

Hepatite B e Delta: aspectos clínicos de pacientes na Amazônia Ocidental brasileira

Hepatitis B and Delta: clinical aspects of patients in the Brazilian Western Amazonia
Hepatitis B y Delta: aspectos clínicos de pacientes en el Amazonas brasileño Occidental

Marcelo Siqueira de Oliveira¹

ORCID: 0000-0001-8798-4759

Romeu Paulo Martins Silva¹

ORCID: 0000-0002-8368-158X

Suiane da Costa Negreiros do Valle¹

ORCID: 0000-0003-4359-696X

Rodrigo Medeiros de Souza¹

ORCID: 0000-0002-7775-6901

Elisabeth Níglio de Figueiredo^{II}

ORCID: 0000-0001-5939-8306

Mônica Taminato^{II}

ORCID: 0000-0003-4075-2496

Dayana Souza Fram^{II}

ORCID: 0000-0001-6366-2325

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

^{II} Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, São Paulo, Brasil.

Como citar este artigo:

Oliveira MS, Silva RPM, Valle SCN, Souza RM, Figueiredo EN, Taminato M, et al. Hepatitis B and Delta: clinical aspects of patients in the Brazilian Western Amazonia. Rev Bras Enferm. 2019;72(5):1265-70.

doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0100>

Autor Correspondente:

Marcelo Siqueira de Oliveira
E-mail: marcelo.oliveira@ufac.br



Submissão: 28-02-2018

Aprovação: 13-08-2018

RESUMO

Objetivo: Analisar aspectos clínicos, sorológicos, bioquímicos e hematológicos entre pacientes infectados por vírus das hepatites B (VHB) e Delta (VHD). **Método:** Estudo transversal, descritivo, retrospectivo, realizado com pacientes cronicamente infectados por VHB e superinfectados por VHD. **Resultados:** Entre os 112 pacientes selecionados, 74% estavam mono infectados por VHB (Grupo VHB) e 26% superinfectados por VHD (Grupo VHB+VHD). Não houve diferença na distribuição por gênero. A idade média foi de 36 anos, com desvio padrão de ± 12 anos. Os sintomas e sinais apresentaram maior proporção no grupo VHB+VHD ($p=0,001$). Para ambos os grupos, a maioria dos pacientes estava com AgHBe não reagente. O registro de alterações bioquímicas e hematológicas apresentou maior proporção no grupo VHB+VHD ($p<0,05$). **Conclusão:** O estudo revelou que os pacientes estavam em diferentes estágios clínicos da doença na consulta inicial para acompanhamento de condição crônica. O perfil clínico sugere maior gravidade da doença hepática entre os pacientes superinfectados por VHD. **Descritores:** Hepatite B; Hepatite D; Perfil de Saúde; Prognóstico; Saúde Pública.

ABSTRACT

Objective: to analyze clinical, serological, biochemical and hematological aspects in patients infected with the hepatitis B (HBV) and Delta (HDV) viruses. **Method:** cross-sectional, descriptive and retrospective study, performed with patients chronically infected with HBV and superinfected with HDV. **Results:** among the 112 patients selected, 74% were mono infected with HBV (Group HBV) and 26% were superinfected with HDV (Group HBV+HDV). There was no difference in gender distribution. The average age was 36 years with standard deviation of ± 12 years. The symptoms and signs presented a higher proportion in Group HBV+HDV ($p=0.001$). In both groups, most patients had non-reactive AgHBe. The records of biochemical and hematologic changes showed highest proportion in Group VHB+VHD Group ($p<0.05$). **Conclusion:** the study found that patients were in clinical stages of the disease different from those in the initial examination for monitoring their chronic condition. The clinical profile suggests greater severity of liver disease among the patients superinfected with HDV. **Descriptors:** Hepatitis B; Hepatitis D; Precision Medicine; Prognosis; Public Health.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los aspectos clínicos, serológicos, bioquímicos y hematológicos de pacientes infectados por el virus de las hepatitis B (VHB) y Delta (VHD). **Método:** Se trata de un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo, realizado entre pacientes crónicos infectados de VHB y sobre infectados de VHD. **Resultados:** Entre los 112 pacientes seleccionados, el 74% estaba mono infectado por VHB (Grupo VHB) y el 26%, sobre infectado por VHD (Grupo VHB+VHD). No se encontró diferencia en la distribución por género. La edad promedio era 36 años, con desviación típica de ± 12 años. Los síntomas y signos sobresalían en mayor proporción en el grupo VHB+VHD ($p=0,001$). Para ambos grupos, la mayoría de los pacientes estaba con AgHBe no reactivo. El registro de alteraciones bioquímicas y hematológicas atribuyó proporción más grande al grupo VHB+VHD ($p<0,05$). **Conclusión:** El estudio demostró que los pacientes, en la consulta inicial para el seguimiento de la condición crónica, estaban en diferentes estadios clínicos de la enfermedad. El perfil clínico sugiere que la gravedad de la enfermedad hepática es mayor entre pacientes sobre infectados de VHD. **Descritores:** Hepatitis B; Hepatitis D; Perfil de Salud; Pronóstico; Salud Pública.

INTRODUÇÃO

A hepatite crônica por vírus B (VHB) associada à infecção por vírus Delta (VHD) representa um relevante problema de saúde pública Mundial⁽¹⁻²⁾. Estima-se entre 240 a 350 milhões o número de portadores crônicos do VHB⁽³⁻⁴⁾, sendo que entre 15 a 20 milhões estão coinfetados ou superinfetados pelo VHD⁽⁵⁾.

A relação fisiopatológica que envolve os vírus está diretamente relacionada com a estrutura do VHB. Pertencente à família *hepadnaviridae* com tropismo por células hepáticas, tendo o ser humano como hospedeiro natural⁽²⁾, o VHB tem um genoma composto por um ácido desoxirribonucleico (DNA) e um conjunto de proteínas que formam antígenos específicos, com destaque para o antígeno de superfície (AgHBs), utilizado como referência diagnóstica, o antígeno e (AgHBe), que está relacionado com a atividade de replicação viral, e o antígeno central (AgHBc), que por intermédio das imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) indica temporalidade relacionada à infecção⁽⁶⁻⁷⁾. Diante da complexa estrutura do VHB, o VHD, constituído por uma única fita de leitura aberta de ácido ribonucleico (RNA), precisa do AgHBs para infectar células e montar novas estruturas virais⁽⁸⁻⁹⁾.

Os antígenos AgHBs, AgHBe e AgHBc induzem a produção de anticorpos correlatos: anti-HBs, anti-HBe e Anti-HBc. O genoma do VHD induz a produção do anti-HD⁽¹⁰⁾. Os antígenos e os anticorpos são usados, por meio de técnica de sorologia, como referência para efeitos de profilaxia, diagnóstico e acompanhamento terapêutico^(2,7,10).

Para efeito de diagnóstico, a infecção por VHB é considerada crônica quando o paciente apresenta AgHBs reagente por mais de seis meses, com carga viral (VHB-DNA) >20.000 UI/ml com AgHBe reagente ou >2.000 UI/ml com AgHBe não reagente⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Dentro desse aspecto do VHB, a infecção por VHD é considerada coinfecção quando ocorre na fase aguda e superinfecção quando ocorre na fase crônica^(5,12).

A avaliação bioquímica apresenta-se como elemento complementar de fundamental importância no diagnóstico e no manejo terapêutico dos pacientes. O monitoramento das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) sinaliza a presença de doença hepática ativa, enquanto os exames como a bilirrubina sérica e a creatinina auxiliam no monitoramento da função hepática e renal, respectivamente. A avaliação hematológica também é de fundamental importância durante o curso da história natural da doença, pois oferece parâmetros relacionados ao estado geral dos pacientes^(10,13).

Todavia, a interação sociedade-ecossistema também representa um aspecto importante na caracterização e compreensão do processo patológico, principalmente quando se leva em consideração espaços geográficos específicos, como o da Região Amazônica, onde a análise epidemiológica dos processos endêmicos e epidêmicos deve ser registrada, de modo particular, para fins de definição da "paisagem da doença", ou seja, de uma visão mais coesa dos determinantes locais⁽¹⁴⁾, como é o caso da hepatite B e Delta na Amazônia ocidental brasileira.

Além disso, aspectos relacionados à estrutura dos serviços de saúde, principalmente quando se leva em consideração políticas públicas integralizadas, revelam um espaço geográfico marcado por desigualdades sociais, numa vasta área de baixa densidade populacional, de difícil acesso e com precariedades tecnológicas que limitam a complexidade da atenção⁽¹⁵⁾.

Dessa forma, diante das considerações expostas, esta pesquisa visa contribuir com a análise de aspectos clínicos, sorológicos, bioquímicos e hematológicos relacionados às hepatites virais B e Delta

no contexto da Amazônia ocidental brasileira, objetivando, assim, favorecer uma melhor compreensão clínica e epidemiológica dos pacientes acometidos por essas infecções, para fins de aprimoramento no processo de diagnóstico, manejo clínico e cuidados assistenciais.

OBJETIVO

Este trabalho objetiva analisar aspectos clínicos, sorológicos, bioquímicos e hematológicos entre pacientes infectados por vírus das hepatites B (VHB) e Delta (VHD).

MÉTODO

Aspectos éticos

Trata-se de pesquisa autorizada pela direção técnica do Hospital Regional do Juruá e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

Desenho, local do estudo e período

Esta pesquisa é um estudo transversal, descritivo, retrospectivo, realizado com pacientes ambulatoriais cronicamente infectados por vírus da hepatite B (grupo VHB) e superinfetados por vírus Delta (grupo VHD+VHD).

O estudo foi realizado no município de Cruzeiro do Sul, estado do Acre, Amazônia Ocidental brasileira, no ambulatório de hepatologia e infectologia do Hospital Regional do Juruá (HRJ), centro de referência em saúde da regional do Alto Rio Juruá, considerando o período entre janeiro 2014 e dezembro de 2016.

Amostra do estudo (critérios de inclusão e exclusão)

A população do estudo foi composta por pacientes cronicamente infectados por vírus da hepatite B e pacientes superinfetados por vírus Delta, divididos em dois grupos (Grupo VHB e Grupo VHB+VHD).

- Critérios de inclusão: foram incluídos no estudo todos pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade da pesquisa, apresentando idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de infecção crônica por VHB e superinfetados por VHD.

- Critérios de exclusão: foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram algumas das seguintes condições: infecção por vírus da hepatite C (VHC) e imunodeficiência humana (HIV), doença autoimune, neoplasia maligna sem relação com a doença hepática infecciosa, condições crônicas descompensadas como diabetes, insuficiência cardíaca e renal, gestantes e aqueles que não tinham registrados em prontuário os exames de rotina para triagem e manejo clínico inicial.

Protocolo do estudo

Os dados foram coletados por meio de consulta nos registros de prontuário. Na abordagem inicial, foram pré-selecionados 542 prontuários de pacientes com diagnóstico de infecção por VHB e VHB+VHD. Aplicados os critérios de elegibilidade propostos nesta pesquisa, foram excluídos 430 prontuários: 176 pacientes eram gestantes, 135 estavam sem os registros de exames de rotina, 36 eram menores de idade (<18) e 83 apresentaram diagnóstico de

outra condição crônica associada. A amostra selecionada para o estudo foi de 112 pacientes.

As variáveis observadas foram as seguintes: aspectos demográficos - gênero (masculino e feminino), idade (anos completos); aspectos clínicos - sintomas (astenia, anorexia, náuseas vômitos, febre, dor articular, dores musculares, dor abdominal, cefaleia, diarreia, acolia fecal, colúria, prurido, hematêmese, melena e perda ponderal) e sinais (edema, ascite, icterícia, aranhas vasculares, eritema palmar, circulação colateral, atrofia muscular, alopecia, ginecomastia e atrofia testicular); aspectos sorológicos - resultado qualitativo do AgHBs, AgHBe, Anti-HBc - IgM/IgG, Anti-HBe, Anti-HBs e Anti-VHD; aspectos bioquímicos - resultado quantitativo e categórico do tempo de protrombina em razão normalizada internacional (TAP/RNI) (Valor de referência (VR): 0,80 a 1,20 - 11 a 13 segundos = 100%), alanina aminotransferase (ALT) (VR: 10 a 41 U/l), aspartato aminotransferase (AST) (VR: 7 a 40 U/l), bilirrubina sérica (VR: 0,30 a 1,20mg/dl), creatinina (VR: 0,40 a 1,30mg/dl); e aspectos hematológicos - hematócrito (VR: mulheres 35-47 e homens 40-54%), eritrócitos (VR: mulheres 4,0-5,6 e homens 4,5-6,5 milhões/mm³), hemoglobina (mulheres 12-16,6 e homens 13,5-18 g/100ml), linfócitos (VR: 20-40%) e plaquetas (VR: 150.000 a 400.000 µl).

Análise dos resultados e estatística

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel Office 2013 e as análises estatísticas foram realizadas com auxílio dos softwares Stata 14 (StataCorp, College Station, EUA, 2015) e GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, EUA, 2012). Para expressão dos resultados, as variáveis qualitativas foram descritas por meio da distribuição de frequências absolutas e relativas, enquanto a quantitativa foi descrita por meio de valores mínimos e máximos, média, mediana e desvio padrão. Para análise das variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Em toda a análise foi utilizado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Dos 112 pacientes que compuseram a amostra do estudo, 74,11% (n=83) estavam monoinfectados por vírus B (Grupo VHB) e 25,89% (n=29) apresentavam diagnóstico de superinfecção por vírus Delta (Grupo VHB+VHD). Quanto à variável gênero, para toda a amostra, 46,4% eram masculinos e 53,6% femininos. Na comparação entre os grupos, foi observado que entre os pacientes do grupo VHB 49,4% eram do sexo masculino e 50,6% feminino. Já para o grupo VHB+VHD, 37,9% dos pacientes eram do sexo masculino e 62,1% feminino. A análise estatística da variável gênero não revelou diferença significativa entre os grupos observados ($p=0,387$).

Quanto à idade, para toda a amostra a média geral foi de 36 anos com desvio padrão de ± 12 anos, sem apresentar diferença estatisticamente significativa entre os grupos investigados ($p=0,867$).

As Tabelas 1 e 2 apresentam a distribuição dos sintomas e sinais observados, respectivamente. Dos 112 pacientes que compuseram a amostra do estudo, 5,4% (n=6) estavam com o prontuário sem informações sobre as variáveis sintomas e sinais. Para a análise estatística dessas variáveis, foi considerado um n=106, sendo 74,5% (n=79) do grupo VHB e 25,5% (n=27) do grupo VHB+VHD.

Quanto ao registro geral de sintomas clínicos, foi evidenciada maior proporção no grupo VHB+VHD, revelando uma diferença

estatisticamente significativa entre os grupos observados ($p=0,001$). Entre os sintomas específicos registrados, houve diferença estatisticamente significativa para dor abdominal ($p=0,007$) e febre ($p=0,002$), ambos com maior frequência para o grupo VHB+VHD.

Tabela 1 – Distribuição de sintomas clínicos entre pacientes com hepatite B crônica (Grupo VHB) e superinfectados por vírus Delta (Grupo VHB+VHD), Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2014 a 2016

	Grupos				p*
	VHB (n=79)		VHB+VHD (n=27)		
	n	%	n	%	
Sintomas (Geral)	38	48,0	23	85,2	0,001
Astenia	13	16,5	07	25,9	0,392
Anorexia	04	5,16	02	7,4	0,643
Náusea	15	19,0	06	22,2	0,781
Vômito	06	7,6	02	7,4	1,000
Dor abdominal	18	22,8	14	51,9	0,007
Febre	08	10,1	09	33,3	0,012
Artralgia	07	8,9	05	18,5	0,177
Mialgia	11	13,9	08	29,6	0,083
Diarreia	04	5,1	02	7,4	0,643
Acolia fecal	00	0,0	01	3,7	0,254
Colúria	01	1,3	01	3,7	0,446
Prurido	01	1,3	00	0,0	1,000
Perda ponderal	00	0,0	01	3,7	0,254

Nota - *Teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Distribuição de sinais clínicos entre pacientes com hepatite B crônica (Grupo VHB) e superinfectados por vírus Delta (Grupo VHB+VHD), Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2014 a 2016.

	Grupos				*p
	VHB (n=79)		VHB+VHD (n=27)		
	n	%	n	%	
Sinais (Geral)	02	2,5	10	37,0	<0,001
Edema	01	1,3	06	22,2	0,001
Ascite	02	2,5	05	18,5	0,011
Icterícia	02	2,5	04	14,8	0,036
Alopecia	00	0,0	01	3,7	0,255

*Teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

Ao analisar a somatória dos sinais clínicos observados neste estudo, na Tabela 2, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados ($p < 0,001$), com maior proporção para o grupo VHB+VHD. Dos sinais específicos observados, também houve registro de diferença estatisticamente significativa para as variáveis edema ($p=0,001$), ascite ($p=0,011$) e icterícia ($p=0,036$).

A Tabela 3 apresenta detalhes do perfil sorológico entre os grupos investigados.

Quando avaliado o resultado qualitativo do AgHBe e do Anti-HBe, verificou-se que tanto para o grupo VHB (83,1%) quanto para o grupo VHB+VHD (72,4%) houve maior frequência relativa de pacientes com Anti-HBe reagente, frente a uma variação entre os grupos de 7,2% a 10,3% de registros de AgHBe reagente. Para ambos os grupos, a maioria absoluta dos pacientes apresentou resultado reagente para a presença do anticorpo central (Anti-HBc) com IgG. A testagem de Anti-HBs revelou a predominância de ausência de resposta ao AgHBs. Os testes sorológicos não revelaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos investigados.

Tabela 3 – Resultado qualitativo das sorologias para hepatite B e Delta entre pacientes com hepatite B crônica (Grupo VHB) e superinfectados por vírus Delta (Grupo VHB+VHD), Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2014 a 2016

	Grupos												*p
	VHB (n=83)						VHB+VHD (n=29)						
	(+)	%	(-)	%	≠	%	(+)	%	(-)	%	≠	%	
AgHBs	83	100	0	0,0	0	0,0	29	100	0	0	0	0,0	1,000
AgHBe	6	7,2	74	89,2	3	3,6	3	10,3	20	69,0	6	20,7	0,414
Anti-HBe	69	83,1	10	12	4	5,0	21	72,4	4	13,8	4	13,8	0,739
Anti-HBc ^(lgG)	82	98,8	1	1,2	0	0	28	95,6	0	0,0	1	3,4	1,000
Anti-HBs	2	2,4	80	96,4	1	1,2	1	3,4	28	95,6	0	0,0	1,000
Anti-HD	0	0,0	83	100	0	0,0	29	100	0	0,0	0	0,0	1,000

(+) Reagente; (-) Não reagente; ≠ indeterminado. *Teste exatos de Fisher.

Tabela 4 – Resultado dos exames bioquímicos entre pacientes com hepatite B crônica (Grupo VHB) e superinfectados por vírus Delta (Grupo VHB+VHD), Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2014 a 2016

	Grupos										*p
	VHB (n=83)					VHB+VHD (n=29)					
	Normal	%	Elevada	%	≠	Normal	%	Elevada	%	≠	
TAP RNI	56	67,4	27	33	19	65,5	10	34	1,000		
ALT	63	75,9	20	24	12	41,3	17	59	0,001		
AST	64	77,1	19	23	15	51,7	14	48	0,017		
Bilirrubina	78	93,9	5	6	21	72,4	8	28	0,004		
Creatinina	79	95,1	4	5	29	100	0	0	0,571		

Nota - *Teste exato de Fisher.

Tabela 5 – Alterações hematológicas entre pacientes com hepatite B crônica (Grupo VHB) e superinfectados por vírus Delta (Grupo VHB+VHD), Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2014 a 2016

Alterações	Grupos						*p
	VHB (n=83)			VHB+VHD (n=29)			
	n	%	≠	n	%	≠	
Anemia	08	9,6	08	27,6	0,029		
Linfopenia	18 [#]	22,2	09	31,0	0,451		
Linfocitose	07 [#]	8,6	04	13,8	0,476		
Trombocitopenia	17	20,5	15	51,7	0,003		
Trombocitose	01	1,2	15	51,7	<0,001		

Nota - *Teste exato de Fisher; #n=81.

Quanto à avaliação das análises bioquímicas, os pacientes do grupo VHB+VHD apresentaram maior proporção na maioria dos exames com resultado alterado, exceto creatinina. Para as variáveis TAP RNI e creatinina, a análise contingencial não revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos investigados. Já para as variáveis ALT, AST e bilirrubina sérica houve maior proporção para o grupo VHB+VHD, com diferença estatisticamente significativa.

A Tabela 5 apresenta as alterações hematológicas observadas entre os grupos de pacientes estudados.

Quanto à distribuição das alterações hematológicas, na Tabela 5, foi observada diferença estatisticamente significativa para as variáveis anemia ($p=0,029$), trombocitopenia ($p=0,003$) e trombocitose ($p= <0,001$), todas com maior proporção para o grupo VHB+VHD. Para as variáveis linfopenia e linfocitose, apenas 81 dos 83 pacientes selecionados para o grupo VHB apresentavam

informações necessárias à análise. Para essas duas variáveis, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

DISCUSSÃO

A amostra de pacientes apresentou maior distribuição de mulheres para ambos os grupos investigados, mas não houve diferença estatística significativa. Na Amazônia ocidental, registros indicam uma predominância de casos em sujeitos do sexo masculino, padrão aplicável à maioria das áreas endêmicas em todo o mundo^(11,16).

A idade média de 36 anos, com desvio padrão de ± 12 anos, revela um perfil de pacientes formado majoritariamente por adultos jovens. Esse resultado converge com a faixa etária evidenciada em outros estudos realizados na mesma região^(12,16-17).

O registro de sintomas é parte da necessidade de uma avaliação minuciosa entre os infectados, pois mesmo na doença crônica os pacientes mostram-se assintomáticos por longos períodos^(6,18). As manifestações de sintomas com maior frequência no grupo VHB+VHD podem ser reflexo de uma pior condição clínica induzida pela superinfecção por VHD e frequentemente relatada na literatura científica^(5,19).

A observação dos sinais clínicos, como edema, ascite e icterícia, indicativos de doença hepática ativa, com proporção significativamente maior para o grupo VHB+VHD, novamente sugere maior gravidade da doença entre os superinfectados por VHD^(1,5). Esses sinais são característicos da doença hepática avançada e refletem complicações que exigem manejo terapêutico criterioso, em razão de peculiaridades inerentes a cada paciente^(3,6,11).

O perfil sorológico revela que 26% dos pacientes estavam superinfectados por VHD, convergindo com a expectativa de 30% de infecção associada para áreas de risco⁽⁵⁾. Esse percentual converge com os valores encontrados em áreas de endemicidade intermediária e alta, como a região do Mediterrâneo, a África central, o Oriente Médio e a Ásia⁽²⁰⁻²¹⁾. Todavia, a estimativa de pacientes superinfectados pode variar de acordo com a comunidade ou delineamento metodológico aplicado. Em estudo realizado em outra unidade de saúde na mesma região, foi observado um percentual de 57% de pacientes coinfetados ou superinfectados por VHD⁽²²⁾.

Quanto às observações acerca do perfil qualitativo do AgHBe e da presença do anti-HBe, não houve variação considerável entre os grupos, sendo que a maioria absoluta dos pacientes estava com Anti-HBe reagente. Apesar do Ministério da Saúde brasileiro adotar o AgHBe como um dos parâmetros de definição de doença crônica e indicação de tratamento medicamentoso⁽¹⁰⁾, seguindo orientações previstas em consensos internacionais⁽²³⁾, o uso dessas variáveis já não distingue clinicamente com segurança grupos de pacientes⁽²⁴⁾. Mesmo com a avaliação do número de cópias virais, estudos demonstram que, pela observação do resultado do AgHBe, Anti-HBe e carga viral, pacientes classificados como fora de critério para tratamento medicamentoso apresentaram doença hepática ativa e progressiva quando submetidos a avaliação histológica^(13,24-25). Quanto aos anticorpos C e S, os resultados confirmaram perfil compatível com a condição crônica do agravo investigado.

O estudo também descreveu importantes marcadores bioquímicos de uso corriqueiro e protocolar no Brasil, indicados para

avalição complementar do estado clínico dos pacientes⁽¹⁰⁾. Em toda amostra, 33% dos pacientes apresentaram alteração do TAP/RNI, sem diferenças significativas entre os grupos investigados. O TAP/RNI, além de avaliar o fator de coagulação sanguínea, também auxilia na estimativa de risco para insuficiência hepática aguda ou crônica⁽²⁶⁾.

Os níveis de ALT e AST indicaram maior proporção entre os pacientes superinfectados pelo VHD. Essas enzimas, principalmente a ALT, são consideradas marcadores de gravidade da doença hepática e resposta ao tratamento. Apesar de representarem um instrumento importante para a investigação diagnóstica, as enzimas ALT e AST sofrem limitações relacionadas a variáveis como idade, peso e doença hepática concomitante⁽²⁷⁾.

Outro aspecto bioquímico importante reside na observação dos níveis séricos de bilirrubina e creatina. Quanto à bilirrubina, o resultado da pesquisa revelou diferença significativa entre os grupos investigados, com maior proporção entre os superinfectados por VHD. A bilirrubina é um sinalizador da função hepática e também uma importante variável para avaliação prognóstica⁽²⁸⁾. A creatina é um importante marcador para avaliação da função renal e também uma ferramenta essencial na estimativa do prognóstico⁽²⁸⁾, sendo que para essa variável a proporção entre os grupos não apresentou diferença significativa.

O registro das alterações hematológicas apresenta relevantes aspectos quando se considera o fato de que os pacientes investigados estavam em abordagem inicial para tratamento e acompanhamento de hepatite B crônica. A presença de alterações como

anemia, trombocitopenia e trombocitose, com maior proporção entre os superinfectados por VHD, além de apresentar sinais de gravidade relacionados à doença hepática crônica, também pode impedir a adoção de medidas terapêuticas iniciais, sobretudo quanto à prescrição medicamentosa^(3,10,18,23).

CONCLUSÃO

O estudo revelou que os pacientes estavam em diferentes estágios clínicos da doença hepática crônica no momento da consulta inicial para acompanhamento e monitoramento terapêutico. A descrição de aspectos clínicos, sorológicos, bioquímicos e hematológicos dos pacientes investigados revelou um perfil clínico indicativo de maior gravidade da doença hepática entre os pacientes superinfectados por VHD.

O perfil inicial dos pacientes crônicos, a partir de exames factíveis à realidade de comunidades localizadas em áreas de difícil acesso na Amazônia ocidental brasileira, apresenta-se como elemento útil às práticas assistenciais de saúde. Contudo, a complexidade do processo saúde-doença, que envolve a infecção por VHB e VHD somada às peculiaridades do bioma amazônico, exige descrição e análise detalhadas de múltiplos fatores que estão além dos aspectos abordados nesta pesquisa, principalmente quando se leva em consideração as limitações inerentes ao uso de dados secundários, requerendo novas investigações, com diferentes delineamentos, para efeito de produção de sólidas evidências científicas.

REFERÊNCIAS

1. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Santos AO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology* [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 19];14(1). Available from: <http://virology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-017-0845-y>
2. Fonseca JCF. Natural history of chronic hepatitis B. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(6):672–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822007000600015>
3. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
4. Lopes TGSL, Schinoni MI. General aspects of hepatitis B. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2011;10(3):337–44. doi: <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v10i3.5899>
5. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(1):31–40. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2009.205>
6. Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2009;373(9663):582–92. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60207-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60207-5)
7. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479–480:672–86. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.031>
8. Alfaiate D, Dény P, Durantel D. Hepatitis delta virus: from biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res*. 2015;122:112–29. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.08.009>
9. Oliveira MS, Valle SCN, Souza RM, Silva RPM, Figueiredo EN, Taminato M, et al. Scientific evidence on hepatitis Delta in Brazil: integrative literature review. *Acta Paul Enferm*. 2017;30(6):658–66. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700091>
10. Ministério da Saúde (BR). Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Hepatitis B and Coinfections [Internet]. Ministério da Saúde; 2016[cited 2017 Sep 19]. Available from: <http://www.aids.gov.br/tags/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>
11. Burns GS, Thompson AJ. Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(12):a024935–a024935. doi: <https://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a024935>
12. Oliveira MS, Valle SDCN, Silva RPM, Figueiredo EN. Chronic hepatitis B and hepatitis D superinfection in patients in the Brazilian Western Amazon. *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>

13. Lin C-L, Kao J-H. New perspectives of biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(4):423–31. doi: <https://dx.doi.org/10.3350/cmh.2016.0069>
14. Confalonieri UEC. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. *Estud Av*. 2005;19(53):221–36. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142005000100014>
15. Viana ALA, Machado CV, Baptista TWF, Lima LD, Mendonça MHM, Heimann LS, et al. Universal health systems and territory: challenges for a regional policy in the Brazilian Legal Amazon. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(suppl 2):S117–31. doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007001400002>
16. Paraná R, Kay A, Molinet F, Viana S, Silva LK, Salcedo JM, et al. HDV genotypes in the western Brazilian Amazon region: a preliminary report. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(3):475–9.
17. Scaglione SJ, Lok ASF. Effectiveness of Hepatitis B Treatment in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1360–1368. doi: <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.044>
18. Braga WSM. Hepatitis B and D virus infection within amerindians ethnic groups in the Brazilian Amazon: epidemiological aspects. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(suppl 2):9–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.08.009>
19. 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). Available from: http://www.hepatmon.com/?page=article&article_id=6731
20. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5):S45–55. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/hep.22898>
21. Mumtaz K, Ahmed US, Memon S, Khawaja A, Usmani MT, Moatter T, et al. Virological and clinical characteristics of hepatitis delta virus in South Asia. *Viral J*. 2011;8(1):312. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-8-312>
22. Oliveira MS, Silva RPM, Valle SCN, Figueiredo EN, Fram D. Chronic hepatitis B and D: prognosis according to Child-Pugh score. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(5):1048–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0205>
23. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B: *Hepatology*, Month 2015. *Hepatology*. 2016;63(1):261–83. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/hep.28156>
24. Bessone F. Diagnóstico da Hepatite B. In: Focaccia R. *Tratado de hepatites virais e doenças associadas*. 3a Edição. São Paulo: Atheneu; 2013. 357-367 p.
25. Chen J, Xu CR, Xi M, Hu WW, Tang ZH, Zang GQ. Predictors of liver histological changes and a sustained virological response to peginterferon among chronic hepatitis B e antigen-positive patients with normal or minimally elevated alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*. 2017;24(7):573–9. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/jvh.12679>
26. Zhang Q, Guo X, Zhao S, Pang X, Wang Y, Zhang Y, et al. Prognostic performance of clinical indices and model scorings for acute-on-chronic liver failure: a study of 164 patients. *Exp Ther Med*. 2016;11(4):1348–54. doi: <https://dx.doi.org/10.3892/etm.2016.3037>
27. Nguyen LH, Chao D, Lim JK, Ayoub W, Nguyen MH. Histologic changes in liver tissue from patients with chronic hepatitis b and minimal increases in levels of alanine aminotransferase: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1262–6. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.038>
28. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797–805. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/hep.21563>