

Hepatite E: Atualização

Hepatitis E: An Update

Alessandra Stilhano NASCIMENTO¹
Regina Célia MOREIRA^{1*}

RIALA6/894

Nascimento, A. S.; Moreira, R. C.. Hepatite E: Atualização. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 60(1):71-77, 2001.

RESUMO. Após a identificação dos vírus das hepatites A e B, novos casos de hepatites virais, de etiologia desconhecida, ainda surgiam em todo o mundo. A introdução de técnicas de biologia molecular nos estudos dos agentes virais tem possibilitado o conhecimento dos novos agentes envolvidos nesses casos. Dois agentes têm sua participação comprovada em casos de hepatites não A não B, um de transmissão parenteral (vírus da hepatite C) e outro de transmissão entérica (vírus da hepatite E). O vírus da hepatite E (HEV) é um vírus RNA de fita simples, de forma esférica, e que, por sua semelhança morfológica, foi classificado como membro da família *Caliciviridae*, mas devido à distância filogenética entre estes agentes, o HEV não está atualmente classificado nesta família, não pertencendo até o momento a nenhuma família de vírus já bem definida. Surtos e epidemias de hepatite de possível transmissão entérica foram relatados já na década de 50 na Índia, porém a identificação do agente responsável por estes casos só foi possível na década de 90. Nosso objetivo foi apresentar uma atualização de alguns dados disponíveis sobre a hepatite E em várias partes do mundo, inclusive no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE. Vírus da hepatite E; HEV; hepatite não A não B de transmissão entérica.

INTRODUÇÃO

Desde os anos 50, apontava-se para a existência de uma outra forma de hepatite não A não B, de transmissão primordialmente entérica³⁶. A primeira descrição desta infecção foi em 1955 quando houve uma epidemia em Nova Delhi (Índia)^{13,14,48} envolvendo aproximadamente 29 mil indivíduos, após a ingestão de água de abastecimento contaminada com esgoto³⁶. Um dos relatos de hepatite epidêmica mais recente foi registrado em 1991, entre refugiados da Somália^{26,53}. Outros surtos ocorreram em Cachemira (Índia)²⁴, no vale do Catmandu (Nepal)²², na cidade do México e no norte da África, acometendo militares franceses^{51,52}. É interessante ressaltar que pesquisas realizadas no Egito e em Hong Kong, países onde não haviam

sido constatados surtos epidêmicos, revelaram elevada incidência do vírus da hepatite E (HEV) entre os casos de hepatite aguda. Estes dados indicam que o HEV pode estar muito mais disseminado do que inicialmente se supunha²⁸.

1. O Vírus da Hepatite E (HEV)

As partículas do vírus da HEV são esféricas, não-envelopadas, com aparência semelhante aos Calicivírus e aos agentes do grupo dos Norwalk Vírus, quando visualizadas por imunomicroscopia eletrônica.

As características, como tamanho das partículas, morfologia e coeficiente de sedimentação, são consistentes com aquelas observadas para os Calicivírus. Sendo assim, temporariamente, o HEV foi classificado na família *Caliciviridae*.

¹ Laboratório de Hepatites do Serviço de Virologia do Instituto Adolfo Lutz.

* Endereço para correspondência: Laboratório de Hepatites do Serviço de Virologia do Instituto Adolfo Lutz, Av. Dr. Arnaldo, 355 – Cerqueira César – São Paulo – 01246-902.

E-mail: rmoreira7@hotmail.com

Entretanto, após a análise genômica mais detalhada verificou-se que o HEV é um vírus filogeneticamente distante dos outros agentes da família *Caliciviridae*,^{29,54}. Na classificação atual, o vírus da hepatite E pertence ao gênero “Hepatites E-like viruses”, sem estar incluído em nenhuma família^{18,29}.

2. Organização Genômica do Vírus da Hepatite E

O genoma do HEV tem aproximadamente 7.5 kb e RNA de polaridade positiva^{19,54}. Foram identificados códigos abertos de leitura (ORFs), que codificam para proteínas não-estruturais, (ORF1-RNA-polimerase RNA-dependente), estruturais (ORF2-proteínas do capsídeo) e outra de função ainda não determinada (ORF3). Cepas identificadas em regiões geograficamente distintas, como as do México e Burma, apresentam variação no seu genoma⁴². A detecção de uma nova cepa de HEV, designada de US-1 divergente das cepas do México e de Burma, identificada de um paciente norte-americano, representa a heterogenicidade dos isolados humanos⁴¹.

Portanto, três genótipos de HEV foram identificados: genótipo I (Ásia-África), genótipo II (Estados Unidos) e genótipo III (México). O genótipo I foi dividido em dois subgenótipos, Ásia e África. No subgenótipo da Ásia foram observados três

pequenos grupos: as cepas da China e de Burma e cepas de casos de HEV fulminante⁵⁰.

O genoma de várias cepas de HEV originadas da África e México tem sido sequenciado e as análises das seqüências revelam significativa divergência entre essas duas cepas. As cepas circulantes da Ásia apresentam uma divergência na seqüência de nucleotídeos que varia entre 1 a 8%, e mais de 25% entre os achados das cepas do México. As análises filogenéticas de todo o genoma do HEV mostram que existem pelo menos dois genótipos distribuídos universalmente.

A variação nas seqüências de diferentes cepas de HEV pode significar problemas quanto ao diagnóstico da infecção e ao desenvolvimento de vacinas, sendo importante avaliar a extensão da diversidade genética das cepas do HEV nas diferentes partes do mundo (30).

A representação do genoma do HEV está apresentada na Figura 1.

3. Transmissão

A via de transmissão do HEV é a fecal-oral^{18,25,37,54}. Evidências da contaminação fecal em água de abastecimento tem sido associadas a epidemias severas de hepatite E em

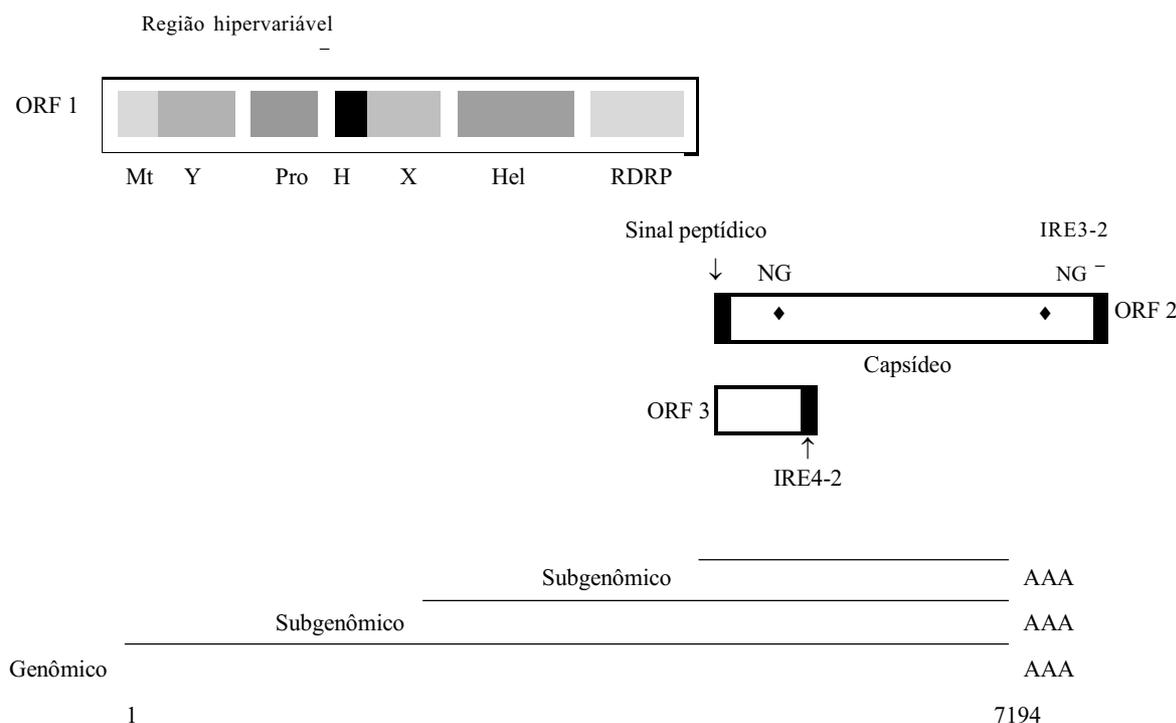


Figura 1. Organização genômica do vírus da Hepatite E, descrevendo os três códigos aberto de leitura (ORFs) e a localização de dois RNAs subgenômicos poliadenilados. Os domínios dos genes não-estruturais são identificados por análises das seqüências e são indicados na figura: **ORF1**: Mt, metiltransferase; Y, domínio Y; Pro, protease papaína-like; H, domínio rico em prolina; X, domínio X; Hel, helicase; RDRP, RNA-dependente RNA polimerase. **ORF2** proteínas do capsídeo: NG, potencial de glicosilação N-like encontrado na seqüências de aminoácidos, em um subtipo derivado de uma cepa de HEV em Burma. IRE3-2 e IRE4-2 representam epítomos imunoreativos presentes na porção terminal de ORF2 e ORF3 respectivamente. **ORF3**: sua função biológica ainda não foi determinada. Os números 1 e 7194 representados na porção final 5' e 3' na seqüência de nucleotídeos de HEV, são seqüências poliadeniladas⁴⁸.

Ahmeddabad, Kashmir e Kanpur (Índia). Epidemias ocorrem principalmente nos meses de inverno quando há queda do nível de água, concentrando assim os contaminantes. A transmissão por contato de pessoa a pessoa tem sido relatada em algumas epidemias, sendo observado o aparecimento de novos casos ictericos durante longo período, mesmo alguns meses após a epidemia³¹.

Estudos realizados em homossexuais do sexo masculino sugerem a transmissão de HEV por práticas sexuais e a informação da transmissão parenteral ainda é escassa e limitada^{25,31}.

Pode haver também a transmissão vertical pelo HEV. Em um estudo realizado na Índia, crianças nascidas de mães infectadas apresentaram uma hepatite transitória e se curaram, com ocorrência de uma morte por necrose hepática²⁵.

4. Quadro Clínico

O quadro clínico da hepatite E aguda pode ser dividido em quatro fases ou períodos: incubação, prodrômico, icterico e convalescença. O período de incubação é de 2 a 9 semanas, com média de seis semanas após a contaminação. O período prodrômico é caracterizado por astenia, febre, anorexia, náusea, vômitos e desconforto abdominal, perdurando por cerca de uma semana. Logo após, aparecem a icterícia, colúria e hipocolia fecal, que persistem por aproximadamente uma semana, quando o paciente passa a apresentar melhora do estado geral, iniciando-se a convalescença. Ainda não se constatou persistência de sinais ou sintomas da hepatite pelo HEV por períodos longos, não havendo relatos de evolução para forma crônica desta infecção^{28,54}.

A hepatite E apresenta evolução fulminante em 20% entre as mulheres no segundo ou no terceiro trimestre de gestação^{25,37,45,46,54}. Alguns autores admitem que a mortalidade do HEV aumente com o progredir da gravidez, chegando a 1,5%, 8,5%, e 21% no 1º, 2º, 3º trimestre de gestação, respectivamente²⁸. A transmissão do HEV ao feto ainda não está definida^{44,54}.

5. Replicação Viral

O ponto primário da replicação não foi até o momento identificado, mas pode ser o trato intestinal. Ainda não está definido como o vírus chega no fígado; presume-se que a porta de entrada seja a veia porta. A replicação ocorre no citoplasma dos hepatócitos, o vírus é liberado para a bile e posteriormente eliminado pelas fezes⁵³.

A viremia é detectada 22 dias após a exposição ao agente, antes do início da icterícia, podendo durar até 30 dias. A partícula viral pode ser detectada nas fezes em até 34 dias após a exposição³¹.

6. Resposta Imunológica

Anticorpos anti-HEV IgM alcançam níveis mais elevados durante as primeiras 4 semanas depois do aparecimento dos sintomas, porém os títulos diminuem entre 10 a 12 semanas depois da fase aguda⁵⁴.

Os anticorpos IgG atingem altos níveis na fase aguda da doença, entretanto, não há consenso quanto à persistência desses níveis após a fase de convalescença^{19,38,54}. Estudo realizado por Bryan e col., durante epidemia no Paquistão, demonstrou que o título dos Acs IgG atinge o pico máximo 2 semanas após o início dos sintomas, permanecendo detectável no soro por até 20 meses, com títulos inferiores aos observados durante a fase aguda⁷.

7. Diagnóstico Laboratorial

Até recentemente, não existiam métodos de rotina para a detecção de marcadores sorológicos do HEV, sendo o diagnóstico desta infecção baseado na exclusão de outros agentes causadores de hepatites⁴³.

A hepatite E aguda pode ser comprovada por meio da identificação de partículas virais nas fezes; da detecção de antígenos nos hepatócitos; da pesquisa do HEV-RNA nas fezes ou no soro e da pesquisa de anticorpos séricos contra o HEV²⁸.

As partículas do HEV podem ser detectadas nas fezes por imunomicroscopia eletrônica cerca de quatro dias antes até seis dias depois do início da sintomatologia^{28,48,54}.

O antígeno do HEV tem sido identificado no citoplasma de hepatócitos de macacos experimentalmente infectados, utilizando-se sondas imunofluorescentes constituídas a partir de soros da fase de convalescença^{28,55}.

A determinação da sequência nucleotídica do genoma do HEV possibilitou a detecção do HEV-RNA por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)^{19,25,28,55}.

A clonagem do HEV em *Escherichia coli* ou baculovírus também propiciou a construção de antígenos recombinantes, além de peptídeos sintéticos para a elaboração de testes de detecção de anticorpos. O método para pesquisa de anticorpos anti-HEV é o por ensaio imunoenzimático (EIE)⁵⁴, ou por técnica de “immunoblot” (Western-blot)²⁸.

8. Infecção Experimental em Animais

Várias espécies de primatas tem sido envolvidas em estudos sobre a hepatite E. Os seguintes primatas, incluindo os do Velho Mundo, podem ser susceptíveis à infecção com HEV: chimpanzés, macacos (*Cynomolgus*, *Rhesus* e macaco “rabichudo”), macacos verdes da África; e espécies do Novo Mundo como marmotas tamarins, macaco “coruja”, e macacos esquilos. Os mais utilizados tem sido o *Cynomolgus* e macacos *Rhesus*. HEV tem sido transmitido aos primatas por vias intravenosa e oral. O curso da infecção experimental em primatas é similar ao do homem. O anticorpo anti-HEV naturalmente adquirido tem sido encontrado em macaco *Cynomolgus* selvagem e macaco *Rhesus* em cativeiro³⁸.

A dispersão zoonótica do HEV em países desenvolvidos foi originalmente sugerida com base da infecção pelo HEV descrita em ratos, suínos e outros animais da Ásia Central. Este dado mostra que suínos e ratos testados nos Estados Unidos foram infectados com um vírus semelhante ao HEV, o que sugere

que este agente pode também ocorrer em países desenvolvidos. Sorologicamente foi observada correlação entre as cepas encontradas em humanos e em suínos nos Estados Unidos³⁹.

9. Epidemiologia

A hepatite E é caracterizada pelo aparecimento de epidemias, ocorrendo grande número de casos. Tais epidemias tem sido freqüentemente descritas em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, ainda que a predominância seja em áreas tropicais e subtropicais. A primeira epidemia ocorreu em 1955 em Nova Delhi, (Índia) com 29.000 casos de hepatite icterica, pela contaminação fecal em águas de abastecimento. Além dessa epidemia, tem sido identificados surtos por HEV em áreas geográficas distintas, tais como: Índia, Nepal, Myanmar, Paquistão, México, União Soviética, África, América do Norte, Europa e Austrália³¹.

A infecção pelo HEV tem sido descrita entre viajantes que retornam de regiões endêmicas³¹. Casos esporádicos de hepatite E aguda tem sido relatado nos USA, Grécia, França, Holanda, Alemanha. A prevalência dos anticorpos anti-HEV na população geral, em países industrializados, está em torno de 1 a 2%³¹.

A infecção por HEV é hiperendêmica em Nova Delhi, apresentando maior gravidade quando comparada a outras

partes do mundo, estando relacionada a metade dos casos de insuficiência hepática. Coinfecções do HEV, com a Hepatite A, têm significativo aumento da mortalidade neste país²⁷.

No Brasil, casos esporádicos de hepatite E foram descritos na Bahia em 1993, em 3 pacientes com hepatite não-A, não-B, não-C³⁵. No mesmo ano, um levantamento sorológico realizado na região amazônica, detectou anticorpos anti-HEV em 6 de 97 trabalhadores de minas de ouro³². Focaccia et al.¹⁵, em 1996, em estudo realizado com amostras de 1.059 indivíduos da população residente no município de São Paulo, estimaram prevalência de 1,68% de anticorpos anti-HEV.

O aparecimento de sintomas na hepatite E é raro em crianças, sendo inaparente ou anictérica, ao contrário quando a infecção atinge adultos jovens, que é a população mais atingida por este agente^{19,31}.

A Tabela 1 mostra dados de soroprevalência provenientes de alguns estudos realizados no Brasil.

A Tabela 2 mostra estudos realizados em diferentes populações de alguns países.

10. Profilaxia e Tratamento

Não existe tratamento específico para hepatite E aguda. Assim como para outras hepatites virais agudas, recomendam-se medidas como repouso e a dieta habitual, além da proibição

Tabela 1. Soroprevalência de HEV em estudos realizados no Brasil

Autor	População	Prevalência
Pang et al., 1995	Trabalhadores de minas de ouro	6%
Focaccia et al., 1995	Funcionários de limpeza	4%
	Hemodialisados	5%
	Amostragem aleatória (sexo masculino acima de 30 anos)	1,7%
Paraná et al., 1997	Doadores de sangue	2%
	Pacientes com hepatite aguda	17,7%
	Hemodialisados	0,0%
	Portadores de esquistossomose	10%
Souto et al., 1997	Casos de hepatite aguda	12,5%
	Familiares dos casos suspeitos	10,6%
Gonçales et al., 2000	Doadores de sangue	4,2%
	Mulheres atendidas no centro de triagem anônima para HIV	17,9%
	Trabalhadores do hospital universitário	6,0%
Paraná et al., 1999	Pacientes com hepatite aguda esporádica	12%

Tabela 2. Resultados de estudos realizados em diferentes populações de alguns países.

Autor	População	Prevalência
Dalekos, G.N. et al., 1998	Hemodialisados	9,7%
	Hepatite crônica viral	5,3%
	Refugiados	4,8%
	Doadores de sangue	0,2%-0,5%
Zanetti, A.R. et al., 1999	Hepatite viral aguda NA NC	10,1%
Rapicetta, M. et al., 1999	População entre 29 e 79 anos	1,5%
Bartoloni, A. et al., 1999	População rural	7,3%
Divizia, M. et al., 1999	Hepatite aguda	24,2%
	Hepatite crônica	44,5%
Tarrago, D. et al., 2000	Imigrantes	5,5%
	Doadores de sangue	2,9%
Karenyi, Y.V. et al., 1999	Hepatites NANC	4,9%
	Pacientes saudáveis	5,7%
Abdelaad, M. et al., 1998	Doadores de sangue	16,9%
Pang, Z. et al., 1998	Trabalhadores da saúde	1,2%
	Prostitutas	3,6%
	Doadores de sangue	2,3%
	Jornalistas	5,9%
	Pacientes com DST	6,8%
Alvarez-Munoz, M.T. et al., 1999	Adultos jovens e crianças	10,5%
Hsieh, S.Y. et al., 1999	Hepatite aguda	10%
Benjelloun, S. et al., 1997	Hepatite aguda	77,3%
Ibarra, H. et al., 1997	Doadores de sangue	8,0%
	Trabalhadores da saúde	12,5%
	Presos	7,5%
	Índios	17%
Balayan, M.S. et al., 1997	População saudável	1,7%
	Pacientes com HIV	11,1%
	Prisioneiros	8,0%
Fainboim, H. et al., 1999	Pacientes com HIV	6,6%
Arankalle, et al., 2000	População de Kudal	12,9%
	População de Atet	15,8%
Lemon, S.M. et al., 2000	População com menos de 25 anos	1,9%
	Hepatite aguda	4,6%

do consumo de bebidas alcoólicas. Em casos de febre mais acentuada ou de vômitos, deve-se orientar o uso de antipiréticos ou antieméticos, tornando-se rara a necessidade do emprego de medicação ou hidratação por via parenteral²⁸.

São encontrados na literatura poucos trabalhos a respeito dos avanços terapêuticos na hepatite fulminante pelo HEV²⁸.

Para aqueles que viajam para áreas endêmicas, a prevenção deve ser baseada nos cuidados para evitar trans-

missão fecal-oral, como higiene pessoal, o consumo de água de fonte segura e de alimentos limpos e bem cozidos^{9,28}.

Diferentemente da comprovada eficácia da imunoglobulina para a hepatite do tipo A, existem controvérsias em relação a eficácia da imunização passiva para o HEV^{9,28}.

Enfim, em decorrência dos conhecimentos adquiridos com estudos do genoma do HEV, em um futuro próximo será possível a elaboração da vacina contra o vírus da hepatite E^{19,25,28}.

Nascimento, A. S.; Moreira, R. C. Hepatitis E: An update. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, 60(1):71-77,2001.

ABSTRACT. Hepatitis A and B viruses were identified a long time ago, but cases of hepatitis without markers of infection by these viruses have been described around the world. Molecular biology methods have been used to study other viruses involved in non-A, non-B hepatitis cases. Two agents have been associated with these cases, one parenterally transmitted (Hepatitis C Virus) and other enterically transmitted (Hepatitis E Virus). The hepatitis E virus (HEV) is a single strand RNA virus, shaped spherical and was primarily defined as a *Caliciviridae* member, but because of some phylogenetic diversity between these agents, HEV has not been classified yet. Hepatitis epidemic and outbreak transmitted by fecal-oral route had been described since 1950, but the identification was possible only in 1991. In this paper, we show an update about Hepatitis E Virus infection around the world, with a special focus on Brazil.

KEY WORDS. Hepatitis E virus; HEV; hepatitis non-A, non-B enterically transmitted.

REFERÊNCIAS

- Abdelaad, M. et al. Epidemiology of hepatitis E virus in male blood donors in Jeddah, Saudi Arabia. **Ir. J. Med. Sci.**, 167 (2): 94-6, 1998.
- Alvarez-Munoz, M.T. et al. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in Mexican subjects 1 to 29 years of age. **Arch. Med. Res.**, 30(3): 251-4, 1999.
- Arankalle, V.A. et al. **Indian J. Gastroenterol.**, 19(1): 24-8, 2000.
- Balayan, M.S. et al. **J. Viral Hepatol.**, 4(4): 279-83, 1997.
- Bartoloni, A. et al. Prevalence of antibodies against hepatitis A and E viruses among rural populations of the Chaco region, south-eastern Bolivia. **Trop. Med. Int. Health**, 4(9): 596-601, 1999.
- Benjelloun, S. et al. Seroepidemiology study of an acute hepatitis E outbreak in Morocco. **Res. Virol.**, 148(4): 279-87, 1997.
- Bryan, J.P. et al. Epidemic hepatitis E in Pakistan: patterns of serologic response and evidence that antibody to hepatitis E virus protects against disease. **J. Infect. Dis.**, 170: 517-21, 1994.
- Carrilho, F.J.; Silva, L.C. Epidemiologia In: Silva, L.C. **Hepatites agudas e crônicas**, 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1995, cap. 7, p. 86-7.
- Carrilho, F.J.; França, A.V.C.; Silva, L.C. Profilaxia das hepatites por vírus In: Silva, L.C. **Hepatites agudas e crônicas**, 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1995, cap.29: 269.
- Dalekos, G.N. et al. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: increased prevalence in an hemodialysis unit. **Transfusion**, 38(6): 589-95, 1998.
- Divizia, M. et al. HAV and HEV infection in hospitalised hepatitis patients in Alexandria, Egypt. **Eur. J. Epidemiol.**, 15(7): 603-9, 1999.
- Fainboim, H. et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. **J. Viral Hepatol.**, 6(1): 53-7, 1999.
- Favorov, M.O. et al. Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. **J. Med. Virol.**, 36: 246-250, 1992.
- Favorov, M.O. et al. IgM and IgG antibodies to hepatitis E virus (HEV) detected by an enzyme immunoassay based on an HEV-specific artificial recombinant mosaic protein. **J. Med. Virol.**, 50: 50-58, 1996.
- Focaccia, R. et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the Municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. **Braz. J. Infect. Dis.**, 2(6): 269-284, 1998.
- Focaccia, R.; Sette Jr, H.; Conceição, O.J.G. Hepatitis in Brazil. **Lancet**, 246: 1165, 1995.
- Gonçalves, N.S. et al. Hepatitis E virus Immunoglobulin G antibodies in different population in Campinas, Brazil. **Clin. Diag. Lab. Immunol.**, 7(5), 2000.
- Green, K.Y. et al. Taxonomy of the caliciviruses. **J. Infect. Dis.**, 181(Suppl 2): S322-30, 2000.
- Harrison, T.J. Hepatitis E virus – an update. **Liver**, 19: 171-176, 1999.
- Hsieh, S.Y. et al. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. **J. Clin. Microbiol.**, 37(12): 3828-34, 1999.
- Ibarra, H. et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in blood donors and other population groups in southern Chile. **Rev. Med. Chile**, 125(3): 275-8, 1997.
- Kane, M.A. et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal: recovery of possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. **JAMA**, 252: 3140-5, 1984.
- Karetnyi, Y.V.; Gilchrist, M.J.; Naides, S.J. Hepatitis E virus infection prevalence among selected population in Iowa. **J. Clin. Virol.**, 14(1): 51-5, 1999.
- Khuroo, M.S. Vertical transmission of hepatitis E virus. **Lancet**, 345: 1025-6, 1995.
- Krawczynski, K.; Mast, E.E. Epidemiology, natural history and experimental models In: Zuckerman, A.J. e Thomas, H.C. **Viral Hepatitis**, 2ª ed. United Kingdom: Churchill Livingstone; 1998 cap.31, p.403-9.
- Krawczynski, K.Z. Hepatitis E: clinical course and prevention In: hepatitis A to F: an update. Postgraduate course. **American Ass. of the Study of Liver Disease**, 11-12, Chicago, 83-99, 1994.
- Lemon, S.M. et al. The 20th United States – Japan joint hepatitis panel meeting. **Hepatology**, 31, 3, 800-6, 2000.
- Lopes Neto, E.P.A.; Sette Jr, H. Hepatite E In: Focaccia, R. **Hepatites Virais**, São Paulo: Atheneu; 1998, cap.8, p. 81-7.
- Melaman, M.L.; Narro, G.E.C.. Hepatite E. In: Gayotto, L.C.C. e Alves, V.A.F. **Doenças do Fígado e Vias Biliares**, São Paulo: Editora Atheneu; 2001, p.441-467.
- Meng, J. et al. Primary structure of open reading frame 2 and 3 of hepatitis E virus isolated from Morocco. **J. Med. Virol.**, 57: 126-133, 1999.
- Panda, S.K.; Jameel, S. Hepatitis E virus: from epidemiology to molecular biology. **Viral Hepatitis**, 4: 227-51, 1997.
- Pang, L. et al. Short report: hepatitis E infection in the Brazilian Amazon. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 52(4): 347-48, 1995.
- Pang, Z.; Chu, Q.; Xu, Y. Research on risk factors of 5 types of viral hepatitis among population with high risk. **Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih**, 19(3): 141-3, 1998.
- Paraná, R. et al. Acute Sporadic Non-A, Non-B Hepatitis in Northeastern Brazil: Etiology and natural History. **Hepatology**, 30(1): 289-93, 1999.
- Paraná, R. et al. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibodies in patients from a referral unit liver diseases in Salvador, Bahia. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 57(1): 60-1, 1997.

36. Pinho, J.R.R.; Bassit, L.; Saez-Alquézar, A. Estrutura dos vírus das hepatites In: Silva, L.C. **Hepatites agudas e crônicas**, 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1995, cap. 2, p.19-20.
37. Pujol, F.H. et al. Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among urban and rural populations in Venezuela. **J. Med. Virol.**, 42: 234-6, 1994.
38. Purcell, R.H. Hepatitis E In: Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. et al. editors. **Fields Virology**, 3ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996, p.2831-44.
39. Purcell, R.H.; Emerson, S.U. Hepatitis E virus infection. **Lancet**, 355: 578, 2000.
40. Rapicetta, M. et al. Seroprevalence and anti-HEV persistence in the general population of the Republic of San Marino. **J. Med. Virol.**, 58(1): 49-53, 1999.
41. Schlauder, G.G. et al. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in United States. **J. Gen. Virol.**, 79: 447-456, 1998.
42. Silva, L.C.; Granato, C.F.H. Importância clínica dos marcadores virais. In: Silva, L.C. **Hepatites agudas e crônicas**, 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1995, cap.3, p.35.
43. Silva, L.C. Aspectos peculiares e história natural da hepatite E. In: Silva, L.C. **Hepatites agudas e crônicas**, 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1995, cap.16, p.175.
44. Silva, L.C. Hepatites por vírus na gravidez. In: Silva, L.C. **Hepatites agudas e crônicas**, 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 1995, cap. 19, p.189-90.
45. Skidmore, S.J. Factors in spread of hepatitis E. **Lancet**, 354: 1049-1050, 1999.
46. Skidmore, S.J. et al. Hepatitis E virus: The cause of a waterborne hepatitis outbreak. **J. Med. Virol.**, 37: 58-60, 1992.
47. Souto, F.J.D. et al. Short report: further evidence for hepatitis E in Brazilian Amazon. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 57(2): 1049-50, 1997.
48. Tam, A.W.; Bradley, D.W. Structure and Molecular virology In: Zuckerman, A.J. e Thomas, H.C. **Viral Hepatitis**, 2ª ed. United Kingdom: Churchill Livingstone; 1998 cap. 30, p.395-401.
49. Tarrago, D. et al. Prevalence of hepatitis E antibodies in immigrants from developing countries. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.**, 19 (4): 309-11, 2000.
50. Tsarev, S.A. et al. Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolates from Egypt. **J. Med. Virol.**, 57: 126-133, 1999.
51. Tsega, E. et al. Outbreak of acute hepatitis E virus infection among military personal in northern Ethiopia. **J. Med. Virol.**, 34: 232-6, 1991.
52. Velasquez, O. et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1996-1997. **JAMA**, 263: 3281-5, 1990.
53. Viswanathan, R. Infections hepatitis in Delhi (1995-1996): a critical study: epidemiology. **Indian J. Med. Res.**, 45:1-30, 1997.
54. Yarbough, P.O. Hepatitis E Virus. **Intervirology**, 42: 179-184, 1999.
55. Yarbough, P.O.; Diagnosis In: Zuckerman, A.J. e Thomas, H.C. **Viral Hepatitis**, 2ª ed. United Kingdom: Churchill Livingstone; 1998, cap. 32, p.411-5.
56. Zanetti, A.R. et al. Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. **J. Med. Virol.**, 57(4): 356-60, 1999.

Recebido em 08/06/00; Aprovado em 04/05/01