

# Hepatites Virais

Dr Rodrigo de Carvalho Santana  
Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais

# Introdução

- São vários os agentes virais capazes de provocar hepatite

## Vírus relacionados com hepatite

Epstein-Barr

Herpes simplex

Vírus da Rubéola

Vírus da Caxumba

Varicella Zoster

Vírus da febre amarela

Coxsackie B

Adenovírus

Vírus da Dengue

Citomegalovírus

Vírus HIV

# Introdução

- Os vírus hepatotrópicos constituem um grupo de agentes virais diversos que compartilham a habilidade de provocar inflamação e necrose do fígado
- O termo hepatite viral geralmente se refere à doença causada por algum dos cinco bem descritos vírus hepatotrópicos

Características	A	B	C	D	E
Família	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Deltaviridae	Caliciviridae
Ácido nucléico	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Período de incubação	15-50	28-160	14-160	variável	15-45

# Introdução

- Os vírus hepatotrópicos podem ser divididos ,de acordo com o modo de transmissão, em 2 grupos:
  - Enteral:
    - Vírus da hepatite A (VHA) e vírus da hepatite E (VHE)
    - Transmissão pela via fecal-oral
    - Formas agudas
    - Sem estado de portador crônico
  - Parenteral:
    - Vírus da hepatite B (VHB), hepatite C (VHC) e hepatite D (VHD)
    - Transmissão parenteral
    - Formas agudas e crônicas
    - Portador crônico como reservatório
    - Potencial para o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC)

# Introdução

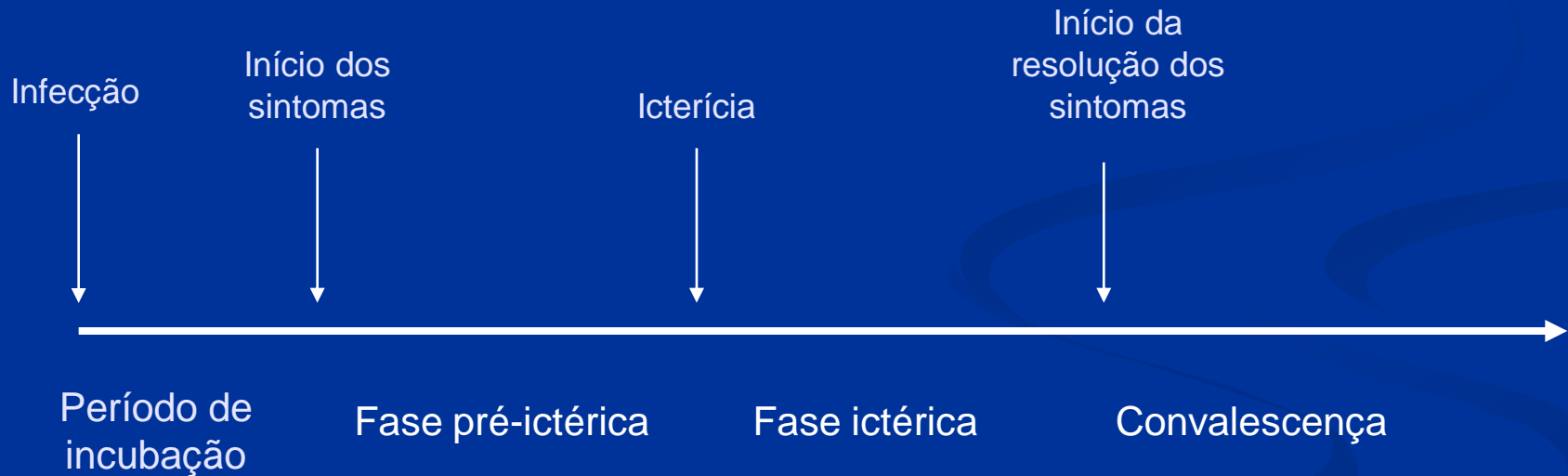
- As hepatites virais são um problema de saúde pública mundial.
- Dos mais de 500.000 casos de hepatite viral aguda diagnosticados anualmente nos E.U.A:
  - VHA : 32%
  - VHB: 43%
  - VHC: 21%
  - Vírus desconhecidos: 4%
- Dados nacionais de soroprevalência apontam, nas regiões Nordeste, Centro-oeste e Distrito Federal :
  - Endemicidade moderada em menores de 10 anos: 32% a 38% para o VHA
  - 0,9% a 1,9% para VHC
  - 0,19% a 0,6% do antígeno de superfície (HBsAb) do VHB

# Manifestações Clínicas

- Hepatite aguda :
  - Assintomática
  - Sintomática com ou sem icterícia
  - Subfulminante
  - Fulminante
- Hepatite crônica: VHB , VHC e VHD
- As formas assintomáticas da hepatite aguda são 10 a 30 vezes mais comuns
- As formas sintomáticas são caracterizadas por manifestações clínicas comuns a todas as formas de hepatite aguda não permitindo a distinção entre os diferentes tipos de vírus.
-

# Manifestações Clínicas

- A hepatite viral aguda classicamente é dividida em fases
  - Período de incubação
  - Fase pré-ictérica
  - Fase ictérica
  - Fase de convalescença



# Manifestações Clínicas

- O período de incubação é variável para cada tipo de vírus.
- Os sintomas iniciais são inespecíficos e predominantemente constitucionais

**Mal-estar**

**Náuseas**

**Artralgias**

**Vômitos**

**Mialgias**

**Dor abdominal**

**Fadiga**

**Desconforto no quadrante superior direito**

**Anorexia**

**Febre baixa**



# Manifestações Clínicas

- Aproximadamente 25% dos pacientes descrevem os sintomas iniciais como “gripais”
- Sintomas de faringite, tosse, coriza e fotofobia geralmente duram de 1 a 3 dias e são substituídos pelas manifestações constitucionais mais características da hepatite (anorexia e mal-estar)
- O mal-estar é a manifestação mais comum, estando presente em 95% dos casos sintomáticos
- A anorexia é comum, mas tipicamente é um dos primeiros sintomas a se resolver
- Às vezes é relatada intolerância ao fumo e bebidas alcoólicas
- Náuseas e vômitos são comuns, porém raramente são severos
- Desconforto abdominal é relatado em 60% dos casos sintomáticos

# Manifestações Clínicas

- Febre alta e calafrios são infrequentes e sua presença alertam par outras causas de doença hepática como a colangite
- A hepatite aguda pelo VHA geralmente se associa com um início abrupto de doença e febre (Lednar, 1985 ; Tong, 1995)
- Os sintomas prodrômicos geralmente duram poucos dias, mas podem persistir por 2 a 3 semanas. Sem a presença de icterícia são atribuídos a sintomas “gripais”

# Manifestações Clínicas

**Sinais e sintomas em casos epidêmicos e esporádicos de hepatite A. CDC, 1990 a 2000**

<b>Sintomas</b>		<b>Sinais</b>	
Anorexia	71-85%	Hepatomegalia	14-78%
Náuseas e vômitos	67-79%	Dolorimento hepático	39-46%
Mal-estar	76-80%	Esplenomegalia	3-13%
Febre	18-58%	Icterícia	40-80%
Cefaléia	19-73%	Bradycardia	17%
Dor abdominal	26-54%	Linfadenopatia	4%
Colúria	68-94%	Rash cutâneo	14%
Acolia fecal	52-58%		
Artralgias	8-19%		

# Manifestações Clínicas

- A icterícia pode variar de intensidade e duração (poucos dias a várias semanas)
- Usualmente precedida por colúria.
- O prurido surge em 40% dos pacientes icterícios
- Na fase de icterícia a febre baixa pode desaparecer, porém a anorexia, mal-estar e fraqueza podem persistir



# Manifestações Clínicas

- Convalescença:
  - Fadiga e fraqueza podem persistir por algumas semanas após a recuperação bioquímica
  - A completa resolução dos sintomas pode levar até 6 meses do início da doença.

## Manifestações atípicas

- Meningite asséptica e meningoencefalite são manifestações raras de hepatite viral aguda (Hodges, 1987)
- Uma pequena parcela dos pacientes com hepatite aguda podem apresentar manifestações semelhantes à doença do soro
  - Febre, urticária e artrite
  - Relacionados com a presença de imunocomplexos circulantes
  - Mais comuns nas hepatites B e C

# Manifestações Clínicas

- A hepatite B na infância pode estar associada a uma dermatite papular eritematosa e não-pruriginosa envolvendo a face, braços, nádegas e pernas denominada Acrodermatite papulosa da infância ( Síndrome de Gianotti-Crosti) (Gianotti, 1977; Colombo *et al*, 1977)



# Manifestações Clínicas

- A hepatite A pode apresentar uma evolução atípica com forma recorrente ou colestática.
  - Hepatite recorrente ou bifásica:
    - A taxa de recidiva varia de 1,5% a 11,9%
    - Surge em um intervalo de 4 a 15 semanas após a doença inicial
    - Pode apresentar intensidade clínica e bioquímica semelhante à da doença inicial
  - Forma colestática prolongada
    - Pode ocorrer em 8% dos casos
    - Presença de prurido intenso, diarreia, má-absorção e perda de peso
    - Possível envolvimento de um ciclo êntero-hepático do vírus A

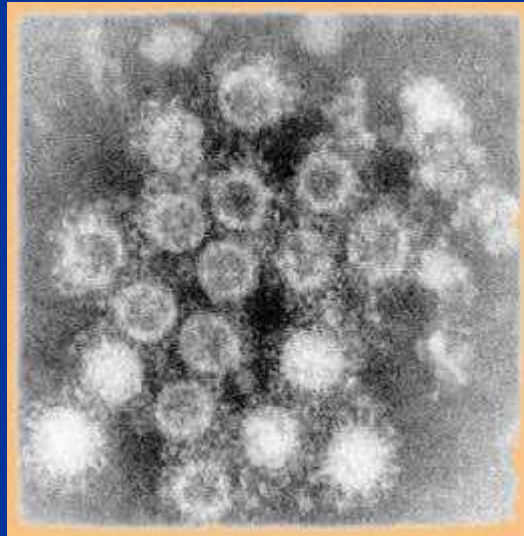
# Manifestações Clínicas

## Hepatite Fulminante ou Insuficiência hepática aguda

- Definição : desenvolvimento de sinais de encefalopatia hepática dentro de 8 semanas do início dos sintomas
- Na HVA é descrita em 0,14% a 0,35% de pacientes hospitalizados ( Trey e Davidson, 1970 ;O' Grady, 2000)
- Descrita em 1% a 4% de pacientes hospitalizados com HVB.
- Risco baixo na HVC, sendo mais freqüente em associação com o VHB e na superinfecção com pelo VHA
- Hepatite fulminante pelo VHE:
  - 0,6% a 2,8% dos homens
  - 20% das gestantes

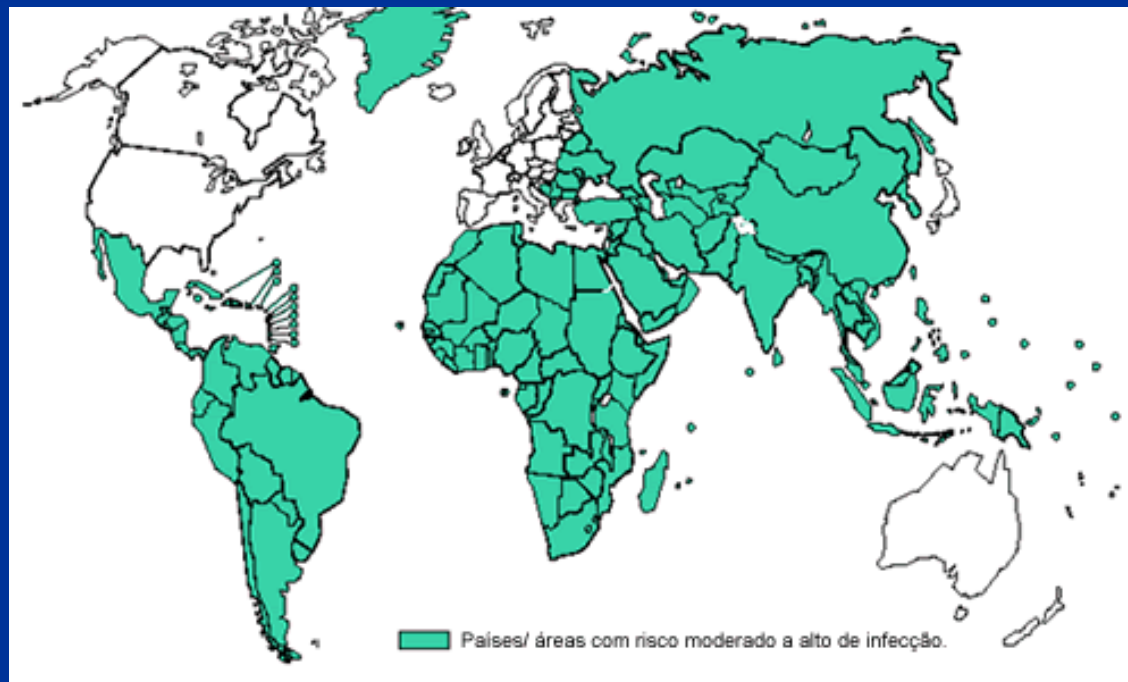


# Hepatitis A



# Aspectos clínicos

- Forma mais comum de hepatite viral em varias regiões do mundo
- > 1,4 milhão de casos por ano
- Predomínio em locais com padrões sanitários e de higiene deficientes



# Aspectos clínicos

- No Brasil a prevalência encontra-se em torno de 65%
- A maioria das infecções ocorre por volta dos 5 anos de idade
- Em países como E.U.A, Japão e Austrália 30-70% da população adulta tem anti-HAV.
- Mudanças no perfil epidemiológico:
  - Redução na incidência
  - Redução na prevalência de imunidade preexistente



# Aspectos clínicos

- Conseqüências da mudança no perfil epidemiológico:
  - Elevação na média de idade de infecção
  - Aumento dos casos sintomáticos em adultos
  - Maior morbidade
  - Possível aumento da transmissão por produtos de sangue contaminados
- A Hepatite A se mantém pela transmissão de casos agudos para indivíduos susceptíveis.

# Aspectos clínicos

## ■ Modos de transmissão:

### ■ Fecal-oral

- Escolas
- Creches
- Acampamentos militares
- *Day care centers*
- Instituições para tratamento de doenças mentais
- Prisões
- Fontes alimentares
  - Água
  - Verduras
  - Gelo
  - Frutos do mar (ostras, mariscos e mexilhões)
- Viagens a áreas endêmicas

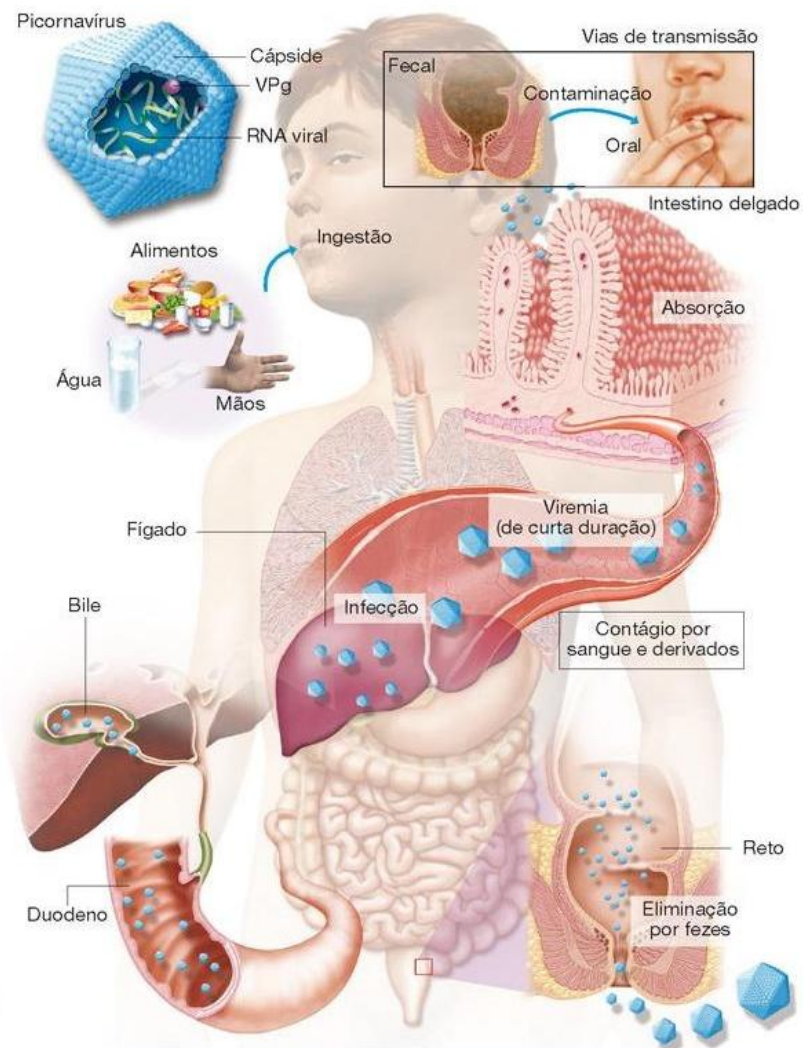
### ■ Práticas sexuais

### ■ Uso de drogas injetáveis

### ■ Transmissão vertical (rara)

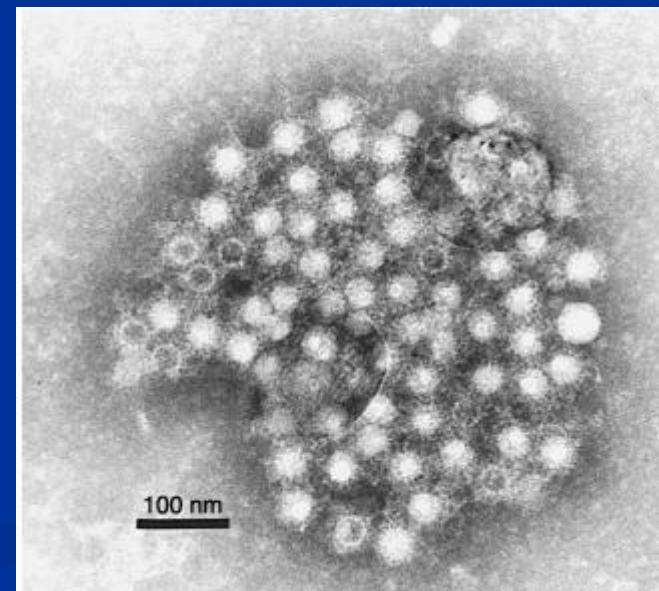
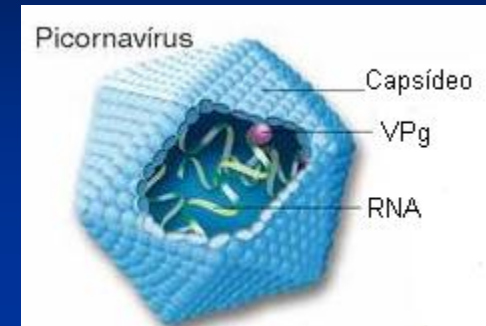
### ■ Derivados de sangue (fatores de coagulação tratados por solvente-detergente)

## Hepatite A, epidemiologia ■ e vias de transmissão



# Aspectos clínicos

- O vírus da hepatite A é um vírus RNA
  - Gênero Hepatovírus
  - Família Picornaviridae
  - Genoma: fita única de RNA linear
  - Vírus não envelopado
  - Capsídeo

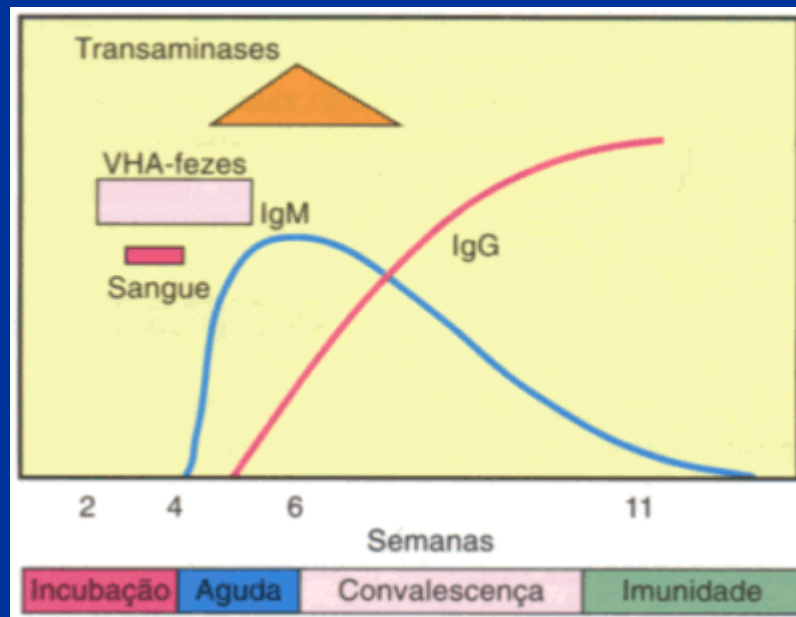


# Aspectos clínicos

- Período de incubação : 15 a 50 dias (30 dias)
- Transmissão: 15 dias antes até 1 semana após o início dos sintomas
- Não existem relatos de hepatite crônica ou hepatocarcinoma
- Hepatite aguda:
  - Oligo ou assintomática na maioria dos casos especialmente em crianças
  - Maior proporção de casos sintomáticos e casos mais graves em pacientes > 50 anos
- Sintomatologia: ( casos esporádicos ou surtos)
  - Febre
  - Dor abdominal
  - Náuseas ou vômitos
  - Mal-estar
  - Adinamia
  - Icterícia:
    - 5-10% < 6 anos
    - Pode chegar a 70-80% em adultos (media 60%)
  - Colúria
  - Hipocolia fecal

# Diagnóstico laboratorial

- Exames inespecíficos:
  - Hemograma: linfocitose e atipia linfocitária
  - Elevação de ALT ↑ / AST ( mesmo no período prodrômico)
  - Elevação de bilirrubinas (predomínio da conjugada)
- Exames específicos:
  - Dosagem de IgM e IgG anti-HAV



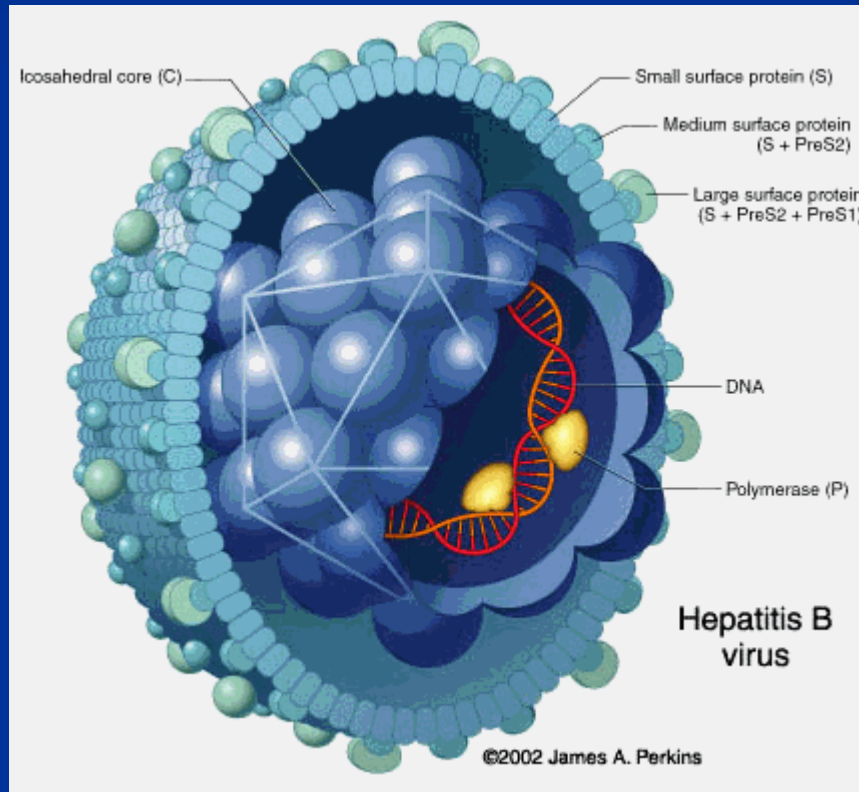


# Diagnóstico laboratorial

## Hepatite A: Interpretação dos marcadores sorológicos

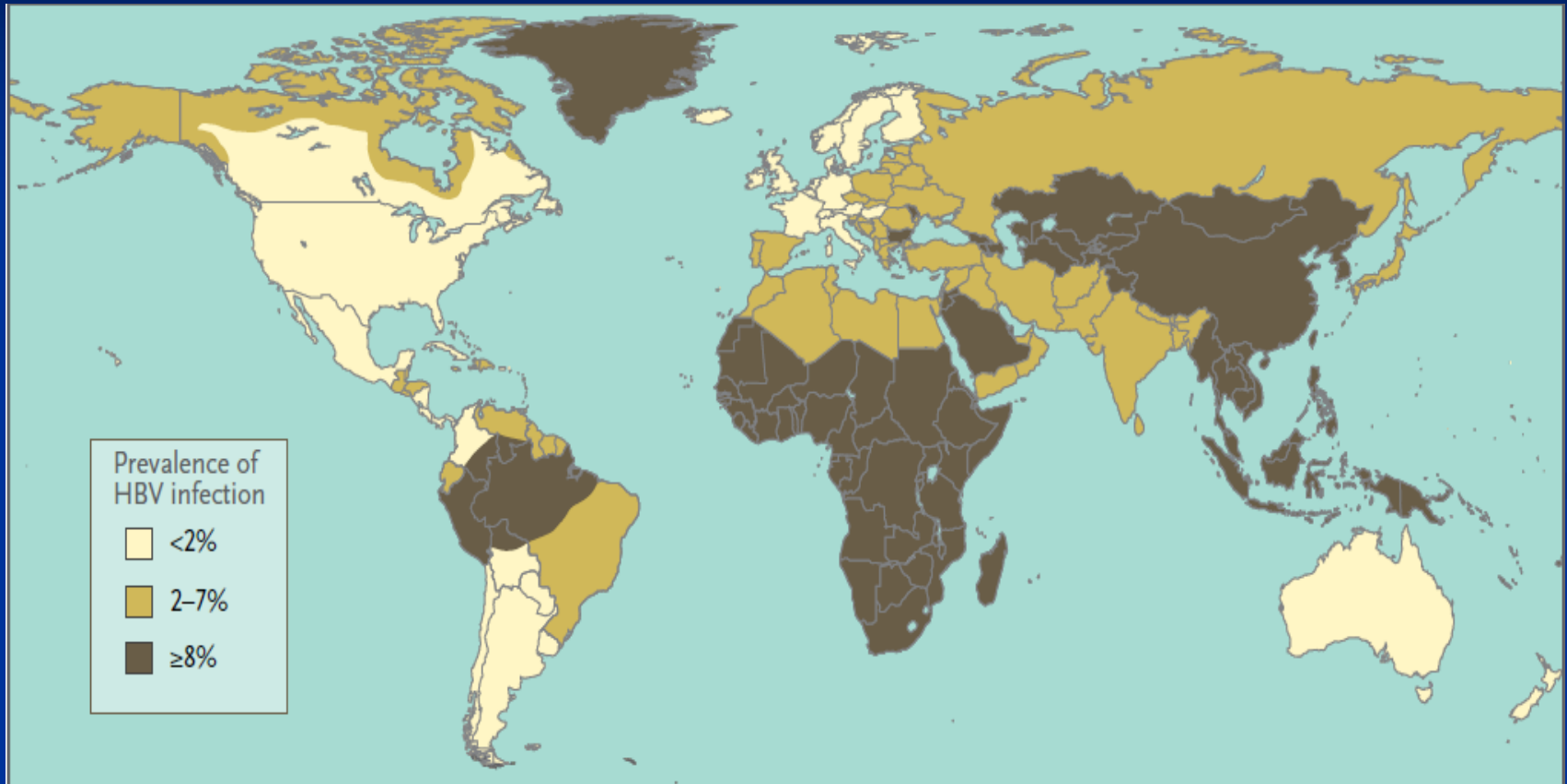
Anti-HAV Total	Anti-HAV IgM	Interpretação
(+)	(+)	Infecção recente pelo vírus da hepatite A
(+)	(-)	Infecção passada pelo vírus da hepatite A ou imunizado por vacina
(-)	(-)	Ausência de contacto com o vírus da hepatite A, não imune (suscetível)

# Hepatitis B



# Aspectos clínicos

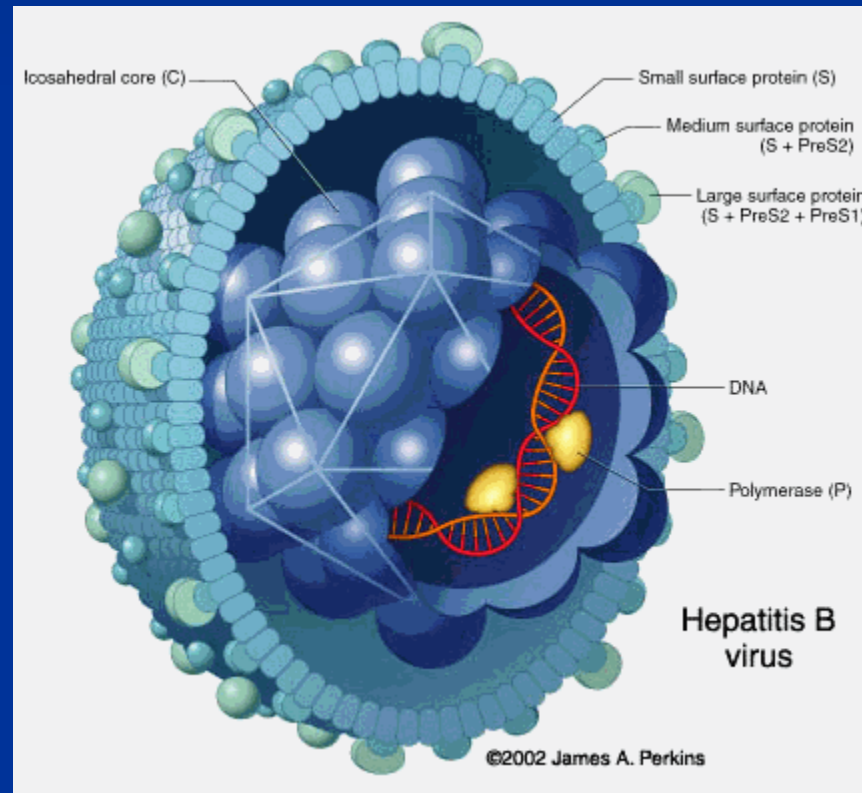
- Estima-se que mais de 2 bilhões já foram infectados, e que cerca de 350 milhões sejam portadores crônicos
- Ocorre cerca de 1 milhão de óbitos por ano devido às complicações da hepatite crônica.
- Há uma maior concentração de casos em áreas como o Sudeste Asiático, África central e região Amazônica



Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 2008; 359: 1486-500.

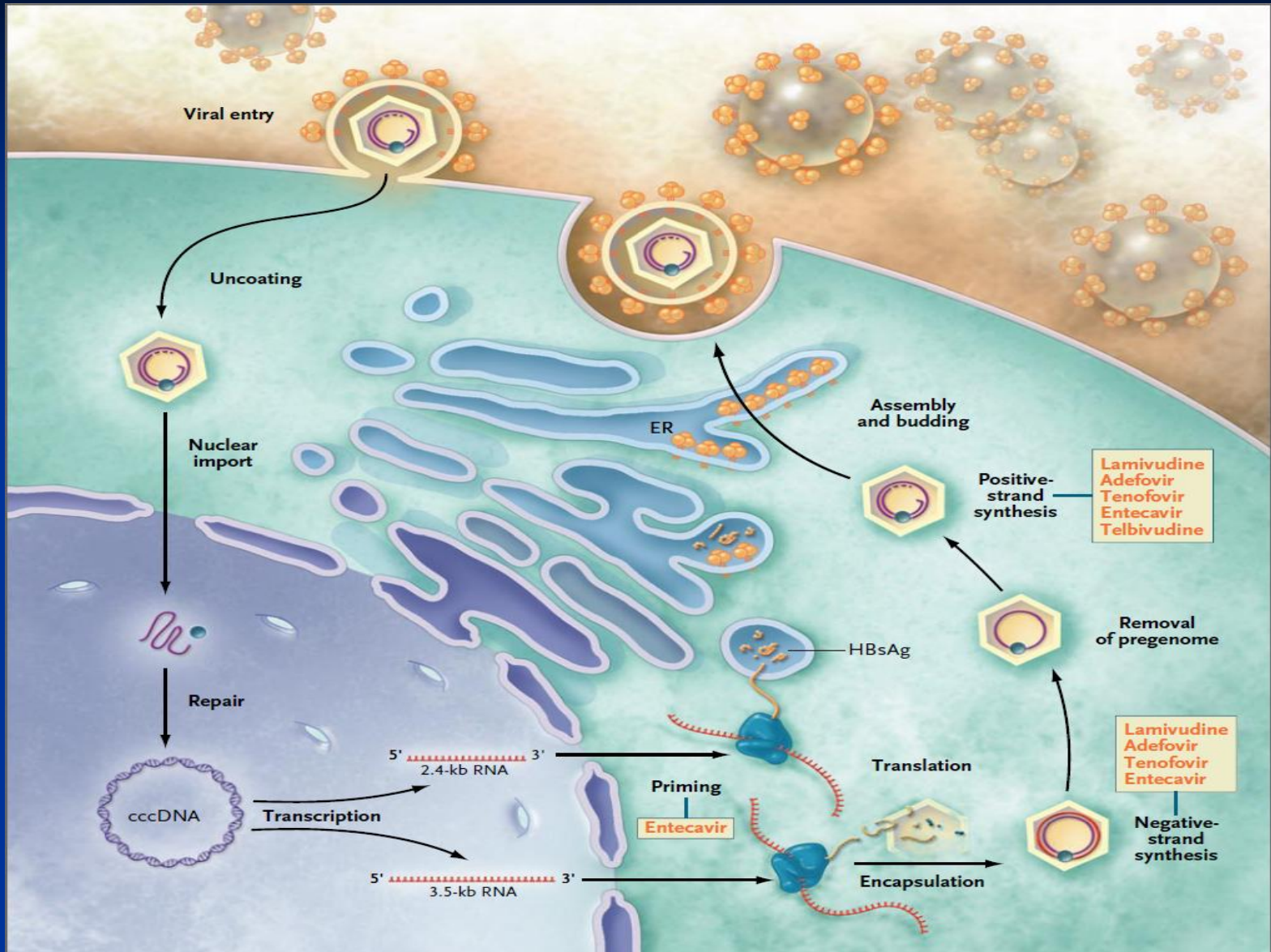
# Aspectos clínicos

- O HBV pertence à família *Hepadnaviridae*
- DNA vírus com tropismo pelas células hepáticas



# Aspectos clínicos

- Vias de transmissão:
  - Fluidos corporais ou sangue contaminado
    - relações sexuais desprotegidas, pois o vírus encontra-se no sêmen e secreções vaginais;
    - realização dos seguintes procedimentos sem esterilização adequada ou utilização de material descartável: intervenções odontológicas e cirúrgicas, hemodiálise, tatuagens, perfurações de orelha, colocação de piercings;
    - transfusão de sangue e derivados contaminados .
    - uso de drogas com compartilhamento de seringas, agulhas ou outros equipamentos;
    - transmissão vertical (mãe / filho).
    - aleitamento materno
    - acidentes perfuro cortantes.



# Aspectos clínicos

- Período de incubação: 30 a 180 dias (média 70 dias)
- Após o PI surge a infecção aguda: Assintomática ou oligossintomática na maioria dos casos
  - **Prodrômica ou pré-ictérica:** A evolução é de mais ou menos 4 semanas. Eventualmente esta fase pode não acontecer, surgindo a icterícia como o primeiro sinal.
    - febre
    - Astenia
    - dores musculares ou articulares
    - sintomas digestivos, tais como anorexia, náuseas e vômitos, perversão do paladar, às vezes cefaléia, repulsa ao cigarro.
  - **Ictérica (20 % dos casos) :** abrandamento dos sintomas digestivos e surgimento da icterícia que pode ser de intensidade variável, sendo, às vezes, precedida de colúria. A hipocolia pode surgir por prazos curtos, 7 a 10 dias, e às vezes se acompanha de prurido.
  - **Convalescença:** desaparece a icterícia e retorna a sensação de bem-estar. A recuperação completa ocorre após algumas semanas, mas a astenia pode persistir por vários meses.

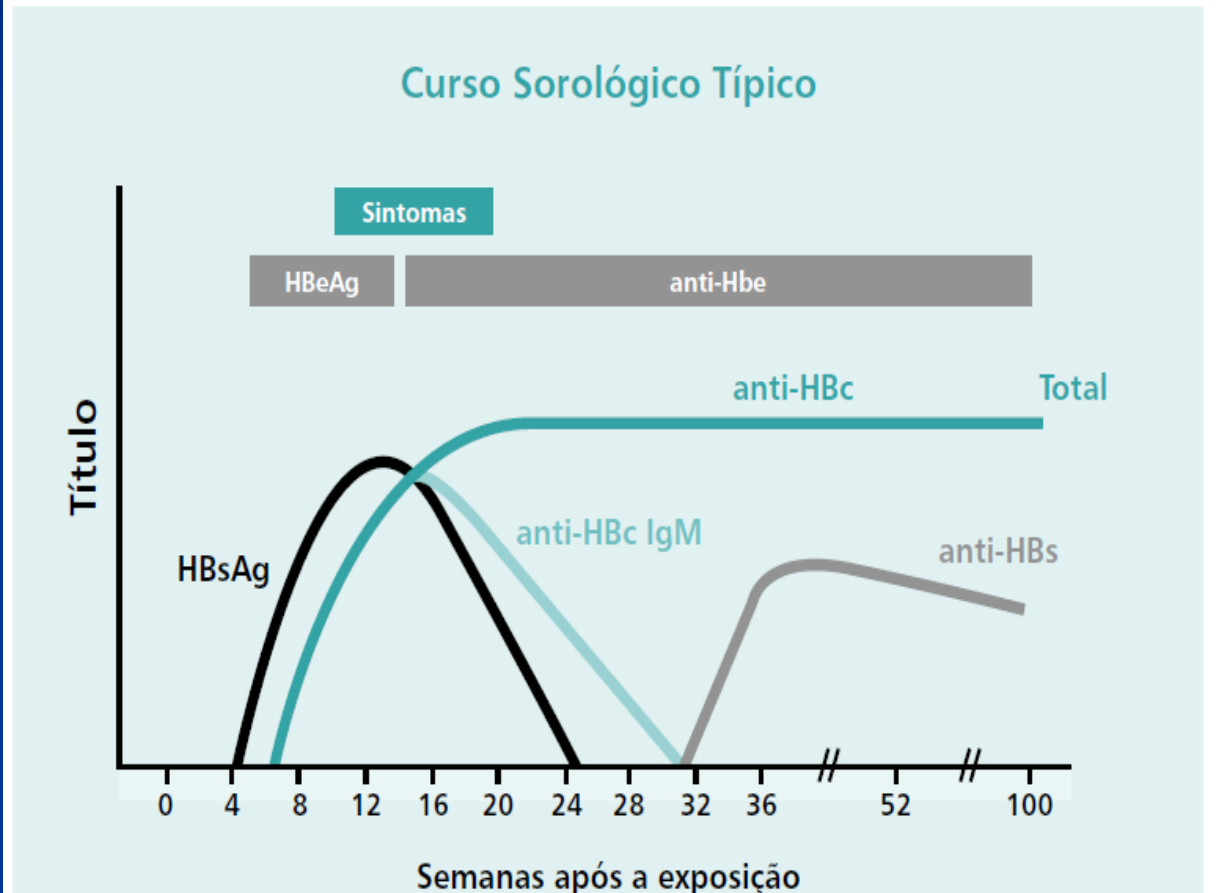


# Aspectos clínicos

- Após a infecção aguda:
  - Resolução da infecção em 90 a 95% dos casos
  - Infecção crônica em 5 a 10% dos casos
  - Hepatite fulminante em 0,2% dos casos
  - Na transmissão vertical as taxas de cronificação são de 90%
- Hepatite Crônica
  - Persistência do HBsAg por > 6 meses
  - Cirrose hepática
  - Carcinoma Hepatocelular

# Diagnóstico Laboratorial

Curso sorológico da hepatite B aguda

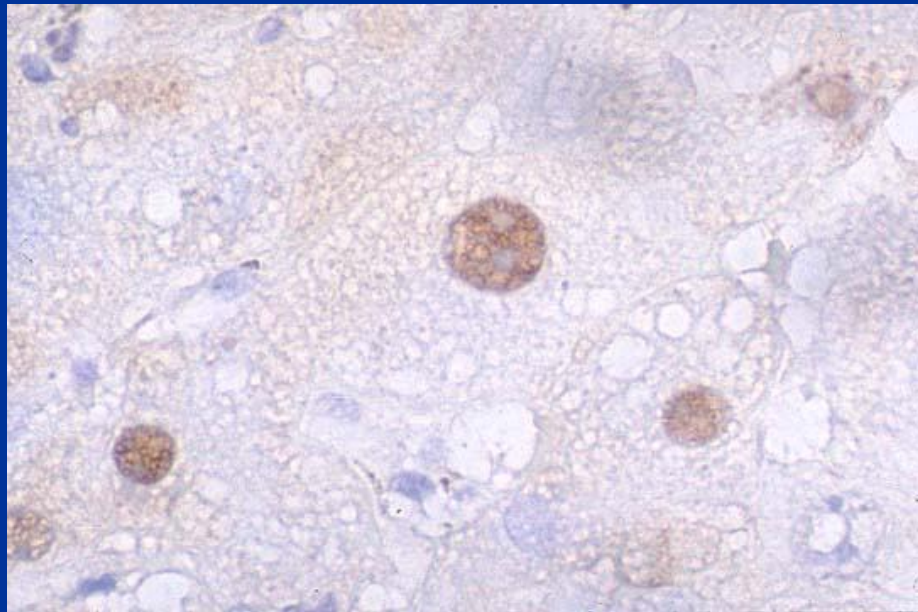


# Diagnóstico Laboratorial

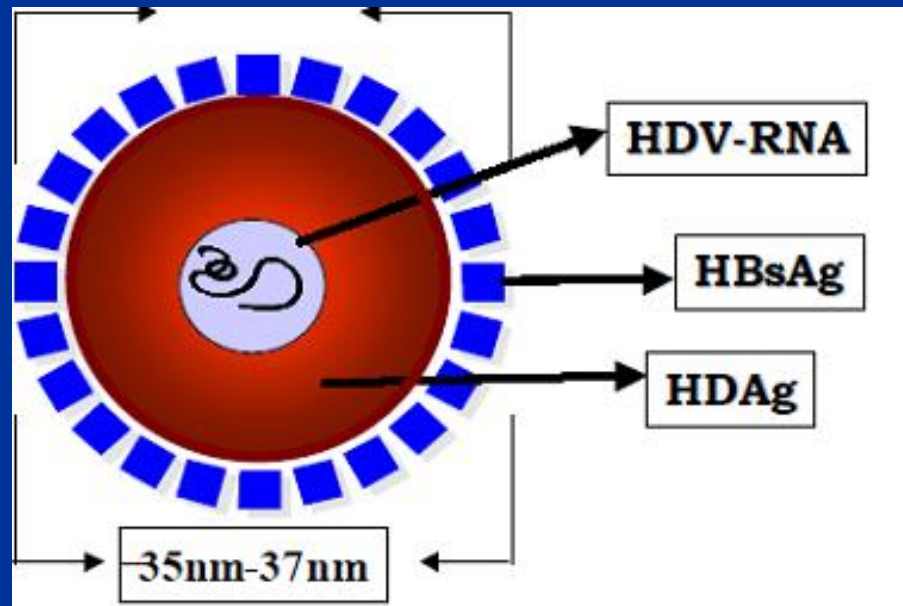
## Hepatite B: Interpretação dos testes sorológicos

Interpretação	HB-sAg	HBe-Ag	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG <sup>4*</sup>	Anti-HBe	Anti-HBs
Susceptível	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Incubação	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Fase aguda fi- nal ou hepatite crônica	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
Início fase convalescente ou infecção recente	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Imunidade, infecção passada recente.	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)

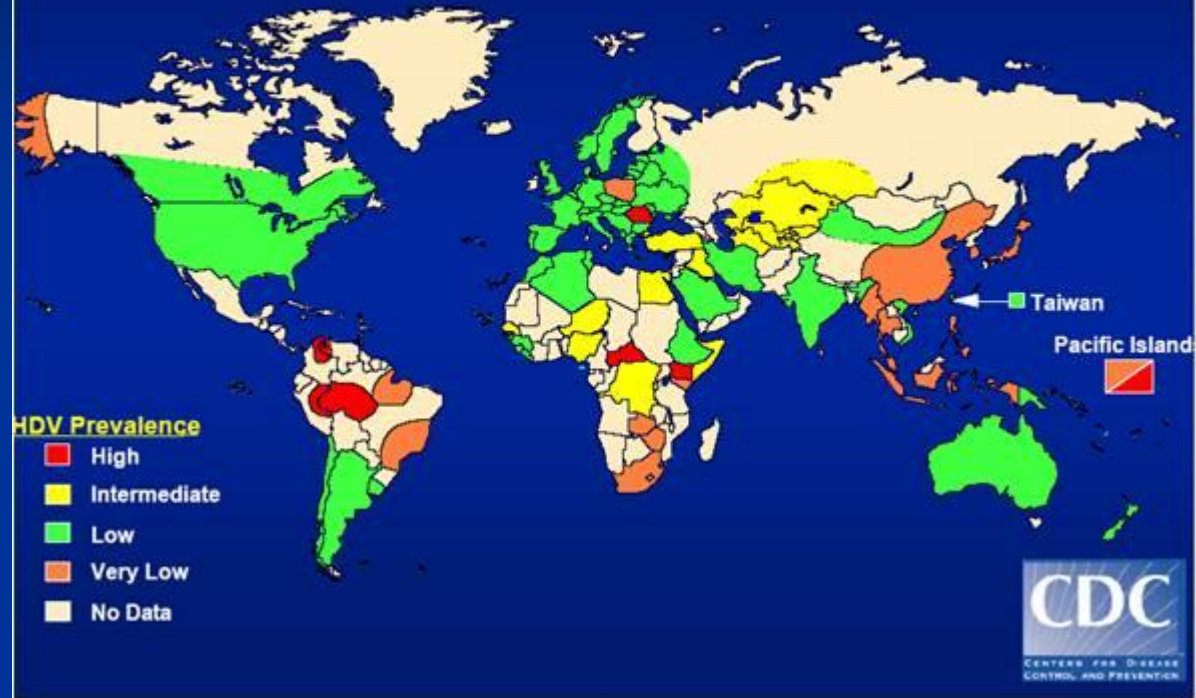
# Hepatitis D



- Família Deltaviridae
- Composição híbrida e defectiva
- Subvírus satélite
- RNA fita simples



## Geographic Distribution of HDV Infection



- Genótipo I: E.U.A e Europa
- Genótipo II: Leste da Ásia
- Genótipo III: América do Sul

# Aspectos clínicos

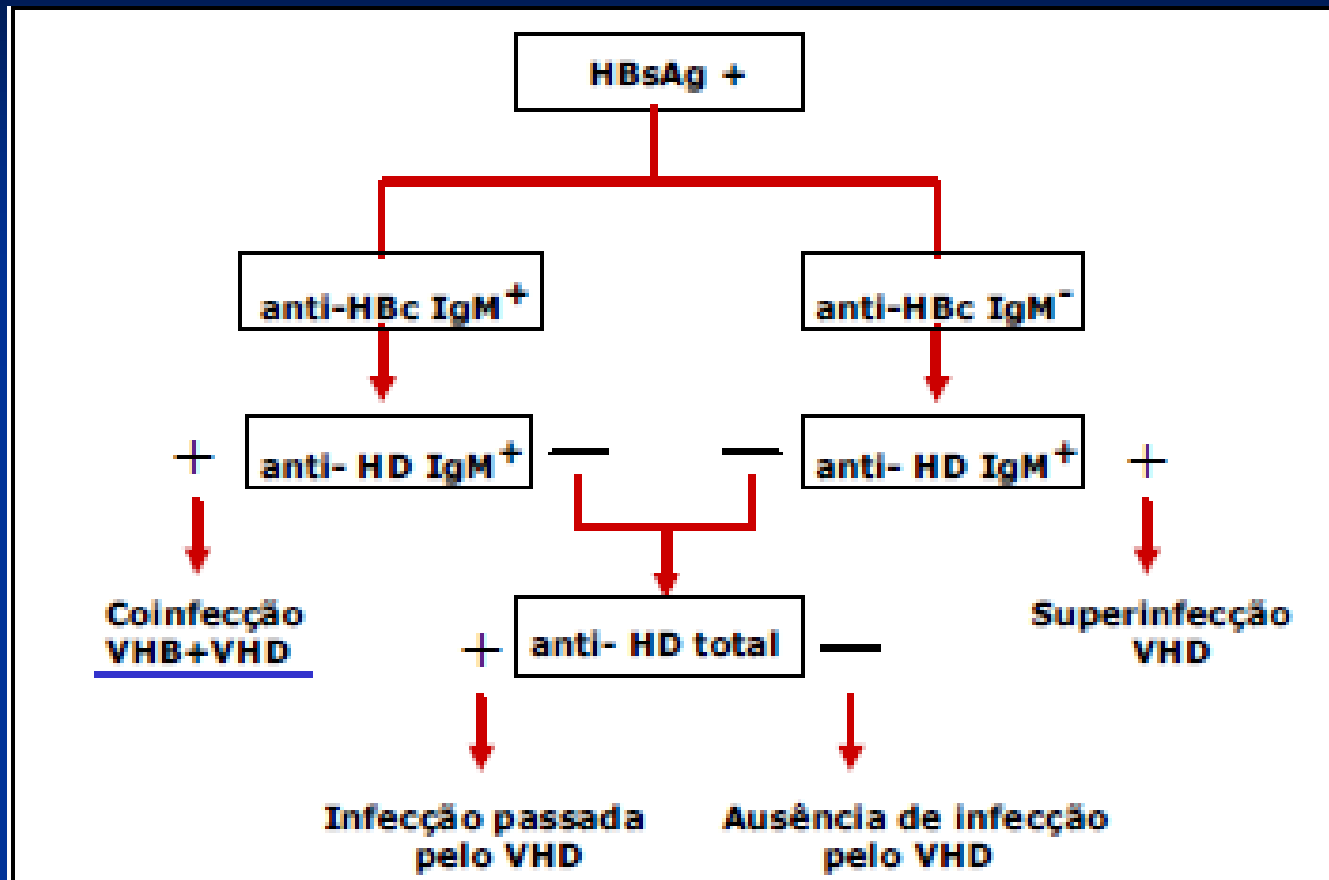
- Estima-se que 5% dos portadores do VHB são infectados pelo HDV (83)
- As manifestações da hepatite aguda variam de hepatite benigna a doença fulminante
- Na forma crônica de hepatite os pacientes podem ser portadores assintomáticos ou progredirem mais rapidamente para cirrose ou CHC
- A infecção aguda pode ocorrer em duas situações:
  - Coinfecção aguda com o VHB
  - Superinfecção em paciente cronicamente infectado pelo VHB

# Aspectos clínicos

- Transmissão:
  - Parenteral semelhante ao do vírus B
  - Na América do Sul a exposição pode estar associada a exposição inaparente através de lesões de pele por picadas de insetos ou através de mucosas

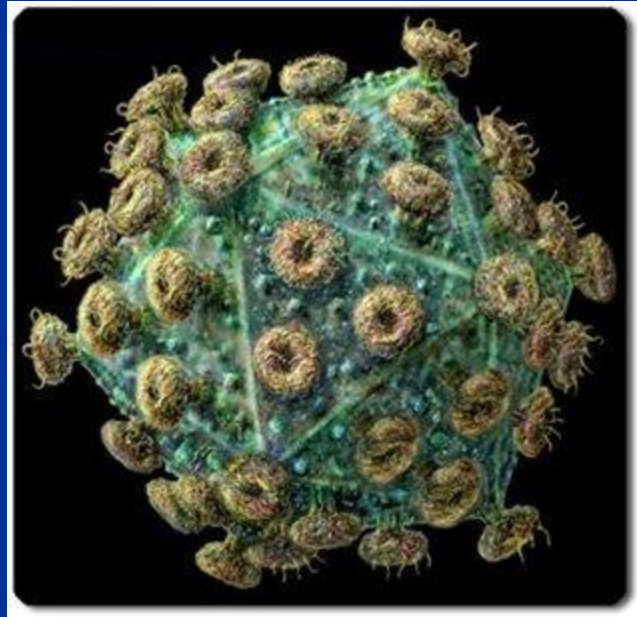


# Diagnóstico laboratorial



- HDAg: tecido hepático
- HDV-RNA: marcador de replicação

# Hepatitis C

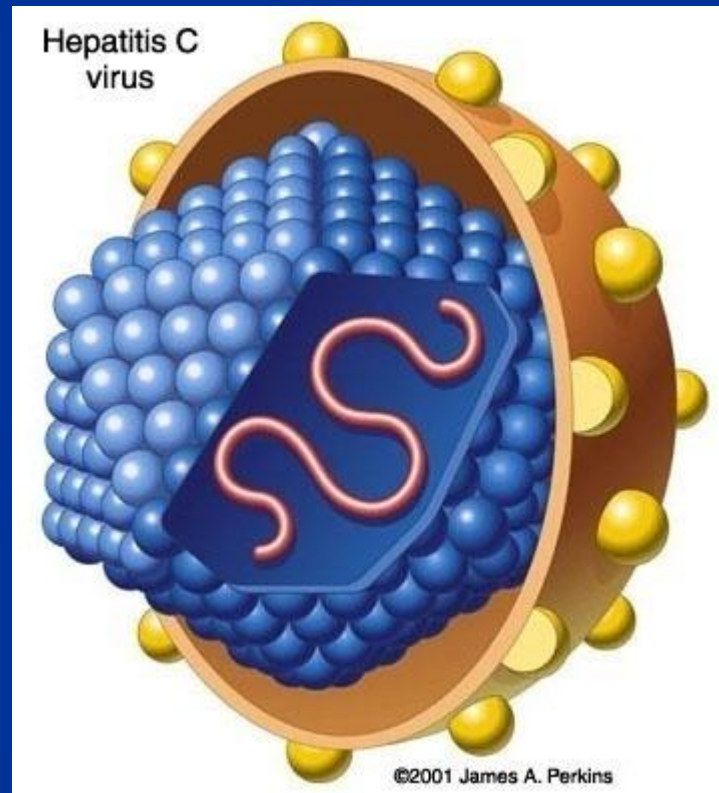


# Aspectos clínicos

- Estima-se que cerca de 3% da população mundial esteja infectada
- Nos EUA a prevalência estimada de infecção entre os anos de 1999 e 2002 foi de 4,1 milhões de casos
- A hepatite C configura-se como a principal causa de morte por doença hepática, e a principal causa de indicação de transplante hepático.

# Aspectos clínicos

- RNA vírus
- Família *Flaviviridae*
- Gênero *Hepacivírus*

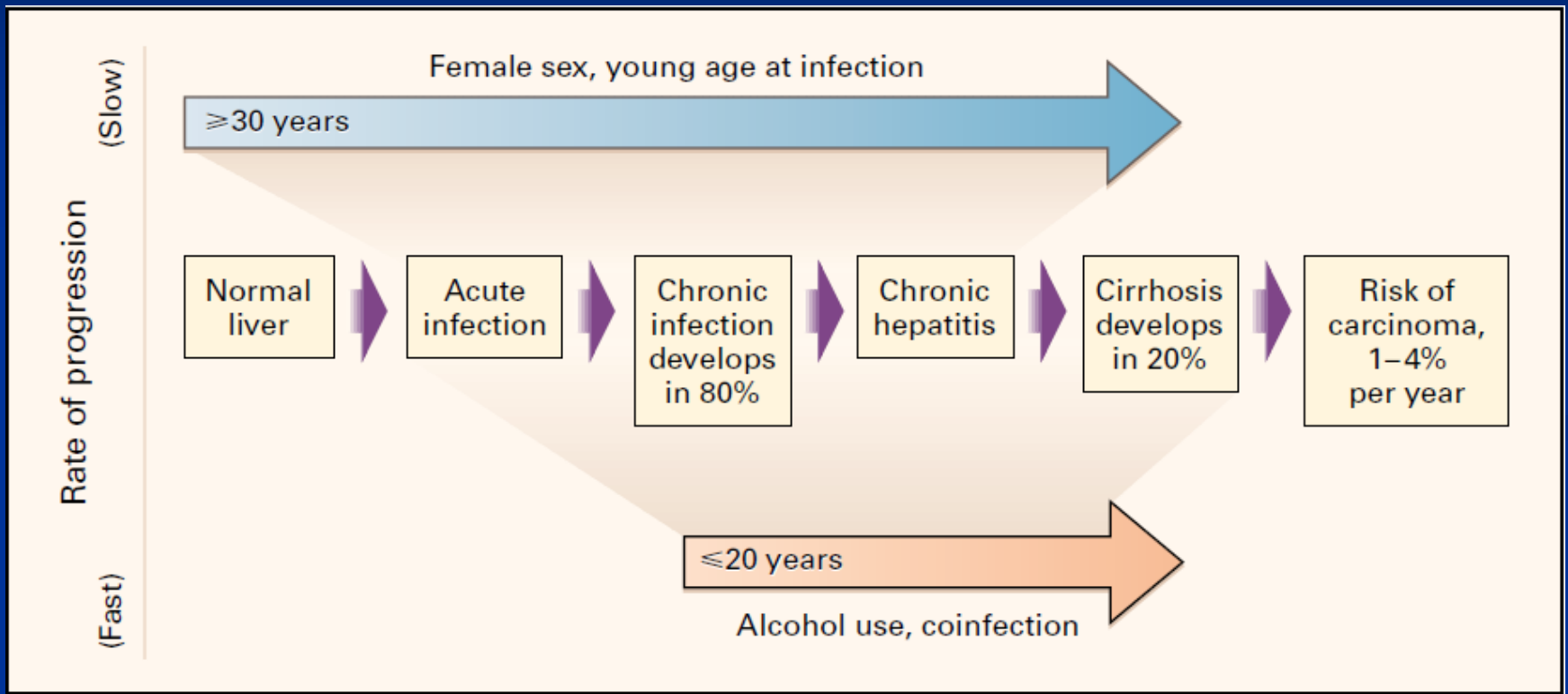


# Aspectos clínicos

- Vias de transmissão:
  - Transfusão de sangue e uso de drogas injetáveis
  - Hemodiálise
  - Acupuntura, “piercings”, tatuagem, droga inalada, manicures, barbearia, instrumentos cirúrgicos
  - Transmissão vertical ( 4 a 6%)
  - Aleitamento materno
  - Acidente ocupacional
  - Transplante de órgãos e tecidos
  - Relacionamento sexual

# Aspectos clínicos

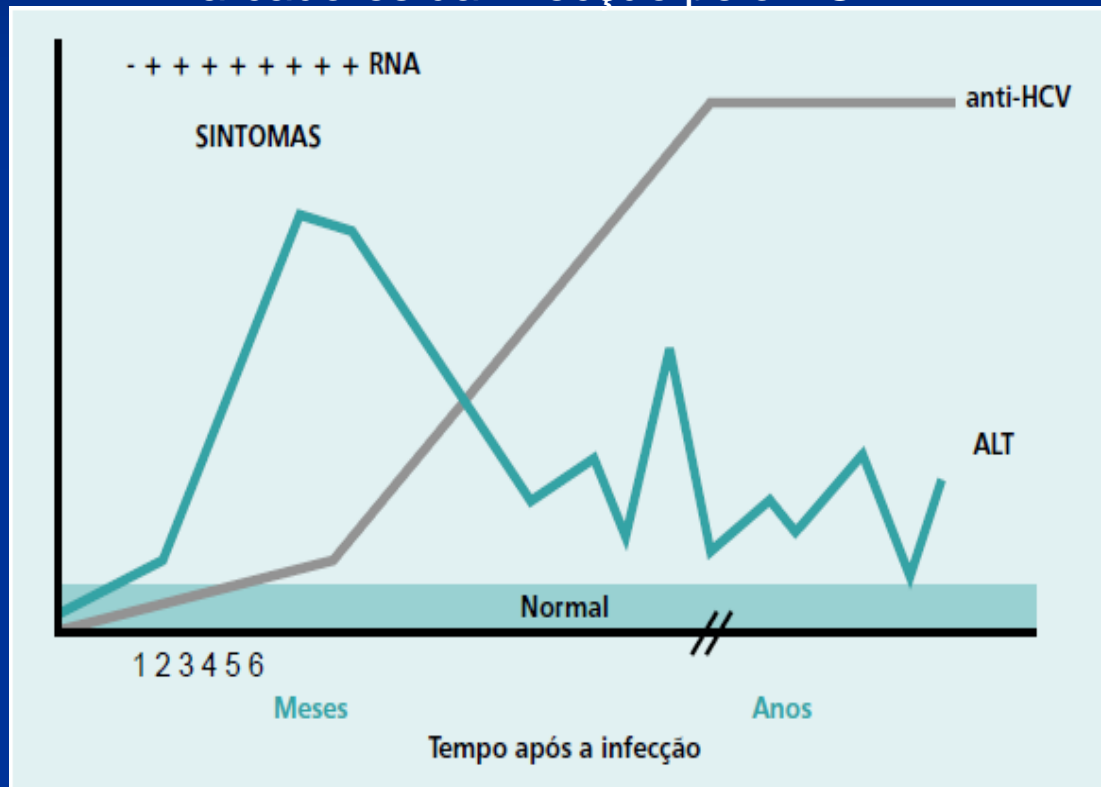
- Período de incubação: 15 a 150 dias
- Forma aguda:
  - As manifestações clínicas são pouco frequentes
    - Icterícia
    - Mal estar
    - Náuseas
- Forma crônica:
  - Sintomas apenas nas fases tardias



Lauer GM *et al.* HEPATITIS C VIRUS INFECTION. NEJM, 2001

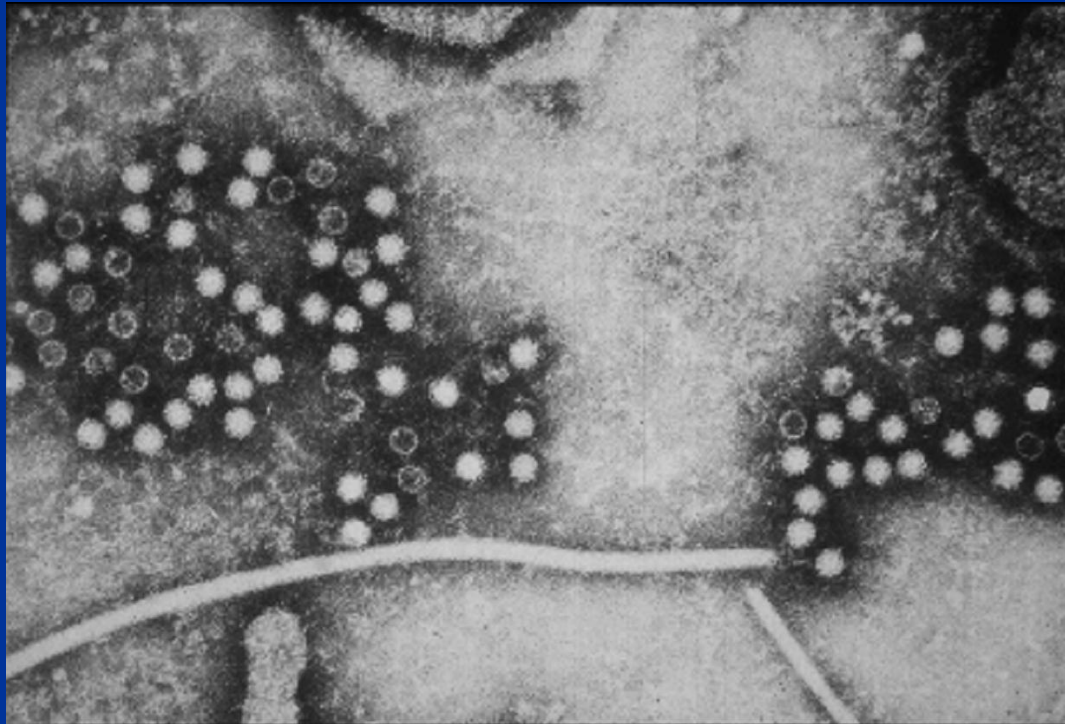
# Diagnóstico laboratorial

Marcadores da infecção pelo HCV





# Hepatitis E

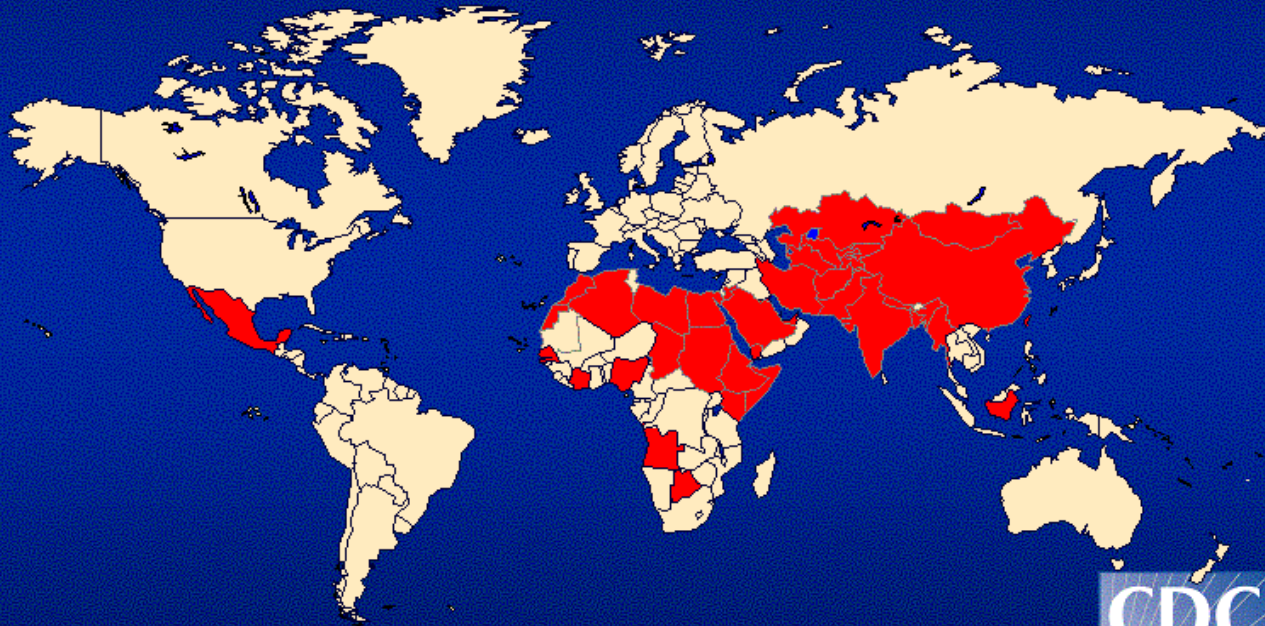


# Aspectos epidemiológicos

- O VHE é endêmico no subcontinente indiano, sudeste da Ásia e Ásia central
- Na Índia o VHE é responsável por 50% a 70% dos casos de hepatite esporádica
- No Brasil não existem relatos de epidemias causadas pelo vírus da hepatite E
  - A infecção foi detectada em vários estados brasileiros, através de métodos sorológicos
  - Na Bahia, em 1993, em 701 pessoas, detectou-se reatividade para o vírus da *hepatite E* em 2% de doadores de sangue
  - Em Mato Grosso e São Paulo a reatividade para o vírus da *hepatite E* foi de 3,3% e 4,9% respectivamente
  - Em 1996, no Rio de Janeiro, a ocorrência da infecção pelo vírus da *hepatite E* foi demonstrada, em 17 (7,1%) de 238 pessoas

# Geographic Distribution of Hepatitis E

Outbreaks or Confirmed Infection in >25% of Sporadic Non-ABC Hepatitis



# Aspectos Clínicos

- Transmissão :
  - Via fecal-oral
  - Não há evidências convincentes de transmissão parenteral ou sexual
  
- Estudos demonstraram que o VHE pode ser isolado de vários animais, incluindo suínos e alguns roedores

# Aspectos Clínicos

- Período de incubação: 15 – 40 dias
- Manifestações clínicas de hepatite aguda inespecíficas
- Hepatite fulminante:
  - 0,5% a 3% dos casos
  - Durante a gestação pode chegar a 25% dos casos de hepatite aguda
- Não se associa a doença hepática crônica, cirrose ou CHC
- Pode causar descompensação hepática em pacientes com doença crônica do fígado

# Diagnóstico laboratorial

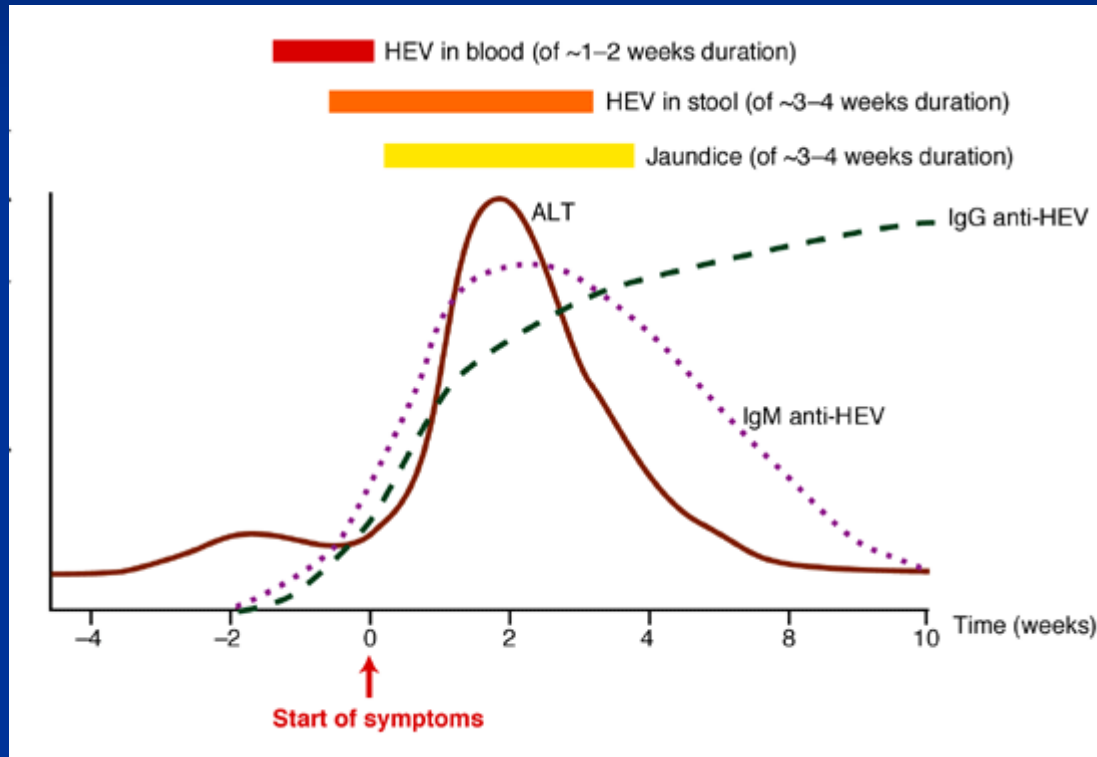


Tabela 1. Principais Características das Hepatites Virais.

TIPO DE VÍRUS	A	B	C	D	E
FAMÍLIA	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Agente subviral	Caliciviridae (?)
ÁCIDO NUCLÉICO	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
PERÍODO DE INCUBAÇÃO (dias)	15-45	30-120	15-150	30-50	28-48
APRESENTAÇÃO CLÍNICA CRÔNICA	Não há	Adultos 5-10% Neonatos 90%	Em 85%	Em 5-80%	Não há
TRANSMISSÃO	Fecal-oral	Parenteral, sexual e percutânea	Parenteral, sexual e percutânea	Parenteral, sexual e percutânea	Fecal-oral

Fonte: Fundação Nacional de Saúde (FUNASA)

# Tratamento

- A maioria dos pacientes apresenta boa evolução durante o episódio agudo não havendo necessidade de hospitalização
- Hospitalização:
  - Desidratação
  - Prolongamento do Tempo de Protrombina(TP)
  - Comprometimento do estado mental
- Repouso relativo
- Alimentação balanceada
  - Reposição de vitamina K nos casos coleostáticos e com prolongamento do TP
  - Suporte nutricional e monitoração da glicemia nos casos de insuficiência hepática
  - Evitar a ingestão alcoólica
- Anti-eméticos
- Evitar medicações que não sejam estritamente necessárias



# Tratamento

## Terapia específica

- Não há tratamento específico para as hepatites pelos vírus A e E
- Corticosteróides podem ser úteis na formas colestáticas da HVA
  - Prednisona 40 mg com redução gradual em 2 a 4 semanas
  - Não são indicados nas formas fulminantes
- Hepatite B:
  - Interferon-alfa / Peg- Interferon-alfa 2a e 2b
  - Lamivudina; Telbivudina e Adefovir
  - Tenofovir e Entecavir

# Tratamento

## ■ Hepatite C:

- Genótipos 1 e 4: Peg- Interferon-alfa 2a e 2b + Ribavirina 48-72 semanas
- Genótipos 1 : Peg- Interferon-alfa 2a e 2b + Ribavirina + Inibidor da protease (Telaprevir ou Boceprevir)
  - Pacientes com fibrose grave ou cirrose
- Genótipos 2 e 3: Peg- Interferon-alfa 2a e 2b + Ribavirina 24 -48 semanas
- Na coinfeção HIV/HCV o tratamento dos pacientes com genótipos 2 e 3 do VHC terá duração de 48 semanas

## ■ Hepatite D

- Interferon-alfa / Peg- Interferon-alfa 2a e 2b

# Prevenção

- Melhoria das condições sanitárias e de higiene
- Vacinação contra hepatite A
- Vacinação contra hepatite B
  - Após três doses intramusculares de vacina contra hepatite B, mais de 90% dos adultos jovens e mais de 95% das crianças e adolescentes desenvolvem respostas adequadas de anticorpos.
- Prevenção da transmissão vertical de filhos nascidos de mães HBsAg positivas
  - Vacinação
  - Imunoglobulina anti-hepatite B
- Profilaxia pós-exposição ocupacional
  - Vacinação
  - Imunoglobulina anti-hepatite B

# Referências

- Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases/ [edited by] Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Ralph Dolin. – 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1426-1441.
- Dienstag JL. Chronic Viral Hepatitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases/ [edited by] Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Ralph Dolin. – 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1441-1464.
- <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/d/index.htm>. Acessado em 21/07/2010.
- Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, et al. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. Am J Epidemiol. 1985;122: 226-233.
- Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. Am J Epidemiol. 1985;122: 226-233.
- Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: Recent experience in a community teaching hospital. J Infect Dis. 1995; 171(Suppl 1): S15-S18.
- Hodges JR. Hepatitis A and meningo-encephalitis. J Neurol. 1987;234:364-365.
- Gianotti F. Acrodermatitis papulosa infantilis. An Australia antigen disease. Padiatr Padol. 1977;12:58-62.
- Colombo M, Gerber MA, Vernace SJ, et al. Immune response to hepatitis B virus in children with papular acrodermatitis. Gastroenterology. 1977;14:273-277
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. BRASILIA – DF. 2009
- Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 2008; 359: 1486-500
- Manual de aconselhamento em hepatites virais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.
- Fonseca JCF. Hepatite D. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 35(2): 181-190, mar-abr, 2002.

# Obrigado !

Rodrigo Santana  
Médico Assistente – Disciplina de Moléstias Infecciosas e Tropicais  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP