

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Hepatite Delta: uma revisão da literatura

Benedita Calheiros Lobo Cardoso dos
Santos

M₂₀₂₄





Hepatite Delta: uma revisão da literatura

Uma revisão Bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Autor: Benedita Calheiros Lobo Cardoso dos Santos

Aluna do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: Rua Júlio Dantas 286, 4150-446 Porto

Endereço eletrónico: beneditalobo12345@gmail.com

Orientadora: Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Doutorada em Ciências Médicas

Professora Catedrática, convidada, do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –
Universidade do Porto

Assistente Graduada Sénior do Hospital do Santo António- Centro Hospitalar Universitário do
Porto

Endereço eletrónico: ipedroto@gmail.com

Coorientadora: Ana Luísa Freitas Gonçalves

Mestre em Medicina

Interna do 2º ano de Formação Específica em Gastreenterologia

Afiliação: Centro Hospitalar Universitário De Santo António

Endereço: u14881@chporto.min-saude.pt

Junho de 2024

Hepatite Delta: uma revisão da literatura

Benedita Calheiros Lobo

Assinatura do Estudante: Benedita Calheiros Lobo

Assinado por: Isabel Maria Teixeira de Carvalho
Pedroto
Num. de Identificação: 03964313
Data: 2024.05.29 15:15:17+01'00'

Assinatura do Orientador: Professora Doutora Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto

Ana Luísa Freitas Gonçalves

Assinatura do Coorientador: Dra. Ana Luísa Freitas Gonçalves

Agradecimentos

Um especial obrigado à minha orientadora, Professora Doutora Isabel Pedroto, por toda a simpatia, disponibilidade e dedicação ao longo deste projeto.

À minha coorientadora, Dr^a Luísa, agradeço pela sua paciência e pelo cuidado com que acompanhou o desenvolvimento deste trabalho.

À minha família e aos meus amigos, cujo apoio e incentivo contínuo foram pilares fundamentais.

Dedico esta projeto ao meu avô, cuja memória guardo com imenso carinho e respeito. Espero que, onde quer que esteja, ele esteja orgulhoso do meu trabalho e das minhas realizações.

Resumo

Introdução: A infecção pelo vírus delta afeta indivíduos por todo o mundo. A clínica pode ser variável desde uma hepatite aguda a uma hepatite crónica podendo culminar em cirrose ou carcinoma hepatocelular. Os fatores de risco associados a uma maior suscetibilidade à infecção têm mudado com a implementação da vacinação contra vírus da hepatite B, dado que o vírus delta é dependente deste para a sua patogénese. Os fluxos de migratórios entre áreas com diferente endemicidade também têm contribuído. Tendo em conta estas mudanças recentes, métodos de diagnósticos mais eficazes e universais, bem como novas terapêuticas têm sido alvos de estudos.

Objetivos: O presente trabalho visa uma revisão de literatura existente sobre a infecção pelo vírus Delta e os seus desafios, no que respeita à epidemiologia, rastreio, diagnóstico e estratégias terapêuticas. Além disso, pretende-se avaliar e comparar as *guidelines* relativas à infecção pelo vírus Delta na Europa, na Ásia e nos Estados Unidos.

Metodologia: A elaboração da dissertação foi realizada com base na análise de artigos científicos, indexados na base de dados eletrónica PubMed e de outros documentos emitidos por sociedades e entidades científicas, utilizando as palavras-chave posteriormente mencionadas. A seleção dos artigos teve por base a escolha de artigos originais, tendo em conta a sua relevância para o tópico em questão, através da leitura do resumo dos artigos, dando preferência aos estudos mais recentes, no entanto, sem qualquer restrição relativamente ao ano de publicação. Foram incluídas publicações em língua portuguesa e inglesa. Além disso, as referências bibliográficas presentes nos artigos selecionados foram também incluídas.

Desenvolvimento: O vírus delta ainda permanece um grande desafio entre o grupo das hepatites virais, com progressão mais rápida e frequente para complicações hepáticas severas, apesar de estudos recentes de morbilidade e mortalidade demonstrarem que a doença tem apresentado um curso menos agressivo recentemente. O diagnóstico da infecção pelo vírus delta é ainda um desafio visto que os testes moleculares para deteção do RNA do vírus, ainda não estão disponíveis a nível mundial. Até recentemente a única terapêutica conhecida e aprovada era o Interferon peguilado alfa. Atualmente a Bulevertida está também aprovada.

Conclusão: A infecção pelo vírus delta é uma área em constante conhecimento e atualização nos últimos anos. Em primeiro lugar, existem mudanças na distribuição geográfica e nos grupos de risco decorrentes da vacinação do vírus da Hepatite B e da migração. Em segundo lugar, a tentativa de definir métodos de diagnóstico e critérios de rastreio mundialmente aceites, uniformizados e disponibilizados tem sido um objetivo. Por fim, têm surgido vários estudos e avanços em novas

terapêuticas e ainda tem sido avaliada a possibilidade de imunização contra o vírus delta. **Palavras**

Chave: Hepatitis D; Chronic; Hepatitis Delta Virus; Superinfection; Delta Agent; Coinfection

Abstract

Introduction: Hepatitis D virus infection affects individuals worldwide. Its clinical manifestations can vary from acute hepatitis to chronic hepatitis and may progress to cirrhosis or hepatocellular carcinoma. The risk factors associated with increased susceptibility to delta virus infection have changed with the implementation of hepatitis B virus vaccination, as hepatitis D virus is dependent on hepatitis B virus for its pathogenesis. The migration flow between areas with different endemicities for hepatitis D virus has also contributed to this change. Considering these recent changes, more effective and universal diagnostic methods, as well as new therapeutic approaches, have been subjects of study.

Objectives: This work aims to review existing literature on Delta virus infection and its challenges regarding epidemiology, screening, diagnosis, and therapeutic strategies. Additionally, it intends to evaluate and compare guidelines related to Delta virus infection in Europe, Asia, and the United States.

Methodology: The dissertation was developed based on the analysis of scientific articles indexed in the PubMed electronic database and other documents issued by scientific societies and organizations, using the keywords mentioned later. The selection of articles was based on the choice of original articles, considering their relevance to the topic at hand, by reading the abstracts of the articles and giving preference to more recent studies, without any restriction regarding the year of publication. Publications in both Portuguese and English were included. Additionally, the bibliographic references cited in the selected articles were also included.

Results: Hepatitis D virus remains a significant challenge among viral hepatitis, with a tendency for rapid progression to severe liver complications. However, recent studies on morbidity and mortality have shown that the disease has exhibited a less aggressive course in recent times. Diagnosis of hepatitis D infection remains challenging as molecular tests for detecting hepatitis D RNA are not yet globally available. Until recently, the only known approved therapy was alfa peg interferon. Currently, Bulevirtide is also approved.

Conclusion: Hepatitis D virus infection is an area of constant knowledge and updating in recent years. Firstly, there have been changes in geographical distribution and risk groups due to hepatitis B virus vaccination and migration. Secondly, efforts to define globally accepted, standardized, and accessible diagnostic methods and screening criteria have been a key objective. Lastly, numerous studies and advancements in new therapies have emerged, and the possibility of immunization against hepatitis D virus is also being evaluated.

Keywords: Hepatitis D; Chronic; Hepatitis Delta Virus; Superinfection; Delta Agent; Coinfection

Lista de Abreviaturas

AASLD- American Association for the Study of Liver Disease
ALT- alanina aminotransferase
APASL- Asian-Pacific Association for the Study of the Liver
BLV- Bulevirtida
CHC- Carcinoma hepatocelular
EASL- European Association for the Study of the Liver
EMA- European Medicines Agency
FDA- Food and Drug Association
IFN-Peg- α - Interferon peguilado alfa
IFN-Peg- λ - Interferon peguilado lambda
HBsAg- Antígeno de superfície da hepatite B
HDAg- Antígeno da hepatite D
JAK- Janus Quinase
L-HDAg- Antígeno “grande” da hepatite D
LNF- Lonafernib
OMS- Organização Mundial da Saúde
RT-PCR - Polimerase-transcriptase reversa
RTV- Ritonavir
S-HDAg- Antígeno “pequeno” da hepatite D
STAT- transdutor de sinal/ativador da transcrição
TLC- Polipeptídeo transportador de taurocolato de sódio
VHB- Vírus da hepatite B
VHC- Vírus da hepatite C
VHD- Vírus da hepatite D

Índice

Introdução.....	1
Desenvolvimento.....	3
1. Virologia	3
2. Patogénese	4
3. Epidemiologia.....	5
4. Curso Natural da Doença.....	8
4.1 Estudos na década de 1980.....	8
4.2. Estudos a partir da década de 1990.....	9
4.3. Coinfecção e Superinfecção.....	9
4.4 Fatores associados a curso de doença mais severa	10
5. Diagnóstico	11
5.1 Testes de diagnóstico de VHD	12
5.2 Recomendações de rastreio	14
6. Tratamento	14
6.1 Interferão Peguilado Alfa	15
6.2 Bulervirtide.....	17
6.3 Fármacos em Estudo.....	18
6.4 Interferão peguilado lamba (IFN-Peg-λ).....	19
6.5 Lonafarnib (LNF)	19
7. Tratamento do VHB.....	20
8. Prevenção	21
Conclusão	22
Anexos.....	23
Referências Bibliográficas	39

Anexos: Figuras

Figura 1: Estrutura do virião da hepatite D	23
Figura 2: Ciclo de Vida do Virus Delta	24
Figura 3: Distribuição Mundial dos genótipos e sub genótipos do VHD.....	25
Figura 4: Fatores associados à progressão da doença associada a VHD.....	26
Figura 5: Marcadores séricos da coinfeção VHB/ VHD (aguda e autolimitada)	27
Figura 6: Marcadores séricos da superinfecção de VHD em portador VHB crónico.....	28
Figura 7: Ensaio Clínico MYR204: Desenho do estudo.....	29
Figura 8: Resposta combinada (viroológica e bioquímica) às 24 ^o semanas de tratamento (comparação terapêutica combinada BLV e IFN-Peg- α vs BLV vs IFN-Peg- α)	30
Figura 9: Resposta virológica às 24 ^o semanas de tratamento (comparação terapêutica combinada BLV e IFN-Peg- α vs BLV vs IFN-Peg- α)	31
Figura 10: Resposta do RNA VHD na semana 48 e 72 de tratamento com IFN-Peg- λ (120 vs 180mcg)	32
Figura 11: Alteração do RNA VHD com Lonafarnib.....	33
Figura 12: Declínio de RNA do VHD após 12 semanas de tratamento com LNF	34

Anexos: Tabelas

Tabela I: Diagnostico do virus da hepatite D (coinfeção, superinfecção e infecção crónica)	35
Tabela II: Desfechos terapêuticos com Interferão Peguilado Alfa	36
Tabela III: Avaliação da resposta terapêutica à BLV (2mg vs 10mg vs controlo) na 48ª semana de tratamento.....	37
Tabela IV: Desfechos terapêuticos (terapêutica de manutenção e final) para fármacos em estudo para VHD	38

Introdução

Em 1977, Rizzetto e col, ao estudarem, por imunofluorescência, biopsias hepáticas de doentes seropositivos para o antígeno de superfície da hepatite B, identificaram um novo sistema antígeno/anticorpo, imunologicamente distinto dos sistemas da hepatite B. Provisoriamente propuseram para este antígeno o nome de agente Delta e o de Anti-Delta para o correspondente anticorpo circulante. Verificaram, ainda, que esse agente só aparecia em indivíduos AgHBs positivos, sobretudo naqueles com formas graves de doença hepática.¹ Tratava-se de um vírus de RNA.

O agente Delta, que posteriormente passou a ser designado "vírus da hepatite D" (VHD), um vírus defetivo, sem envelope próprio, cuja principal característica é utilizar o envelope do vírus da hepatite B, para tornar viável a sua sobrevivência e sua replicação. No interior do envelope não existe um capsídeo, mas uma proteína específica do vírus, o antígeno VHD. O vírus D para as sua replicação e expressão necessita do auxílio do VHB, razão pela qual só infeta indivíduos AgHBs positivos. Ou seja, O VHD necessita da presença do VHB para a montagem completa do virião e sua secreção, no entanto, o VHD consegue replicar-se autonomamente.²

A infecção pode ocorrer na presença de infecção aguda pelo vírus B (coinfecção) ou crônica (superinfecção). O VHD é considerado o vírus da hepatite mais agressivo. Pode desencadear um amplo espectro de doença, desde doença hepática aguda a infecção persistente, levando a uma forma grave de hepatite crônica culminando numa progressão rápida e frequente para cirrose e suas complicações, como descompensação hepática e carcinoma hepatocelular (CHC).³

Mas, passados estes anos, a infecção pelo VHD permanece uma área médica em desenvolvimento do seu conhecimento. Comparativamente às infecções pelo vírus da hepatite B e hepatite C, o conhecimento médico e o número de estudos existentes são significativamente menores. Além disso, muitos dos estudos realizados nesta área têm vários anos e podem já não refletir a realidade atual. Desta forma, por ser uma área em constante atualização do conhecimento da patologia foi escolhida como tema para a dissertação em questão.

Relativamente a sua prevalência, o VHD não apresenta uma distribuição uniforme a nível mundial e por outro lado, esta distribuição geográfica não acompanha a do VHB, apesar da epidemiologia dos dois vírus estar invariavelmente ligada. A prevalência do VHB tem vindo a mudar após a implementação do plano de vacinação contra o VHB, verificando-se que esta está a reduzir

o número de portadores de HBsAg e, consequentemente, poderá contribuir para um declínio global da infecção pelo VHD.⁴

Em Portugal, a vacina contra a hepatite B faz parte do Programa Nacional de Vacinação desde 1994. Inicialmente, foi direcionada a grupos de risco e adolescentes de 11 a 13 anos. A partir de 2000, a vacinação passou a ser aplicada ao nascimento, conforme a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que sugere vacinar todos os recém-nascidos com três doses: a primeira ao nascimento, a segunda aos 2 meses e a terceira aos 6 meses. A vacina também é recomendada para todos os grupos de risco. Em 2021, a cobertura da primeira dose contra a hepatite B atingiu 99%.⁵

No entanto, dados relativos à epidemiologia do VHD são antigos, com mais de 20 anos, pelo que estudos recentes são necessários para avaliar o efeito da vacinação e da migração na prevalência e incidência do VHD.⁴

Quanto ao diagnóstico, a ausência de métodos de diagnóstico bem estabelecidos e uniformizados, bem como critérios consensuais de quais os indivíduos a serem rastreados são ainda uma área díspar entre diferentes áreas do mundo e clínicos.^{6,7}

Por fim, o tratamento é talvez a área com mais avanços e descobertas nos últimos anos. Todos os doentes com VHD crónico devem ser tratados. O interferon peguilado alfa (IFN-Peg- α) é o único tratamento atualmente recomendado. Contudo, novas estratégias de tratamento e novos fármacos têm surgido, tais como a Bulevirtida (BLV) e o Lonafarnib (LNF).

Relativamente à prevenção, já foram iniciados estudos de forma a desenvolver vacinação para VHD, apesar de ainda haver um longo percurso a ser percorrido até à sua criação e aplicação.³

Desenvolvimento

1. Virologia

O VHD, também conhecido como Delta vírus, é o menor agente patogénico humano conhecido e é pertencente à família *Kolmioviridae*.⁸

É crucial destacar as diferenças entre vírus e virião, uma vez que essas designações tendem a gerar equívocos. O virião é uma partícula viral, que está fora da célula hospedeira, constituindo a forma infetante do vírus, enquanto o vírus é a entidade biológica em si que se desenvolve no interior da célula.

O virião do VHD é composto por um genoma de RNA, cópias do antígeno codificado pelo VHD e um envelope de lipoproteína fornecida pelo VHB.⁸ [Figura 1]

O genoma do VHD é uma molécula de RNA pequena com algumas analogias estruturais com viróides e virusóides de plantas.⁸ Caracteriza-se pela sua elevada variabilidade, que pode atingir os 40% em toda a sequência, agrupando os genomas em oito genótipos (VHD-1 a VHD-8). Esta diversidade é consequência da seleção de variantes virais, sob a pressão imunológica do hospedeiro, durante a infeção crónica, e/ou de possíveis eventos de edição.⁹

O antígeno da hepatite D (HDAg), tem duas formas, HDAg pequeno ou S-HDAg e HDAg grande ou L-HDAg que são coexpressas em indivíduos infetados e têm diferentes funções. O S-HDAg promove replicação e o L-HDAg inibe a replicação, sendo também necessário para a montagem com HBsAg.⁸

O VHD é considerado um vírus satélite do VHB, dependente do mesmo para várias funções do seu ciclo de vida, incluindo propagação/endocitose, montagem e inibição da imunidade do hospedeiro. Portanto, é importante referir que o ciclo de vida do VHD compreende seis etapas distintas: [Figura 2]

- Primeira etapa/ Endocitose: Devido à sua estrutura, o VHD liga-se ao mesmo recetor celular que o VHB, ou seja, o polipeptídeo transportador de taurocolato de sódio (TLC), por meio da interação com o domínio pré-S1 da isoforma L-HBsAg, mediando assim a entrada do VHD nos hepatócitos;⁸
- Segunda etapa/ Transporte para o núcleo do hepatócito;
- Terceira etapa/ Replicação: dentro do núcleo o RNA circular é copiado em anti genoma, através de transcrições lineares multiméricas no sentido antígenómico que rolam sobre o RNA genómico circular; o rolamento é impulsionado pela enzima RNA polimerase II do

hospedeiro; o transcrito multimérico sofre clivagem autocatalítica por uma ribossoma em formas lineares monoméricas de RNA, que são, então, ligadas pela ribossoma e, provavelmente, por uma ligase hospedeira, formando um anti genoma circular final; um RNA mensageiro de 0,8 kb transcrito do anti genoma é traduzido em HDaG pequeno (S-HDaG) de 190 aminoácidos, que é depois transformado em HDaG grande (L-HDaG) de 210 aminoácidos, por meio da edição de RNA pós-transcricional;

- A quarta etapa é a montagem da ribonucleoproteína que consiste em multímeros do antígeno Delta (HDaG) e no genoma de RNA circular;¹⁰
- A quinta etapa é a prenilação do terminal C em L-HDaG; esta modificação translacional impulsiona a combinação da ribonucleoproteína com o HBsAg;
- Por fim, a sexta etapa é a secreção do vírus.

O conhecimento destas etapas do ciclo de vida do VHD é essencial uma vez que as terapêuticas disponíveis têm intervenção ao nível das etapas 1 e 5.

2. Patogénese

O VHD depende do VHB para entrar e sair do hepatócito e sustentar a sua infeção produtiva, no entanto, a replicação do VHD é independente do VHB, demonstrando que o VHD pode persistir durante a regeneração hepática pela transmissão do RNA do VHD através da divisão celular mesmo na ausência do VHB.

Os mecanismos detalhados pelos quais o VHD induz danos ao fígado são desconhecidos. Acredita-se que o VHD cause danos citopáticos diretos durante a infeção aguda, enquanto o dano mediado pelo sistema imunológico predomina durante a infeção crónica.

Portanto, as características únicas do VHD, como a interação estreita e obrigatória com o VHB, por um lado, e a capacidade de persistir na ausência do vírus auxiliar, por outro lado, explica porque é tão difícil eliminar a infeção pelo VHD. Estes fatores representam um desafio adicional para a identificação de alvos antivirais específicos para VHD.

3. Epidemiologia

Apesar dos 40 anos de pesquisas epidemiológicas, o número global de indivíduos infectados com VHD ainda permanece incerto. Com base na literatura publicada entre as décadas de oitenta e noventa do século XX, três meta análises estimaram o número de indivíduos infectados pelo VHD e a sua proporção em categorias epidemiológicas.⁴ Duas delas calcularam um número global entre 48-60 milhões e 62-72 milhões, em 2019 e 2018, respetivamente^{2,11}, enquanto a terceira reduziu a prevalência para 12 milhões de pessoas, em 2020.¹² Estes números são demonstrativos da heterogeneidade dos estudos, particularmente os diferentes métodos de testagem, limitações técnicas e de seleção de doentes.⁴

O Relatório Global de Hepatite de 2017 da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 5% dos indivíduos com infeção por VHB estão coinfetados com VHD ou seja, aproximadamente 15 milhões de indivíduos infectados com VHD em todo o mundo. A prevalência de VHD foi estimada em 25,8% e 19,8% em pacientes com cirrose ou CHC relacionados ao VHB, respetivamente.¹³

Originalmente, pensou-se que o VHD estava localizado apenas em Itália e no sul da Europa, contudo, foi reconhecido como um agente infeccioso de importância médica mundial.

O VHD está amplamente distribuído em seis dos sete continentes, apresentando diferentes padrões de distribuição de genótipos e sub genótipos. [Figura 3]

- O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo⁹, predominando na Europa e na América do Norte.⁸ Há também registo de ocorrências, embora em número reduzido, na Oceania;⁹
- Os genótipos 2 e 4 estão restritos à Ásia;⁹
- O genótipo 3 está presente apenas no norte da América do Sul;
- Os genótipos 5 a 8 estão presentes apenas em África⁹, no entanto, só o genótipo 5 está associado a uma doença mais benigna, com menos episódios de hepatite fulminante e melhor resposta terapêutica ao interferão peguilado do que a obtida em doentes infectados com o genótipo 1.¹⁴

A prevalência da infeção pelo VHD apresenta grandes diferenças de acordo com as áreas geográficas observadas, apesar de os fatores de risco e padrões de doença serem semelhantes.

Existem ainda locais de alta endemicidade de VHD, tal como a Roménia, resultante de procedimentos médicos inseguros, associados a transfusões de sangue, agulhas contaminadas e reutilização de instrumentos médicos ou cirúrgicos.¹⁵

Na Rússia, verifica-se que existem *hotspots* de infeção, devido à utilização de seringas contaminadas para uso de drogas endovenosas.⁴

Nos Estados Unidos, entre 2011 e 2016, a prevalência global de anticorpos anti-VHD entre os portadores de HBsAg foi de 42%, com uma prevalência de 33% entre os americanos nativos e 46% entre os imigrantes. É de registar que todos os doentes com anti-VHB tinham consumo de drogas endovenosas ou migraram de áreas endémicas.¹⁶

A Mongólia e o Paquistão têm uma das taxas de hepatite D mais elevadas do mundo, porém, nas regiões contíguas da China e da Índia, a prevalência é considerada insignificante. Os rastreios alargados realizados na Turquia, Irão¹⁷ e Paquistão¹⁸ parecem justificar estas taxas. Contudo, nenhum rastreio alargado foi ainda realizado em países com alta incidência de VHB, como a China e Índia.¹⁹ Como resultado, a falta de informações abrangentes desses países pode conduzir a um subdiagnóstico da infeção por VHD, indiciando que essa infeção não é um problema de saúde nesses locais.

Adicionalmente, dentro do mesmo país, podem existir diferenças significativas na distribuição geográfica do VHD, uma vez que a infeção pode existir com elevada prevalência em “pontos críticos” bem definidos, em comparação com a prevalência global do país. Por exemplo, no Paquistão, entre 30% a 50% dos pacientes com VHB são positivos para anti-VHD, numa área considerável, mas bem definida, no centro do país, a chamada “cintura Delta”.¹⁹

Da mesma forma paradigmática é a percepção atual de um papel insignificante da infeção pelo VHD, em vários países africanos de elevada endemia para VHB. Os baixos valores de prevalência determinados nesses locais indicariam que o VHD não é um problema de saúde local. No entanto, em quase todo o continente africano, foi demonstrado que existe uma grande discrepância na percentagem de anticorpos anti-VHD, em doentes com doença hepática por VHB, se comparados com portadores de VHB sem doença hepática significativa. Tal resulta do facto de a taxa de produção de anticorpos contra o VHD ser proporcional à severidade da doença hepática. Logo doentes assintomáticos com VHD têm menos probabilidade de conter altas taxas de anti-VHD do que doentes com doença hepática avançada. Assim, é aconselhado que a avaliação da carga viral

do VHD, num determinado país, se baseie, preferencialmente, em pesquisas de anti-VHD entre HBsAg-positivos com cirrose.¹⁹

Em suma, devemos ter em consideração que muitos dos países ainda não realizaram rastreios alargados, para poderem ser retiradas conclusões fidedignas. Nos casos em que esses rastreios foram realizados observa-se uma enorme heterogeneidade na seleção dos doentes. E inclusive, num mesmo país devemos ter em consideração a existência de regiões específicas com alta taxa de infeção.

Como referido previamente, a prevalência do VHB tem vindo a mudar, após a implementação do plano de vacinação contra o VHB, verificando-se uma redução do número de portadores de HBsAg suscetíveis ao VHD e, como tal um declínio global da infeção pelo VHD.⁸ Em países de nível socioeconómico elevado, os programas de vacinação foram iniciados na década de 1990, resultando no controlo da Hepatite B.⁸ Atualmente, as gerações mais jovens estão protegidas do VHB e consequentemente do VHD. Entre os nativos da Europa Ocidental, as infeções crónicas pelo VHD são observadas apenas em doentes mais velhos, com cirrose ou fibrose avançada.²⁰

A hepatite por VHD tem demonstrado uma diminuição na população europeia nativa, porém, existe a possibilidade de aumento devido à alta taxa de migração de áreas endémicas.⁸ Em 2019, a prevalência global de anticorpos anti-VHD entre os portadores de HBsAg, em Itália, foi de 9,9%, com uma prevalência de 6,4% entre os italianos nativos, mas de 26,4% entre os imigrantes. Em comparação com os italianos nativos, os imigrantes são mais novos, com uma idade mediana de 46 (vs 57). A prevalência do anti-VHD diminuiu de 7,4% para 6,4% entre os italianos, aumentando de 12,2% para 26,4% entre os não-nativos, entre 2001 e 2019. Assim, a infeção pelo VHD nos italianos está a diminuir ainda mais e afeta, principalmente, pessoas idosas e indivíduos com doença avançada, refletindo um efeito de sobrevivência. Por outro lado, os não-nativos têm seis vezes mais probabilidade de serem anti-VHD positivos, com uma tendência crescente. O fluxo migratório poderá constituir, no início do terceiro milénio, um novo desafio para a infeção pelo VHD.²¹

Na última década, em países com nível socioeconómico elevado, os grupos de risco para a hepatite D sofreram mudanças significativas. Embora a maioria das pessoas com hepatite D resida em regiões altamente endémicas, os dados de estudos longitudinais foram quase exclusivamente recolhidos em países de baixa endemicidade, com características e grupos de risco desatualizados. Anteriormente, os grupos de risco eram os consumidores de drogas endovenosas, recetores de

transfusões de sangue ou hemodiálise, trabalhadores de sexo e homens que fazem sexo com homens. Atualmente, um dos maiores fatores de risco prende-se com imigração de países endêmicos, frequentemente, com idades jovens.²

4. Curso Natural da Doença

A avaliação do curso natural da doença provocada pelo VHD, através da revisão da literatura, foi bastante desafiante por inúmeras razões, uma das quais o número de estudos longitudinais ser relativamente limitado em comparação com os existentes para a infeção pelo VHB e VHC. Portanto, estudos longitudinais, em vez de transversais, são necessários para avaliar o risco da doença ao longo do tempo, de forma a melhor compreensão da progressão da doença e suas consequências a longo prazo, bem como a implementação de estratégias de prevenção eficazes.

4.1 Estudos na década de 1980

Alguns estudos longitudinais realizados na década de 1980, logo após a descoberta do VHD, relataram um curso agressivo de infeção por VHD, com a maioria dos pacientes progredindo rapidamente para doença hepática avançada.²² Um estudo realizado em Itália, em 1983, avaliou 137 italianos portadores do HBsAg e HDAg. Desses, 101 foram acompanhados durante 2 a 6 anos, verificando-se que 41% dos doentes desenvolveu cirrose e 31% dos doentes com diagnóstico inicial de cirrose morreram.²³

Além disso, em 1986, num estudo realizado nos Estados Unidos, alterações necroinflamatórias graves foram observadas em biópsias hepáticas de 23 pacientes com hepatite D aguda. Neste estudo, numa média de 29 meses, 60% dos doentes progrediu para cirrose.²⁴ Esses achados destacam a gravidade da infeção por VHD e sua capacidade de levar a complicações hepáticas significativas num curto espaço de tempo.

É importante notar que a maioria destes estudos utilizou a positividade anti-VHD como diagnóstico de infeção crónica pelo VHD. No entanto, esse método não consegue distinguir entre uma infeção atual e uma infeção passada. Essa falta de distinção pode afetar a precisão dos resultados e a compreensão da verdadeira prevalência da infeção pelo VHD.

Além disso, muitos estudos incluíram grupos de risco, como doentes que necessitavam de politransfusões sanguíneas com múltiplas morbilidades ou consumidores de drogas endovenosas. É possível que esses grupos tenham sido expostos a diferentes variantes mais patogénicas do VHD

do que as que estão atualmente em circulação.²² Isso pode influenciar os resultados dos estudos e complicar a comparação entre diferentes populações e regiões.

4.2. Estudos a partir da década de 1990

Com o início de uma nova década e os avanços contínuos na pesquisa médica, tem sido sugerido um curso clínico potencialmente mais indolente ou benigno para aqueles infectados pelo VHD, especialmente em países com baixa endemicidade. Esta mudança de perspectiva pode dever-se ao cenário clínico alterado em alguns países do mundo ocidental. Nesses locais, os grupos de risco podem ter mudado, possivelmente devido à migração crescente de áreas altamente endêmicas, como Europa Oriental, Oriente Médio, África Central, Ásia Central e norte da América do Sul. Essa migração pode introduzir novos fatores de risco, como diferentes genótipos virais ou populações mais jovens, podendo influenciar o curso da infecção pelo VHD.

Num recente estudo, realizado na Suécia, com 233 doentes com positividade para RNA do VHD, dos doentes sem cirrose no início do estudo (n=164), 78% permaneceram estáveis, sem avançar para cirrose hepática no final do estudo com mediana de 6,3 anos de acompanhamento.²⁵

Além disso, também é necessário ressaltar que não se sabe se a descoberta do curso benigno da doença entre os que migraram de países de alta para baixa endemicidade também é aplicável a doentes que vivem em países de alta endemicidade. Devido ao possível viés de seleção das pessoas que migram e à exposição a fatores ambientais locais, a taxa de progressão da doença pode ser diferente para pessoas que vivem em países altamente endêmicos. A maioria dos estudos realizados em países ou regiões com elevada endemicidade do VHD, como a África Subsaariana, baseiam-se em relatórios transversais, sem possibilidade de analisar a evolução da doença ao longo do tempo.^{22,26}

Portanto, são necessários mais estudos, em países com alta e baixa endemicidade, para que se possa avaliar a história natural da infecção pelo VHD.

4.3. Coinfecção e Superinfecção

No ser humano, tanto o VHB como o VHD são infecções exclusivas dos hepatócitos.¹⁰

O curso clínico da doença varia de acordo com a forma de infecção, quer seja coinfecção simultânea com VHB e VHD, em pessoas sem exposição prévia ao VHB ou superinfecção por VHD, em pessoas com infecção crônica por VHB. Note-se que o uso do HBsAg ocorre de forma diferente

nos dois tipos de infecção. Na coinfeção, o VHD necessita do HBsAg da nova infecção concomitante pelo VHB, enquanto na superinfecção, o VHD necessita do HBsAg preexistente no portador de VHB⁸.

A coinfeção frequentemente resulta numa hepatite aguda (desde assintomática até insuficiência hepática), podendo traduzir geralmente maior gravidade, no entanto, pode também ocorrer eliminação de ambos os vírus.²² A taxa de progressão para infecção crônica por VHD é semelhante à observada para o VHB, uma vez que a persistência da infecção por VHD depende da persistência da infecção por VHB.

Por outro lado, a superinfecção está associada a 90% dos casos de hepatite D crônica, resultando num pior desfecho clínico manifestado por progressão mais rápida e frequente para cirrose e aumento de risco de CHC em comparação com aqueles com monoinfecção por VHB.²⁷ Um estudo retrospectivo envolvendo 200 pacientes com cirrose compensada por VHB, dos quais 20% eram positivos para anticorpos anti-VHD, constatou que a infecção por VHD aumentou o risco de CHC três vezes e a mortalidade duas vezes.²

Tanto na superinfecção como na coinfeção diferentes genótipos podem coexistir, especialmente em pacientes com alto risco de múltiplas exposições. Nestes pacientes, geralmente um único genótipo predomina, com o genótipo minoritário representando aproximadamente 10% da população viral total. Por exemplo, no genótipo 1 a apresentação clínica pode variar desde insuficiência hepática aguda a um curso indolente; no genótipo 2 o risco de insuficiência hepática aguda e doença hepática rapidamente progressiva é baixo em comparação com outros genótipos do VHD; no genótipo 3 associa-se uma alta incidência de insuficiência hepática aguda. Os restantes genótipos são menos bem caracterizados em relação às suas características de doença, em comparação com os genótipos 1 a 3.²

4.4 Fatores associados a curso de doença mais severa

A maior severidade da doença hepática relacionada à hepatite D parece depender da interação entre três grupos principais: [Figura 4]

- Grupo viral: inclui fatores associados ao VHD e o VHB. Os genótipos parecem desempenhar um papel importante no prognóstico. Os genótipos 1 e 3 do VHD parecem estar associados a doença mais severa do que o genótipo 5. Porém, é difícil avaliar o impacto de cada genótipo, pois alguns são mais prevalentes em certos locais do que outros.²² Acredita-se também que a quantidade do RNA do VHD e do DNA do VHB possa predispor a um pior prognóstico. A coinfeção com o vírus de imunodeficiência humana (HIV) pode levar a uma possível desregulação

imunológica que acelera a progressão para cirrose e desenvolvimento de CHC ²⁸, o que pode ser importante, visto que estima-se 15% dos doentes com HIV/VHB estão coinfectados com VHD. ²⁹

- Grupo clínico inclui fatores associados ao hospedeiro, como a resposta imunológica. Acredita-se que doentes mais velhos (idade superior a 40 anos) e do sexo masculino têm maior risco de desenvolver doença avançada. Além disso, a nacionalidade, presença de fatores metabólicos, de perturbações imunidade e consumo de álcool têm também impacto na progressão da doença.

- Grupo do tratamento: verifica-se que doentes sem acesso aos antivirais terão um maior risco de desenvolvimento de doença severa e/ou complicações. O IFN-PEG- α ou o BLV são tratamentos recomendados para doentes com hepatite D crónica. ²² Doentes que eliminaram o DNA do VHB e o RNA do VHD, após tratamento com IFN-PEG- α , apresentaram doença hepática estável, com possibilidade de regressão da fibrose hepática. ³⁰ Além disso, as evidências demonstraram que o IFN-PEG- α diminui o risco de eventos de descompensação hepática e o surgimento de CHC em doentes com hepatite D crónica. ³¹

5. Diagnóstico

A ausência de métodos de diagnóstico bem estabelecidos e uniformizados contribui para haver dificuldade em avaliar resultados de estudos realizados sobre o VHD. Muitos estudos são baseados em doentes diagnosticados com positividade anti-VHD, em vez de confirmados com viremia de RNA de VHD (grupo-alvo para tratamento antiviral), o que pode resultar no risco de incluir aqueles com infeção resolvida em terapia antiviral, o que pode alterar o curso da doença. ²² Em contrapartida, os estudos que, de facto, contêm medição da viremia também não são fidedignos, visto que a deteção da viremia do VHD foi realizada com métodos pouco sensíveis. Além disso, a subjetividade inerente aos indivíduos testados é ainda uma realidade frequentemente observada em todo o mundo. ²²

A falta de meios de diagnóstico adequados e a baixa conscientização sobre a hepatite D contribuem para a subestimação do verdadeiro impacto da doença na comunidade. ²² Esses desafios tornam a realização de estudos epidemiológicos abrangentes e representativos da população uma tarefa árdua. No entanto, a conscientização sobre a hepatite D, a implementação de programas de rastreio mais eficazes e o fortalecimento da capacidade de diagnóstico são passos essenciais para superar esses obstáculos e melhorar a compreensão da epidemiologia e do impacto da doença. ²⁴

5.1 Testes de diagnóstico de VHD

Os testes diagnósticos para VHD são de dois tipos: testes serológicos (testes que detetam anticorpos anti-VHD) e testes moleculares que detetam RNA viral.³²

Devido à dependência do VHD pelo VHB, a presença do HBsAg é necessária para o diagnóstico da infecção pelo VHD. A avaliação inclui HBsAg, IgM anti-HBc, RNA VHD e anti-VHD.

A detecção do HDAg nos testes sorológicos é possível apenas durante um breve período de tempo, aproximadamente duas semanas, antecedendo o surgimento da resposta serológica de anticorpos anti-VHD, em doentes com infecção aguda por VHD. O HDAg sérico não é detetável na fase tardia da infecção aguda e na infecção crônica, devido à sua associação com complexos imunes formados pelos anticorpos homólogos.^{27,33}

O teste molecular de RNA do VHD é amplamente utilizado como padrão de referência para o diagnóstico de infecção ativa pelo VHD, bem como para identificar a genotipagem do VHD.³² Embora ensaios automatizados estejam comercialmente disponíveis para permitir a quantificação do RNA do VHD em pacientes com infecção por VHD antes e durante o tratamento, nenhum deles foi aprovado para uso clínico pela FDA e o desempenho desses ensaios é variável.

O primeiro estudo internacional de controle de qualidade, realizado em 2016, com o envolvimento de 28 laboratórios, mostrou um alto grau de variação na detecção e quantificação entre os ensaios. Além disso, o estudo confirmou que a maioria dos laboratórios subestima e/ou não consegue detetar vários genótipos VHD-5 a 8, que são mais frequentes em África. A padronização dos genótipos poderia ser benéfica para garantir uma avaliação mais precisa e uniforme da carga viral em diferentes populações e regiões. No entanto, essa abordagem também pode ser complexa devido à diversidade genética do VHD e à variação na distribuição dos genótipos em diferentes áreas geográficas. Portanto, seria necessário um esforço colaborativo e coordenado entre os pesquisadores e laboratórios para estabelecer e validar normas padrão para os diferentes genótipos.³⁴

Além disso, a automação de todas as etapas em um único kit seria altamente vantajosa, pois proporcionaria uma solução eficiente e fácil de usar, garantindo alta especificidade e sensibilidade. Essa ferramenta aprimorada facilitaria a identificação de pacientes com infecção ativa pelo VHD, permitindo uma seleção mais precisa de candidatos para terapia antiviral e melhorando a gestão clínica da hepatite D.³⁴

O VHD induz uma resposta imune inata e adaptativa no hospedeiro infetado, estimulando a produção de imunoglobulinas IgM e IgG. O anti-VHD da classe IgM aparece após quatro semanas e é transitório se o curso da hepatite D aguda for autolimitado, mas pode ser o único marcador sérico de infecção aguda por VHD. Uma seroconversão anti-VHD bem documentada pode ser a única maneira de diagnosticar a infecção aguda por VHD na ausência de outros marcadores de infecção por VHD. Como resultado, o seu valor clínico é limitado, a menos que testes repetidos sejam realizados. Em pacientes que progridem para infecção crônica por VHD, que geralmente é o caso da superinfecção por VHD, o IgM anti-VHD é vigoroso e de longa duração, correlacionando o nível de replicação do VHD e a gravidade da doença hepática, podendo ajudar a diferenciar a infecção atual da infecção passada por VHD, embora a replicação do VHD seja melhor avaliada quantificando o RNA do VHD. O IgM anti-VHD gradualmente desaparece em pacientes que têm remissão persistente após tratamento ou transplante de fígado. ²⁷ [Figura 5 e 6] [Tabela I]

Em pacientes com infecção aguda por VHB, testes para coinfecção por VHD devem ser realizados naqueles que apresentam hepatite incomumente grave ou prolongada e aqueles que têm fatores de risco para o VHD. Na coinfecção, o HBsAg e os títulos de IgM anti-HBc são positivos. O RNA do VHD geralmente é detetável na apresentação, por outro lado, o anti-VHD muitas vezes é negativo. ²⁷ [Figura 5] [Tabela I]

A superinfecção por VHD deve ser avaliada em pacientes com hepatite aguda de etiologia não clara e hepatite B crônica. Os pacientes devem ser testados para RNA do VHD e anti-VHD. Em pessoas com hepatite B crônica previamente não reconhecida, pode ser difícil determinar se a pessoa tem superinfecção por VHD versus coinfecção por VHD; no entanto, é importante fazer essa distinção devido às diferenças no prognóstico. O HBsAg está presente em ambas as situações, mas o IgM anti-HBc é negativo na superinfecção aguda por VHD. A superinfecção por VHD pode causar supressão transitória da replicação do VHB, resultando em níveis muito baixos e, raramente, indetetáveis de HBsAg. Como em pacientes com coinfecção aguda por VHB/VHD, pacientes com superinfecção aguda por VHD geralmente têm RNA do VHD detetável no momento da apresentação. No entanto, em contraste com a coinfecção aguda, a superinfecção aguda por VHD é caracterizada pela detecção persistente de RNA do VHD e títulos rapidamente crescentes de anti-VHD (total e IgM). ²⁷ [Figura 5 e 6] [Tabela I]

5.2 Recomendações de rastreio

As recomendações das associações internacionais diferem quanto à testagem de anticorpos anti-VHD.⁸ As diretrizes da European Association for the Study of the Liver (EASL) e as da Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) recomendam a realização do rastreio de anticorpos anti-VHD, pelo menos uma vez, em todos os indivíduos HBsAg-positivos, utilizando um ensaio validado.²⁷ De acordo com as diretrizes da American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) de 2018, recomenda-se testar apenas as pessoas HBsAg-positivas que estão em risco de contrair VHD, incluindo aquelas com infecção por HIV, usuários de drogas injetáveis, homossexuais, imigrantes de áreas de alta endemicidade de VHD e pacientes com níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT).³⁵ Portanto, num estudo realizado nos Estados Unidos com 157.333 pacientes infetados com VHB entre 2010 e 2020, apenas 6,7% da população foi submetida a testes de anticorpos anti-VHD.³⁶

A criação de critérios uniformizados de quais os indivíduos a serem rastreados é fundamental, para realização de futuros estudos e interpretação dos estudos já realizados na prática clínica atual, de forma a melhor compreender quais os indivíduos com indicação terapêutica.

6. Tratamento

Atualmente, o tratamento da hepatite D é uma área de grande desenvolvimento clínico. As diretrizes das associações EASL, APASL e AASLD recomendam que todos os doentes com hepatite D crônica devem ser tratados. No entanto, a decisão de iniciar o tratamento deve ser tomada a nível individual após uma avaliação cuidadosa.²⁷ O IFN-Peg- α é o único regime de tratamento atualmente recomendado por todas as diretrizes internacionais.^{27,37} Além disso, o BLV foi recentemente aprovado pela EMA. Contudo, novas estratégias de tratamento e novos fármacos têm surgido com o objetivo de privar o vírus das funções colaterais do HBsAg, que são críticas para o seu ciclo de vida, ativando a resposta imune do hospedeiro. Os medicamentos em desenvolvimento clínico são IFN-Peg- λ e LNF.⁸

O tratamento da hepatite D aguda é principalmente de suporte, não há tratamentos antivirais específicos. No entanto, os pacientes com hepatite D aguda grave devem ser encaminhados para

avaliação de transplante de fígado, e o antiviral do VHB deve ser administrado, especialmente naqueles com DNA do VHB detetável, pois a prevenção da recorrência do VHB é fundamental para prevenir a recorrência do VHD após o transplante.³⁵

Na infecção crônica por VHD sem fibrose avançada ou cirrose, é recomendado tratamento para aqueles com níveis elevados de ALT e RNA do VHD detetável. O tratamento geralmente não é indicado para pessoas com VHD que não têm ou têm fibrose muito leve (ou seja, F0/F1) e níveis persistentemente normais de ALT. No entanto, a monitorização clínica e laboratorial (por exemplo, RNA de HDV) deve ser realizada a cada 6- 12 meses para avaliar sinais de progressão da doença e necessidade de tratamento. Caso, haja eliminação da viremia deve ser repetida aos 3 e 6 meses.²⁷

É de salientar que, atualmente, não existem tratamentos recomendados para doentes com cirrose descompensada relacionada com hepatite D crônica. Portanto, esses doentes devem ser avaliados para transplante de fígado, o que está associado a um bom prognóstico. Se o transplante de fígado não for possível, recomenda-se, como melhor estratégia, cuidados de suporte.²⁷

6.1 Interferão Peguilado Alfa

Os interferões são moléculas produzidas por leucócitos, com o objetivo de interferir na replicação dos vírus, fungos, bactérias e células tumorais.

Existem três tipos de interferões, que são classificados de acordo com o seu recetor.

O IFN-PEG- α é um exemplo do tipo 1 e o seu mecanismo específico contra o VHD não é totalmente conhecido.²⁷ Pensa-se que se liga e ativa os recetores de interferão tipo 1 na membrana dos hepatócitos, causando a sua dimerização, que ativa a via de sinalização de Janus Quinase (JAK) e do transdutor de sinal/ativador da transcrição (STAT), aumentando a expressão de múltiplos genes antivirais em tecido.⁸

Embora não tenha sido aprovado pela Food and Drug Association (FDA) ou a European Medicines Agency (EMA), o IFN-PEG- α tem sido amplamente utilizado como estratégia terapêutica, nos últimos 20-30 anos³⁸, na dose 180mg, via subcutânea, semanalmente. No entanto, a duração

ideal da terapia não está bem definida, visto que as diretrizes europeias (EASL) recomendam tratamento com duração de 48 semanas, mas as diretrizes asiáticas (APASL) e americanas (AASLD) recomendam que tal procedimento ocorra entre 52 e 78 semanas (12-18 meses).^{27,35,37}

O desfecho ideal para o tratamento da infecção pelo VHD seria a perda de HBsAg, mas isso quase nunca foi alcançado com o IFN-PEG- α . A eliminação da replicação do RNA do VHD no fígado em pacientes HBsAg positivos seria uma alternativa, no entanto, exigiria biópsias, o que não é aplicável na prática clínica. Um desfecho desejável mais prático é o RNA de VHD sérico indetetável (como um marcador substituto dos níveis de RNA de VHD no fígado), por um ensaio de PCR sensível e específico, pelo menos 24 semanas após a descontinuação desse mesmo tratamento. Após um curso padrão de 48 semanas de IFN-PEG- α , o RNA do VHD torna-se indetetável 24 semanas após o fim da terapia em cerca de 30% dos casos. Esse endpoint está associado à melhoria dos desfechos clínicos (menos descompensações hepáticas, CHC e transplante de fígado).^{27,38}

Num estudo observacional com 99 pacientes com hepatite D crônica tratados com IFN-PEG- α , aqueles com RNA do VHD indetetável dois anos após a interrupção do tratamento tiveram significativamente menos probabilidade de morrer de doença hepática ou desenvolver complicações em comparação com pacientes sem essa resposta. No entanto, pessoas com cirrose no início do tratamento tiveram um desempenho pior do que aquelas sem cirrose.³⁹ Dado o alto risco de recidivas virológicas tardias pós-tratamento descritas após terapias baseadas em IFN-PEG- α , uma resposta sustentada fora da terapia deve ser confirmada ao longo do tempo, muito além das 24 semanas, após descontinuação do tratamento. A proporção de doentes com declínio $\geq 2 \log$ UI/ml de RNA de VHD juntamente com ALT normal também foi, recentemente, sugerida como desfecho aceitável para ensaios clínicos.^{27,38} Logo é recomendado, monitorizar a viremia do VHD após o tratamento, aos 6 meses (24 semanas), 12 meses e de seguida, anualmente.²⁷ Para cumprir esses desfechos virológicos rigorosos, é importante confiar nos ensaios comerciais de RNA de VHD disponíveis, validados e padronizados pela OMS, que podem permitir comparar a cinética viral dentro e entre estudos.³⁸ [Tabela II]

Eventos adversos associados ao IFN-PEG- α podem ser graves e podem exigir redução da dose ou descontinuação do tratamento. Os principais efeitos colaterais incluem sintomas semelhantes aos da gripe;⁴⁰ a indução de autoanticorpos também pode ocorrer, o que pode resultar em anormalidades da tireóide ou o agravamento de doenças autoimunes.⁴¹

6.2 Bulervirtide

É um lipopeptídeo que consiste de 47 aminoácidos iguais às da região pré-S1 do HBsAg, que se liga ao TLC, co-transportador de sódio e ácidos biliares, bloqueando a entrada do VHB e VHD no hepatócito.⁴²

O BLV foi aprovado, em julho de 2020 pela EMA, para o tratamento da infecção crônica pelo VHD em doentes com RNA de VHD positivo e com doença hepática compensada. Há dados muito limitados sobre o uso de BLV em cirrose descompensada e nenhum após transplante de fígado. A dosagem aprovada de BLV é de 2 mg, uma vez ao dia, por via subcutânea, como monoterapia, ou coadministrado com um análogo de nucleosídeo para tratamento da infecção subjacente pelo VHB. Embora a duração ideal do tratamento seja desconhecida, este deve ser continuado, enquanto o benefício clínico for evidente.⁴²

O MYR202 foi um ensaio clínico realizado em doentes com VHD crônico, com cirrose hepática, que não responderam ao tratamento com IFN-Peg- α ou para os quais este é contraindicado. Os doentes foram randomizados para receber BLV 2 mg (n = 28), 5 mg (n = 32) ou 10 mg (n = 30), uma vez ao dia, além de Tenofovir, ou apenas Tenofovir (n = 28), por 24 semanas. Às 24 semanas, a normalização da ALT foi alcançada por significativamente mais doentes que receberam BLV 2 mg e Tenofovir (42,9%) do que apenas com Tenofovir (7,1%). Um número substancial de doentes tratados com BLV 2 mg e Tenofovir alcançaram desfecho combinado, definido como RNA de VHD indetetável ou um declínio $\geq 2\log_{10}$ e normalização de ALT, se comparados com os que receberam tratamento com Tenofovir (21,4% vs 0%, respetivamente).^{42,43} Além disso, o estudo mostrou a ausência de eficácia dose-dependente, apoiando o uso da dose mais baixa de BLV (2 mg) que não satura o transportador de ácidos biliares.

Os resultados do estudo de fase II (MYR202) foram, ainda, reforçados pelo estudo de fase III (MYR301), onde o BLV 10 mg não proporcionou uma vantagem substancial de eficácia em relação ao BLV 2 mg.²⁷ O estudo MYR301 teve como objetivo comparar BLV em doses altas versus baixas em doentes com VHD crônico.⁴² Os doentes foram randomizados numa proporção de 1:1:1 para receber BLV na dose de 2 mg por dia (49 pacientes) ou 10 mg por dia (50 pacientes), ao longo de 144 semanas (3 anos), ou para não receber BLV, durante 48 semanas, seguida de BLV na dose de 10 mg por dia, durante 96 semanas (grupo controle, 51 pacientes). Às 48 semanas, um desfecho combinado de um nível indetetável de RNA de HDV ou uma diminuição de pelo menos 2 log₁₀ UI/ml no nível de RNA de VHD e normalização do nível de ALT foi visto em 45% dos pacientes no grupo 2 mg (22 de 49 pacientes), 48% daqueles no grupo 10 mg (24 de 50 pacientes) e 2% daqueles

no grupo controle (1 de 51 pacientes) [Tabela III]. Posteriormente, um follow-up de 96 semanas após o tratamento está ainda a ser estudado.⁴⁴

A duração ideal da terapêutica com BLV associada à obtenção de uma resposta virológica duradoura ainda não está totalmente estabelecida. Logo, atualmente com base nos estudos falados anteriormente, a extensão do tratamento com BLV para além de 1 ano parece ser uma estratégia apropriada para aumentar ainda mais ou manter a resposta virológica.²⁷

Por fim, o estudo de fase II (MYR204) teve como objetivo avaliar combinação de BLV e IFN-Peg- α . 174 doentes foram randomizados com IFN-Peg- α em combinação com BLV 2mg (n=50) ou 10 mg (n= 50), IFN-Peg- α (n=24) ou BLV (n=50). Os doentes recebem tratamento por 48 semanas, seguido de 48 semanas de terapia de manutenção com BLV em monoterapia [Figura 7]. Às 24 semanas, um desfecho combinado de nível indetetável de RNA de HDV ou uma diminuição de pelo menos 2 log₁₀ UI/ml no nível de RNA de VHD e normalização do nível de ALT foi visto em 30% dos doentes no grupo IFN-Peg- α + BLV 2mg, em 24% no grupo IFN-Peg- α + BLV 10mg, em 13% no grupo IFN-Peg- α e em 50% no grupo de BLV. [Figura 8] Contudo, se avaliarmos apenas o desfecho de nível indetetável de RNA de HDV ou uma diminuição de pelo menos 2 log₁₀ UI/ml no nível de RNA de VHD, o grupo de terapia combinada com BLV + IFN-Peg- α demonstra uma percentagem maior que o grupo de BLV em monoterapia. ⁴⁵ [Figura 9]

Mesmo que a terapia combinada pareça ser uma terapia de sinergismo promissora, estudos adicionais são necessários para identificar o esquema de tratamento ideal antes que esta possa ser proposta como terapia de primeira linha. Na prática clínica atual, o BLV em associação com IFN-Peg- α deve ser proposto a doentes aderentes. ²⁷

A monoterapia com BLV ou combinada foi, em geral, bem tolerada em todos os ensaios clínicos. Os efeitos adversos mais frequentes foram o aumento dos ácidos biliares., fadiga, náusea, tonturas, trombocitopenia e neutropenia. ⁴²

Podemos concluir que as implicações da inibição do TLC pelo BLV ainda tem que ser mais investigada. É desejável também avaliar o efeito de BLV em doentes com doença hepática descompensada, avaliando se é benéfico ou não introduzir esta terapêutica. ²⁷ Adicionalmente, seria importante avaliar um modo de administração mais conveniente ou, pelo menos, um menor número de administrações.

6.3 Fármacos em Estudo

Nos últimos anos, visto que existem vários estudos experimentais com novos fármacos, foi decidido desenvolver novos desfechos terapêuticos baseados em duas etapas: manutenção e final. Assim, será mais fácil avaliar e comparar os resultados. [Tabela IV]

6.4 Interferão peguado lambda (IFN-Peg-λ)

O IFN-Peg-λ é um exemplo de interferão do tipo 3 que atua sinergicamente com o IFN-PEG-α (tipo 1). A diferença é que, ao contrário dos recetores do grupo I, os recetores do grupo 3 estão mais presentes em células epiteliais do trato gastrointestinal e respiratório.

Um estudo do IFN-Peg-λ com 120 ou 180 mcg foi realizado, administrando, uma vez por semana, por via subcutânea, durante 48 semanas, seguido por 24 semanas de acompanhamento. 23 doentes foram alocados para IFN-Peg-λ 180 mcg (n = 14) ou 120 mcg (n = 19). 24 semanas após o tratamento, as percentagens de RNA de VHD indetetável com IFN-Peg-λ 180 mcg e 120 mcg, foram de 36% (5 de 14) e 16% (3 de 19), respetivamente. [Figura 10] Os eventos adversos comuns, durante o tratamento, incluíram sintomas semelhantes aos da gripe e níveis elevados de aminotransaminases. Apenas oito casos (24%) de hiperbilirrubinemia levaram à descontinuação do medicamento, pelo que a maioria dos efeitos adversos não comprometeu a qualidade de vida do doente. Neste estudo, apenas um doente desenvolveu neutropenia, o que foi resolvido passada uma semana e após descontinuação do fármaco. Portanto, o facto de este fármaco ter uma distribuição limitada no corpo, com a maioria dos seus recetores no trato gastrointestinal e respiratório, torna-o mais tolerável do que o IFN-PEG-α .⁴⁶

6.5 Lonafern (LNF)

Este fármaco inibe a prenilação do terminal C em L-HDAg e, assim, impede a combinação da ribonucleoproteína do VHD com o HBsAg. O LNF é metabolizado pela enzima citocromo P450-3A4 (CYP3A4), logo é necessária a adição de um inibidor desta enzima, ritonavir (RTV), para diminuir os efeitos adversos enquanto a exposição do fármaco é mantida.⁸

O LNF foi estudado, primeiramente, em monoterapia, tendo sido randomizados 14 doentes. Oito doentes receberam 100mg de LNF (grupo 1) e seis 200mg de LNF (grupo 2), duas vezes por dia, durante 4 semanas. Os resultados demonstraram uma correlação dose-dependente entre o aumento dos níveis séricos de LNF e o declínio da carga viral do VHD, em 4 semanas. Contudo, todos

os doentes (100%) do grupo 2 experienciaram efeitos adversos gastrointestinais, tais como náuseas, diarreia, distensão abdominal e perda de peso (média de 4kg).⁴⁷ [Figura 11]

De seguida, decorreu outro ensaio clínico que avaliou, novamente, o efeito de doses mais altas de LNF, mas com duração de 12 semanas, bem como doses mais baixas de LNF, associado a RTV, e a combinação de LNF e INF-Peg- α . Os resultados demonstraram que a utilização de monoterapia de LNF com doses altas tem um declínio substancial na carga vírica de VHD, maior do que demonstrado no ensaio acima [Figura 12]. Contudo, os doentes continuam a ter muitos efeitos adversos gastrointestinais. A combinação de RTV e LNF foi bastante promissora, visto que a utilização de apenas de 100 mg de LNF e RTV apresenta um declínio da carga viral maior do que monoterapia de 300 mg de LNF, apresentando menos efeitos adversos. Por fim, a associação de LNF e INF-Peg- α também demonstrou um declínio substancial da carga viral de VHD, comparado com a monoterapia de INF-PEG- α . Estes resultados são positivos e apoiam que sejam realizados novos ensaios clínicos para explorar a combinação de LNF com RTV e LNF com INF-Peg- α .⁴⁸

7. Tratamento do VHB

De forma muito resumida, os análogos de nucleosídeos devem ser usados em doentes que preencham os critérios para o tratamento da VHB conforme as diretrizes internacionais.

Doentes com VHB/VHD com cirrose descompensada devem receber análogos de nucleosídeos para VHB independentemente do DNA de VHB, RNA de VHD ou nível de ALT.²⁷

Contudo os doentes sem cirrose descompensada devem receber análogos de nucleosídeos para VHB apenas se a viremia para VHB for positiva. Para aqueles que iniciam IFN-Peg- α , os análogos de nucleosídeos podem ser temporariamente interrompidos, já que o IFN-Peg- α também tem atividade contra o VHB. No entanto, eles devem ser reiniciados após a conclusão do IFN-Peg- α .⁴⁰

Para todos os pacientes com VHD crónica, a sua gestão deve incluir orientações sobre o consumo seguro de álcool, um estilo de vida saudável para prevenir a esteatose hepática concomitante e o controle de outras comorbidades que possam afetar potencialmente o fígado. Devem ser vacinados contra o vírus da hepatite A (VHA) se ainda não forem imunes.³⁵

8. Prevenção

A pedra angular da prevenção da infecção pelo VHD é a vacinação contra o VHB. Para pacientes com VHB crónica, é importante discutir formas de reduzir o risco de transmissão do VHD (por exemplo, reduzir o uso de drogas e comportamentos sexuais).

Não há vacinas disponíveis para prevenir a infecção pelo VHD em pacientes com VHB crónico. No entanto, um estudo recente mostrou que uma estratégia de imunização que explora o domínio pré-S1 do HBsAg e o L-HDAg elicitando anticorpos que são usados para fornecer profilaxia passiva contra a coinfeção VHD/VHB em roedores naive para o VHB e contra a superinfecção pelo VHD em infetados pelo VHB. Este estudo promissor pode abrir caminho para o desenvolvimento de uma vacina para proteger os portadores de VHB da superinfecção pelo VHD. No entanto, ainda há um longo caminho de investigações a ser travado até à sua aplicação na prática clínica.⁴⁹

Conclusão

O VHD ainda permanece um grande desafio entre o grupo das hepatites virais, com progressão mais rápida e frequente para complicações hepáticas severas comparadamente com doentes moninfetados com o VHB ou VHC.²² Contudo a sua prevalência mundial ainda permanece indefinida, com estudos que apontam para números tão díspares desde 12 milhões a 72 milhões enfatizando a heterogeneidade destas pesquisas.⁴

Os mecanismos pelo qual o VHD induz danos ao fígado são desconhecidos. Contudo sabe-se que o seu método de replicação não é visto em células de mamíferos. Além disso, o VHD tem interação estreita e obrigatória com o VHB, por um lado, e a capacidade de persistir na ausência do vírus auxiliar, por outro lado.²⁷ Estas características únicas explicam o motivo da sua eliminação ser difícil.

Estudos recentes de morbidade e mortalidade implicaram, no entanto, que a doença tem um curso menos agressivo numa proporção substancial de indivíduos infetados do que se pensava anteriormente, com uma visão mais aprofundada do espectro da doença, no entanto são necessários mais estudos transversais para confirmar estes achados.²²

O diagnóstico da infeção pelo VHD acaba por ser a pedra angular do grande desafio destes vírus visto que os testes moleculares para deteção do RNA do VHD, ainda não estão disponíveis a nível mundial. Os que existem contêm baixa sensibilidade para vários genótipos e dentro dos mesmos ensaios existe um alto grau de variação na deteção e quantificação^{8,34}. Além disso, a subjetividade inerente aos indivíduos testados é ainda uma realidade inerente, por consequência de diretrizes internacionais bastante heterogéneas. Logo, é fundamental que sejam desenvolvidos critérios de rastreio uniformizados a nível mundial e um método universal de diagnóstico para facilitar a deteção da doença pelo VHD.

Quarenta anos após a descoberta do VHD, a primeira terapêutica anti-VHD foi aprovada na Europa, o BLV, indicando o início de uma nova era para estes pacientes difíceis de tratar/curar.³⁸ Além disso, novos fármacos como interferão peguilado lambda⁴⁶ e lonafirnib⁴⁸, tal como a criação de vacina VHD estão a ser extensamente estudados.

Em suma, muitas questões relacionadas à virologia e imunologia do VHD que afetam a testagem e as respostas sustentadas ao tratamento com novos medicamentos ainda precisam ser resolvidos. Compreensão mais profunda dos mecanismos virológicos e imunológicos que contribuem para o controlo viral ajudará a avançar no caminho para a erradicação do VHD.³⁸

Anexos

Figura 1: Estrutura do virião da hepatite D

Adaptada de “Anna SF Lok, MD, Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of hepatitis D virus infection, Mar 2024, UpToDate”

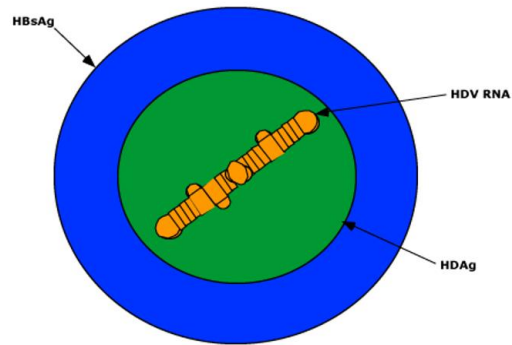


Figura 2: Ciclo de Vida do Virus Delta

Adaptada de “Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. Hardin CC, ed. *N Engl J Med*. 2023”

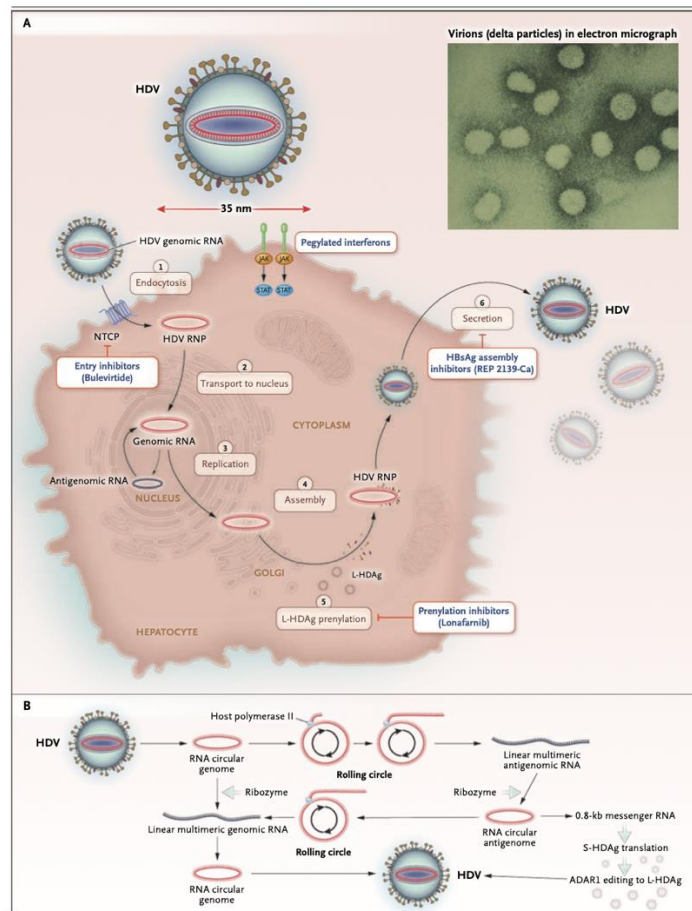


Figura 3: Distribuição Mundial dos genótipos e sub genótipos do VHD

Adaptada de “Le Gal F, Brichler S, Drugan T, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*. 2017;66(6):1826-1841”

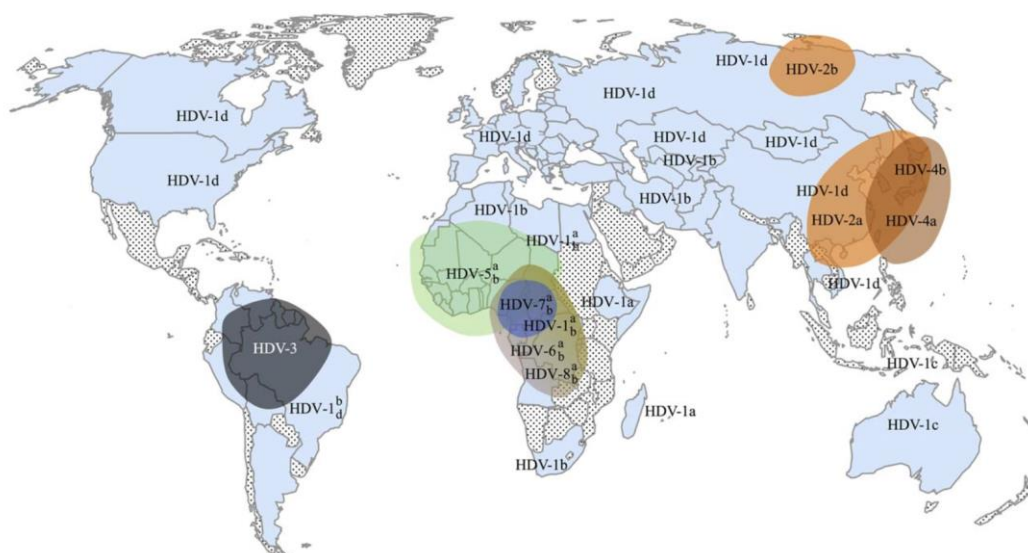


Figura 4: Fatores associados à progressão da doença associada a VHD

Adaptada de “Kamal H, Aleman S, D-SOLVE Consortium. Natural history of untreated HDV patients: Always a progressive disease? Liver Int. 2023;43(S1):5-21”

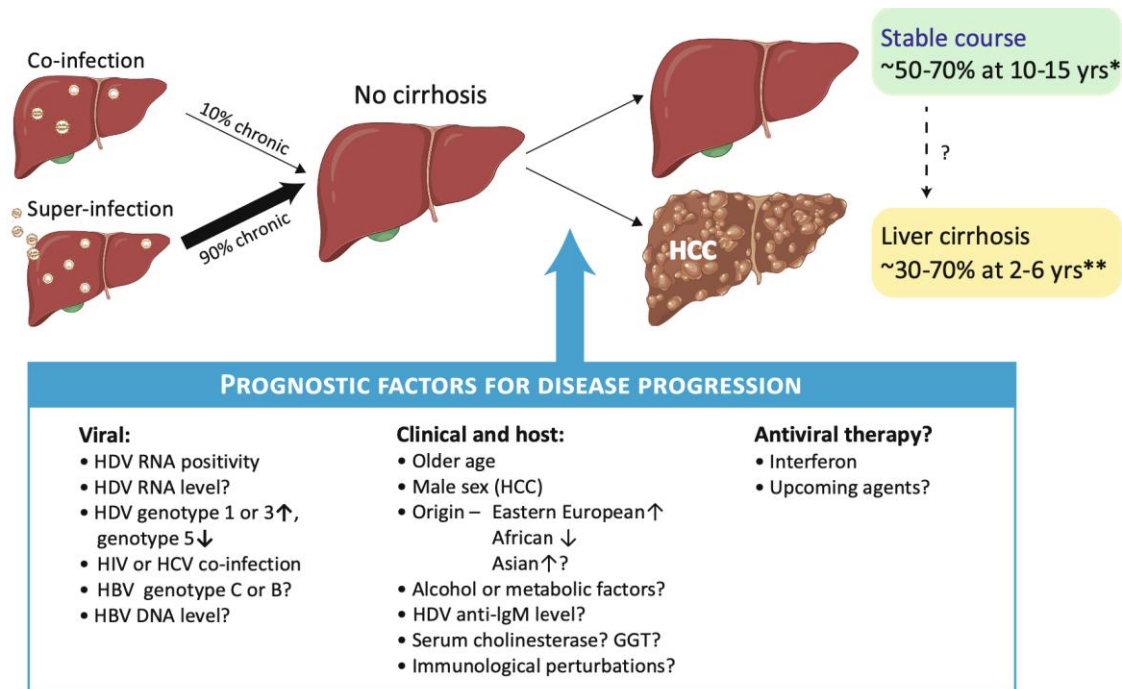


Figura 5: Marcadores séricos da coinfeção VHB/ VHD (aguda e autolimitada)

Adaptado de “ Francesco Negro, MD, Anna SF Lok, MD, Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of hepatitis D virus infection, UpToDate, mar 2024”

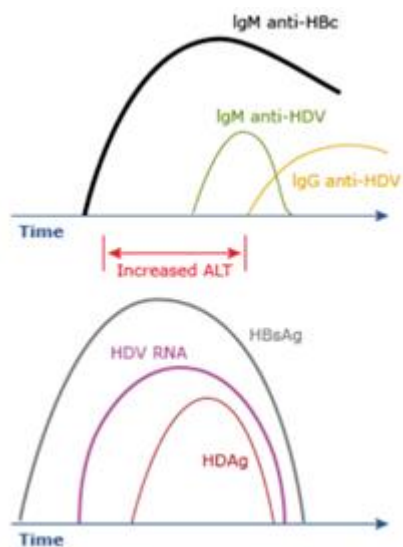


Figura 6: Marcadores séricos da superinfecção de VHD em portador VHB crónico

Adaptado de “ Francesco Negro, MD, Anna SF Lok, MD, Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of hepatitis D virus infection, UpToDate, Mar 2024”

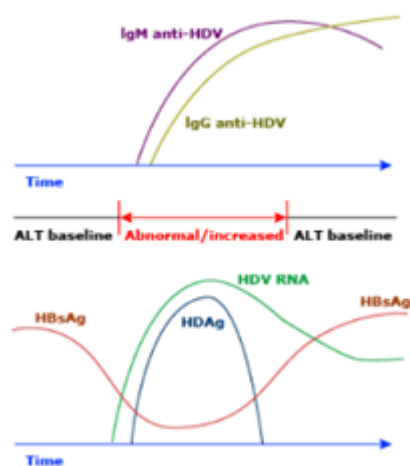


Figura 7: Ensaio Clínico MYR204: Desenho do estudo

Adaptado de “Tarik Asselah, Sorin Stefan Arama, Pavel Bogomolov, et al. Safety and Efficacy of Bulevirtide Monotherapy and in Combination with Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta: 24 Weeks Interim Data of MYR204 Phase 2b Study. Published online June 23, 2021”

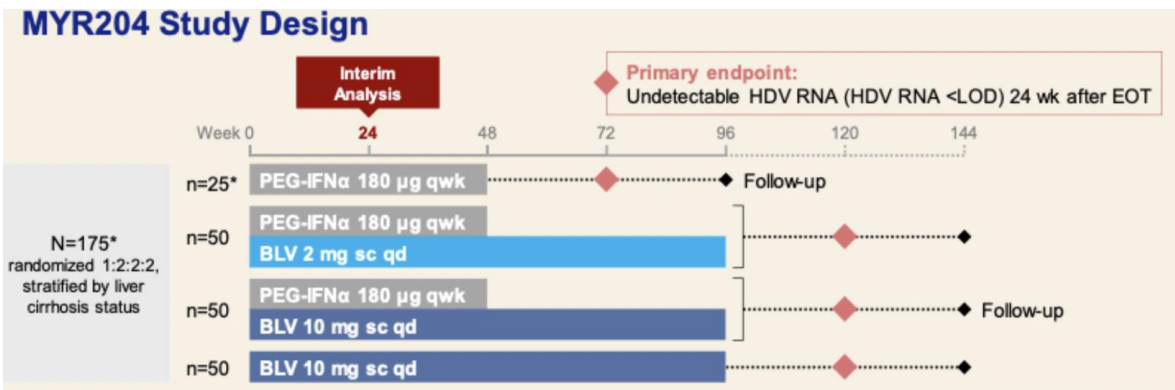


Figura 8: Resposta combinada (viroológica e bioquímica) às 24ª semanas de tratamento (comparação terapêutica combinada BLV e IFN-Peg-α vs BLV vs IFN-Peg-α)

Adaptado de “Tarik Asselah, Sorin Stefan Arama, Pavel Bogomolov, et al. Safety and Efficacy of Bulevirtide Monotherapy and in Combination with Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta: 24 Weeks Interim Data of MYR204 Phase 2b Study. Published online June 23, 2021”

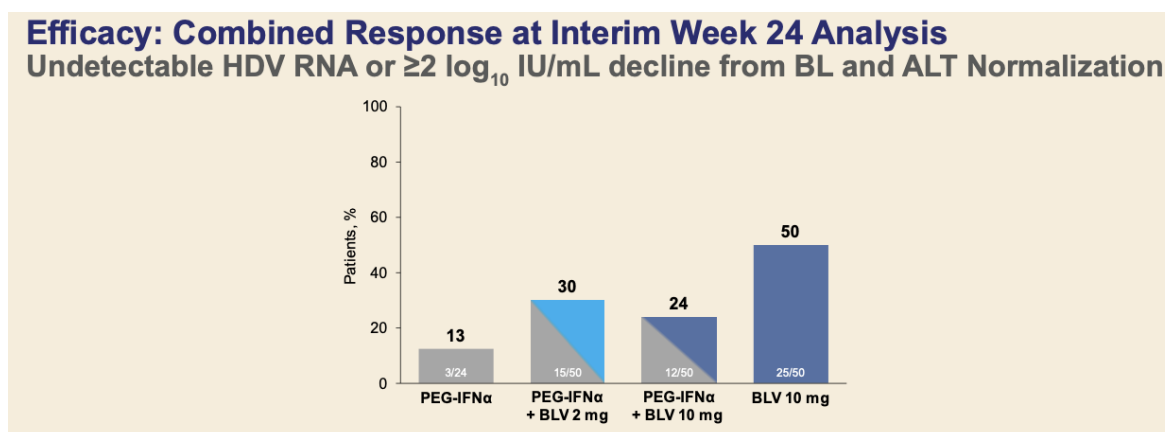


Figura 9: Resposta virológica às 24^ª semanas de tratamento (comparação terapêutica combinada BLV e IFN-Peg-α vs BLV vs IFN-Peg-α)

Adaptado de “Tarik Asselah, Sorin Stefan Arama, Pavel Bogomolov, et al. Safety and Efficacy of Bulevirtide Monotherapy and in Combination with Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta: 24 Weeks Interim Data of MYR204 Phase 2b Study. Published online June 23, 2021”

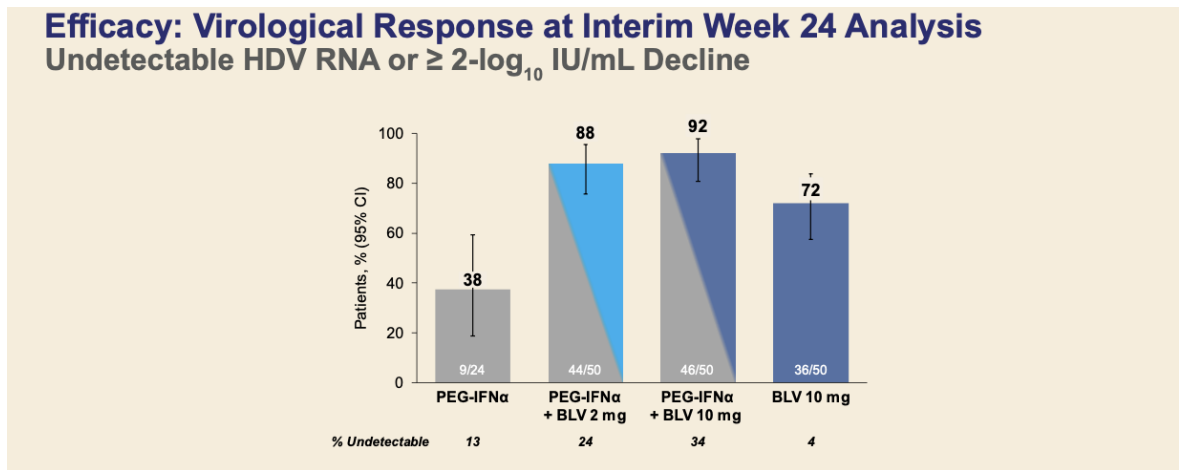


Figura 10: Resposta do RNA VHD na semana 48 e 72 de tratamento com IFN-Peg- λ (120 vs 180mcg)

Adaptado de “Etzion O, Hamid S, Lurie Y, et al. Treatment of chronic hepatitis D with peginterferon lambda—the phase 2 LIMT-1 clinical trial. *Hepatology*. 2023;77(6):2093-2103”

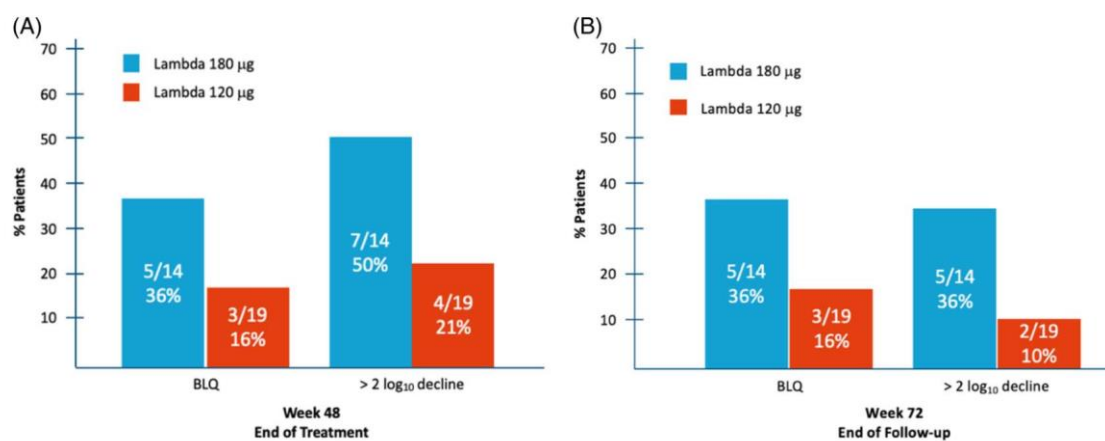


Figura 11: Alteração do RNA VHD com Lonafarnib

Adaptado de: Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1167-1174.

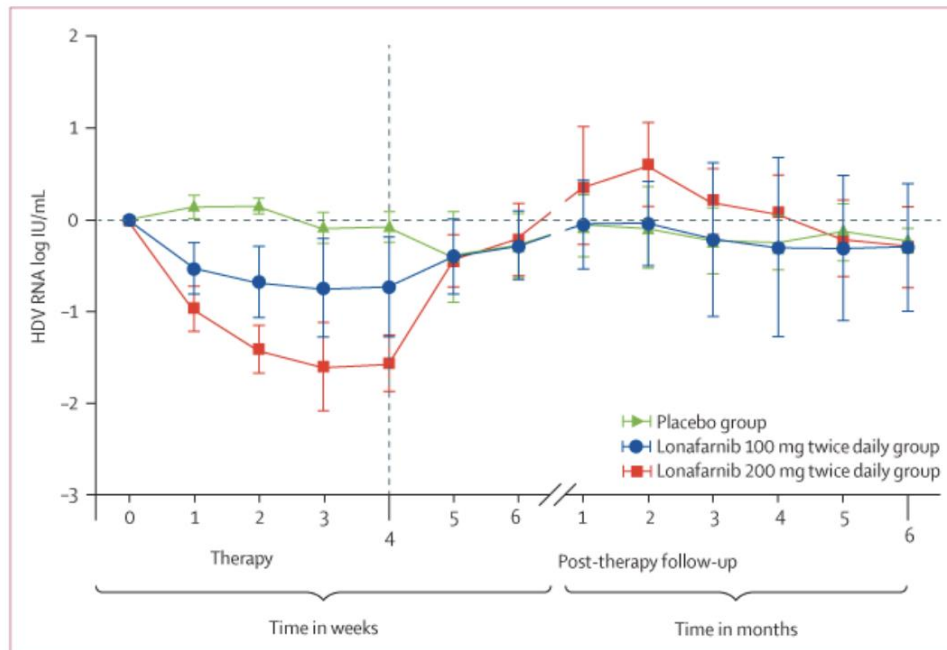


Figura 12: Declínio de RNA do VHD após 12 semanas de tratamento com LNF

Adaptado de: “Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. Hepatology. 2018;67(4):1224-1236”.

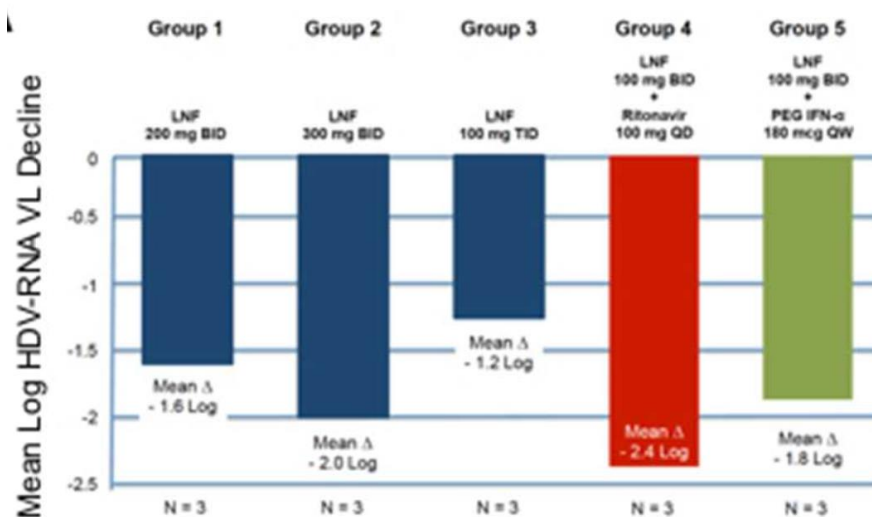


Tabela I: Diagnostico do virus da hepatite D (coinfeção, superinfecção e infeção crónica)

Adaptado de “ Francesco Negro, MD, Anna SF Lok, MD, Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of hepatitis D virus infection, Mar 2024, UpToDate”

Diagnostic markers	Acute HBV/HDV coinfection	Acute HDV superinfection	Chronic HDV infection
HBsAg	Positive	Positive	Positive
Anti-HBc, IgM	Positive	Negative	Negative
Serum HDAg (by EIA/RIA)	Early and short-lived, frequently missed	Early and transient, and frequently missed	Not detectable
Serum HDV RNA (by RT-PCR)	Early, transient but last longer than HDAg	Early and persistent	Positive
Anti-HDV, total	Late, low titer	Rapidly increasing titers	High titers
Anti-HDV, IgM	Transient, may be the only marker	Rapidly increasing and persistent titers	Variable titers, usually high
Liver HDAg	Not indicated	Positive	Usually positive, may be negative in late stages

*HBV: hepatitis B virus; HDV: hepatitis D virus; HBsAg: surface antigen of the hepatitis B virus; Anti-HBc: hepatitis B core antigen; IgM: immunoglobulin M; HDAg: hepatitis D virus antigen; EIA: enzyme immunoassay; RIA: radioimmunoassay; RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction; Anti-HDV: antibody to hepatitis D virus.

Tabela II: Desfechos terapêuticos com Interferão Peguilado Alfa

Adaptado de: “Brunetto MR, Ricco G, Negro F, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79(2):433-460”

Endpoint	Parameter	Rate of occurrence with IFN α treatment	Clinical benefit [§]
Ideal	HBsAg loss*	2.5% (0-25%) ¹¹⁹	Yes ¹²⁰
Desirable	Undetectable HDV RNA		Yes ^{115,120,145}
	- 24 weeks after EOT	29% (24-34%) ¹¹⁹	
	- for 2 years after EOT	50% ¹¹⁵	
Acceptable	- 8.9 years after EOT	36.6% ⁵⁰	
	≥ 2 log HDV RNA decline at EOT, maintained thereafter	n.a. ⁴⁹	Yes ⁴⁹
		10/14 patients with normal ALT at EOT, maintained in 7/12 (58.3%) after 12 years	

ALT, alanine aminotransferase; HBsAg, HBV surface antigen; HDV, hepatitis D virus; EOT, end of treatment; IFN α , interferon- α ; n.a., not assessable.

*24 weeks post-treatment[‡]

Tabela III: Avaliação da resposta terapêutica à BLV (2mg vs 10mg vs controlo) na 48ª semana de tratamento

Adaptada de: Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. N Engl J Med. 2023;389(1):22-32.

Response	Control	Bulevirtide, 2 mg	Bulevirtide, 10 mg
Combined response			
Overall			
No./total no. (%)	1/51 (2)	22/49 (45)†	24/50 (48)†
95% CI — %	0–10	31–60	34–63
According to cirrhosis status — no./total no. (%)			
Present	—	8/23 (35)	12/24 (50)
Absent	—	14/26 (54)	12/26 (46)
Undetectable HDV RNA level			
Overall			
No./total no. (%)	0/51 (0)	6/49 (12)‡	10/50 (20)
95% CI — %	—	5–25	10–34
According to cirrhosis status — no./total no. (%)			
Present	—	5/23 (22)	6/24 (25)
Absent	—	1/26 (4)	4/26 (15)
Undetectable or $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml decrease in HDV RNA level			
Overall			
No./total no. (%)	2/51 (4)	35/49 (71)	38/50 (76)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	—	68 (52–80)	72 (56–84)
According to cirrhosis status — no./total no. (%)			
Present	2/24 (8)	18/23 (78)	19/24 (79)
Absent	0/27 (0)	17/26 (65)	19/26 (73)
Normalized ALT level			
Overall			
No./total no. (%)	6/51 (12)	25/49 (51)	28/50 (56)
Difference from placebo (95% CI) — percentage points	—	39 (20–56)	44 (26–60)
According to cirrhosis status — no./total no. (%)			
Present	4/24 (17)	9/23 (39)	12/24 (50)
Absent	2/27 (7)	16/26 (62)	16/26 (62)

Tabela IV: Desfechos terapêuticos (terapêutica de manutenção e final) para fármacos em estudo para VHD

Adaptado de “Brunetto MR, Ricco G, Negro F, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79(2):433-460”.

	Maintenance treatment	Finite treatment
<u>FDA</u> Developing drugs for CHD treatment (October 2019)	Surrogate endpoint likely to predict clinical benefit: ≥2 log reduction in HDV RNA and ALT normalisation (acceptable)	Undetectable HDV RNA and ALT normalisation (the timing of assessment according to treatment strategy)
<u>EASL-AASLD</u> HBV treatment endpoints conference (March 2019)	≥2 log reduction in HDV RNA (might suffice)	Undetectable HDV RNA at 6 months after end of treatment ALT normalisation (desired) HBsAg loss (ideal)

ALT, alanine aminotransferase; CHD, chronic hepatitis D; HBsAg, HBV surface antigen; HDV, hepatitis D virus.

Referências Bibliográficas

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, 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. doi:10.1136/gut.18.12.997
2. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1677-1687. doi:10.1093/infdis/jiz633
3. 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:10.1038/nrgastro.2009.205
4. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol*. 2021;74(5):1200-1211. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.014
5. Alexandre Gomes, Catarina Vieira, Conceição Outeirinho, et al. Programa Nacional de Para Hepatites Virais. Published online July 2022.
6. Hesterman MC, Fallon BS, Lynch KM, Weller ML. Growing Awareness: Limited Testing and Screening Bias for Hepatitis Delta Virus in Utah 2000–2021. *J Infect Dis*. Published online March 8, 2024;jiae023. doi:10.1093/infdis/jiae023
7. Ilan Weisberg, Amreen Dinani, Bo Hyung Yoon, et al. Time for universal screening for hepatitis D - A study describing screening patterns, characteristics, and outcomes of hepatitis D virus infection. National AIDS Treatment Advocacy Project.
8. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. Hardin CC, ed. *N Engl J Med*. 2023;389(1):58-70. doi:10.1056/NEJMra2212151
9. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*. 2017;66(6):1826-1841. doi:10.1002/hep.29574
10. Taylor JM. Infection by Hepatitis Delta Virus. *Viruses*. 2020;12(6):648. doi:10.3390/v12060648
11. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-521. doi:10.1136/gutjnl-2018-316601
12. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523-532. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008
13. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017.
14. Spaan M, Carey I, Bruce M, et al. Hepatitis delta genotype 5 is associated with favourable disease outcome and better response to treatment compared to genotype 1. *J Hepatol*. 2020;72(6):1097-1104. doi:10.1016/j.jhep.2019.12.028
15. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, et al. Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24(4):413-421. doi:10.15403/jgld.2014.1121.244.dtv
16. Patel EU, Thio CL, Boon D, Thomas DL, Tobian AAR. Prevalence of Hepatitis B and Hepatitis D Virus Infections in the United States, 2011–2016. *Clin Infect Dis*. 2019;69(4):709-712. doi:10.1093/cid/ciz001
17. Seyed-Moayed Alavian, Seyed-Hoda Alavian. Hepatitis D Virus Infection; Iran, Middle East and Central Asia. 137-143.
18. Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(10):1503-1507. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03857.x

19. Rizzetto M, Hamid S. The medical impact of hepatitis D virus infection in Asia and Africa; time for a reappraisal. *Liver Int.* 2021;41(1):16-19. doi:10.1111/liv.14729
20. Caviglia GP, Martini S, Ciancio A, et al. The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease. *J Adv Res.* 2021;33:183-187. doi:10.1016/j.jare.2021.02.009
21. Stroffolini T, Ciancio A, Furlan C, et al. Migratory flow and hepatitis delta infection in Italy: A new challenge at the beginning of the third millennium. *J Viral Hepat.* 2020;27(9):941-947. doi:10.1111/jvh.13310
22. Kamal H, Aleman S, D-SOLVE Consortium. Natural history of untreated HDV patients: Always a progressive disease? *Liver Int.* 2023;43(S1):5-21. doi:10.1111/liv.15467
23. Rizzetto M. Chronic Hepatitis in Carriers of Hepatitis B Surface Antigen, with Intrahepatic Expression of the Delta Antigen: An Active and Progressive Disease Unresponsive to Immunosuppressive Treatment. *Ann Intern Med.* 1983;98(4):437. doi:10.7326/0003-4819-98-4-437
24. Govindarajan S, De Cock KM, Redeker AG. Natural course of delta superinfection in chronic hepatitis B virus-infected patients: Histopathologic study with multiple liver biopsies. *Hepatology.* 1986;6(4):640-644. doi:10.1002/hep.1840060415
25. Kamal H, Westman G, Falconer K, et al. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology.* 2020;72(4):1177-1190. doi:10.1002/hep.31214
26. Sanou AM, Benkirane K, Tinto B, et al. Prevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis D virus Coinfection in Western Burkina Faso and molecular characterization of the detected virus strains. *Int J Infect Dis.* 2018;70:15-19. doi:10.1016/j.ijid.2018.02.004
27. Brunetto MR, Ricco G, Negro F, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433-460. doi:10.1016/j.jhep.2023.05.001
28. Castellares C, Barreiro P, Martín-Carbonero L, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat.* 2008;15(3):165-172. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00903.x
29. Soriano V, Grint D, d'Arminio Monforte A, et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS.* 2011;25(16):1987-1992. doi:10.1097/QAD.0b013e32834babb3
30. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon α therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1740-1749. doi:10.1053/j.gastro.2004.03.017
31. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology.* 2017;65(2):414-425. doi:10.1002/hep.28876
32. Chen S, Zhang X, Xu L, et al. Performance of Hepatitis Delta Virus (HDV) RNA Testing for the Diagnosis of Active HDV Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol.* 2023;000(000):000-000. doi:10.14218/JCTH.2022.00107
33. Buti M, Esteban R, Jardí R, Esteban J, Guardia J. Serological diagnosis of acute delta hepatitis. *J Med Virol.* 1986;18(1):81-85. doi:10.1002/jmv.1890180110
34. Le Gal F, Brichler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology.* 2016;64(5):1483-1494. doi:10.1002/hep.28772
35. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800
36. Wong RJ, Kaufman HW, Niles JK, et al. Low Performance of Hepatitis Delta Virus Testing Among 2 National Cohorts of Chronic Hepatitis B Patients in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(12):2067-2070. doi:10.14309/ajg.0000000000001947
37. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the

management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98. doi:10.1007/s12072-015-9675-4

38. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021;70(9):1782-1794. doi:10.1136/gutjnl-2020-323888

39. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *J Infect Dis*. 2018;217(8):1184-1192. doi:10.1093/infdis/jix656

40. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):645-665. doi:10.1016/j.cld.2016.06.002

41. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11 241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol*. 1996;24(1):38-47. doi:10.1016/S0168-8278(96)80184-X

42. Kang C, Syed YY. Bulevirtide: First Approval. *Drugs*. 2020;80(15):1601-1605. doi:10.1007/s40265-020-01400-1

43. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):117-129. doi:10.1016/S1473-3099(22)00318-8

44. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023;389(1):22-32. doi:10.1056/NEJMoa2213429

45. Tarik Asselah, Sorin Stefan Arama, Pavel Bogomolov, et al. Safety and Efficacy of Bulevirtide Monotherapy and in Combination with Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta: 24 Weeks Interim Data of MYR204 Phase 2b Study. Published online June 23, 2021.

46. Etzion O, Hamid S, Lurie Y, et al. Treatment of chronic hepatitis D with peginterferon lambda—the phase 2 LIMT-1 clinical trial. *Hepatology*. 2023;77(6):2093-2103. doi:10.1097/HEP.0000000000000309

47. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(10):1167-1174. doi:10.1016/S1473-3099(15)00074-2

48. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology*. 2018;67(4):1224-1236. doi:10.1002/hep.29658

49. Burm R, Maravelia P, Ahlen G, et al. Novel prime-boost immune-based therapy inhibiting both hepatitis B and D virus infections. *Gut*. 2023;72(6):1186-1195. doi:10.1136/gutjnl-2022-327216