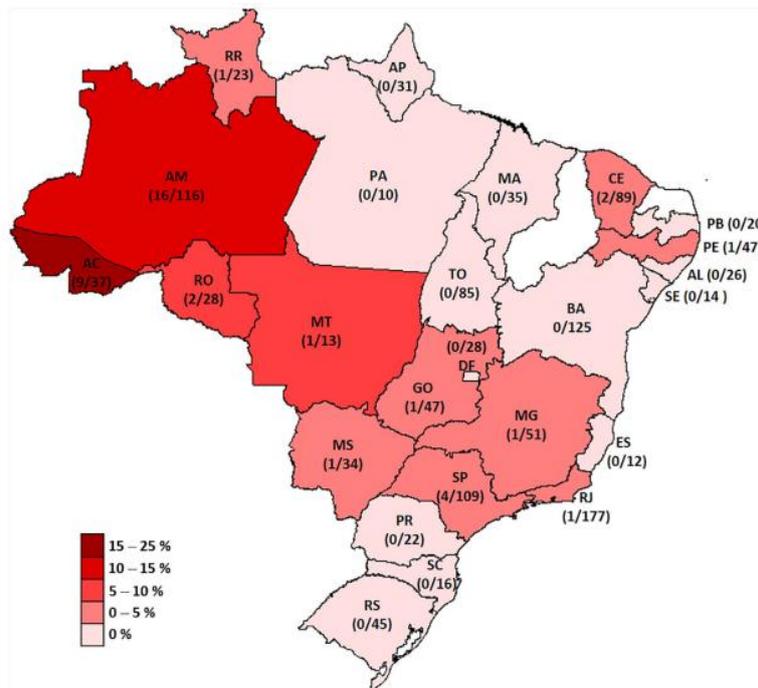
Fonte: BRASIL (2021)

Um estudo realizado em Comunidades ribeirinhas isoladas na Amazônia Ocidental Brasileira apresentou a presença de anti-HD de 7,3% entre os portadores de anti-HBc e 21,7% entre indivíduos HBsAg positivos, com prevalência geral de anticorpos IgG para VHD nas comunidades Madeirinho (3,5%), Samaúma (7,8%) e Praia do Buraco (6,8%) evidenciando o padrão de distribuição heterogêneo entre as etnias de uma mesma região com variação relevante na taxa de prevalência do VHD (CASTILHO et al, 2012).

No ano de 2018 foi realizado um estudo nacional sobre VHD em 24 estados brasileiros e Distrito Federal, apenas dois estados (Piauí e Rio Grande do Norte) não estiveram representados nesta pesquisa (Figura 9), este estudo investigou pela primeira vez a soroprevalência do VHD em 14 estados brasileiros. Quanto ao sexo, das 1.172 amostras, 55,4% eram homens, a média de idade foi de 42 anos. Ensaios sorológicos foram realizados em 1.240 amostras que detectaram anticorpos contra VHD em 40 (3,2%) indivíduos, o grupo VHD positivo incluiu 40 indivíduos (52,5% do sexo feminino) com média de idade de 41 anos. Idade inferior a 20 anos foi significativamente associada ao anti-HDV positividade ($P < 0,001$). A distribuição de anti-Delta diferiu nas distintas regiões do país, os anticorpos anti-Delta foram detectados em todas as regiões brasileiras, exceto em uma. A maior prevalência foi observada na região Norte (28/330; 8,5%), seguida pela região Centro-Oeste (3/122; 2,5%), Sudeste (6/349; 1,7%) e Nordeste (3/356; 0,8%). Nenhum caso positivo foi identificado na região Sul

(0/83; 0,0%), os estados do Acre (9/37; 24,3%) e Amazonas (16/116; 13,8%) a região Norte, apresentou as maiores taxas de anticorpos anti-Delta (LAGO et al, 2018).

Figura 9 - Soroprevalência de anti-Delta positivas em portadores de hepatite B crônica segundo localidade. O número de positivos as amostras e a quantidade total testada em cada Estado estão entre parênteses.



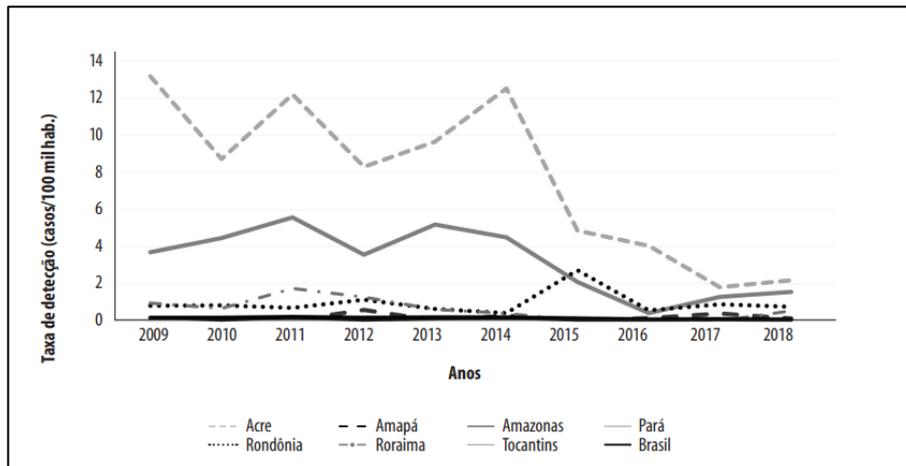
Fonte: Lago et al (2018)

Em 2021 a taxa de detecção anual de hepatite D na região Norte varia entre 0,23 e 1,27 por 100 mil habitantes, superior à taxa nacional, que variou de 0,06 a 0,20/100 mil habitantes. A maioria dos casos do Norte (1.189) foi notificada no Amazonas (58,9%) e no Acre (29,2%), estado que também foi o primeiro em concentração de casos, com taxa de detecção variando de 1,8 a 13,2/100 mil habitantes, Pará, Roraima, Amapá e Tocantins, apresentaram 82 casos (4,1%), com baixas taxas de detecção. (<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021>).

Os municípios do estado do Amazonas com mais notificações estão próximos à fronteira com o Acre, assim como os dois municípios mais afetados de Rondônia (Figura 10). A confluência desses municípios corresponde à área banhada pelos afluentes dos rios Juruá,

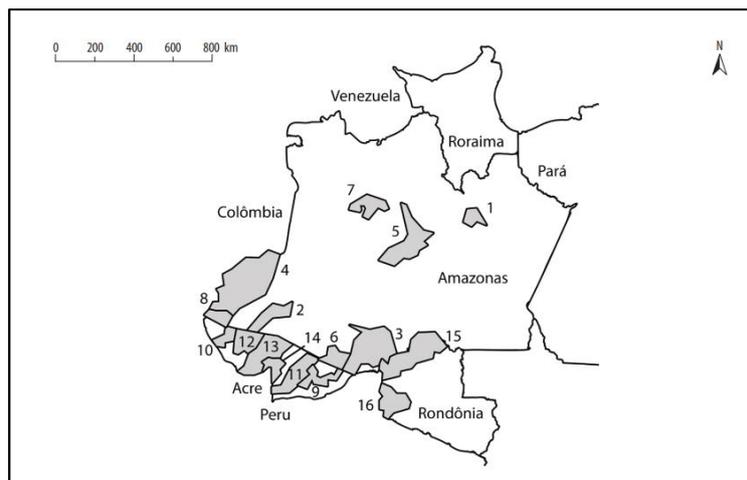
Purus e Madeira, historicamente identificadas como área de maior endemicidade pelas hepatites B e D no país (YAMADA et al, 2021).

Gráfico 7 - Taxa de detecção de hepatite D (casos por 100 mil hab.) nos estados da região Norte e no Brasil, 2009-2018.



Fonte: Yamada et al (2021)

Figura 10 - Os três estados brasileiros com mais notificações de hepatite D (2009 – 2018).

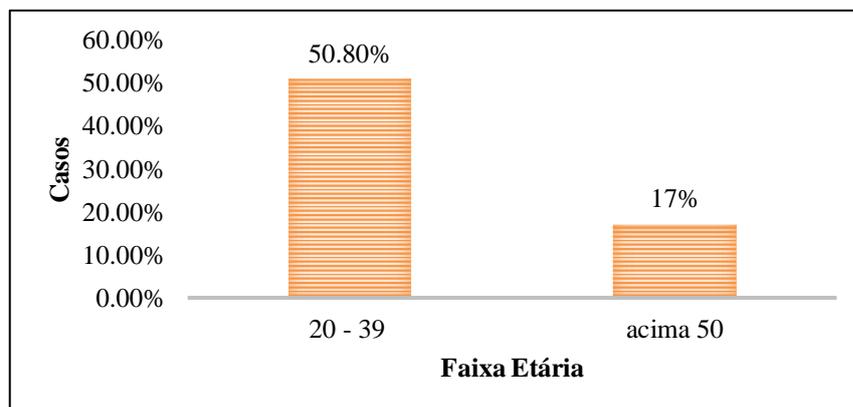


Fonte: Yamada et al (2021)

Nos últimos anos, tem-se observado a prevalência do VHD em populações ribeirinhas

e indígenas, a transmissão ocorre geralmente de forma horizontal e por contato sexual, sendo com maior frequência entre os jovens e alguns casos entre pessoas com mais idade, resultando de infecções antigas e identificadas apenas em estágios avançados. Com o progressivo controle da hepatite B no país, era esperado igual efeito sobre a hepatite D, provavelmente em função da melhoria nas medidas de biossegurança, triagem de doadores e, principalmente, da vacinação universal nas crianças (MENTHA et al, 2019; CABEZAS e BRAGA, 2020). No período 2009-2018, houve maior número de notificações de casos nos estados do Acre, Amazonas e Rondônia, evidenciando as maiores prevalências no país (SCARPONI et al, 2018; YAMADA et al, 2021).

Gráfico 8 – Faixa etária do VHD no Brasil (OLIVEIRA, 2022/ adaptado de BRASIL, 2021).



Venezuela

Na Venezuela, alguns estudos epidemiológicos sobre hepatite D foram realizados com o objetivo de observar o impacto clínico do vírus delta entre os portadores do VHB.

Um estudo realizado entre 1983 e 1988 envolveu um total de 216 índios da etnia Yucpa, os quais foram acompanhados regularmente por exame físico, exames laboratoriais com enzimas hepáticas e marcadores de VHB e VHD, e histórico familiar. Entre a coorte, 74 (34%) foram inicialmente positivos para infecção por VHD e 35 pessoas adicionais foram infectadas durante o estudo (HADLER, ET AL 1983; STEPHEN ET AL, 1992).

Dentre os fatores de risco para infecção por VHD incluíam viver nas aldeias do sul de

Yucpa, ser adultos jovens (15-19 anos) ou crianças (1-9 anos) e morar em uma casa com uma pessoa com infecção aguda por VHD. Pessoas com infecção por VHD estavam em alto risco de desenvolver doença hepática crônica; 56% das pessoas infectadas pelo VHD apresentavam doença hepática crônica moderada a grave no final do estudo (STEPHEN ET AL, 1992).

As taxas de mortalidade estavam entre 6,9% e 8,8% ao ano, respectivamente, entre os portadores de VHB inicialmente positivos para VHD e aqueles com nova infecção por VHD, devido à doença hepática crônica rapidamente progressiva e hepatite fulminante; a mortalidade foi significativamente menor em portadores de VHB sem infecção por VHD e em não portadores de VHB. A superinfecção por VHD é uma doença agressiva em portadores de VHB (HADLER, ET AL 1983; STEPHEN ET AL, 1992).

Em outro estudo comparativo realizado na Venezuela, comparando populações distantes e populações mais acessíveis dos índios Yanomami e Piaroa da Amazônia venezuelana com a finalidade de evidenciar as prevalências de infecções por hepatite B e hepatite D, foi estimado a incidência em 9 aldeias Piaroa e 4 aldeias Yanomami. Em conclusão as prevalências de Piaroa VHB foram maiores em aldeias distantes do que em aldeias menos distantes, com prevalências em aldeias Yanomami ainda maiores. A prevalência de anti-HBc foi de 47% em uma aldeia Yanomami com histórico de vacinação contra VHB, apesar de um histórico de surtos epidêmicos de VHD e níveis de HBsAg em algumas aldeias parecerem suficientes para facilitar a transmissão de VHD, a prevalência de anti-VHD foi baixa (DUARTE et al, 2010).

Em uma pesquisa de epidemia de hepatite grave de duas populações ameríndias Yanomami isoladas da bacia do Alto Orinoco na Venezuela, foram estudadas 80 amostras de soro. Das amostras testadas, 30,6% foram positivas para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), 53,7% foram considerados como reflexo da imunidade à infecção pelo vírus da hepatite B e apenas 16,2% foram considerados como reflexo da suscetibilidade à infecção pelo VHB; 82,5% das amostras apresentaram resultado positivo para pelo menos um marcador de infecção pelo VHB. Trinta e uma (39,7%) das 78 amostras também foram positivas para anticorpo ao antígeno delta, incluindo 91,6% daquelas positivas para HBsAg e 20,9% daquelas imunes ao VHB. O estudo mostrou evidências de uma alta prevalência de infecção por VHB nesta população. Além disso, a alta prevalência de anticorpos para o antígeno delta indica que as coinfeções com VHB ou superinfecções com o vírus da hepatite delta em portadores do VHB podem ser um fator determinante na ocorrência de casos de hepatite fulminante e de doença hepática crônica (TORRES, 1991).

É importante destacar que os três estudos acima apresentados são amostras da situação epidemiológica do VHD na Venezuela, principalmente entre os povos indígenas.

Colômbia

Na Colômbia, dados da década de 1980 os estudos confirmam que a infecção pelo VHD é uma importante causa de hepatite, com isso, realizou-se alguns estudos relevantes. Um deles, teve como objetivo, determinar a frequência atual de VHD em quatro diferentes regiões colombianas: Amazonas, Chocó, Magdalena e Ilhas de San Andrés com um n amostral de 697 habitantes. Foram coletados dados epidemiológicos a partir de uma entrevista aplicada a cada indivíduo para avaliar os fatores de risco relacionados às infecções por VHB, VHC e VHD (ALVARADO-MORA ET AL, 2011).

As amostras positivas para HBsAg e/ou anti-HBc foram testadas para anti-VHD. Quanto à origem geográfica dos participantes do estudo anti-VHD reativos verificou-se que 9/173 (5,20%) amostras foram anti-HBc e/ou HBsAg positivas, sendo 8 da região do Amazonas e uma do departamento de Magdalena. Em conclusão, a infecção por VHD é detectada em algumas regiões da Colômbia em níveis de frequência considerados não hiperendêmico, mesmo diante da presença do VHB (ALVARADO-MORA ET AL, 2011).

Outro estudo relevante realizado na Colômbia teve como objetivo identificar casos de infecção por VHD e VHB em ameríndios assintomáticos do estado do Amazonas, sudeste da Colômbia. Foram analisados um total 861 amostras de uma população recrutada em 19 comunidades indígenas do estado do Amazonas, sendo todos maiores de 18 anos. Como resultando, obteve-se um total de 23/861 indivíduos foi positivo para o marcador HBsAg pelo teste rápido. Marcadores sorológicos e/ou moleculares da infecção pelo VHD foram demonstrados em 43,5% (10/23) das amostras de ameríndios. O estudo apontou para uma alta frequência de infecção por VHB na população ameríndia do Estado do Amazonas, Colômbia (43,5%, 10/23). Outros 9 casos de anti-HVD reativos foram identificados em uma população de 861 ameríndios assintomáticos; um caso sintomático (com diagnóstico de doença hepática terminal) também foi identificado no estudo (VILLA DI FILIPPO, 2015).

Peru

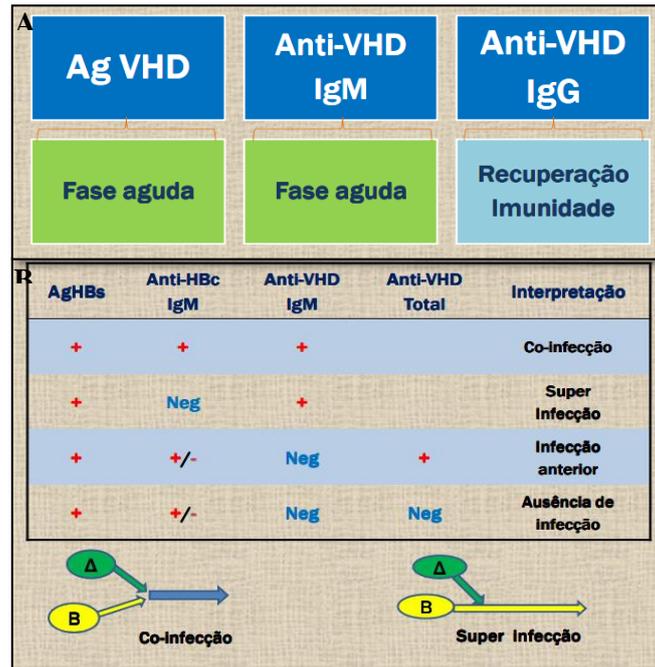
No Peru, um estudo transversal foi realizado com amostragem aleatória em 870 habitantes de 37 comunidades nativas distribuídas em 12 bacias hidrográficas. O estudo confirmou dados epidemiológicos sobre VHB e VHD evidenciando a presença de antígeno anti-delta. A idade média da população analisada foi 2,7 anos (intervalo: 1-94 anos), e 50,7% eram do sexo masculino. A infecção prévia por VHB foi determinada em 59,7% e infecção recente em 1,8%. Dos 82 (9,4%) portadores crônicos de HBsAg, 21,9% apresentaram HBeAg positivo. A infecção pelo VHD estava presente em 39% dos portadores crônicos do VHB (CABEZAS, 2006; CABEZAS, 2020).

De acordo com os estudos, pode-se observar que o estado de portador crônico do VHB (HBsAg positivo) constitui-se no principal fator epidemiológico para a propagação do VHD, o que ocorre, por exemplo, entre as populações nativas da Amazônia brasileira, peruana, venezuelana (WENDEMEYER, 2010; SILVA, 2012; ROMEO, 2014; FRANÇOIS-SOUQUIERE, 2015).

5.4 Diagnóstico do VHD

Em relação ao diagnóstico da hepatite D, mediante análise dos estudos verificou-se que o exame sorológico é o mais usual implantado na rotina dos laboratórios da rede pública e privada. O exame baseia-se na detecção de anticorpos anti-HDV em pacientes com suspeita de exposição recente ao agente delta. Assim como portadores do VHB residentes em áreas endêmicas ou com antecedente epidemiológico. Caso o paciente apresente o marcador anti-HDV IgG reagente, a confirmação se dá pela somatória das informações clínicas, epidemiológicas e demográficas. Com alguma exceção, a confirmação poderá também ser realizada em exame de histopatologia e imunohistoquímica (Figura 11) (NOUREDDIN, 2014).

Figura 11 - Marcadores sorológicos do VHD (A); diagnóstico da infecção por VHD (B).



Fonte: Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, 2015

Figura 12 - Realização de teste sorológico na comunidade indígena.



Fonte: Alvarenga (2015)

Conforme o ministério de saúde 2021, a forma clínica crônica possui a maior taxa de detecção (3.181 casos) em relação as formas agudas e fulminantes (figura 13).

Figura 13 – Formas clínicas da hepatite D

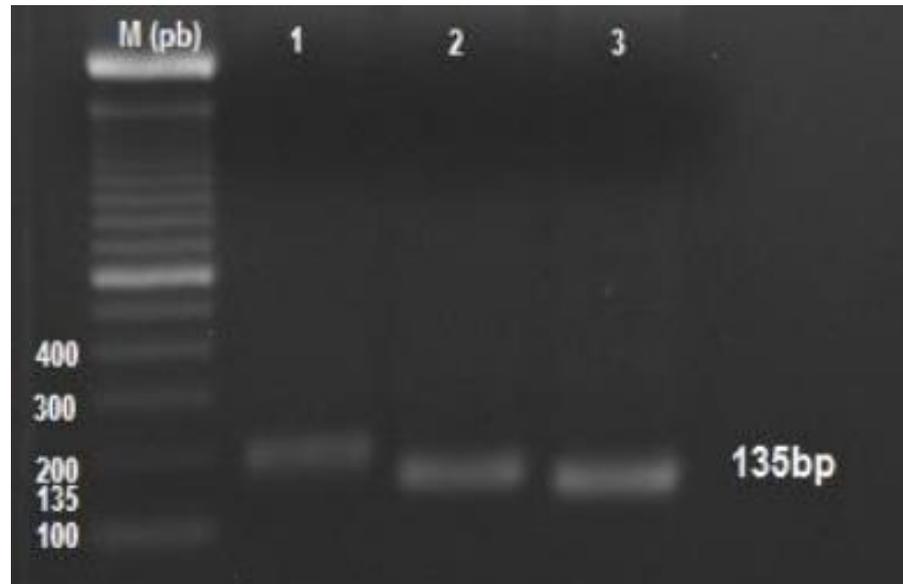
Forma clínica	nº	%
Aguda	753	18,1
Crônica	3181	76,7
Fulminante	19	0,5
Subtotal	3953	95,3
Inconclusivo	26	0,6
Ignorado/Em branco	171	4,1
Total	4150	100,0

Fonte: Brasil (2021)

O diagnóstico por rtPCR (*reação de transcrição reversa em cadeia da polímerase*) do RNA – VHD pode ser qualitativo, permitindo a detecção do VHD, usando iniciadores específicos (*primers*) confirmando a presença ou ausência do material genético (PARASKEVIS, 2010).

Em 2014, um estudo realizado pela Universidade Federal de Rondônia obteve-se o RNA VHD amplificado e confirmado em 3 amostras de soro de pacientes anti-HDV e HBsAg reagentes através de uma rtPCR para obtenção do fragmento de 135pb (Figura 14). A eletroforese em gel de agarose a 1,5% revelou a presença do fragmento esperado (SOUZA, 2014).

Figura 14 – Teste de rtPCR do VHD



Fonte: Souza (2014)

Atualmente com o avanço do diagnóstico molecular, a confirmação do diagnóstico também pode ser por meio da quantificação do HDV-RNA, usando o método de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qRT-PCR) que permiti detectar e quantificar simultaneamente o RNA VHD determinando o número exato de cópias virais no sangue dos portadores, com maior praticidade, baixo risco de contaminação cruzada e menor tempo para obtenção do resultado (CHEN, 2021).

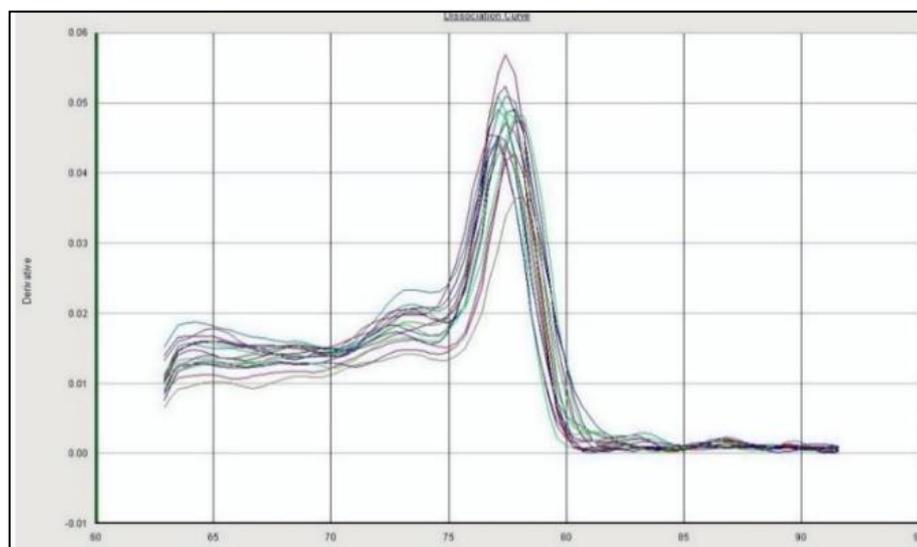
O exame de Carga Viral do vírus da Hepatite D é realizado a partir de soro ou plasma em EDTA com a seguinte indicação: *em pacientes que, quando rastreados para o anti-HDV IgG ou total, tenham tido positividade. Interpretação clínica: Limite para quantificação: 100 cópias/mL.* É importante salientar que esse método de detecção é único no Brasil e foi desenvolvido pela pesquisadora KIESSLICH, Dagmar da fundação Hemoam em Manaus, Amazonas.

Existe também um kit de quantificação comercial desenvolvido na Alemanha denominado *RoboGene® HDV RNA Quantification Kit 2.0*, validado com padrões de sete genótipos do vírus da Hepatite D fornecidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e amostras do genótipo 3 brasileiro, onde também foi validado, esse kit é caracterizado

pela sua performance clínica extraordinária e é o único kit no mundo que permite analisar amostras de plasma e soro humano infectados pelo VHD (AMORIM, 2018).

No estudo de Souza, 2014 foi construída uma curva de dissociação da PCR em tempo real, neste ensaio de especificidade *in vitro* foi observado uma T_m de 77 °C, em média, para 15 amostras positivas para o RNA VHD (Figura 15).

Figura 15 – Curva de regressão linear para amostras de VHD.



Fonte: Souza (2014).

A linearidade do VHD-qPCR foi avaliada através da curva de regressão linear de cada corrida das diluições seriadas de 6- \log_{10} dos calibradores VHD padrão cDNA e RNA, onde foi encontrado uma forte correlação entre as diluições (coeficiente de correlação $R^2 = 0.97$ e 0.99) de ambos os padrões (Tabelas). A eficiência de amplificação foi calculada a partir do slope de -3.325 (99.8%) e de -2.92 (119%) para os calibradores VHD padrão de RNA (figura 16).

Figura 16 – Avaliação do ensaio de repetibilidade com o padrão de RNA VHD através de 3 repetições de 6-log₁₀ diluições.

cDNA cópias/mL	1ºEnsaio (Ct)	2ºEnsaio (Ct)	3ºEnsaio (Ct)	Média	DP(±)	CV (%)
8.3 x 10 ⁶	22,09	22,10	22,07	22,09	0,02	0,00
8.3 x 10 ⁵	25,76	25,51	26,00	25,76	0,25	0,01
8.3 x 10 ⁴	28,29	28,19	28,38	28,29	0,10	0,00
8.3 x 10 ³	31,57	31,50	31,63	31,57	0,07	0,00
8.3x 10 ²	33,95	33,83	34,07	33,95	0,12	0,00
8.3x 10 ¹	37,00	37,35	36,65	37,00	0,35	0,01
Slope	-3,146	-2,9860	-2,867	-2,9260	0,14	
Intercept	41,66	42,95	42,47	42,36	0,65	
Correlação (R²)	0,99	0,99	0,99	0,99		

Fonte: Souza (2014)

Mediante análise dos estudos verifica-se que o diagnóstico convencional é o sorológico e que existem abordagem molecular no sentido de caracterização dos genótipos por sequenciamento do genoma VHD.

Atualmente a infecção por VHD é capaz de levar à infecção crônica com complicações como: poliartrite, glomerulonefrite, polimialgia reumática, crioglobulinemia, especialmente cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) devido a circulação de imunocomplexos de mais de uma classe de imunoglobulinas. A possibilidade de coinfeção deve ser sempre pensada nos pacientes que apresentarem boa resposta ao tratamento anti-HBV com baixa replicação do vírus, mas, mesmo assim, apresentam inflamação ativa e progresso hepático negativo (LORENC ET AL, 2017).

Os testes rápidos permitem avaliar possíveis alterações associadas à imunização em massa e monitoramento do portador, forma mais eficaz de prevenção é aderir a vacina para a Hepatite B, pois não há vacina contra a hepatite D. Além de alguns cuidados que devem ser tomados, como: uso de preservativo nas relações sexuais, não compartilhamento de agulhas, seringas, alicates, entre outros materiais cortantes. As grávidas devem realizar exames para verificar se possuem hepatite, para evitar a transmissão ao bebê. Os problemas enfrentados pelos portadores da doença são desde a falta de acesso à informação e à assistência,

principalmente pelas condições geográficas, passando pela inexistência de medicamentos específicos para tratamento (REV SAÚDE PÚBLICA, 2021).

Quanto ao tratamento da hepatite D, o médico indicará o tratamento de acordo com o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções (PCDT Hepatite B, 2017)*. Os antivirais mais usados são Interferon alfa 2^a e/ou um análogo de núcleos(t)ídeo (tenofovir ou entecavir) (MIQUEL et al, 2013). É importante destacar que os medicamentos não resultam em cura da hepatite D, porém, são importantes para o controle do dano hepático. Além disso, todos os pacientes delta positivos recebem a terapia disponibilizada pelo SUS (PCDT HEPATITE B, 2017).

A hepatite D acomete pessoas no mundo inteiro e quando acontecem dentro das comunidades indígenas, o controle e a prevenção ficam dificultados por condições especiais que dentro da cultura indígena favorecem a transmissão e comprometem a sobrevivência dessas pessoas (FIGUEIREDO, 2016).

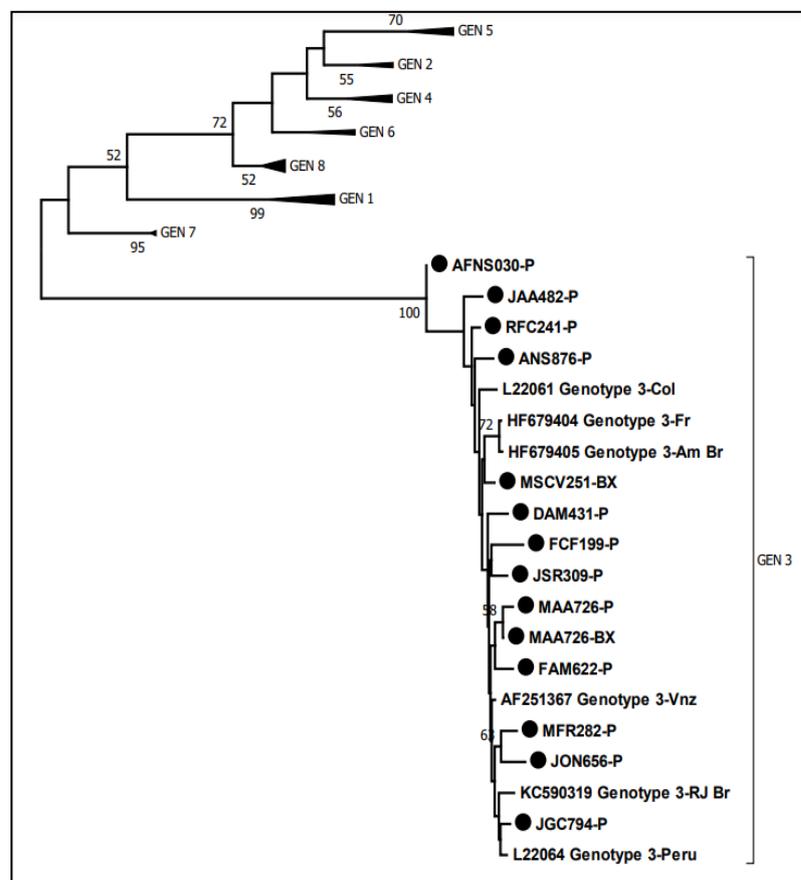
5.5 Vírus da Hepatite D

O VHD pertence à família *Deltaviridae* com genoma RNA pequeno de cadeia simples, esférico e incompleto, foi reconhecido pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, como uma nova espécie de vírus de vertebrados, sendo estabelecido um novo gênero chamado *Deltavirus*. Possui um envelope lipoproteico bilípídico com as 3 formas do antígeno de superfície HBsAg fornecido pelo VHB para sua replicação. A única proteína codificada por esse vírus é o HDAg (CHEN, 2019). Quanto ao seu ciclo replicativo, sabe-se que o VHB infecta células hepáticas, sendo internalizado por endocitose. Após a liberação de seu genoma no citoplasma do hepatócito, ele é incorporado à célula e utilizado para produção de novas partículas virais, já o VHD se liga com células hepáticas por meio de uma proteína de superfície do HBsAg e um receptor de membrana, adentrando o complexo celular, de modo que o VHB é necessário para o contato inicial entre o VHD e o hospedeiro, para então iniciar a formação de novas partículas virais (RIZZETO, 1985). Por esse motivo o VHD é considerado um vírus satélite, pois requer a presença do vírus da hepatite B para a sua adsorção e liberação do genoma viral.

No estudo de Amorim, 2018 foi realizada a caracterização dos genótipos do VHD a

partir do sequenciamento de um fragmento de seu genoma e posterior análise filogenética. Nesse estudo foram incluídas 14 sequências de pacientes do estudo e sequências referentes aos oito genótipos do VHD obtidas no GenBank (Figura 17). De acordo com a árvore filogenética construída, todos os isolados do estudo se agruparam em um único genótipo, o HDV-3, com valor de *bootstrap* de 99% confirmando a classificação no genótipo 3.

Figura 17 – Árvore filogenética com os genótipos do VHD

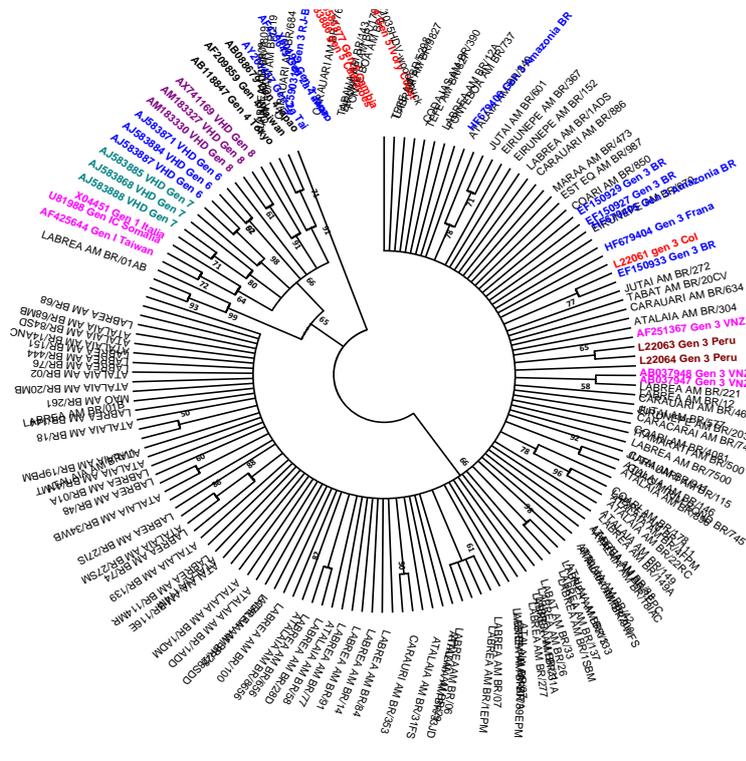


Fonte: Amorim, 2018

Em um outro estudo também realizado no estado do Amazonas, foi realizada a análise de diversidade genética confirmando os percentuais de similaridade obtidos entre 145 sequências, variando de 92% a 99% entre sequências de VHD-3 e 58,5% a 68,8% entre sequências de outros genótipos do VHD (Figura 18). O múltiplo alinhamento das sequências

de aminoácidos comparadas às referências do genótipo VHD-3 da Colômbia, Venezuela, Peru e Brasil confirmaram a homogeneidade genotípica dos isolados (ROCHA et al, 2014).

Figura 18 – Árvore filogenética inferida pelo método de *Neighbor-Joining*. Os números acima dos braços da árvore indicam valores de *bootstrap* acima de 50% inferidos a partir de 500 réplicas. As distâncias evolutivas foram calculadas utilizando o método de Kimura 2-parâmetros. A análise envolveu 145 seqüências de nucleotídeos e foi conduzida no programa MEGA 5.2.2.



Fonte: Rocha et al (2014)

A homogeneidade genotípica encontrada entre a população estudada reforça a hipótese de possível origem comum deste vírus em populações autóctones desta região. O VHD também parece ser importante agente etiológico de doença hepática crônica, na região. Existe, no entanto, a necessidade de investigar com mais detalhes a filogenia do VHD, aspectos da cinética viral e definir sua influência na história natural da doença na região (ROCHA et al, 2014).

5.6 Publicação do Artigo

O presente estudo originou produção intelectual relacionada a tese, intitulada por: Vírus da Hepatite D (VHD): uma revisão dos aspectos epidemiológicos, características clínicas e diagnóstico. O artigo foi publicado na revista European Academic Research no Volume 10/Edição 2, maio de 2022, esta tem o fator de impacto 3.4546 e QUALIS A2.



ISSN 2286-4822
www.euacademic.org

EUROPEAN ACADEMIC RESEARCH
Vol. X, Issue 2/ May 2022

Impact Factor: 3.4546 (UIF)
DOI Value: 5.9 (B+)

Hepatitis D Virus (HDV): A Review of Epidemiological Aspects, Clinical Characteristics and Diagnosis

PRICILLA LOUISE LEITE DA SILVA OLIVEIRA¹

<https://orcid.org/0000-0001-7037-8015>

CINTIA MARA COSTA DE OLIVEIRA²

<https://orcid.org/0000-0002-1065-8418>

Abstract

Hepatitis D in co-infection with hepatitis B is an infectious disease that particularly affects the liver. This is a defective virus, which requires the presence of HBV surface antigen to replicate and cause infection. However, VHD is associated with acute or chronic hepatitis present in the body, it can manifest itself through tiredness, fever, malaise, dizziness, nausea, vomiting, abdominal pain, yellow skin and eyes, dark urine and pale stools. The purpose of this article is to describe and highlight in the form of a review the main epidemiological data, clinical characteristics and diagnosis of the hepatitis D virus. The methodology used selected 70 relevant articles, published between 2006 and 2021, in the electronic databases: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) via MEDLINE, CAPES Journal Portal, Latest Medical News, Clinical Trials, Guidelines – Medscape, Springer, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO). The literary analysis of the articles observed showed high mortality indicators, several epidemiological studies revealed that the global burden of HDV is greater than previously estimated, it was also evidenced the need for more studies to better understand the HDV infection and determine the epidemiology of HDV infection among HBV patients.

Keywords: hepatitis, virus, delta, epidemiology, diagnosis and HDV.

CONCLUSÕES

Mediante análise dos dados e objetivos propostos neste estudo, conclui-se que:

❖ Tanto no Brasil como na Amazonia internacional a maior prevalência do VHD encontra-se principalmente em população de classe baixa, em comunidades ribeirinhas e indígenas e em sua maioria jovens do sexo masculino;

❖ No período de 2000 a 2021, foram notificados no Brasil 4.259 casos confirmados de hepatite D. A maior ocorrência se deu na região Norte, com 73,7% dos casos, principalmente nos estados do Amazonas, Acre e Rondônia que fazem fronteira com outros países da América do Sul: Peru, Colômbia, Bolívia e Venezuela;

❖ Alguns fatores que podem estar contribuindo para a endemicidade da hepatite D na Amazonia são: sociais, econômicos, culturais e aspectos genéticos;

❖ A prevalência do genótipo 1 é encontrado no Oriente Médio, na América do Norte e na África do Norte; o genótipo 2 está presente no Japão, Taiwan e Rússia; o genótipo 4 é encontrado em Taiwan e Japão; o genótipo 3 é exclusivo na Bacia Amazônica do Brasil, Peru, Colômbia e Venezuela e os genótipos 5 a 8 confirmados na África Ocidental e Central;

❖ Os principais métodos diagnósticos são: sorológicos (Anti-HD IgG, Anti-HD total), bioquímicos, moleculares (rt-PCR e real time PCR), e testes rápidos para detecção da infecção pelo VHD. Esses testes possuem importância significativa para identificar, monitorar e controlar a disseminação da doença;

❖ A importância da infecção pelo VHD na Amazônia Brasileira e Internacional está associada ao caráter de endemicidade elevada, situação sociodemográfica e o padrão heterogêneo marcante encontrado entre aldeias indígenas e comunidades ribeirinhas, além dos aspectos ecológicos e virológicos que facilitam a circulação do vírus na região e a formação histórica dos grupos populacionais, sendo determinante que populações indígenas e ribeirinhas sejam incluídas como prioridade no programa de vacinação contra hepatite B principalmente em áreas hiperendêmicas para a diminuição dos números de casos futuros.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, Z.; JAFRI, W.; RAZA, S. Hepatitis D: Scenario in the Asia-Pacific region. *World Journal of Gastroenterology*, v. 16, n. 5, p. 554–562, 2010.
2. ABBAS, Z.; AFZAL, R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World Journal of Hepatology*, v. 5, n. 12, p. 666–675, 2013.
3. ABE, K. ; HAYAKAWA, E.; SMINOV, A. V.; ROSSINA, A. L.; SATA, T. ; UCHAIKIN, V. F. Epidemiologia molecular dos vírus da hepatite B, C, D e E em crianças em Moscou, Rússia. *J Clin Virol*, 30(1):57-61, 2004.
4. ALAVIAN, S. M.; CARMAN, W. F.; JAZAYERI, M. S. HBsAg variants: Diagnostic-escape and diagnostic dilemma. *Journal of Clinical Virology*. v, 57, p. 201–208, 2013.
5. ALECRIM, W. D.; MARREIROS, L. S.; ALECRIM, M. G. C.; MIRANDA SANTOS IKF. Inquérito sobre presença de HBsAg em habitantes de Lábrea-Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1986; 19: 58-9.
6. ALFAIATE, D. DÉNY, P. DURANTEL, D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res.* 122:112-29, 2015.
7. ALLAIN, J. P. Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. *Journal of Clinical Virology*, V, 1, N 36, P. 12-17. 2006.
8. ALVARADO-MORA, M. V.; ROMANO, C. M.; GOMES-GOUVEA, M. S.; GUTIERREZ, M. F.; CARRILHO, F. J.; PINHO, J. R. Dynamics of Hepatitis D (delta) vírus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infection Genetics and Evolution*, v. 11, n. 6, p. 1462–1468, 2011.
9. ALVARADO-MORA, M. V. et al. An update on HDV: Virology, pathogenesis and treatment. *Antiviral Therapy*, v. 18, n. 3 PARTB, p. 541–548, 2013.
10. AMORIM, F. G. Caracterização da infecção pelos vírus das hepatites b e d em plasma e tecido hepático de portadores crônicos. *Dissertação de Mestrado*. Universidade Federal do Amazonas. 2016.
11. AMOUGOU, M. A.; NOAH, D.N.; MOUNDIPA, P. F. et al. A prominent role of Hepatitis D Virus in liver cancers documented in Central Africa. *BMC Infect Dis.* 16, 647. 2016.
12. ANASTASIOU, O. & WEDEMEYER, H. Hepatitis D. *Liver Immunology*. (pp.287-298). 2020.
13. ANTONIO FERREIRA-JUNIOR, P.; DE-OLIVEIRA, E. C.; MARTIN, T. O. G.; RODRIGUES ALVES-JUNIOR, E.; SILVA, L. J. D.; MELLO, F. C. D. A.; FONTES, C. J. F.;

- SOUTO, F. J. D. Prevalence of hepatitis B and D virus infection in a district of Mato Grosso, bordering Amazonas and Rondônia states. *Rev Soc Bras Med Trop*. Oct 21; 2020.
14. ANTONIO FERREIRA-JUNIOR, A. J.; KREUELS, B.; HENRION, M. Y. R.; MARTEL, C.; HUTIN, Y.; GERETTI, A. M. The global prevalence of Hepatitis D Virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal Of Hepatology*, 73, 525-532, 2020.
15. ARBOLEDA, M.; CASTILHO, M. C.; FONSECA, J. C. F.; ALBUQUERQUE, B. C. SABÓIA, R. C.; YOSHIDA, C. F. T. Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus in the northern region of Amazonas, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 89: 481-3. 1995.
16. AZEVEDO, R. A. ET AL. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B e D em crianças das tribos Caiabietxucarramãe do parque indígena do Xingu, Brasil central. *Rev. Soc. Brasileira de Med. Tropical*. v. 29, n. 51, 1996.
17. BANDAN, Z.; DARÍO, J.; SÁNCHEZ, C.; LIMA, C. P. Hepatitis virales B y D/ Viral hepatitis B and D. Ministerio de Salud. *Oficina General de Epidemiología*. Instituto Nacional de Salud; p. 68. 2000.
18. BARROS, L. M. F. et al. Hepatitis Delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: Inheritance from African slaves? *Virus Research*, v. 160, n. 1-2, p. 333–339, 2011.
19. BARTON, K. R. & DANIEL, H. Hepatitis D. Leung Chapter. *First Online*: 16 July 2019.
20. BENSABATH, G.; SOARES, M. C. P.; HADLER, S. C.; FIELDS, H.; DIAS, L. B.; POPPER, H. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis – prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. *JAMA*, v, p. 479-483, 1987.
21. BENSABATH, G.; BOSHELL, J. Presença do antígeno de Austrália em população do interior do Estado do Amazonas. *Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo*. 15: 284-288, 1973.
22. BHAMIDIMARRI, K. R.; PARK, J. & DIETERICH, D. Management of Hepatitis B Virus Coinfection: HIV, Hepatitis C Virus, Hepatitis D Virus. *Curr Hepatitis Rep*. 10, 262–268.2011.
23. BERTOLLO, L. A.; OLIVEIRA, E. C. P.; NASCIMENTO, H. C. L.; ZARIFE, M. A. S. Distribuição dos Genótipos Virais da Hepatite B em Pacientes do Laboratório de Referência, Bahia. *Revista Baiana De Saúde Pública*, v.39, p.84-90. 2015.
24. BOTELHO-SOUZA, L. F. et al. Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: Isolation of HDV genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil. *Intervirology*, v. 58, n. 3, p. 166–171, 2015.
25. BOTELHO-SOUZA, L. F.; VASCONCELOS, M. P. A.; SANTOS, A. O.; SALCEDO, J. M. V.; VIEIRA, D. S. Hepatite delta: aspectos virológicos e clínicos. *Virol*; 14: 177; J. 2017.
26. BRAGA, W. S.; CASTILHO, M. C.; BORGES, F. G.; MARTINHO, A. C.; RODRIGUES, I. S.; AZEVEDO, E. P.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R. Prevalence of hepatitis B virus infection

and carriage after nineteen years of vaccination program in the Western Brazilian Amazon. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. V, 45, p. 13-17, 2012.

27. BRAGA, W. S. et al. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 34, n. 4, p. 349–355, 2001.

28. BRAGA, W. S.; CASTILHO, M. C.; BORGES, F. G.; LEÃO, J. R. T.; MARTINHO, A. C. S.; RODRIGUES, I. S. et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon: far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 45(6):691-5.

29. BRAGA, W. S. M. et al. Chronic HDV/HBV coinfection: Predictors of disease stage – A case series of HDV-3 patients. *Journal of Hepatology*, v. 61, n. 6, p. 1205–1211, 2014.

30. BRAGA, W. S. M. Infecção pelos vírus das hepatites B e D entre grupos indígenas da Amazônia Brasileira: Aspectos epidemiológicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, n. SUPPL. 2, p. 9–13, 2004.

31. BRAGA, W. S. M.; CASTILHO, M. C.; SANTOS, I. C. V.; MOURA, M. A. S.; SEGURADO, A. C. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. *Rev. Soc. Bras. Med. Tropical*. v. 39, n. 6, 2006.

32. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Brasília: Ministério da Saúde*, Volume 48, Nº 24, 2017.

33. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Hepatites virais 2018/* Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 49, Nº 27. 2018.

34. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Hepatites virais 2018/* Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 50, Nº 27. 2019.

35. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – *Brasília: Ministério da Saúde*, p. 40, 2015.

36. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 3. Ed. – *Brasília: Ministério da Saúde*, p.60, 2008.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Hepatites virais 2018*/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 51, N° 29. 2020.
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais 2017/ *Ministério da Saúde*, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, Volume 48, N° 24. 2017.
39. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais*. 2021.
40. BRASIL, Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais. O Brasil está atento. 2ª ed. *Série B. Brasília: Textos Básicos de Saúde*, p. 40. 2005.
41. BRASIL, Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, v. 3. *Brasília: Ministério da Saúde*, 50p. 2015.
42. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico Especial*. 21 (esp1), 35-67, 2021.
43. BUSTIN, S. A.; BENES, V.; GARSON, J. A.; HELLEMANS, J.; HUGGETT, J.; KUBISTA, M.; MUELLER, R.; NOLAN, T.; PFAFFL, M. W.; SHIPLEY, G. L. The MIQE guidelines: Minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clinical Chemistry*, v. 55(4), p. 611, 2009.
44. CABEZAS, C.; SUAREZ, M.; ROSEMARY, G. et al. Hiperendemicidade da hepatite viral B e delta em povos indígenas da Amazônia peruana. *Rev Peru Med Exp Saúde Pública* 2006; 23 :114-122.
45. CABEZAS, C.; BRAGA, W. Vírus da hepatite B e infecção Delta: Considerações Especiais nas Populações Indígenas e Isoladas Ribeirinhas da Região Amazônica. *Rev. Peru. med. exp. Salud publica*, 2020.

46. CABEZAS, C. Hepatitis viral B y Delta en el Perú: epidemiología y bases para su control / Viral Hepatitis B and Delta in Peru: epidemiology and basis for control. *Rev. Peru. med. exp. Salud publica*; 24(4): 378-397, oct.-dic. 2007.
47. CABEZAS, C. S. Situación y control de la hepatitis B y Delta en el Perú: Hepatitis B and Delta in Peru: Current Status and Control: *Acta méd. Peru*; 25(2): 96-112, abr.-jun. 2008.
48. CANE, P. A.; COOK, P. RATCLIFFE, D.; MUTIMER, D.; PILLAY, D. Use of real time PCR and fluorimetry to detect lamivudine resistance-associated mutations in hepatitis B virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 43, p. 1600– 1608, 1999.
49. CARVALHO, V. CHEHUAN, D. F. AND DAMIAN, M. M. Acquired hepatocerebral degeneration in a patient with hepatitis B and hepatitis delta virus coinfection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 50, n. 03, pp. 423-426. 2017.
50. CASEY, J. L.; NIRO, G. A.; ENGLE, R. E.; VEJA, A.; GOMEZ, H. et al. Hepatitis B virus (HBV) hepatitis D(HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotypes III and HBV genotype F. *Journal Infectious Diseases*, v. 174, n. 5, p. 920–926, 1996.
51. CASEY, J.L.; BROWN, T.L.; COLAN, E.J.; WIGNALL, F.S. GERIN, J.L. A genotype MADEJÓN, PHILIPP, wu1;90(19):9016-20, 1993.
52. CASTILHO, M. C.; OLIVEIRA, C. M. C.; GIMAQUE, J. B. L.; LEÃO, J. T.; BRAGA, W. S. M. Epidemiology and Molecular Characterization of Hepatitis B Virus Infection in Isolated Villages in the Western Brazilian Amazon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 87(4), 2012, pp. 768–774 doi:10.4269/ajtmh.2012.12-0083, 2012.
53. CAVIGLIA, M. C. et al. Triagem para hepatite D e PEG-Interferon sobre Tenofovir melhoram os esforços gerais de controle da hepatite no Brasil. *Elsevier BV*; Universidade do Cairo. 2018.
54. CHEN, Y. M.; WU, S. H.; QIU, C. N.; YU, D. J.; WANG, X. J. Hepatitis B virus subgenotype C2- and B2-associated mutation patterns may be responsible for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, respectively. *Braz. j. med. biol. Res.* 46(7): 614-622, ago. 2013.
55. CHEN, L. Y.; PANG, X.Y.; GOYAL, H. ET AL. Hepatitis D: challenges in the estimation of true prevalence and laboratory diagnosis. *Gut Pathog* 13, 66. 2021.
56. CHOI, Y. M. et al. Naturally occurring hepatitis B virus reverse transcriptase mutations related to potential antiviral drug resistance and liver disease progression. *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 16, p. 1679-1824, 2018.
57. CHEN, H. Y.; SHEN, D. T. J.; HAN, P. C.; ZHANG, W. M.; CHEN, W. S.; GOYAL, H.; PAN, S.; XU, H. G. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*; 68:512-521 2019.

58. CHUDY, M. et al. Collaborative Study to Establish a World Health Organization International Standard for Hepatitis D Virus RNA for Nucleic Acid Amplification Technique (NAT)-Based Assays. *World Health Organization*. n. October, p. 17–21, 2013.
59. CICERO, M. F.; PENA, N. M.; SANTANA, L. C.; ARNOLD, R.; AZEVEDO, R. G.; LEAL, É. S. et al. Is Hepatitis Delta infections important in Brazil? *BMC Infect Dis*. 2017 Sep 28;16(1) 2016.
60. COJUHARI, L.; PÂNTEA, V.; PLACINTĂ, G. ET AL. Clinical and epidemiological features of acute hepatitis D viral in Republic of Moldova. *BMC Infect Dis* 14 (Suppl 7), 2014.
61. CRISPIM, M. A. E. et al. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infectious Diseases*, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.
62. CRISPIM, M. A. E. Genotipagem do vírus da hepatite B e da hepatite Delta na Amazônia Ocidental Brasileira. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Amazonas/ UFAM/ Manaus, AM. 2007.
63. DANTAS, L. C. ET AL. Liver transplantation in a patient with hepatitis B, C and D coinfection associated with hepatocellular carcinoma: a management strategy for a rare condition. Case report. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 133, n. 06, pp. 525-530, 2015.
64. DE PASCHALE, M.; MANCO, M. T.; BELVISI, L.; MAGNANI, C.; VIGANÒ, T. RE, P.; BIAGIOTTI, S.; CAPELLI, F.; MAZZONE, A.; BALDACCI, M. P.; FERRARA, A.; NERI, A. L.; GUASTONI, C. M.; BONAZZINA, R. A.; BRANDO, B. & CLERICI, P. Epidemiology of hepatitis D virus (HDV) infection in an urban area of Northern Italy. *Infection*, v. 40, pages485–491. 2012.
65. DELFINO, C. M.; BLEJAR, J. L.; EIRIN, M. E.; CASTILLO, A. I.; GENTILE, E. A.; BERINI, C. A.; SALAMONE, H. J.; MATHET, V. L.; BIGLIONE, M. M. HBV-HDV en donantes de sangre: prevalencia y análisis molecular / Hepatitis B virus and Hepatitis D virus in blood donors: prevalence and molecular analysis in an Argentinean population. *Prensa méd. argent*; 97(2): 111-115, abr. 2010.
66. DELFINO, C. M.; GENTILE, E. A.; CASTILLO, A. I.; CUESTAS, M. L.; PATACCINI, G.; CÁNEPA, C.; MALAN, R.; BLEJER, J.; BERINI, C.; EIRIN, M. E.; PEDROZO, W.; OUBIÑA, J. R.; BIGLIONE, M. M.; MATHET, V. L. Hepatitis B virus and hepatitis D virus in blood donors from Argentina: circulation of HBsAg and reverse transcriptase mutants. *Arch Virol*. May;159(5):1109-17. 2014.
67. DRIGO, M.; FRANZO, G.; BELFANTI, I.; MARTINI, M.; MONDIN, A.; CEGLIE, L. Validation and comparison of different end point and real time RT-PCR assays for detection and

- genotyping of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Journal of Virological Methods*, 201, 79–85, 2014.
68. DUARTE, C. Detecção e quantificação do vírus da hepatite c através de rt-pcr em tempo-real. [Tese]. *Curitiba: Universidade Federal do Paraná*, 47 p. Mestrado em Biologia Celular e Molecular, 2006.
69. DUARTE, M. C. et al. Estudo epidemiológico comparativo das infecções pelos vírus da hepatite B e da hepatite D em índios Yanomami e Piaroa do Estado do Amazonas, Venezuela, *Trop Med Int Health*, 15(8):924-33, 2010.
70. EHLING, A.; GIERTEN, B. & ARNDT, T. Hepatitis D-Virus (HDV). *Chapter*. 201p.
71. ESPINAL, C. A. Perfil epidemiológico de la hepatitis B y D en Colombia / Colombian hepatitis B and D epidemiological profile. *Biomédica* (Bogotá); 18(3): 216-49, sept. 1998.
72. ESPINOSA, M.; ELSA, L.; SALAS, I.; JESÚS, M. Prevalence of hepatitis D in a population of the Northwest Mexico and its relationship with other vírus. *Rev. gastroenterol. Méx*; 62(4): 246-9, oct-dic. 1997.
73. FARCI, P.; MANDAS, A.; COIANA, A.; LAI, M. E.; DESMET, V.; EYKEN, P. V.; GIBO, Y.; CARUSO, L.; SCACCABAROZZI, S.; CRISCUOLO, D.; RYFF, J. C.; BALESTRIERI, A. Treatment of chronic hepatitis D with IFN alpha -2a. *New England Journal of Medicine* 330: 88-94, 1994.
74. FARCI, P.; NIRO, G. A. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:228–236. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res. May*; 17: 3–15. doi: [10.1016/j.jare.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.009)., 2019.
75. FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Em Bras Epidemiol*, v. 7, n. 4, p. 473–87, 2004.
76. FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S.; CIMERMAN, S. C. B. Hepatites por virus (A, B, D) / Viral hepatitis (A, B, D). *Condutas em infectologia*. São Paulo, Atheneu, p.95-112, tab, 1:1048576. 2004.
77. FERREIRA, P. A. et al. Prevalence of hepatitis B and D virus infection in a district of Mato Grosso, bordering Amazonas and Rondônia states. *Rev Soc Bras Med Trop*. 21;53:e20190559, 2020.
78. FOCACCIA, R. Hepatites Virais. *São Paulo: Editora Atheneu*, 192p. 1997.
79. FONSECA, J. C. F.; SIMONETTI, S. R. R.; SCHATZMAYR, H. G.; CASTEJÓN, M. J.; CESBRIO, A. L. O.; SIMONETTI, J. P. Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. Faculty of Health Sciences,

University of Amazonas, Brazil; 'Department of Virology, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, 1988.

80. FONSECA JCF, GAYOTTO LCC, FERREIRA LCL, ARAÚJO JR, ALECRIM WD, SANTOS RTM, SIMONETTI JP, ALVES VAF. Labrea hepatitis-hepatitis B and Delta antigen expression in liver tissue: report of three autopsy cases. *Rev. Inst. Med. Tropical de São Paulo* 27:224-227, 1985.

81. FONSECA, J. C. F. Hepatite Delta. In: Fonseca JCF (ed) Hepatite Delta. *Imprensa Universitária, Manaus, AM*, p.1-66. 1993.

82. FONSECA, J. C. F. Hepatite D. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. V. 35, n. 13, p. 181–190, 2002.

83. FONSECA, J. C. F. Hepatite Fulminante n Amazônia Brasileira. *Ver. Soc. Bras. Med. Tropical*. 2004.

84. FONSECA, J. C. F. História natural da hepatite crônica B Natural history of chronic vírus B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, n. 6, p. 672–677, 2007.

85. FONSECA, J. C. F.; BOTERO, R. C.; IDROVO, V.; VARON, A.; FOCACCIA, R. Tratamento das hepatites virais: terapêutica da hepatite D / Treatment of the viral hepatitis: therapy of the hepatitis D. *Tratado de hepatites virais*. São Paulo, Atheneu, p.603-607. 2002.

86. FOUAD, H. M.; AHMED, A.; REYAD, E. M.; ELSADEK, S. M.; KHATTAB, R. A.; EL DAMASY D. A. Hepatitis D virus seroprevalence in Egyptian HBsAg-positive children: a single-center study. *Arch Virol*. Oct;165(10):2361-2365. 2020.

87. FRANCOIS-SOUQUIERE, S. et al. Epidemiological and molecular features of hepatitis B and hepatitis delta virus transmission in a remote rural community in central Africa. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 39, p. 12–21, 2016.

88. GLEBE, D.; LEHMANN, F.; GOLDMANN, N. ET AL. 10 Jahre Nationales Referenzzentrum für Hepatitis-B-Viren und Hepatitis-D-Viren in Gießen: Tätigkeiten und Erfahrungen. *Bundesgesundheitsbl* 65, 220–227. 2022.

89. GIERSCH, K. et al. Persistent hepatitis D virus mono-infection in humanized mice is efficiently converted by hepatitis B virus to a productive coinfection. *Journal of Hepatology*, v. 60, n. 3, p. 538–544, 2014.

90. GOYAL, A.; ROMERO, S. E. O. Screening for hepatitis D and PEG-interferon over tenofovir enhance general hepatitis control efforts in Brazil. *PLoS One*. 7;13(9):e0203831. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.0203831>, 2018.

91. GRABOWSKI, J.; WEDEMEYER, H. Hepatitis delta: Immunopathogenesis and clinical challenges. *Digestive Diseases*, v. 28, n. 1, p. 133–138, 2010.

92. HADLER, S. C.; MONZON, M.; PONZETTO, A.; ANZOLA, R.; RIVERO, D.; MANDOLFI,

- A.; BRACHO, A.; FRANCIS, D. P.; GERBER, M. A.; THUNG, S.; GERIN, J.; MAYNARD, J. E.; POPPER, H.; PURCELL, R. H. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa indians of Venezuela. *Annals of Internal Medicine* 100: 339-344, 1983.
93. HADLER, S. C.; MONZON, M.; RIVERO, D.; PEREZ, M.; BRACHO, A.; FIELDS, H. Epidemiology and Long-Term Consequences of Hepatitis Delta Virus Infection in the Yucpa Indians of Venezuela. *American Journal of Epidemiology* vol. 136; 12, 1992.
94. HALL, T. A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium. Series*, v. 1, n. 41, p. 95–98, 1999.
95. Hepatitis (D)Delta-Antigen. *Chapter First, Online*: 17 April 2019.
96. Hepatitis-D-Virus. *Chapter First, Antikörper gegen Online*: 17 April 2019.
97. HOLANDA, N. C. S. Simultânea detecção e quantificação da carga viral por pcr em tempo real (qrt-pcr) *in house* e caracterização genotípica do vírus da hepatite b (VHB) em amostras procedentes da amazônia ocidental brasileira. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas) *Universidade do Estado do Amazonas*, 2012.
98. HONKOO, P. D.; E MAN, R. A.; NIESTERS, H. G. M.; HEIJTINK, R. A.; SCHALM, S. W. Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis Delta infection. *Hepatology* 26:433A, 1997.
99. HOFMANN-LEHMANN, R.; SWENERTON, R. K.; LISKA, V.; LEUTENEGGER, C. M.; LUTZ, H.; MCCLURE, H. M. et al. Sensitive and robust one-tube real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction to quantify HIV RNA load: comparison of one- versus two-enzyme systems. *AIDS Res Hum Retroviruses Sep* 1;16(13):1247-57, 2000.
100. HUGHES, S. A.; WEDEMEYER, H.; HARRISON, P. M. Hepatitis delta virus. *The Lancet*, v. 378, n. 9785, p. 73–85, 2011.
101. HUANG, C. R.; LO, S. J. Hepatitis D virus infection, replication and crosstalk with the hepatitis B virus. *World journal of gastroenterology*, 20 (40), 14589–14597. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14589>. 2014.
102. INOUE, T.; TANAKA, Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection – an update. *Microbial Cell*, v. 3, n. 9, p. 419–436, 2016.
103. Instituto Nacional de Saúde. Prevalência de marcadores serológicos para hepatite viral B e delta em pueblos indígenas da Amazônia peruana. *Asociación Interétnica de Desarrollo de las Selva Peruana*. Instituto Nacional de Saúde, Lima. 1997.
104. Interferon- α -2a \pm ribavirin in hepatitis D. *Inpharma Weekly*. Vol. 1518, page17, 2005.

105. JAT, S. L.; GUPTA, N.; KUMAR, T.; MISHRA, S.; YADAV, S. A. V.; GOEL, A.; AGGARWAL, R. Prevalence of hepatitis D virus infection among hepatitis B virus-infected individuals in India. *Indian J Gastroenterol.* Mar;34(2):164-8. 2015.
106. JORNAL DO COMMERCIO. Vacinação no interior do Amazonas, ed. 35258, 1990.
107. KANG, C. Bulevirtide in chronic hepatitis D: a profile of its use. *Adis Journals.* Online resource. Vol. 1. 2021.
108. KARLSEN, A. A.; KYUREGYAN, K. K.; ISAEVA, O.V.; KICHATOVA, V.S.; ASADI MOBARKHAN, F. A.; BEZUGLOVA, L. V.; NETESOVA, I.G.; MANUYLOV, V. A.; POCHTOVYI, A. A.; GUSHCHIN, V. A.; SLEPTSOVA, S. S.; IGNATEVA, M. E.; MIKHAILOV, M. I. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. *BMC Infect Dis.* May 12;22(1):452. 2022.
109. KAY, A. et al. HBV/HDV coinfection in the Western Brazilian Amazonia: An intriguing mutation among HDV genotype 3 carriers. *Journal of Viral Hepatitis*, v. 21, n. 12, p. 921–924, 2014.
110. KELLY, J. A. & CARRERA, J. Los Yanomami: relações com a biomedicina. In: *Salud indigena en Venezuela*, Vol. 1 (eds G Freire & A Tillet) Ministro del Poder Popular para la Salud, Caracas, pp. 325 – 380. 2007.
111. KIESSLICH, D. et al. Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfecting with HBV and hepatitis delta virus. *The Journal of infectious diseases*, v. 199, n. 11, p. 1608–11, 2009.
112. KOYTAK, E. S., YURDAYDIN, C., GLENN, J. S. Hepatitis D. *Curr Treat Options Gastroenterol.* Dec;10(6):456-63. 2007.
113. KUMAR, S. STECHER, G. TAMURA, K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Molecular Biology and Evolution* 33:1870-1874. 2016.
114. KUSHNER, T.; SERPER, M.; KAPLAN, D. E. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *Journal of Hepatology*, vol. 63 j 586–592. 2015.
115. LAGO, B. V.; MELLO, F. C. A.; BARROS, T. M.; MELLO, V. M.; VILLAR, L. M.; LEWIS-XIMENEZ, L. L.; PARDINI MIMC, LAMPE, E. Brazilian Hepatitis B Research Group. Hepatitis D infection in Brazil: Prevalence and geographical distribution of anti-Delta antibody. Aug;90(8):1358-1363. *J Med Virol.* 2018.
116. LAI, M. M. C. RNA Replication without RNA-Dependent RNA Polymerase: Surprises from Hepatitis Delta Virus. *Society*, v. 79, n. 13, p. 7951–7958, 2005.

117. LAFER, M. M. et al. Seroprevalence of hepatitis B, C and D markers in indigenous patients seen at the Native American Outpatient Clinic of Universidade Federal de São Paulo. *Einstein* (São Paulo). v. 20, 2022.
118. LAMPE, E. et al. Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: A 1000-sample multicentre study. *Journal of General Virology*, v. 98, n. 6, p. 1389–1398, 2017.
119. Lamivudine lacks efficacy in hepatitis D. *Inpharma Wkly*. 1507, 12 (2005).
120. LEE, W. M. Hepatitis B virus infection. *The New England Journal of Medicine*. *Watham*, v, 337, n. 24, p. 1733-1745, 1997.
121. LEE, A, LEE, C. Viruses. Hepatitis D Review: Challenges for the Resource-Poor Setting. *Published Sep 23*. 2021.
122. LEMPP, F. A.; URBAN, F. Hepatitis delta virus: replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen. *Viruses*. 4;9(7):172. 2017.
123. LEÓN, P.; VENEGAS, E.; BENGOCHEA, L.; ROJAS, E.; LÓPEZ, J.; A. ELOLA, C.; ECHEVARRÍA, J. M. Prevalencia de las infecciones por virus de las hepatitis B, C, D y E en Bolivia. *Rev Panam Salud Publica*;5(3), 1999.
124. LEONG, J. et al. Hepatitis B surface antigen escape mutations: Indications for initiation of antiviral therapy revisited. *World Journal of Clinical Cases*, v, 4, n 3, p. 71-75, 2016.
125. LEWIN, S. R.; VESANEN, M.; KOSTRIKIS, L.; HURLEY, A.; DURAN, M.; ZHANG, L.; HO, D. D.; MARKOWITZ, M. Use of real time PCR and molecular beacons to detect virus replication in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals on prolonged effective antiretroviral therapy. *Journal of Virology*, v. 73, p. 6099–6103, 1999.
126. LIANG, T. J. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology*. V. 49, p. 1–17, 2010.
127. LIM, Y. S. Management of Antiviral Resistance in Chronic Hepatitis B. *Gut and Liver*, v. 11, n. 2, p. 189–195, 2017.
128. LIMA, D. S. et al. LIVER TRANSPLANTATION IN HEPATITIS DELTA: SOUTH AMERICA EXPERIENCE. *Arquivos de Gastroenterologia*. v. 55, n. 01. pp. 14-17. 2018.
129. LOPES, T. G. S. L.; SCHINONI, M. I. Aspectos gerais da hepatite B. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 10, n. 3, p. 337–344, 2011.
130. MADEJÓN, M.; COTONAT, T.; BARTOLOMÉ, J.; CASTILLO, I.; CARREÑO, V. Treatment of chronic hepatitis D virus infection with low and high doses of Interferon alfa 2a: utility of polymerase chain reaction in monitoring antiviral response. *Hepatology* 19:1331-1336, 1994.

131. MAGNIUS, L.; TAYLOR, J.; MASON, W. S.; SUREAU, C.; DÉNY, P.; NORDER, H. I. C. Virus taxonomy perfil: deltavirus. *J Gen Virol*, 99:1565-1566, 2018.
132. MASOOD, U. JOHN, S. Hepatitis D. *StatPearls Publishing*; 2021.
133. MARQUES, V. A. Prevalência de anticorpos anti-vírus da hepatite D (HDV) em pacientes com hepatite B no Rio de Janeiro e caracterização molecular do genoma completo do HDV / Prevalence of antibodies to hepatitis D virus (HDV) in patients with hepatitis B in Rio de Janeiro and molecular characterization of the complete genome of HDV. *Rio de Janeiro*; xvi,92. s. n; 2013.
134. MENDEZ, M.; ARCE, M.; KRUGER, H. P.; SANCHES, S. A. Prevalência de marcadores serológicos de hepatitis virica en diversos grupos de poblacion del Peru. *Bull Pan Am Health Organ*; 106:127-38, 1989.
135. MENTHA, N.; CLEMENT, S.; NEGRO, F.; ALFAIATE, D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J. Adv. Res.* 17, 3–15, 2019.
136. MENTHA, N., CLÉMENT, S., NEGRO, F., ALFAIATE, D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res.* May; 17: 3–15. 2019.
137. MEDERACKE, I.; FILMANN, N.; YURDAYDIN, C. et al. Rapid early HDV RNA decline in the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2012; 56:115–22. 2011.
138. MELO, F. C. A.; ISOLANI, A. P. Hepatite B e C: Do Risco de Contaminação por Materiais de Manicure/Pedicure à Prevenção. *R. Saúde e Biol., Campo Mourão*, v. 6, n. 2, p. 72-78, maio/ago, 2011.
139. MESHKAT, M. et al. Distribution of hepatitis delta virus genotypes in Mashhad, Northeast Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*, v. 8, n. 2, p. 20–23, 2015.
140. MONJARDINO, J. P.; SALDANHA, J. A. Delta vírus. The disease and the virus. *Br Med Bull*, v. 46, n. 2, p. 399–407, 1990.
141. MUHAMMAD, H.; TEHREEM, A.; HAMMAMI, M. B.; TING, P. S.; IDILMAN, R.; GURAKAR, A. Hepatitis D virus and liver transplantation: Indications and outcomes. *World J Hepatol.* 2021 Mar 27;13(3):291-299.
142. MUMTAZ, K. et al. Virological and clinical characteristics of hepatitis delta virus in South Asia. *Virology Journal*, v. 8, n. 1, p. 312, 2011.
143. MYLONAS, I. Hepatitis B und Hepatitis D. *Springer.* 2016.
144. NEGRO, F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.*; 4: a 021550. 2014.
145. NEUMANN, G.; FEUCHT, H. H.; BECKER, W.& SPÄTH, M. Hepatitis D. *Grafiati.*2010.

146. NGUYEN, H. M.; SY, B. T.; TRUNG, N. T.; HOAN, N. X.; WEDEMEYER, H.; VELAVAN, T. P. Prevalence and genotype distribution of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in Central Vietnam, *PLoS One*. Apr 12. V. 12. p. 1–15, 2017.
147. NIRO, G. A.; SMEDILE, A.; ANDRIULLI, A.; RIZZETTO, M.; GERIN, J. L.; CASEY, J. L. The predominance of hepatitis Delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. *Hepatology* 25:728-734, 1997.
148. NGUYEN, H. M.; SY, B. T.; TRUNG, N. T.; HOAN, N. X.; WEDEMEYER, H.; VELAVAN, T. P. Prevalence and genotype distribution of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in Central Vietnam, *PLoS One*. Apr 12. V. 12. p. 1–15, 2017.
149. NKONGOLO, S.; HOLLNBERGER, J. & URBAN, S. Bulevirtide als erster spezifischer Wirkstoff gegen Hepatitis-D-Virusinfektionen – Mechanismus und klinische Wirkung. *Bundesgesundheitsbl* 65, 254–263, 2022.
150. NOUREDDIN, M.; GISH, R. Hepatitis delta: Epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Current Gastroenterology Reports*, v. 16, n. 1, 2014.
151. NUNES, H. M. et al. Prevalência de infecção pelos vírus das hepatites A, B, C e D na demanda de um hospital no Município de Juruti, oeste do Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saude*, v. 1, n. 2, p. 105–111, 2010.
152. NUNES, H. M.; MONTEIRO, M. R. C. C.; SOARES, M. C. P. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil / Prevalence of hepatitis B and D serological markers in the Parakanã, Apyterewa Indian Reservation, Pará State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 23(11): 2756-2764, nov. 2007.
153. NUNES, J. D. C.; SILVA, D. L. F.; FONSECA, L. M. B.; FERREIRA, B. R.; SANTANA, R. C. et al. Unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: a public health alert. *Ann Hepatol*; 22:100272. 2021.
154. OBERHOFER, E. Wer Hepatitis B sieht, sollte auf Hepatitis D testen! *MMW - Fortschritte der Medizin* 164, 19, 2022.
155. OLIVEIRA, C. M.; FARIAS, I. P.; FERRAZ, J. C. F.; BRASIL, L. M.; SOUZA, R. ASTOLFI-FILHO, S. Phylogeny and molecular genetic parameters of different stages of hepatitis B virus infection in patients from the Brazilian Amazon. *Arch Virol*, v. 153, p. 823-830, 2008.
156. OLIVEIRA, M. S. et al. Hepatite B crônica e a superinfecção por vírus D em pacientes na Amazônia Ocidental brasileira. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 5, n. 2, p. 72–78, 2015.
157. OLIVERO, A. SMEDILE, A. Hepatitis Delta Virus Diagnosis. *Seminars in Liver Disease*, p. 220–227, 2012.

158. OLIVEIRA, M. S. et al. Chronic hepatitis B and D: prognosis according to Child-Pugh score. *Revista Brasileira de Enfermagem.*, v. 70, n. 5. pp. 1048-1053. 2017.
159. OLIVEIRA, M. S. ET AL. Evidências científicas sobre a hepatite Delta no Brasil: revisão integrativa da literatura. *Acta Paulista de Enfermagem.* v. 30, pp. 658-666.2017.
160. OLIVEIRA, M. L. A. et al. Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. *Braz. Journal of Med. and Biol. Research.* 1999, v. 32, n. 9. 1999.
161. OLIVEIRA, M. S. ET AL. Hepatitis B and Delta: clinical aspects of patients in the Brazilian Western Amazonia. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 2019, v. 72, n. 5, pp. 1265-1270.
162. ORLANDO, R.; TOSONE, G.; TISEO, D.; CONTE, M. C. D.; SCORDINO, F.; VECHI, R. M.; FILIPPO, G.; MONTESANO, M.; PIAZZA, M. Prolonged therapy with beta interferon in patients with chronic delta hepatitis. *Journal of Hepatology* 30: 250, 1999.
163. OKOROR, L. E.; AJAYI, A. O. & IJALANA, O. B. Elevated serum β 2-microglobulin in individuals coinfecting with hepatitis B and hepatitis D virus in a rural settings in Southwest Nigeria. *BMC Res Notes* 10, 719, 2017.
164. PADILLA, J. D.; ARRIAGA, A. L. Hepatitis A, B y D en Chocó / Hepatitis A, B and D in Chocó. *Biomédica (Bogotá)*; 17(4): 286-91, dic. 1997.
165. PARANÁ, R.; SCHINONI, M. I. & CAMPOS, M. S. Hepatitis D Virus. *Chapter First Online*: 21 July 2017.
166. PARANÁ, R.; PUJOL, F. H. Clinical and Virological Heterogeneity of Hepatitis Delta in the Amazonia: More Questions Than Answers. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. Mar 4;13(2):62-65. 2019.
- 167.
168. PARASKEVIS, D.; BELOUKAS, A.; HAIDA, C.; KATSOULIDOU, A.; MOSCHIDIS, Z.; HATZITHEODOROU, H.; VARAKLIOTI, A.; SYPSA, V.; HATZAKIS, A. Development of a new ultra-sensitive realtime PCR assay (ultra-sensitive RTQ-PCR) for the quantification of HBV-DNA. *Virology Journal* 7: 57, 2010.
169. PAS, S. D.; FRIES, E. D. E.; MAN, R. A.; OSTERHAUS, A. D.; NIESTERS HG. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. *J Clin Microbiol*, Aug;38(8):2897-901, 2000.
170. PEG IFN- α -2a effective in a patient with chronic hepatitis D. *Inpharma Wkly. Springe.* 2013.
171. PEREIRA, R. C. R. ET AL. Use of the LI-RADS classification in patients with cirrhosis due to infection with hepatitis B, C, or D, or infected with hepatitis B and D. *Radiologia Brasileira.* v. 53, n, pp. 14-20. 2020.

172. PEREIRA, R. C. R. ET AL. Use of the LI-RADS classification in patients with cirrhosis due to infection with hepatitis B, C, or D, or infected with hepatitis B and D. *Radiologia Brasileira*. v. 53, n. 1, pp. 14-20. 2020.
173. PHILIPP, T.; STRAUB, P.; DURAZZO, M.; TUKEY, R. H.; MANNS, M. O. Molecular analysis of autoantigens in hepatitis D. *Journal of Hepatology* 22: 132-135, 1995.
174. POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 3 pp. 383-403, 2018.
175. POURKARIM, M. R. et al. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: Revised classification hurdles and updated resolutions. *World Journal Gastroenterology*, v 20, n 23, p. 7152-7168, 2014.
176. PRAVEEN, K.; ROY, M. D. Hepatitis D Clinical Presentation. *Medscape*. 2021.
177. QUINTERO, A. et al. Hepatitis delta virus genotypes I and III circulate associated with hepatitis B virus genotype F In Venezuela. *J Med Virol*, v. 64, n. 3, p. 356–359, 2001.
178. RIBEIRO, L. C. S.; DUTRA, F. J. Hepatite Delta no Estado de Mato Grosso: apresentação de cinco casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Tropical*. v. 33, n. 6. 2000.
179. RIZZETTO, M.; CANESE, M. G.; ARICO, S.; CRIVELLI, O.; TREPO, C.; BONINO, F.; VERME G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 18:997–1003. 1977.
180. RIZZETTO, M.; CANESE, M. G.; ARICÒ, S.; CRIVELLI, O.; TREPO, C.; BONINO, F.; VERME, G. Detecção de imunofluorescência de novo sistema antígeno-anticorpo (delta/anti-delta) associado ao vírus da hepatite B no fígado e no soro de portadores de HBsAg. *Intestino*.;18:997–1003. 1977.
181. RIZZETTO, M.; CANESE, M. G.; GERIN, J.L.; LONDON, W. T.; SLY, L. D.; PURCELL, R. H. Transmissão do antígeno delta associado ao vírus da hepatite B aos chimpanzés. *J Infect Dis*. 141:590-602. 1980.
182. RIZZETTO, M. Hepatitis D Virus. *Chapter. First Online*. 2018.
183. RIZZETTO, M. et al. Liver transplantation in hepatitis Delta virus disease. *The Lancet*, v. 2, p. 469-471, 1987.
184. RIZZETTO, M. Hepatitis Delta: The virus and disease. *J Hepatol*; 11: 145-148, 1990.
185. RIZZETTO, M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5 (1), 1-8, 2015.
186. RIZZETO, M. STROFFOLINI, T. Forty-Five Years after the Discovery of the Hepatitis D Virus: Where Do We Stand? 13(4):555 março de 2021.

187. RODRIGUES, J.; SILVA, R.; SIQUEIRA, M. Técnicas de Biologia Molecular Aplicadas ao Diagnóstico. In: Rossetti, Maria Lúcia da Silva, Cláudia Maria Dornelles Rodrigues, Jaqueline Josi Samá. *Doenças infecciosas: diagnóstico molecular*. 1^a.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 16-40. 2006.
188. RODRIGUES, C.; DESHMUKH, M.; JACOB, T. NUKALA, R. MENON, S. MEHTA, A. Significance of HBV DNA by PCR over serological markers of HBV in acute and chronic patients. *Indian J Med Microbiol*, Jul;19(3):141-4. 2001.
189. ROMEO, R.; PERBELLINI, R. Hepatitis delta virus: Making the point from virus isolation up to 2014. *World Journal of Hepatology*. V. 7, n. 22, p. 2389–2395, 2015.
190. SCARPONI, C. F. O. et al. Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, an area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v. 114. 2019.
191. SAGNELLI, C.; PISATURO, M.; CURATOLO, C.; CODELLA, AV.; COPPOLA, N.; SAGNELLI, E. Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic. *World J Gastroenterol*; 27(42): 7271-7284. 2021.
192. SAGNELLI, C.; SAGNELLI, E.; RUSSO, A.; PISATURO, M.; OCCHIELLO, L.; COPPOLA, N. HBV/HDV Co-Infection: Epidemiological and Clinical Changes, Recent Knowledge and Future Challenges. *Life (Basel)*, 2021.
193. SANTOS, A. O. et al. Characterization of Hepatitis B virus (HBV) genotypes in patients from Rondônia, Brazil. *Virology Journal*, v. 7, n. 1, p. 315, 2010.
194. SANTOS, M. ET AL. Atypical crusted scabies in a patient with chronic liver disease caused by hepatitis B and D viruses* * Study conducted at Fundação Alfredo da Matta (Fuam) - Manaus (AM), Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018, v. 93, n. 2.2018.
195. SARACENI, C. P. Vigilância das hepatites virais: a experiência de Vargem Grande Paulista, 1997-1999. 2001. 56p. Dissertação de Mestrado. *Faculdade de Saúde Pública*. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.
196. SAÚDE PÚBLICA. A doença hepatite B, ciências da saúde hepatite B, ed. *JAMA Network, Vacinas*, 2021.
197. SAYAD, B. et al. Hepatitis D virus infection in Kermanshah, west of Iran: seroprevalence and viremic infections. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. Spring;11(2):145-152. 2018.
198. SCARPONI, C. F. O.; SILVA, R. D. N.; SOUZA-FILHO, J. A.; GUERRA, M. R. L.; PEDROSA, M. A. F.; MOL, M. P. G. Hepatitis D prevalence in South America: a systematic review and meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. v, 52:e20180289, 2018.

199. SCHAEFER, S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, v. 13, n. 1, p. 14–21, 2007.
200. SCHMITTGEN, T. e LIVAK, K. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nature Protocols*, v. 3(6), p. 1101-1108, 2008.
201. SCHRÖDER-STUMBERGER, I.; SAFIN, I.; PORSCHEWSKI, P. Optimal RNA later incubation and removal conditions prior to isolation of total RNA from stabilized cell samples. *Sample to Insight. QIAGEN*. p. 1–6, 2017.
202. SCHULZ, C. E. Welche Bedeutung chapéu da Hepatite D Vírus? In: *Mikrobiologie für die mündliche Prüfung. O MEDialog. Springer*, Berlim, Heidelberg. 1998.
203. SILVA, A. L. et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, v. 10, n. 3, p. 206–18, 2012.
204. SMEDILE, A.; DENTICO, P.; ZANETTI, A.; SAGNELLI, E.; NORDENFELT, E.; ACTIS, G. C.; RIZZETTO, M. Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers. *Gastroenterology*. Dec;81(6):992-7) 1981.
205. SMEDILE, A. et al. Hepatite Delta: História Natural – Transmissão – Imunodiagnóstico. In: FOCACCIA, R. (Ed.). *Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas. Editora Atheneu*, p. 939-955, 2013.
206. SMEDILE, A.; PAGANIN, S.; RIZZETTO, M.; FOCACCIA, I.N. Hepatite D: história natural, transmissão, imunodiagnóstico / Hepatitis D: natural history, transmission, immunodiagnosis. Roberto. *Tratado de hepatites virais*. São Paulo, Atheneu, p.331-343, 2002.
207. SOUTO FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop*. 49(1):11-23. 2016.
208. SOUZA, M. Q. D.; ROCHA, T. B. Hepatite B - Estudo sobre HBV vírus, Sintomas, Transmissão e Diagnóstico. *Acta de Ciência e Saúde*, v. 02, p. 55–72, 2013.
209. SOUZA, L. F. B. Análise molecular do vírus da hepatite Delta: desenvolvimento de transcrição reversa-PCR em tempo real e Nested PCR-RFLP para quantificação e genotipagem viral. *Dissertação*. Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR). 2014.
210. STRAUSS, E. Hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 34(1):69-82, 2001.
211. SUNBUL, M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 18, p. 5427–5434, 2014.
212. SUREAU, C.; NEGRO, F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *Journal of Hepatology*, v. 64, n. 1, p. S102–S116, 2016.

213. TACKE PH.D, F. & TRAUTWEIN, C. Diagnostik und Therapie der chronischen Hepatitis-B- und Hepatitis-D-Virus-Infektion. Diagnosis and therapy of chronic Hepatitis B and D virus infections. *Springer*.2013.
214. TAYLOR, J. M. Hepatitis delta vírus. *Virology*, v. 344, n. 1, p. 71–76, 2006.
215. TAYLOR, J. M. Virology of hepatitis D virus. *Semin Liver Dis*; 32: 195–200, 2012.
216. TE, H. S.; JENSEN, D. M. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. *Clinics in Liver Disease*, v. 14, n. 1, p. 1–21, 2010.
217. TERRAULT, N. A.; LOK, A. S. F.; MCMAHON, B. J.; CHANG, K. M.; HWANG, J. P.; JONAS, M. M.; BROWN, R. S.; BZOWEJ, N. H.; WONG, J. B. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018.
218. TERRAULT, B. N. A. & GHANY, M. G. Enhanced Screening for Hepatitis D in the USA: Overcoming the Delta. *Digestive Diseases and Science*.v. 66, pages2483–2485, 2021.
219. TONG, S. REVILL, P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *Journal of hepatology*, v. 64, n. 1S, p. S4–S16, 2016.
220. KATJA DETERDING, D. & HEINER WEDEMEYER. Neue Therapieoptionen bei Hepatitis, *Springer*. 2021.
221. TORRES, J.; MONDOLFI, U. Surto prolongado de hepatite delta grave: experiência em uma população ameríndia isolada da bacia do Alto Orinoco. *Rev Infect Dis*;13(1):52-5. 1991.
222. TSENG, C. H.; LAI, M. M. C. Hepatitis delta virus RNA replication. *Viruses*, v. 1, n. 3, p. 818–31, 2009.
223. TU, T.; URBAN, S. ScienceDirect Virus entry and its inhibition to prevent and treat hepatitis B and hepatitis D virus infections. *Current Opinion in Virology*, v. 30, p. 68–79, 2018.
224. URBAN, S. NEUMANN-HAEFELIN, C. LAMPERTICO, P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease; *Gut*. Sep;70(9):1782-1794. 2021.
225. VAM BALEN, J.A.M.ET AL. Hepatitis D virus. San Memoboek. Bohn Stafleu van Loghum, *Houten*. 2012.
226. VASCONCELOS, DALLÁCQUA, WEDEMEYER, WITKIN, MENDES-CORRÊA, SALCEDO: Modelos não invasivos para prever a fibrose hepática em indivíduos com coinfeção pelo vírus da hepatite D/vírus da hepatite B na região amazônica brasileira; *Scielo*.2020.
227. VIANA, S.; PARANÁ, R.; MOREIRA, R. C.; COMPRI, A. P.; MACEDO, V. High prevalence of hepatitis B vírus and hepatitis D vírus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*.73(4):808-14. 2005.

228. VIEIRA, G. D.; COELHO, H. S. A.; PASSOS, R. B.; BRUM, E.; PEREIRA, R. M.; MAGALHÃES, P. C.; SOUSA, C. M. Delta hepatitis in Rondônia: epidemiological analysis from 1999 to 2012. *DST j. bras. doenças sex. transm*; 25(3): 141-144, 2013.
229. VILLA DI FILIPPO, D. et al. Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindia communities of the Amazonas state, *Colombia*. *Virol J.*; 12:172, 2015.
230. VILLANO, U. et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of Hepatitis B virus in a group of migrants in Italy. *BMC Infectious Diseases*, v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015.
231. WARNER, N.; LOCARNINI, S. Mechanisms of hepatitis B virus resistance development. *Intervirology*, v. 57, n. 3-4, p. 218–224, 2014.
232. WEDEMEYER, H.; MANNS, M. P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 7, n. 1, p. 31–40, 2010.
233. WORKOWSKI, K. A.; BOLAN, G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep* 64(Rr-03): 1-137. 2015.
234. WU, J. C. et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: Significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology*, v. 108, n. 3, p. 796–802, 1995.
235. WURSTHORN, K. Hepatitis D. *Springer*. 2016.
236. XIRIDOU, M. et al. How Hepatitis D Virus Can Hinder the Control of Hepatitis B Virus. *PloS ONE*. V. 4, n. 4, 2009.
237. YAMADA, A. B. F.; FREITAS, P. L.; SILVA, R. F. e SOUTO, F. J. D. Tendências e distribuição espacial da hepatite D no Norte do Brasil, 2009-2018: um estudo ecológico. *Epidemiol. Serv. Saúde*. vol.30, n.4, e2020867. 2021.
238. YAMADA, A. B. F., FREITAS, P. L., SILVA, R. F., SOUTO, F. J. D. Trends and spatial distribution of Hepatitis D in the North of Brazil, 2009-2018: an ecological study. Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal, Curso de Medicina, Cacoal, RO, Brazil. *Epidemiol. Serv. Saude*, Brasília, 30(4):e2020867, 2021.
239. YOUSIF, M.; KRAMVIS, A. Genotype D of hepatitis B virus and its subgenotypes: An update. *Hepatology Research*, v. 43, n. 4, p. 355–364, 2013.
240. YURDAYDIN, C. et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *Journal of Viral Hepatitis*, v. 17, n. 11, p. 749–756, 2010.
241. YURDAYDIN, C.; IDILMAN, R. Future Therapy for Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. *Medicine, Biology*. Published 26 October 2016.
242. YURDAYDIN, C. Recent advances in managing hepatitis D. *F1000Res*. 6:1596. 2017.

243. ZANETTI, A. K. et al. Worldwide Epidemiology and Modes of Transmission of Delta Hepatitis. *Infection*, v. 15, n. 2, p. 1986–1987, 1987.
244. ZATTI, C. A. ET AL. HEPATITE B: CONHECENDO A REALIDADE BRASILEIRA. *BRAZILIAN JOURNAL OF SURGERY AND CLINICAL RESEARCH*, V. 4, N. 1, P. 5–11, 2013.