

Hepatites crônicas B e D: prognóstico segundo escore Child-Pugh

Chronic hepatitis B and D: prognosis according to Child-Pugh score

Hepatitis crônicas B y D: pronóstico según escore Child-Pugh

Marcelo Siqueira de Oliveira^{I,II}, Romeu Paulo Martins Silva^{III}, Suiane da Costa Negreiros do Valle^{II}, Elisabeth Níglio de Figueiredo^{IV}, Dayana Fram^V

^I Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. São Paulo-SP, Brasil.

^{II} Universidade Federal do Acre, Centro Multidisciplinar de Cruzeiro do Sul. Cruzeiro do Sul-AC, Brasil.

^{III} Universidade Federal do Acre, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto. Rio Branco-AC, Brasil.

^{IV} Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, Departamento de Enfermagem em Saúde Coletiva. São Paulo-SP, Brasil.

^V Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Clínica e Cirúrgica. São Paulo-SP, Brasil.

Como citar este artigo:

Oliveira MS, Silva RPM, Valle SCN, Figueiredo EN, Fram DS. Chronic hepatitis B and D: prognosis according to Child-Pugh score. Rev Bras Enferm [Internet]. 2017;70(5):1048-53. [Thematic Edition "Good Practices: Fundamentals of Nursing work in the construction of a democratic society"] DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0205>

Submissão: 31-08-2016

Aprovação: 17-03-2017

RESUMO

Objetivo: comparar os pacientes com hepatite B crônica com superinfectados pelo vírus D segundo escore de Child-Pugh quanto à gravidade da doença. **Método:** estudo descritivo retrospectivo, realizado com 59 pacientes acompanhados em ambulatório, sendo 22 (37,3%) cronicamente infectados pelo vírus da hepatite B (Grupo VHB) e 37 (62,7%) com superinfecção por vírus Delta (Grupo VHB + VHD); foram coletadas variáveis quanto ao sexo, idade e referentes ao escore de Child-Pugh por meio de consulta a prontuários. **Resultados:** entre os pacientes 57,6% era do sexo masculino, com idade média de 30,5 anos. O escore A, que indica menor gravidade, foi encontrado em 100% do grupo VHB e 78,4% do grupo VHB + VHD. O escore B, que indica maior gravidade, foi encontrado apenas no grupo VHB + VHD em 21,6% dos pacientes. **Conclusão:** por meio do escore de Child-Pugh, observou-se que os pacientes com superinfecção por VHD tendem a apresentar pior prognóstico. **Descritores:** Hepatite B; Hepatite D; Prognóstico; Gastroenterologia; Infectologia.

ABSTRACT

Objective: compare chronic hepatitis B patients to those superinfected with hepatitis D virus, according to Child-Pugh score regarding disease severity. **Method:** retrospective descriptive study, performed with 59 patients followed in the ambulatory, of which 22 (37.3%) were chronically infected with hepatitis B virus (Group HBV) and 37 (62.7%) superinfected with Delta virus (Group HBV + HDV); variables of sex, age and items of Child-Pugh score were collected by consulting medical records. **Results:** out of the patients, 57.6% were male, with a mean age of 30.5 years. Score A, which indicates lesser severity, was found in 100% of group HBV and 78.4% of group HBV + HDV. Score B, which indicates greater severity, was found only in group HBV + HDV in 21.6% of the patients. **Conclusion:** by means of the Child-Pugh score, it was observed that patients with superinfection by HDV tended to present a worse prognosis. **Descriptors:** Hepatitis B; Hepatitis D; Prognosis; Gastroenterology; Infectology.

RESUMEN

Objetivo: comparar los pacientes con hepatitis B crónica con superinfectados por el virus D según escore de Child-Pugh cuanto a la gravedad de la enfermedad. **Método:** estudio descriptivo retrospectivo, realizado con 59 pacientes acompañados en ambulatorio, siendo 22 (37,3%) cronicamente infectados por el virus de hepatitis B (Grupo VHB) y 37 (62,7%) con superinfección por virus Delta (Grupo VHB + VHD); fueron colectadas variables cuanto al sexo, edad y referentes al escore de Child-Pugh por medio de consulta a prontuarios. **Resultados:** entre los pacientes 57,6% era de varones, con edad media de 30,5 años. El escore

A, que indica menor gravidade, foi encontrado em 100% do grupo VHB e 78,4% do grupo VHB + VHD. O escore B, que indica maior gravidade, foi encontrado apenas no grupo VHB + VHD em 21,6% dos pacientes. **Conclusão:** por meio do escore de Child-Pugh, observou-se que os pacientes com superinfecção por VHD tendem a apresentar pior prognóstico.

Descritores: Hepatite B; Hepatite D; Prognóstico; Gastroenterologia; Infecção.

AUTOR CORRESPONDENTE **Marcelo Siqueira de Oliveira** E-mail: marceloczs@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As hepatites crônicas por vírus B (VHB) e as associadas ao vírus D (VHD) constituem um grave problema de saúde pública em todo o mundo, por tratar-se de uma condição crônica que resulta em constantes demandas aos serviços de saúde, bem como na perda considerável da qualidade de vida dos pacientes infectados, diante das características de morbidade e mortalidade relacionadas a essas infecções⁽¹⁻³⁾.

Ambos os vírus são transmitidos por via parenteral e capazes de levar ao desenvolvimento de doença hepática crônica com muitas complicações evolutivas, tais como quadros de poliarterite, glomerulonefrite, polimialgia reumática, crioglobulinemia, dentre outras, com destaque para a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (CHC)⁽⁴⁾.

Esse tipo de infecção tem distribuição global, onde estudos sugerem que o VHB tem potencial de contaminação capaz de ter atingido cerca de um terço da população mundial, estimando-se que exista algo em torno de 300 milhões a 400 milhões de portadores crônicos, dos quais 15 milhões a 20 milhões podem apresentar infecção concomitante por VHD^(2,5-7).

No Brasil, um inquérito nacional revelou diferenças de padrões epidemiológicos entre regiões, bem como estimou que 15% da população já entrou em contato com o VHB, condição necessária para a infecção por VHD, pois a hepatite B crônica já afeta cerca de 1% da população⁽⁸⁾.

É importante relatar que a infecção por VHD é considerada coinfeção quando ocorre na fase primária (aguda) da infecção por VHB e superinfecção quando ocorre em portadores de hepatite B crônica^(4,9).

O VHD tem distribuição mundial com taxas de prevalência variáveis. Na Europa Central a doença chega a atingir 47,6% dos pacientes com AgHB positivo na Romênia e 13,9% na Hungria. Na África, a infecção afeta principalmente os países nas áreas ocidentais e centrais, variando de 1,3% na Nigéria até 66% no Gabão. No Egito a infecção por VHD está estimada em 20%. Na Ásia, a prevalência pode chegar a 66,7% em Taiwan e na Mongólia 82% dos pacientes infectados pelo VHB, com doença hepática avançada, estão superinfectados por VHD⁽¹⁰⁾.

Na América do Sul a superinfecção por VHD predomina na bacia amazônica, com destaque para a Amazônia ocidental brasileira, onde a soropositividade para anti-VHD pode chegar a até 85% dos pacientes com AgHBs positivo^(2,10-11).

A evolução precoce para as complicações mais graves da doença hepática tem sido relacionada sistematicamente à superinfecção por VHD^(7,12-13). Algo que no contexto da Amazônia ocidental brasileira representa um grave problema de saúde, principalmente pela relação entre a infecção e a exacerbação de sintomas⁽¹⁴⁾.

As complicações da infecção crônica por VHB representam uma das indicações mais comuns para o transplante de fígado nos últimos dez anos, já que aproximadamente 25% de todos os portadores crônicos do VHB podem desenvolver cirrose ou CHC. A superinfecção por VHD, fator de risco conhecido para a doença hepática terminal, também tem opções limitadas de tratamento, restando a opção pelo transplante hepático⁽¹⁵⁾.

No Brasil, desde o ano de 2006, quando foi publicada pelo Ministério da Saúde a Portaria nº 1.160, o escore de MELD-PELD (Model for End-stage Liver Disease – Pediatric End-stage Liver Disease) passou a ser utilizado como estimador de prognóstico recomendado para a indicação ao transplante hepático no Sistema Único de Saúde. Posteriormente, a Portaria MS nº 1.160/2006 foi revogada pela portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, também do Ministério da Saúde, que reformulou o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes e manteve a recomendação de uso dos escores MELD-PELD para esse fim⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Apesar da indicação específica, a legislação brasileira não impede o uso de outros mecanismos para efeito de estimar prognóstico. Nesse sentido a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Departamento de DST, AIDS e hepatites virais do Ministério da Saúde recomendam, desde 2010, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e coinfeções, o uso do escore de Child-Pugh como estimador de prognóstico, considerando inclusive a indicação para o transplante hepático⁽¹⁸⁾. O escore de Child-Pugh é considerado um instrumento simples, de fácil adequação e capaz de estimar as condições de saúde de pacientes com cirrose e CHC⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Dessa forma, considerando o padrão endêmico elevado para a infecção por VHB e superinfecção por VHD na Amazônia ocidental brasileira, bem como a exacerbação dos sinais e sintomas e a evolução precoce para etapas finais da hepatite crônica relacionada ao VHD^(12,21), somado à escassez de estudos científicos realizados na Amazônia ocidental brasileira sobre o assunto^(14,22), o presente estudo buscou comparar os pacientes portadores de hepatite B crônica com os superinfectados pelo vírus D segundo escore de Child-Pugh quanto à gravidade da doença.

MÉTODO

Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp em 21 de dezembro de 2012.

Desenho, local do estudo e período

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo, realizado entre os meses de junho e dezembro de 2014 no Hospital de

Dermatologia Sanitária, na cidade de Cruzeiro do Sul – Acre, Amazônia ocidental brasileira, centro de referência regional para o tratamento dos pacientes com diagnóstico de hepatite crônica por VHB e superinfecção por VHD; foram cadastrados no serviço 522 pacientes.

População ou amostra; critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados para a composição da população do estudo todos os pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica e aqueles superinfectados por VHD que iniciaram e permaneceram em acompanhamento clínico e laboratorial entre os anos 2007 e 2012, num total de 134. Foram excluídos os pacientes que apresentavam diagnóstico de infecção por vírus da imunodeficiência humana, infecção por vírus da hepatite C, neoplasia maligna sem relação com a doença hepática infecciosa, doença autoimune, condições crônicas descompensadas e pacientes que não haviam realizado todos os exames laboratoriais necessários para o cálculo do escore de Child-Pugh. Aplicados os critérios supracitados, foram excluídos 38 pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica e 37 superinfectados por VHD por apresentarem um ou mais critérios de exclusão. Foram incluídos no estudo 59 pacientes.

Protocolo do estudo e coleta de dados

Cinquenta e nove pacientes foram selecionados para participar da pesquisa e foram divididos em dois grupos: pacientes cronicamente infectados por vírus B (Grupo VHB), composto por 22 indivíduos, e pacientes superinfectados por VHD (Grupo VHB + VHD), formado por 37 pacientes.

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta aos prontuários; utilizou-se um instrumento de coleta que contemplou as seguintes variáveis: sexo, idade, bilirrubina sérica, albumina sérica, tempo de protrombina (INR), além do registro de condições clínicas como ascite e distúrbios neurológicos relacionados à hepatopatia crônica por VHB e VHD.

Quadro 1 – Escore de Child-Pugh^(18,23)

Cirrose – Fator de classificação de Child-Pugh	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica μmol/l (mg/dl)	< 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Distúrbio neurológico	Nenhum	Mínimo	Coma avançado
Tempo de protrombina (segundos de prolongamento) INR*	0-4 < 1,7	4-6 1,7 – 2,3	> 6 > 2,3

Nota: *INR: Razão Normalizada Internacional

Para o cálculo do escore de Child-Pugh foram utilizados os seguintes dados clínicos e laboratoriais: bilirrubina e albumina séricas, presença ou ausência de ascite, presença ou ausência de distúrbio neurológico e o tempo de protrombina. Os valores do escore variam de 5 a 15 pontos, conforme quadro 1, e, baseado no valor, é classificado de A a C. Escore A pontuação de 5 a 6, B pontuação 7 a 9 e C de 10 a 15. Pacientes com escore B, ou seja, ≥ 7 , apresentam mau prognóstico e devem ser avaliados para efeito de indicação ao transplante hepático^(18,23).

Análise dos resultados e estatística

Os dados foram tabulados em planilha do Microsoft Excel (Office 2010) e descritos por meio de frequência absoluta e relativa. Para a análise estatística das variáveis categóricas foi utilizado o teste de Qui-quadrado (χ^2). Em toda a análise estatística foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$), ou seja, foram considerados como estatisticamente significativos os resultados com $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 59 pacientes que compuseram a população do estudo, 37,3% (n=22) era do grupo VHB e 62,7% (n=37), do grupo VHB + VHD. A maioria era de sujeitos do sexo masculino, 57,6% da população, com distribuição semelhante à variável entre os grupos, pois o sexo masculino representou 55% dos prontuários do grupo VHB e 59% do grupo VHB + VHD.

Quanto à idade, os pacientes do grupo VHB tinham em média 30 anos, semelhante à média dos pertencentes ao grupo VHB + VHD, que foi de 31 anos. A média para toda a população foi de 30,5 anos.

Com relação ao escore de Child-Pugh, para ambos os grupos a classificação A (5-6) apresentou maior frequência, representando 100% dos pertencentes ao grupo VHB e 78,4% dos que compuseram o grupo VHB + VHD. Apenas no grupo VHB + VHD foram obtidos resultados com escore de classificação B (7-9), correspondendo a 21,6% dos componentes do grupo. Nenhum dos pacientes teve pontuação equivalente à classificação C (10-9), não houve diferença significativa entre os grupos quando comparadas as notas do escore, independente da classificação (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação do escore de Child-Pugh entre os grupos com vírus da hepatite B (VHB) e superinfectados por vírus da hepatite D (VHB + VHD), Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2007 a 2012

Classificação	Escore	VHB		VHB + VHD		p
		n	%	n	%	
A	5	21	95,5	22	59,5	43 72,9 0,12
	6	1	4,5	7	18,9	8 13,6 0,15
B	7	0	0,0	3	8,1	3 5,1 0,18
	8	0	0,0	2	5,4	2 3,4 0,28
	9	0	0,0	3	8,1	3 5,1 0,18
Total	—	22	100,0	37	100,0	59 100,0 —

Nota: VHB: Vírus da Hepatite B; VHD: Vírus da Hepatite D.

De acordo com os achados, apenas o grupo VHB+VHD apresentou escores do tipo B (7-9), indicativo de mau prognóstico. Assim, ao se estabelecer uma comparação a partir da distribuição dos escores A (indicativo de bom prognóstico) e B (indicativo de mau prognóstico), observou-se uma diferença significativa entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação do escore de Child-Pugh de classificação A e B entre os grupos com vírus da hepatite B VHB (VHB) e superinfectados por vírus da hepatite D (VHB+VHD), Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2007 a 2012

	Classificação		P
	A n (%)	B n (%)	
Grupo VHB	22 (43,13%)	0 (-)	0,02
Grupo VHB+VHD	29 (56,86%)	8 (100,0)	
Total	51	8	

Nota: Escore A = 5-6 pontos; Escore B = 7-9 pontos; VHB: Vírus da Hepatite B; VHD: Vírus da Hepatite D.

DISCUSSÃO

No presente estudo, 62,7% dos pacientes pertenciam ao grupo VHB+VHD. Com maior frequência estudos relatam uma proporção média de infecção associada entre 5% e 30% dos pacientes com VHB^(7,23). Na região amazônica a presença de anticorpos para VHD (anti-HD) já foi estimada em até 34% dos portadores do VHB⁽²⁴⁾.

Todavia, as estimativas não são exatas e muitas vezes sequer proximais quando consideradas as peculiaridades inerentes às diversas comunidades da região. Exemplo disso é o resultado de um estudo multicêntrico com pacientes em atendimento ambulatorial, realizado na Amazônia ocidental, que revelou uma taxa de infecção por VHD variando entre 47% e 65% dos pacientes com AgHB positivo, valores bem próximos ao resultado deste estudo⁽²⁾.

Porém, faz-se necessário relatar que os estudos sobre a prevalência do VHD ainda são escassos no Brasil⁽¹⁾. Além disso, as estimativas de infecção por VHD são variáveis e por vezes podem não corresponder à distribuição de pacientes cronicamente infectados por VHB⁽¹⁰⁾.

Outro aspecto do estudo diz respeito ao sexo e à idade dos pacientes. A infecção por VHB e a superinfecção por VHD com frequência apresentam maior endemicidade para o sexo masculino. Um estudo epidemiológico de caracterização molecular realizado na Amazônia ocidental brasileira apresentou uma prevalência para homens de 53,8%⁽²⁴⁾, valor similar aos 56,7% evidenciados na população do presente estudo. Quando observada a idade dos sujeitos infectados, observa-se que dois estudos na região também revelaram média de idade com predomínio da infecção em adultos jovens, variando entre 21,3⁽²⁴⁾ e 40 anos⁽²⁾.

Quanto ao cálculo e classificação do escore de Child-Pugh, observou-se que a maioria dos pacientes, para ambos os grupos, apresentou classificação A, indicativa de um melhor prognóstico, quando comparada com as classificações B e C.

Pacientes com escore entre 5 e 6, ou seja, do tipo A, apresentam melhores taxas de sobrevivência⁽¹⁹⁾.

Quando comparados os grupos em relação à classificação A e B, o resultado apresentou uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$), tendo sido o grupo VHB+VHD o único a registrar escores de classificação B. O escore B está relacionado às complicações da função hepática, tais como cirrose e CHC⁽¹⁹⁾, sendo um indicativo de mau prognóstico⁽¹⁸⁾.

A observação de que a estimativa de prognóstico mostrou-se pior entre os pacientes com superinfecção por VHD vai de encontro com os resultados de estudos disponíveis na literatura científica que associam a superinfecção por VHD com uma maior gravidade da doença hepática crônica, caracterizada pela evolução acelerada para os estágios finais do processo patológico^(12,21,25). Vale ressaltar que tais características já foram relatadas na Amazônia ocidental brasileira⁽¹⁾.

No contexto geográfico, a região amazônica registra um padrão endêmico elevado para as infecções por VHB e VHD, caracterizada por uma série de dificuldades em relação ao diagnóstico e controle, em razão da sua vasta dimensão territorial composta por municípios de difícil acesso, dispersos na floresta, além de uma composição étnica diversificada de pessoas afetadas⁽²⁾.

Limitações do estudo e Contribuições para a área da enfermagem, saúde ou política pública

Este estudo contribui para o avanço no conhecimento sobre o prognóstico dos pacientes com diagnóstico de hepatite B crônica e superinfecção por VHD, reafirmando associação entre a superinfecção por VHD com maior gravidade da doença hepática. O uso de métodos de estimativa de prognóstico mostra-se útil à assistência à saúde e à prática de enfermagem, pois permite que o enfermeiro em qualquer nível de assistência realize um planejamento de assistência individualizada e conseqüentemente de melhor qualidade devido à possibilidade de estimar condições de saúde futuras. Em relação às limitações do estudo encontra-se sua realização em somente um centro de assistência à saúde.

CONCLUSÃO

O estudo evidenciou que a superinfecção por VHD, tal como já relatado na literatura científica, mostrou-se mais uma vez relacionada a um mau prognóstico, sobretudo no contexto da Amazônia ocidental brasileira, onde são escassas as tecnologias de saúde.

Além disso, é importante relatar que o uso do escore de Child-Pugh como mecanismo para estimar prognóstico de pacientes com hepatite crônica por VHB e superinfecção por VHD, por suas características básicas, necessita de múltiplos fatores que envolvem desde a disponibilidade de tecnologias para realização de exames específicos até um exame clínico criterioso, realizado por especialista, condição escassa em muitas comunidades da Amazônia ocidental.

Por fim, o uso do escore permite uma avaliação das condições clínicas dos pacientes com hepatopatia crônica por VHB e superinfecção por VHD. O prognóstico obtido pode ser utilizado como parâmetro para manejo terapêutico dos pacientes, prescrição de cuidados assistenciais prioritários e indicação do transplante hepático.

REFERÊNCIAS

1. Barros LMF, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JRR, Alvarado-Mora MV, Dos Santos A, Mendes-Corrêa MC, et al. Hepatitis Delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: inheritance from African slaves?. *Virus Res* [Internet]. 2011 [cited 2016 Apr 17];160(1-2):333-9. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0168170211002589/1-s2.0-S0168170211002589-main.pdf?_tid=f5c9d3d6-6d54-11e6-bc80-00000aab0f6b&acdnat=1472412415_59c14e938a6aa132757adeeeb1be73ec
2. Crispim MAE, Fraiji NA, Campello SC, Schriefer NA, Stefani MMA, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2016 Apr 20];14:94. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-94>
3. Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: Great therapeutic progress, large diagnostic deficit. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [Cited 2016 Apr 17];20(33):11595–617. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155353/pdf/WJG-20-11595.pdf>
4. Silva AL, Vitorino RR, Esperidião-Antonio V, Santos ET, Santana LA, Henriques BD, et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. *Rev Soc Bras Clín Méd* [Internet]. 2012 [cited 2016 Apr 17]; Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2889.pdf>
5. Lopes TGSL, Schinoni MI. Aspectos gerais da hepatite B. *R. Ci. med. bio.* [Internet]. 2011 [cited 2016 Apr 17];10(3):337–44. Available from: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/5899/4251>
6. Mello FCA, Fernandes CA, Gomes SA. Antiviral therapy against chronic hepatitis B in Brazil: high rates of lamivudine resistance mutations and correlation with HBV genotypes. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2012 [cited 2016 Apr 22];107(3):317–25. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v107n3/05.pdf>
7. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 [cited 2016 Apr 17];7(1):31-40. Available from: <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v7/n1/abs/nrgastro.2009.205.html>
8. Martins AMEBL, Costa FM, Ferreira RC, Santos-Neto PE, Magalhaes TA, Sá MAB, et al. Fatores associados à imunização contra Hepatite B entre trabalhadores da Estratégia Saúde da Família. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2015 [cited 2016 Apr 22];68(1):84–92. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v68n1/0034-7167-reben-68-01-0084.pdf>
9. Alvarado-Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvêa MS, Gutierrez MF, Carrilho FJ, Pinho JRR. Dynamics of Hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2011 [cited 2016 May 10];11(6):1462–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134811002085>
10. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res* [Internet]. 2015 [cited 2016 May 12];122:112–29. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354215001953>
11. Villa DDF, Cortes-Mancera F, Payares E, Montes N, Hoz F, Arbelaez MP, et al. Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindian communities of the Amazonas state, Colombia. *Virol J* [Internet]. 2015 [cited 2016 Apr 5];12:172. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619413/pdf/12985_2015_Article_402.pdf
12. Braga WSM, Castilho MC, Borges FG, Leão JRDT, Martinho ACS, Rodrigues IS, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2012 [cited 2016 May 12];45(6):691-5. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v45n6/07.pdf>
13. Kiesslich D, Crispim MA, Santos C, Ferreira FL, Fraiji NA, Komninakis SV, et al. Influence of Hepatitis B Virus (HBV) Genotype on the Clinical Course of Disease in Patients Coinfected with HBV and Hepatitis Delta Virus. *J Infect Dis* [Internet]. 2009 [cited 2016 May 22];199(11):1608-11. Available from: http://www.jstor.org/stable/40254910?seq=1#page_scan_tab_contents
14. Oliveira MS, Valle SDCN, Silva RPM, Figueiredo EN. Hepatite B e a superinfecção por vírus D em pacientes crônicos na Amazônia ocidental brasileira. *Rev Epidemiol Control Infec* [Internet]. 2015 [cited 2016 Apr 17];5(2). Available from: <http://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/5442>
15. Ferrarese A, Zanetto A, Gambato M, Bortoluzzi I, Nadal E, Germani G, et al. Liver transplantation for viral hepatitis in 2015. *World J Gastroenterol* [Internet] 2016 [cited 2016 May 22];22(4):1570. Available from: <http://www.wjnet.com/1007-9327/full/v22/i4/1570.htm>
16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 1.160, de 29 de Maio de 2006 (Revogada pela PRT GM/MS n° 2.600 de 21.10.2009) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006 [cited 2016 May 3]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt1160_29_05_2006_comp.html
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 2.600, de 21 de Outubro de 2009 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009 [cited 2016 May 3]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011 [cited 2016 May 3]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_hepatite_viral_b.pdf

19. Okajima C, Arai S, Tanaka S, Matsumura S, Ban D, Ochiai T, et al. Prognostic role of Child-Pugh score 5 and 6 in hepatocellular carcinoma patients who underwent curative hepatic resection. *Am J Surg* [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 12];209(1):199-205. Available from: [http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(14\)00212-8/abstract](http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(14)00212-8/abstract)
 20. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, Huang JF, Lu SD, Xiang BD, et al. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma: Prediction of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 12];103(6):725-34. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.10095/full>
 21. Romanelli RMC, Faria LC, Monteiro RJGC, Nunes RVP, Duclou CN, Lima AS, et al. Evolução de pacientes submetidos a transplante hepático por hepatites virais. *Rev Med Minas Gerais* [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 14];25(3):338-5. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=763939&indexSearch=ID>
 22. Wedemeyer H. Re-emerging interest in hepatitis delta: New insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *J Hepatol* [Internet]. 2010 [cited 2016 Apr 12];52(5):627-9. Available from: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(10\)00037-1/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(10)00037-1/pdf)
 23. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* [internet]. 1973 [cited 2016 Apr 13];60(8):646-649. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4541913>
 24. Ghamari S, Alavian SM, Rizzetto M, Olivero A, Smedile A, Khedive A, et al. Prevalence of Hepatitis Delta Virus (HDV) Infection in Chronic Hepatitis B Patients with Unusual Clinical Pictures. *Hepat Mon* [Internet]. 2013 [cited 2016 Apr 19];13(8):e6731. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3787685/pdf/hepatmon-13-08-6731.pdf>
 25. Castilho MDC, De O, De LG, Di TL, Braga WSM. Epidemiology and molecular characterization of hepatitis B virus infection in isolated villages in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 [cited 2016 May 21];87(4):768-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516333/pdf/tropmed-87-768.pdf>
 26. Abbas Z, Hamid S, Qureshi M, Jafri W. Hepatocellular carcinoma in hepatitis D: Does it differ from hepatitis B monoinfection? *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [cited 2016 May 12];18(1):18-4. Available from: http://www.saudijgastro.com/temp/SaudiJGastroenterol18118-6593019_181850.pdf
-