

**Acta Paulista de Enfermagem**

ISSN: 0103-2100

ISSN: 1982-0194

**Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo**

Oliveira, Marcelo Siqueira de; Valle, Suiane da Costa Negreiros do; Souza, Rodrigo Medeiros de; Silva, Romeu Paulo Martins; Figueiredo, Elisabeth Níglia de; Taminato, Mônica; Fram, Dayana  
Evidências científicas sobre a hepatite Delta no Brasil: revisão integrativa da literatura  
Acta Paulista de Enfermagem, vol. 30, núm. 6, 2017, pp. 658-666  
Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo

DOI: 10.1590/1982-0194201700091

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307054517013>

Como citar este artigo

Número completo

Mais artigos

Home da revista no Redalyc

Sistema de Informação Científica Redalyc

Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal

Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa acesso aberto

# Evidências científicas sobre a hepatite Delta no Brasil: revisão integrativa da literatura

Scientific evidence on hepatitis Delta in Brazil: integrative literature review

Marcelo Siqueira de Oliveira<sup>1</sup>

Suiane da Costa Negreiros do Valle<sup>1</sup>

Rodrigo Medeiros de Souza<sup>1</sup>

Romeu Paulo Martins Silva<sup>2</sup>

Elisabeth Níglia de Figueiredo<sup>3</sup>

Mônica Taminato<sup>3</sup>

Dayana Fram<sup>3</sup>

## Descritores

Hepatite D; Hepatite B; Brasil

## Keywords

Hepatitis D; Hepatitis B; Brazil

## Submetido

8 de Novembro de 2017

## Aceito

4 de Dezembro de 2017

## Resumo

Objetivo: Descrever o nível de evidência científica sobre a infecção por vírus da hepatite Delta (VHD) no Brasil.

Métodos: Revisão integrativa da literatura, com buscas realizadas nas bases de dados do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde, *Scientific Electronic Library Online* e *Scopus*, com análise centrada no nivelamento do rigor metodológico de acordo com o modelo de Melnyk e Fineout-Overholst.

Resultados: A busca revelou uma média de duas publicações por ano no intervalo entre 1987 e 2017. Foram selecionados 33 artigos, tendo a maioria (91%) apresentado nível de evidência VI. As publicações ficaram concentradas em periódicos da área de medicina tropical (46%) e virologia (15%). Dos trabalhos, 85% tinha profissional médico com autor e o delineamento mais encontrado foi o descritivo/transversal (69,6%).

Conclusão: A produção científica sobre a infecção por VHD no Brasil está centrada em estudos de prevalência, mostrando-se incipiente quanto à produção de estudos com delineamentos mais rígidos como ensaios clínicos.

## Abstract

Objective: Describe the level of scientific evidence on infections by the hepatitis Delta virus (HDV) in Brazil.

Methods: Integrative literature review, with research in the databases of the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information, Scientific Electronic Library Online and Scopus, with analysis focusing on the leveling of the methodological rigor according to the model of Melnyk and Fineout-Overholst.

Results: The search revealed an average of two publications a year between 1987 and 2017. We selected 33 articles, the majority (91%) presented level of evidence VI. The publications were concentrated in the area of tropical medicine (46%) and virology (15%). The authors of 85% of the studies were medical professionals and the most common design was the descriptive/cross-sectional (69.6%).

Conclusion: Scientific literature on HDV infections in Brazil is focused on prevalence studies, showing incipiency regarding the production of studies with stricter guidelines, such as clinical trials.

## Autor correspondente

Marcelo Siqueira de Oliveira

Gleba Formoso, Lote 245, 69980-000,

Cruzeiro do Sul, AC, Brasil.

marcelo.oliveira@ufac.br

## DOI

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700091>



<sup>1</sup>Centro Multidisciplinar, Universidade Federal do Acre, Cruzeiro do Sul, AC, Brasil.

<sup>2</sup>Centro de Ciências da Saúde e Desporto, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, AC, Brasil.

<sup>3</sup>Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Conflitos de interesse:** Fram DM é editor associado da Acta Paulista de Enfermagem e não participou do processo de avaliação do manuscrito.

## Introdução

Na década de 1970, o pesquisador italiano Mário Rizzetto descreveu um novo sistema antígeno-anticorpo ao analisar o soro de pacientes infectados pelo vírus da hepatite B (VHB), chamado de antígeno/anticorpo Delta.<sup>(1)</sup> Estudos sequenciais revelaram posteriormente que não se tratava da descoberta de mais um componente do VHB, mas de um novo vírus: o vírus da hepatite Delta (VHD).<sup>(2)</sup>

O VHD necessita do VHB para infectar humanos, pois utiliza o antígeno de superfície S (AgHBs) no processo de patogênese.<sup>(2)</sup> A estrutura viral é composta por um ácido ribonucleico (RNA) com peculiaridade única,<sup>(3)</sup> medindo entre 35nm e 37nm e que produz dois antígenos de importância clínica conhecida: o antígeno Delta pequeno (AgDS), que atua no processo de replicação viral, e o antígeno Delta grande (AgDL), que, através da interação com AgHBs, atua na formação da embalagem de RNA.<sup>(4)</sup>

A infecção por VHD se dá por exposição parenteral e é considerada coinfecção quando ocorre na fase primária ou aguda da infecção por VHB e superinfecção quando ocorre nos quadros de hepatite B crônica.<sup>(2)</sup>

A interação entre o VHD e o VHB ainda não é bem compreendida, principalmente pelo fato de que ambos os vírus competem pelo AgHBs para montar novas estruturas virais.<sup>(5)</sup> Além disso, estudos indicam que o VHD está relacionado com o desenvolvimento precoce de condições graves da doença hepática, tais como: cirrose hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) e hepatite fulminante.<sup>(6,7)</sup>

Os casos de hepatites causadas por VHD associado ao VHB representam um grave problema de saúde pública em todo o mundo, gerando demandas contínuas aos serviços de saúde, além de perdas consideráveis na qualidade de vida dos pacientes infectados, apresentando também elevados indicadores de mortalidade.<sup>(8)</sup>

Esse tipo de infecção tem distribuição global; estima-se que o VHB, elemento necessário para a infecção por VHD, já pode ter contaminado 2 bilhões de indivíduos em todo o mundo, dos quais de

300 milhões a 400 milhões são portadores crônicos e 15 milhões a 20 milhões estão infectados pelo VHD,<sup>(2,9)</sup> com um número anual de óbitos estimado entre 620 mil e 1 milhão.<sup>(10)</sup>

O VHD tem distribuição mundial com prevalência variável. Na Europa Central a infecção atinge 47,6% dos pacientes com AgHBs positivo na Romênia e 13,9% na Hungria. Na África ocidental e central, a infecção varia de 1,3% na Nigéria até 66% no Gabão. No Egito ela está estimada em 20% dos portadores AgHBs positivo. Na Ásia, a prevalência chega a 66,7% em Taiwan e 82% na Mongólia.<sup>(4)</sup> Na América do Sul a distribuição é variável, mas elevados indicadores são encontrados em toda a bacia amazônica, com destaque para a Amazônia ocidental brasileira, onde a soropositividade para o VHD pode chegar a até 85% dos pacientes com AgHBs positivo em algumas comunidades.<sup>(4,8,11)</sup>

No Brasil, 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.<sup>(12)</sup> Na segunda metade do século XX estudos descreveram uma condição ictérica grave, de evolução rápida, com registro de óbito cinco dias após os sintomas iniciais no município de Lábrea, no interior do estado do Amazonas. A condição foi chamada inicialmente de febre negra de Lábrea,<sup>(13)</sup> mas os casos foram investigados e em 1987 foi confirmada que a febre negra de Lábrea era, na verdade, um quadro de hepatite fulminante provocado pela infecção do VHD em pacientes portadores de VHB.<sup>(14)</sup>

Na atualidade, apesar de a infecção ser registrada em todo o território brasileiro, 77% dos casos ocorrendo na região Norte, pesquisadores afirmam que a infecção por VHD, apesar dos elevados indicadores endêmicos, representa uma condição negligenciada pelos serviços de saúde.<sup>(15)</sup>

Diante do contexto brasileiro, recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde e reconhecendo a infecção por VHD como um importante problema de saúde pública, o presente estudo objetivou, por meio de uma revisão integrativa: descrever o nível de evidência científica sobre a infecção por VHD

no Brasil visando sensibilizar os profissionais de saúde e gestores para a temática, bem como servir de parâmetro de boas práticas de pesquisa e assistenciais para desenvolvimento de políticas de saúde.

## Métodos

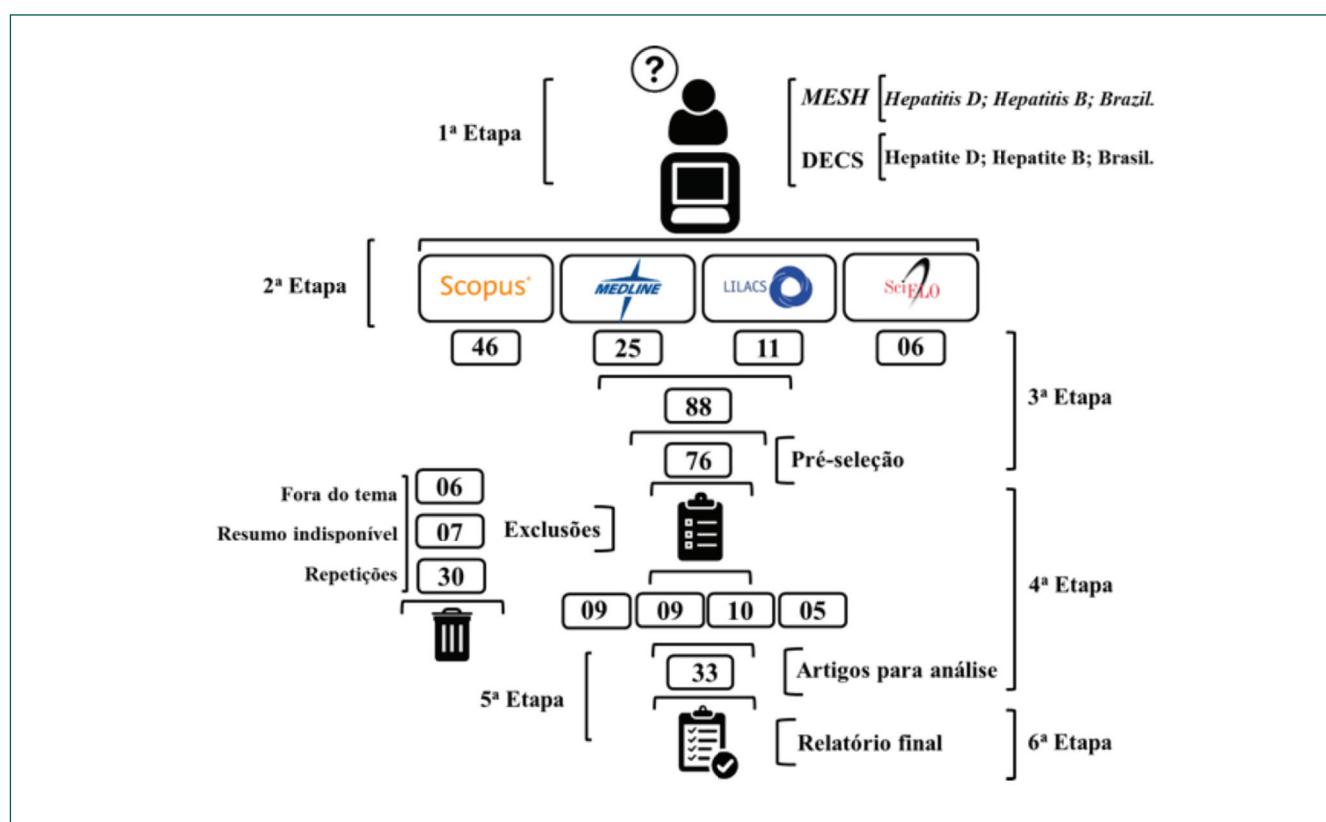
Revisão integrativa da literatura com o tema “nível de evidências científicas sobre a infecção por VHD no Brasil” entre os anos de 1987 e 2017. A pesquisa foi realizada no mês de setembro de 2017 e cumpriu seis etapas metodológicas, de acordo com critérios descritos na literatura científica nacional e internacional (Figura 1).<sup>(16-19)</sup>

Na primeira etapa foi elaborada a questão nordeadora: “qual o nível das evidências científicas sobre a infecção por VHD no Brasil?”. Em seguida foram definidas as palavras-chave de acordo com os descritores em ciência da saúde (DECS) e o *Medical Subject Headings (MESH)*, sendo elas: Hepatite D; Hepatite B e Brasil.

Na segunda etapa foram definidas as bases de dados para busca e os critérios de elegibilidade. Para tanto, foram considerados elegíveis os artigos científicos encontrados através dos descritores definidos na primeira etapa, publicados em inglês, português e espanhol, com local da pesquisa restrito ao território brasileiro, abordagem focada na hepatite D ou no VHD, resumo disponível nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online (SciElo)* e *Scopus (Elsevier)*.

Para a terceira etapa foi considerada a formulação de um quadro proposto por Souza, Silva e Carvalho<sup>(19)</sup> para organização do banco de dados e apresentação dos resultados encontrados (Quadro 1), acrescido da classificação dos níveis de evidência científica baseado no modelo de *Melnyk* e *Fineout-Overholt*.<sup>(20)</sup>

Evidências oriundas de revisão sistemática ou meta-análise de todos os relevantes ensaios clínicos randomizados controlados ou provenientes de dire-



**Figura 1.** Etapas metodológicas da pesquisa

**Quadro 1.** Caracterização das publicações sobre hepatite D no Brasil, de acordo com referência, considerações temáticas, tipo de estudo e nível de evidência

Referência	Considerações temáticas	Tipo de estudo	Nível de evidência
Souto FJD. A hepatite B e os movimentos migratórios no Estado de Mato Grosso, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2004; 37(Suppl 2):63-8.	Revisão de literatura a cerca da relação entre ciclos migratórios e a prevalência de hepatite B e Delta no Norte do Estado do Matogrosso -Brasil. <sup>(21)</sup>	Revisão de literatura	VI
Braga WSM. Infecção pelos vírus das hepatites B e D entre grupos indígenas da Amazônia Brasileira: aspectos epidemiológicos. Rev Soc Bras Med Trop. 2004; 37(Suppl 2):9-13.	Aborda aspectos epidemiológicos da infecção por VHB e VHD entre grupos indígenas na Amazônia. <sup>(22)</sup>	Revisão de literatura	VI
Braga WSM, Castilho M da C, Borges FG, Leão JRDT, Martinho AC de S, Rodrigues IS, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2012; 45(6):691-5.	Investiga a prevalência da infecção do VHD por meio do anticorpo total (Anti-HDT). <sup>(23)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Paraná R, Vitvitski L, Pereira JE. Hepatotropic viruses in the Brazilian Amazon: a health threat. Braz J Infect Dis. 2008; 12(3):253-6.	Revisa estudos clínicos e epidemiológicos sobre a infecção por VHB e VHD e seus respectivos genótipos F e III, abordando a relação existente entre estes e a gravidade da doença hepática na região Amazônica. <sup>(24)</sup>	Estudo de Revisão de literatura	VI
Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JC. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. Rev Soc Bras Med Trop. 2001; 34(4):349-55.	Observa a distribuição de casos de hepatite B e D entre etnias indígenas na Amazônia Ocidental Brasileira. <sup>(25)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Braga WSM, Castilho MC, Santos ICV, Moura MAS, Segurado AC. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39(6):519-22.	Avalia a prevalência de coinfecção entre o vírus da imunodeficiência humana e hepatites virais B, C e D na Amazônia Ocidental brasileira. <sup>(26)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Oliveira MLA, Bastos Fl, Telles PR, Yoshida CFT, Schatzmayer HG, Paetzold U, et al. Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. Braz J Med Biol Res. 1999; 32(9):1107-14.	Avalia a prevalência e os determinantes de risco para infecções por vírus da hepatite B, C e D entre usuários de drogas injetáveis no Rio de Janeiro, Brasil. <sup>(27)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Azevedo RA, Silva AE, Ferraz MLG, Marcopito LF, Baruzzi RG. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B e D em crianças das tribos Caíabi e tucarranãe do parque indígena do Xingu, Brasil central. Rev Soc Bras Med Trop. 1996; 29(5):431-9.	Estuda a prevalência de marcadores sorológicos de vírus da hepatite B e delta em crianças indígenas de 0 a 14 anos que vivem no Parque Indígena do Xingu (PIX). <sup>(28)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Andrade ZA, Lesbordes JL, Ravisse P, Paraná R, Prata A, Barberino JS, et al. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil - Labrea hepatitis - and in central Africa - Bangui hepatitis). Rev Soc Bras Med Trop. 1992; 25(3):155-60.	Compara casos de hepatite fulminante na Amazônia Ocidental brasileira e na África central associando às infecções por VHB e VHD. <sup>(29)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Fonseca JC, Ferreira LCL, Brasil LM, Castilho MC, Moss R, Barone M. Fulminant Labrea hepatitis - The role of hepatitis a (HAV), B (HBV), C (HCV), AND D (HDV) infection. (Preliminary report). Fulminant Labrea Hepat - Role Hepat HAV B HBV C HCV HDV Infect Prelim Rep. 1992; 34(6):609-12.	Descreve participação da infecção por VHD na etiopatogenia da hepatite Lábrea, Amazônia Ocidental brasileira. <sup>(30)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Botelho-Souza LF, Souza Vieira D, de Oliveira dos Santos A, Cunha Pereira AV, Villalobos-Salcedo JM. Characterization of the Genotypic Profile of Hepatitis Delta Virus: Isolation of HDV Genotype-1 in the Western Amazon Region of Brazil. Intervirology. 2015;58(3):166-71.	Avalia as características genotípicas e clínicas de indivíduos com o genótipo 1 do VHD na Amazônia Ocidental brasileira. <sup>(31)</sup>	Estudo de caso-controle	IV
Kay A, Melo da Silva E, Pedreira H, Negreiros S, Lobato C, Braga W, et al. HBV/HDV co-infection in the Western Brazilian Amazonia: an intriguing mutation among HDV genotype 3 carriers. J Viral Hepat. 2014; 21(12):921-4.	Estuda a caracterização genotípica de pacientes infectados pelo VHB e VHD na Amazônia Ocidental brasileira. <sup>(32)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Crispim MAE, Frajji NA, Campello SC, Schriener NA, Stefani MMA, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. BMC Infect Dis. 2014; 14:94.	Descreve os genotípos do VHB e VHD na Amazônia Ocidental Brasileira. <sup>(33)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Mendes-Correia MC, Gomes-Gouvêa MS, Alvarado-Mora MV, Da Silva MH, Lázari C, Cavalcanti NCS, et al. Hepatitis delta in HIV/HBV co-infected patients in Brazil: is it important? Int J Infect Dis. 2011; 15(12):e828-32.	Avalia a prevalência do VHD entre os pacientes coinfetados do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e VHB em São Paulo, na região Sudeste do Brasil. <sup>(34)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Gomes-Gouveia MS, Soares MCP, Bensabath G, de Carvalho-Mello IMVG, Brito EMF, Souza OSC, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. J Gen Virol. 2009; 90(11):2638-43.	Descreve os genotípos dos VHB e VHD que circulam entre os casos de hepatite fulminante da Bacia Amazônica do Brasil. <sup>(35)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Nunes HM, Monteiro MRCC, Soares MCP. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil. Cad Saúde Pública. 2007; 23(11):2756-66.	Estuda a prevalência do VHB e VHD entre os índios Parakanã e avalia o impacto da vacinação contra a hepatite B a partir de 1995 na aldeia Apyterewa no Estado do Pará, Brasil. <sup>(36)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. High prevalence of hepatitis b virus and hepatitis d virus in the western brazilian amazon. Am J Trop Med Hyg. 2005; 73(4):808-14.	Estuda a prevalência de marcadores para hepatite por VHB e VHD na Amazônia Ocidental brasileira. <sup>(37)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Arboleda M, Castilho MC, Fonseca JF, Albuquerque BC, Saboia RC, Yoshida CFT. Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus infection in the northern region of Amazonas, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995; 89(5):481-3.	Identifica padrões epidemiológicos e fatores de risco para as infecções por VHB e HDV em Barcelos, na bacia do rio Negro, Região Amazônica. <sup>(38)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Soares MC, Menezes RC, Martins SJ, Bensabath G. Epidemiologia dos vírus das hepatites B, C e D na tribo indígena parakanã, Amazônia Oriental Brasileira. Bol Oficina Sanit Panam. 1994; 124-35.	Estuda a prevalência da infecção com os vírus da hepatite B, C e D e descreve sua transmissão entre indígenas da tribo Parakanã no estado do Pará, Brasil. <sup>(39)</sup>	Estudo transversal (descritivo)	VI
Dantas LC, Genzini T, Miranda MP, Santos RG, Siqueira NG, Weirich J, 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. São Paulo Med J. 2015; 133(6):525-30.	Apresenta um relato de caso de paciente com hepatite B, C e D submetido a tratamento antiviral e transplante hepático. <sup>(40)</sup>	Relato de caso	VI

continua

continuação

Referência	Considerações temáticas	Tipo de estudo	Nível de evidência
Fonseca JC. Hepatite D. Rev Soc Bras Med Trop. 2002; 35(2):181-90.	Apresenta uma revisão de literatura sobre a hepatite viral do tipo D, apresentando aspectos da epidemiologia, patogênese, diagnóstico e tratamento. <sup>(40)</sup>	Revisão de literatura.	VI
Ribeiro LC, Souto FJD. Hepatite Delta no Estado de Mato Grosso: apresentação de cinco casos. Rev Soc Bras Med Trop. 2000; 33(6):599-602.	Apresenta relato de cinco casos de graves de hepatite Delta no estado do Mato Grosso. <sup>(41)</sup>	Relato de caso.	VI
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.	Compara pacientes com hepatite B crônica com superinfectados pelo vírus D segundo escore de Child-Pugh. <sup>(9)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Paula V, Arruda M, Vitral C, Gaspar A. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; 96(8):1123-8.	Investiga a presença de infecção por vírus da hepatite A, B, C, D e E em comunidades que vivem ao longo dos rios Purus e Acre nos estados do Acre e Amazonas, Bacia Amazônica. <sup>(42)</sup>	Estudo de prevalência (Descritivo)	VI
Chachá SGF, Gomes-Gouvêa MS, Malta FM, Ferreira S da C, Villanova MG, Souza FF, et al. Distribution of HBV subgenotypes in Ribeirão Preto, Southeastern Brazil: a region with history of intense Italian immigration. Braz J Infect Dis. 2017; 21(4):424-32.	Determina os genótipos e subgêneros do VHB que circulam no Sudeste do Brasil e compara as sequências genéticas encontradas com sequências de VHB anteriormente descritas no mundo. <sup>(43)</sup>	Caso-controle	IV
Braga WSM, de Oliveira CMC, de Araújo JR, Castilho MC, Rocha JM, Gimaique JB de L, et al. Chronic HDV/HBV co-infection: Predictors of disease stage - a case series of HDV-3 patients. J Hepatol. 2014; 61(6):1205-11.	Descreve preditores de pacientes com hepatite b crônica coinfectados por VHD. <sup>(44)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Botelho-Souza LF, dos Santos A de O, Borzacov LM, Honda ER, Villalobos-Salcedo JM, Vieira DS. Development of a reverse transcription quantitative real-time PCR-based system for rapid detection and quantitation of hepatitis delta virus in the western Amazon region of Brazil. J Virol Methods. 2014; 197:19-24.	desenvolve um com o objetivo de detectar e quantificar a abundância de partículas de VHD em amostras de soro, com base na PCR quantitativa reversa (RT-qPCR). <sup>(45)</sup>	Ensaio clínico	III
Barros LMF, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JRR, Alvarado-Mora MV, Dos Santos A, Mendes-Correa MCJ, et al. Hepatitis Delta virus genotype 8 infection in Northeast Brazil: Inheritance from African slaves? Virus Res. 2011; 160(1-2):333-9.	Avalia a soroprevalência de VHD entre os portadores crônicos de HBsAg do estado do Maranhão, Nordeste do Brasil. <sup>(46)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Gomes-Gouvêa MS, Soares MCP, de Carvalho Mello IMVG, Brito EMF, Moia LJMP, Bensabath G, et al. Hepatitis D and B virus genotypes in chronically infected patients from the Eastern Amazon Basin. Acta Trop. 2008; 106(3):149-55.	Descreve os genótipos de VHB e HDV albergados em pacientes cronicamente infectados na Bacia Amazônica Oriental, Brasil. <sup>(47)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Fonseca JC. Hepatite fulminante na Amazônia brasileira. Rev Soc Bras Med Trop. 2004; 37(Suppl 2):93-5.	O autor faz uma revisão e atualização sobre os resultados das pesquisas envolvendo a hepatite de Lábrea e outras hepatites fulminantes da Amazônia ocidental brasileira, com ênfase nas características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas e na etiologia viral, como os vírus das hepatites B e D. <sup>(48)</sup>	Revisão de literatura	VI
Fonseca JC, Simonetti SRR, Schatzmayr HG, Castejón MJ, Cesário ALO, Simonetti JP. Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1988; 82(3):469-71.	Realiza um ensaio imunenzimático para investigar a infecção por VHD entre indivíduos AgHBs reagente assintomáticos. <sup>(49)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Bensabath G. Hepatitis Delta virus infection and Labrea hepatitis: prevalence and role in fulminant hepatitis in the amazon basin. JAMA. 1987; 258(4):479.	Estuda a epidemiologia da infecção por VHD para fins confirmar o seu papel na causa da hepatite fulminante de Lábrea, Distrito de Boca do Acre, Bacia Amazônica, Brasil. <sup>(14)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI
Strauss E, Gayotto LCC, da Silva LC, Alves VAF, Carrilho F, Chamone DAF, et al. Unexpected low prevalence of delta antibodies in the east Amazon region and São Paulo: evidence for regional differences in the epidemiology of delta hepatitis virus within Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987; 81(1):734.	Investiga anticorpos (anti-HD) para o VHD entre portadores sintomáticos e assintomáticos do AgHBs na Amazônia oriental (Estados do Pará e Amapá) e São Paulo, Brasil. <sup>(50)</sup>	Estudo transversal (descritivo).	VI

trizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados:

I-Evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado;

II- Evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização;

III- Evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados;

IV- Evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos;

V- Evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo;

VI- Evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas.

Na quarta etapa foi realizada leitura dos resumos e aplicados os critérios de elegibilidade, confor-

me protocolo exposto na figura 1, cujo resultado foi 33 trabalhos selecionados.

A quinta etapa compreendeu a discussão dos dados encontrados e na sexta etapa foi construído o documento descritivo desta revisão.

## Resultados

Os estudos selecionados encontram-se sumarizados (Quadro 1), considerando informações como título dos trabalhos, autor(es), periódico de publicação, considerações temáticas e a classificação do nível de evidência.

Os artigos analisados (Quadro 1) foram organizados de forma a favorecer a melhor leitura dos

resultados. As publicações selecionadas ocorreram entre os anos de 1987 e 2017; não foram selecionadas publicações referentes aos anos de 1993, 1997, 1998, 2003, 2010, 2013 e 2016. Nos demais anos, observou-se uma média de publicação de dois artigos por ano, tendo o ano de 2014 apresentado maior volume de publicação, com quatro artigos.

Quando observada a formação do autor principal do estudo, 85% dos trabalhos eram de profissionais médicos, 6% de profissionais biomédicos, 3% por profissional enfermeiro, 3% por profissional farmacêutico bioquímico e 3% por profissional biólogo.

As pesquisas foram publicadas em oito categorias de periódicos, sendo 46% da área de medicina tropical, 15% da área de virologia, 12% da área de infectologia, 9% da área de ciências médicas, 9% da área de saúde pública, 3% da área de hepatologia, 3% da área de enfermagem e 3% da área de biomedicina.

Quanto ao delineamento da pesquisa, 69,6% foi do tipo transversal, 15,2% foi revisão de literatura, 6,1% caso-controle, 6,1% relato de caso e 3% ensaio clínico.

Ao classificar o nível de evidência de acordo com o método adotado, observou-se que: 91% dos trabalhos eram do tipo VI, ou seja, evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; 6% eram do tipo IV relativo a evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; e 3%, do tipo III referente a evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização.



## Discussão

O resultado da presente revisão integrativa retrata a produção científica sobre a infecção por VHD nas últimas três décadas no Brasil, onde, apesar de o agravo ser uma importante causa de complicações graves da doença hepática em pacientes com hepatite B e ter distribuição variável, com áreas de elevada prevalência,<sup>(2,51,52)</sup> os resultados demonstram uma produção científica discreta.

Dos estudos identificados nesta revisão, 91% corresponde ao nível de evidência VI, ou seja,

estudos com delineamento descritivo de corte transversal, sendo a maioria deles voltada para análise de prevalência, o que resulta num nível de evidência baixo.<sup>(18,20)</sup>

As principais áreas de produção concentram-se em periódicos de medicina tropical. O Brasil é um país de clima tropical e ainda carrega uma elevada carga de doenças transmissíveis.<sup>(53)</sup> Apesar de nas duas últimas décadas ter apresentado avanços no controle de doenças preveníveis por vacinas e na infecção por HIV, as doenças infecciosas ainda constituem um grave problema de saúde pública no País.<sup>(54)</sup>

A maioria dos artigos, 85%, apresenta profissional médico como autor primário, embora se trate de um tema inerente ao exercício da medicina, em razão da necessidade de pesquisas científicas para produzir boas práticas clínicas;<sup>(55)</sup> outras áreas do campo multidisciplinar da saúde detêm igual importância na necessidade de produção científica como mecanismo norteador para o aprimoramento das ações de cuidado, principalmente quando se levam em consideração agravos preveníveis como a hepatite D, argumento que contrasta com pesquisadores que afirmam, por exemplo, ser ainda incipiente a produção científica da enfermagem no Brasil.<sup>(56)</sup>

Todavia, iniciativas como o programa nacional para a prevenção e o controle das hepatites virais, que visa à sistematização das ações programáticas em saúde e que concede à profissional enfermeira protagonismo e autonomia para gerir cuidados nos três níveis de atenção à saúde, acabam, pela atribuição profissional, impulsionando o interesse na construção de estratégias de saúde a partir de novos saberes, tanto no cuidado quanto na adequação das políticas públicas.<sup>(57)</sup>

A Organização Mundial da Saúde reconhece a infecção por VHB, condição necessária para a infecção por VHD, como um problema de saúde pública que requer resposta urgente, reiterando a importância da prevenção, sobretudo pela estratégia vacinal, algo que ressalta a importância do enfermeiro como agente transformador nesse processo saúde-doença-cura.<sup>(58)</sup>

Entretanto, para avaliar a qualidade da produção científica em saúde, algo que vai além do tema

desta revisão integrativa, faz-se necessário levar em consideração as condições estruturais e de fomento vigentes no País para investigações de classificação mais elevada. O estímulo à iniciação científica só foi implantado no Brasil no ano de 1988 e, apesar dos avanços nas últimas décadas, a produção científica brasileira tem encontrado obstáculos no tocante à qualidade dos trabalhos produzidos, algo diretamente relacionado à escassez de recursos.<sup>(59)</sup>

Além disso, quando se tem como objeto de análise um tema como a infecção por VHD, aspectos relacionados à qualidade do cuidado e ao uso racional de recursos, tanto no setor público quanto no setor privado, acabam exercendo uma pressão sobre os profissionais de saúde, que carecem de evidências científicas contextualizadas com o bioma onde exercem atividade profissional para obter melhor desempenho.<sup>(60)</sup>

A produção de estudos de evidência científica elevada, como revisão com meta-análise ou ensaios clínicos randomizados, não exclui a importância de estudos descritivos e do valor da experiência pessoal, mas é fundamental para a tomada da melhor decisão clínica,<sup>(55)</sup> algo essencial no manejo de pacientes sujeitos à evolução para condições graves, como é o caso dos infectados pelo VHD. Entretanto, ressalta-se que o conjunto dos estudos epidemiológicos e dos dados de sistemas de informação deve ser utilizado para compreender as hepatites B e D no País e subsidiar a elaboração de intervenções individuais e coletivas que minimizem a influência da doença na população.

Contudo, apesar da importância dos estudos de revisão voltados a sintetizar resultados de pesquisas ou mesmo da produção de pesquisa de relevância notória, faz-se necessário não somente a ação de estímulo à produção científica, mas fundamentalmente o uso dos resultados dessas pesquisas como elemento transformador na prática clínica.<sup>(60)</sup>

## Conclusão

Diante do exposto, conclui-se que a produção científica sobre a infecção por VHD no Brasil está centrada em pesquisas com desenho descritivo/transversal, mostrando-se incipiente quanto a ela-

boração de estudos com melhor nível de evidência. Esta informação aponta para necessidade de outras pesquisas centradas na definição de fatores de risco, análise de terapêutica medicamentosa e efetividade de programas de prevenção e controle, de modo a sustentar a incorporação de inovações nas políticas públicas e na assistência à saúde.

## Colaborações

Oliveira MS, Valle SCN, Souza RM, Silva RPM, Figueiredo EM, Taminato M e Fram D contribuíram com a concepção do manuscrito, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação da versão final a ser publicada.

## Referências

- Rizzetto M, Canese MG, Arioò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977; 18(12):997-1003.
- Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(1):31-40.
- Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(7):a021576.
- 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.
- Huang CR. Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(40):14589.
- Rizzetto M, Alavian SM. Hepatitis Delta. *Clin Liver Dis*. 2013; 17(3):475-87.
- De Oliveira MS, Do Valle SD, Silva RP, De Figueiredo EN. Hepatite B e a superinfecção por vírus D em pacientes crônicos na Amazônia ocidental brasileira. *Rev Epidemiol Control Infect [Internet]*. 2015[citado 2016 Abr 17];5(2). Disponível em: <http://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/5442>.
- Crispim MA, Frajai NA, Campello SC, Schriever NA, Stefani MM, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:94.
- Oliveira MS, Silva RP, Valle SD, Figueiredo EN, Fram D. Chronic hepatitis B and D: prognosis according to Child-Pugh score. *Rev Bras Enferm*. 2017; 70(5):1048-53.
- Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology*. 2012; 142(6):1360-8.
- di Filippo Villa D, Cortes-Mancera F, Payares E, Montes N, de la Hoz F, Arbelaez MP, et al. Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindian communities of the Amazonas state, Colombia. *Virology*. 2015; 12:172.

12. Fonseca JC. Histórico das hepatites virais. Rev Soc Bras Med Trop. 2010; 43(3):322-30.
13. Fonseca JC, Ferreira LC, Guerra AL, Passos LM, Simonetti JP. Hepatite fulminante e febre negra de Lábrea: estudo de 5 casos procedentes de Codajás, Amazonas, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 1983; 16(3):144-7.
14. Bensabath G. Hepatitis Delta virus infection and Labrea hepatitis: prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. JAMA. 1987; 258(4):479.
15. Cicero MF, Pena NM, Santana LC, Arnold R, Azevedo RG, Leal ÉS, et al. Is Hepatitis Delta infections important in Brazil? BMC Infect Dis [Internet]. 2016 [cited 2017 Sep 28];16(1). Available from: <http://bmccinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1856-9>.
16. Alcalá Pompeo D, Rossi LA, Galvão CM. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. Acta Paul Enferm. 2009; 22(4):434-8.
17. Hopia H, Latvala E, Liimatainen L. Reviewing the methodology of an integrative review. Scand J Caring Sci. 2016; 30(4):662-9.
18. Mendes KD, Silveira RC, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enferm. 2008; 17(4):758-64.
19. Souza MT de, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? einstein (São Paulo). 2010; 8(1):102-6.
20. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidencebased practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. Making the case for evidence based practice. p.239-344.
21. Souto FJ. A hepatite B e os movimentos migratórios no Estado de Mato Grosso, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2004; 37(Suppl 2):63-8.
22. Braga WS. Infecção pelos vírus das hepatites B e D entre grupos indígenas da Amazônia brasileira: aspectos epidemiológicos. Rev Soc Bras Med Trop. 2004; 37(Suppl 2):9-13.
23. Braga WS, Castilho M da C, Borges FG, Leão JR, Martinho AC, Rodrigues IS, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon - far from a vanishing disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2012; 45(6):691-5.
24. Paraná R, Vitzitski L, Pereira JE. Hepatotropic viruses in the Brazilian Amazon: a health threat. Braz J Infect Dis. 2008; 12(3):253-6.
25. Braga WS, Brasil LM, Souza RA de, Castilho MC, Fonseca JC. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. Rev Soc Bras Med Trop. 2001; 34(4):349-55.
26. Braga WS, Castilho MC, Santos IC, Moura MA, Segurado AC. 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 Trop. 2006; 39(6):519-22.
27. Oliveira ML, Bastos FI, Telles PR, Yoshida CF, Schatzmayr HG, Paetzold U, et al. Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. Braz J Med Biol Res. 1999; 32(9):1107-14.
28. Azevedo RA, Silva AE, Ferraz ML, Marcopito LF, Baruzzi RG. 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 Bras Med Trop. 1996; 29(5):431-9.
29. Andrade ZA, Lesbordes JL, Ravisse P, Paraná R, Prata A, Barberino JS, et al. Fulminant hepatitis with microvesicular steatosis (a histologic comparison of cases occurring in Brazil - Labrea hepatitis - and in central Africa - Bangui hepatitis). Rev Soc Bras Med Trop. 1992; 25(3):155-60.
30. Fonseca JC, Ferreira LC, Brasil LM, Castilho MC, Moss R, Barone M. Fulminant Labrea hepatitis - The role of hepatitis a (HAV), B (HBV), C (HCV), AND D (HDV) infection. (Preliminary report). Fulminant Labrea Hepat - Role Hepat HAV B HBV C HCV HDV. Infect Prelim Rep. 1992; 34(6):609-12.
31. Botelho-Souza LF, Souza Vieira D, de Oliveira dos Santos A, Cunha Pereira AV, Villalobos-Salcedo JM. Characterization of the genotypic profile of hepatitis delta virus: isolation of hdv genotype-1 in the western amazon region of Brazil. Intervirology. 2015; 58(3):166-71.
32. Kay A, Melo da Silva E, Pedreira H, Negreiros S, Lobato C, Braga W, et al. HBV/HDV co-infection in the Western Brazilian Amazonia: an intriguing mutation among HDV genotype 3 carriers. J Viral Hepat. 2014; 21(12):921-4.
33. Mendes-Correa MC, Gomes-Gouvêa MS, Alvarado-Mora MV, Da Silva MH, Lázari C, Cavalcanti NC, et al. Hepatitis delta in HIV/HBV co-infected patients in Brazil: is it important? Int J Infect Dis. 2011; 15(12):e828-32.
34. Gomes-Gouvea MS, Soares MC, Bensabath G, de Carvalho-Mello IM, Brito EM, Souza OS, et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. J Gen Virol. 2009; 90(11):2638-43.
35. Nunes HM, Monteiro MR, Soares M. Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus das hepatites B e D na área indígena Apyterewa, do grupo Parakanã, Pará, Brasil. Cad Saúde Pública. 2007; 23(11):2756-66.
36. Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. High prevalence of hepatitis b virus and hepatitis d virus in the western brazilian amazon. Am J Trop Med Hyg. 2005; 73(4):808-14.
37. Arboleda M, Castilho MC, Fonseca JF, Albuquerque BC, Saboia RC, Yoshida CF. Epidemiological aspects of hepatitis B and D virus infection in the northern region of Amazonas, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995; 89(5):481-3.
38. Soares MC, Menezes RC, Martins SJ, Bensabath G. Epidemiologia dos vírus das hepatites B, C e D na tribo indígena parakanã, Amazônia Oriental Brasileira. Bol Oficina Sanit Panam. 1994; 117(2):124-35.
39. Dantas LC, Genzini T, Miranda MP, Santos RG, Siqueira NG, Weirich J, 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. São Paulo Med J. 2015; 133(6):525-30.
40. Fonseca JC. Hepatite D. Rev Soc Bras Med Trop. 2002; 35(2):181-90.
41. Ribeiro LC, Souto FJD. Hepatite Delta no Estado de Mato Grosso: apresentação de cinco casos. Rev Soc Bras Med Trop. 2000; 33(6):599-602.
42. Paula V, Arruda M, Vitral C, Gaspar A. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the Western Region of the Brazilian Amazon Basin. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; 96(8):1123-8.
43. Chachá SG, Gomes-Gouvêa MS, Malta F de M, Ferreira SC, Villanova MG, Souza FF, et al. Distribution of HBV subgenotypes in Ribeirão Preto, Southeastern Brazil: a region with history of intense Italian immigration. Braz J Infect Dis. 2017; 21(4):424-32.

44. Braga WS, de Oliveira CM, de Araújo JR, Castilho MC, Rocha JM, Gimaque JB, et al. Chronic HDV/HBV co-infection: Predictors of disease stage - a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol.* 2014; 61(6):1205-11.
45. Botelho-Souza LF, dos Santos AO, Borzacov LM, Honda ER, Villalobos-Salcedo JM, Vieira DS. Development of a reverse transcription quantitative real-time PCR-based system for rapid detection and quantitation of hepatitis delta virus in the western Amazon region of Brazil. *J Virol Methods.* 2014; 197:19-24.
46. Barros LM, Gomes-Gouvêa MS, Pinho JR, 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.* 2011; 160(1-2):333-9.
47. Gomes-Gouvêa MS, Pereira Soares Mdo C, Guedes de Carvalho Mello IM, Brito EM, Pereira Moia Lde J, Bensabath G, et al. Hepatitis D and B virus genotypes in chronically infected patients from the Eastern Amazon Basin. *Acta Trop.* 2008; 106(3):149-55.
48. Fonseca JC. Hepatite fulminante na Amazônia brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37(Suppl 2):93-5.
49. Fonseca JC, Simonetti SR, Schatzmayr HG, Castejón MJ, Cesário AL, Simonetti JP. Prevalence of infection with hepatitis delta virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988; 82(3):469-71.
50. Strauss E, Gayotto LC, da Silva LC, Alves VA, Carrilho F, Chamone DA, et al. Unexpected low prevalence of delta antibodies in the east Amazon region and São Paulo: evidence for regional differences in the epidemiology of delta hepatitis virus within Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987; 81(1):73-4.
51. Alvarado-Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvêa MS, Gutierrez MF, Carrilho FJ, Pinho JR. Dynamics of Hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infect Genet Evol.* 2011; 11(6):1462-8.
52. 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.* 2012; 10(3):206-18.
53. Mendes EV. As redes de atenção à saúde. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010; 15(5):2297-305.
54. Victora CG, Barreto ML, Leal MC, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Condições de saúde e inovações nas políticas de saúde no Brasil: o caminho a percorrer. *Lancet.* 2011; (Supl Saúde no Brasil 6):90-102. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60055-X.
55. Paolucci El Dib R. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras.* 2007; 6(1):1-4.
56. Morais AS, Nicole AG, Braga AT, Tronchin DMR, Melleiro MM. Qualidade e avaliação em saúde: publicações em periódicos de enfermagem nas últimas duas décadas. *Rev Enferm UERJ.* 2008; 16(3):404-9.
57. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de aconselhamento em hepatites virais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005. 52 p.
58. Organização Panamericana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS). Novos dados sobre hepatites destacam necessidade de uma resposta global urgente [Internet]. Brasília (DF); OPAS/OMS; 2017 [cited 2017 Oct 31]. Available from: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5404:novos-dados-sobre-hepatites-destacam-necessidade-de-uma-resposta-global-urgente&Itemid=812](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5404:novos-dados-sobre-hepatites-destacam-necessidade-de-uma-resposta-global-urgente&Itemid=812).
59. Tenório MP, Beraldi G. Iniciação científica no Brasil e nos cursos de medicina. *Rev Assoc Médica Bras.* 2010; 56(4):390-3.
60. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter.* 2007; 11(1):83-9.