



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CRISTINA ALEXANDRA ROQUE CUNHA FERREIRA

***HEPATITE E
ACTUALIZAÇÃO DE CONCEITOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DOENÇAS INFECTO-CONTAGIOSAS

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
Dra. MARIA ISABEL ALVES RAMOS**

Setembro de 2013



Título: Hepatite E – Actualização de Conceitos

Autor: Cristina Alexandra Roque Cunha Ferreira

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Dr. Paulo Quintela, N° 257, 1° N, 3030 Coimbra

Email: cris.rcf@gmail.com



*A todos os que têm sido fundamentais
ao longo desta minha jornada!*



*Ninguém cometeu um erro maior do que aquele que nada
Fez porque era muito pouco o que podia fazer.*

Edmund Burke, séc. XVIII



RESUMO

A Hepatite E é uma hepatite vírica cujo agente etiológico foi identificado no final da década de 80. Embora no passado tenha sido pouco valorizada pelos países ocidentais, tem vindo a ganhar maior relevância na actualidade, por constatação de um número crescente de casos, que não se restringem apenas aos Países Subdesenvolvidos, revelando, pelo contrário, uma ampla distribuição mundial. Embora na maior parte dos casos, a infecção seja subclínica e auto-limitada, existe a possibilidade de evolução menos benigna sob a forma de hepatite crónica e/ou fulminante. Perante estes dados, o investimento na melhor compreensão da patogenia desta infecção, na sua prevenção e no seu tratamento têm sido notáveis, nos últimos anos. Por estes motivos, assume-se a importância de fazer uma revisão do que tem sido feito e do que se continua ou procura continuar a desenvolver nesta área específica das doenças infecto-contagiosas, tendo em vista a actualização da prática médica na abordagem desta doença infecciosa. Surge também como imperativo, um enfoque especial da situação em Portugal no que diz respeito a esta temática, de forma a alertar as autoridades de saúde do país para medidas preventivas que minimizem a endemia nacional.

O objectivo deste trabalho foi então fazer uma revisão bibliográfica sobre os conhecimentos actuais da Hepatite E a nível Mundial, sem esquecer uma referência aos dados epidemiológicos nacionais. Pretendeu-se reforçar a importância e a necessidade da compreensão da Hepatite E, com especial atenção aos seus aspectos epidemiológicos, à problemática desta zoonose, incluindo a situação particular na gravidez, o seu tratamento e sua prevenção, colocando um especial ênfase na imunização activa para esta patologia, tornada possível através da descoberta recente de uma vacina.

Espera-se poder, assim, contribuir para uma maior consciencialização da comunidade médica e da sociedade em geral para esta entidade nosológica.

Palavras-Chave: Hepatite E; VHE; Epidemiologia; Zoonose; Gravidez; Prevenção; Tratamento; Vacina.



ABSTRACT

Hepatitis E is a viral hepatitis whose etiologic agent was identified in the late 80s. Although in the past has been undervalued by Developed Countries, has gained greater relevance today, by finding an increasing number of cases, which are not restricted to Underdeveloped Countries, revealing instead a worldwide distribution. Although in most cases the infection is subclinical and self-limiting, there is less possibility of evolution in the form of a benign chronic hepatitis and/or withering. In this context, investment in better understanding of the pathogenesis of this infection, its prevention and its treatment have been notable in recent years. For these reasons, it is assumed the importance of a review of what has been done and what remains or is looking to continue to develop this specific area of infectious diseases, with the objective to updating the medical practice in addressing this infectious disease. It also important to understand the situation in Portugal, in order to alert the health authorities of the country to preventive measures that minimize the endemic.

The aim of this work was then to do a literature review on the current knowledge of Hepatitis E in world level. It was intended to reinforce the importance and necessity of understanding of Hepatitis E, with special attention to the epidemiological features, the problem of this zoonosis, including the particular situation in pregnancy, its treatment and its prevention by placing a special emphasis on active immunization for this condition, made possible by the recent discovery of a vaccine.

Expected to contributing to promote awareness of the medical community and society to this disease entity .

Keywords: Hepatitis E; HEV; Epidemiology; Zoonosis, Pregnancy, Prevention, Treatment, Vaccine.



ÍNDICE

Resumo	v
Abstract	vi
Índice	vii
Lista de Abreviaturas	viii
Índice de Figuras	ix
I. Introdução	1
II. Objectivos	4
III. Metodologia	5
IV. Resultados e Discussão	
IV.I. Hepatite E – análise epidemiológica da distribuição da prevalência mundial	
IV.I.I Caracterização do VHE	6
IV.I.II Zonas epidémicas e endémicas com respectivos modos de transmissão	10
IV.I.III Dados epidemiológicos em Portugal	15
IV.I.IV Em que medida uma Zoonose	17
IV.II. Hepatite E	
IV.II.I. Problemática da gravidez	21
IV.II.II. Prevenção e terapêutica	26
V. Conclusões	33
Agradecimentos	38
Referências Bibliográficas	39



LISTA DE ABREVIATURAS

VHE – Vírus Hepatite E

VHA – Vírus Hepatite A

VIH– Vírus da Imunodeficiência Humana

ALT– Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

γ -GT - Gama glutamil transpeptidase

FA – Fosfatase Alcalina

PCR – Reacção em cadeia da polimerase

RT-PCR – Reacção da transcriptase reversa seguida de reacção em cadeia da polimerase

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

ARN – Ácido ribonucleico



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Mapa mostrando as regiões de elevada endemicidade de Hepatite E.	12
Figura 2 – Distribuição geográfica do VHE (endémica e esporádica).	12
Figura 3 – Etiopatogenia da hepatite E na gravidez.	22
Figura 4 – Medidas de Prevenção	28
Figura 5 – Tratamento da Hepatite E	28





I. INTRODUÇÃO

A Hepatite E resulta da infecção pelo vírus hepatotrópico do tipo E (VHE), o mais recentemente descoberto dos cinco vírus hepatotrópicos conhecidos, nomeados por letras de A até E. Foi assim nomeado porque **E** é a vogal inicial de **entérico**, **endémico** ou **epidémico** (Abreu, 2007).

A mais antiga e bem documentada descrição da doença causada por este agente resultou de uma grande epidemia de hepatite transmitida pela água contaminada em Nova Deli, Índia, durante os anos de 1955 até 1956 (Vishwanathan, 1957, citado por Aggarwal *et al.*, 2009). Nos primeiros anos após a sua descoberta, acreditava-se ser uma causa esporádica e epidémica de hepatite transmitida pela água, e limitada a países subdesenvolvidos, principalmente da Ásia e de África. No entanto, nestes últimos anos tem-se verificado que os eventuais hospedeiros, modos de transmissão e apresentação clínica são muito mais amplos do que se acreditava inicialmente (Aggarwal, 2011). Após a sua descoberta na década de 80, a hepatite E era conhecida por hepatite não-A, não-B de transmissão entérica, dado que não apresentava os marcadores serológicos das Hepatites A e B, já conhecidas naquela altura. A primeira prova da existência de um novo agente vírico hepatotrópico foi obtida em 1983, quando novas partículas de “vírus-like” A e B foram detectadas por microscopia imunoeléctronica nas fezes de um doente com suspeita de hepatite. A doença foi transmitida com sucesso para macacos *cynomolgus*, que excretaram similares partículas “vírus-like” nas suas fezes (Balayan, 1983, citado por Krawczynski *et al.*, 2000). O genoma deste vírus, conhecido actualmente por vírus da Hepatite E (VHE), foi clonado em 1990 e portanto completamente sequenciado (Tsarev *et al.*, 1994, citado por Krawczynski *et al.*, 2000).

Conhecem-se, na actualidade, duas variantes deste vírus: VHE mamífero, um vírus que causa doença (hepatite) em seres humanos e que tem o gado suíno (porco) e



possivelmente também outros mamíferos (primatas superiores) como reservatório; e o VHE aviário, que provoca doença hepática e esplênica nas aves (Payne *et al.*, 1999, citado por Dalton *et al.*, 2008). No entanto, esta revisão focará apenas o VHE mamífero, dado que o VHE aviário difere geneticamente do VHE mamífero, e não tem sido associado com casos de infecção em humanos. Deste modo, a referência daqui em diante será sempre relativa ao VHE variante dos mamíferos.

A ocorrência tardia do primeiro surto epidémico de Hepatite E (registado em 1955) e a reduzida, embora crescente, frequência desta doença nos países desenvolvidos, sugere que a Hepatite E é uma nova e emergente doença infecciosa (Krawczynski *et al.*, 2000). Por outro lado, dados de pesquisas serológicas têm forçado a uma re-avaliação da epidemiologia e distribuição do vírus, acreditando-se que o mesmo apresenta uma distribuição global, com infecções autóctones em países desenvolvidos, originárias de transmissão predominantemente zoonótica (Khuroo *et al.*, 2008).

Assume-se, portanto, uma necessidade de focar atenções na prevenção e tratamento desta doença infecciosa. Quase três décadas após a identificação da hepatite E, investigadores da China's Xiamen University aprovaram, finalmente, a primeira vacina para a infecção por este agente. Adicionalmente, têm surgido casos de sucesso terapêutico com fármacos antivirais em doentes crónicos para a infecção por VHE.

Todo este investimento e avanços do conhecimento do VHE e ainda mais em concreto, da doença a ele associado, devem-se à crescente noção da sua importância no âmbito das patologias infecciosas. Nos últimos anos tem havido algumas descobertas na epidemiologia da hepatite por VHE, que vieram modificar os conceitos adquiridos até à data, acreditando-se que o futuro pode trazer mais surpresas.



Neste contexto, realça-se a importância de melhor perceber e actualizar os conceitos nesta área. Assim, este trabalho foi dividido em cinco partes. Após a introdução do tema, na primeira parte, apresentam-se os objectivos numa segunda parte; a metodologia na terceira parte; seguindo-se, na quarta parte, a apresentação dos métodos e resultados da revisão bibliográfica de actualização de conceitos referentes à Hepatite E. Na quinta e última parte do trabalho, encontram-se as conclusões, onde é feita uma retrospectiva de forma crítica a todo o trabalho, sublinhando-se alguns dos seus aspectos mais relevantes.



II. OBJECTIVOS

1. Actualizar a distribuição da prevalência da Hepatite E a nível mundial;
2. Fazer uma revisão sumária da situação em Portugal em termos epidemiológicos;
3. Determinar quais os factores de risco que contribuem para o aumento da incidência da Hepatite E em países desenvolvidos;
4. Analisar sumariamente a problemática da Hepatite E na gravidez;
5. Actualizar as principais medidas de prevenção e tratamento da Hepatite E.



III. METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa de literatura médica mais actual disponível em livros de texto e bases de dados referentes a publicações médicas creditadas. Através das bases de dados “Pubmed” e “UpToDate” delimitou-se a pesquisa usando os filtros de pesquisa personalizada. Os artigos analisados da Pubmed seguiram a selecção MeSH com o tema de “hepatitis e” onde foram seleccionados os qualificadores referentes à epidemiologia, etiologia, diagnóstico, tratamento, prevenção e controlo. Delimitou-se ainda a pesquisa usando os filtros referentes às línguas inglesa, espanhola e portuguesa, bem como, referentes aos anos compreendidos entre 2000 e 2013. Obtiveram-se, deste modo quatrocentos e oitenta e cinco artigos através da Pubmed e um artigo através da UpToDate, perfazendo um total de quatrocentos e oitenta e seis artigos analisados. No entanto apenas se referenciam parte deles nesta Revisão Bibliográfica tendo em conta que muitos deles são revisões de outros incluídos nesta pesquisa; foi dada também maior relevância aos artigos mais citados ao longo da leitura daqueles que seleccionados previamente. Assim, são citados cerca de 84 artigos.



IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.I. Hepatite E – análise epidemiológica da distribuição da prevalência mundial

IV.I.I Caracterização do VHE

O VHE é um vírus cujo genoma é constituído por ácido ribonucleico (ARN) de cadeia simples, sentido positivo, sem invólucro e icosaédrico, que tem aproximadamente 27 a 34 nm de diâmetro, não citopático (Guu et al., 2009, citado por Umashanker et al., 2011). É classificado como membro único do género Hepevirus, pertencente à família Hepeviridae (Emerson, 2005, citado por Umashanker et al., 2011). Existem quatro genótipos do VHE, e mais de 24 subtipos segundo a análise filogenética (Lu et al., 2006, citado por Umashanker et al., 2011). O genótipo 1 é a principal causa de Hepatite E esporádica e epidémica nos países em desenvolvimento da Ásia, África e América do Sul. O genótipo 2 tem sido identificado em doentes do México, Chade e Nigéria (Buisson *et al.*, 2000, citado por Dalton *et al.*, 2008). O genótipo 3 é a principal causa de Hepatite E autóctone em muitas regiões desenvolvidas mas também tem uma alta prevalência em suínos (Banks *et al.*, citado por Dalton *et al.*, 2008). Finalmente, o genótipo 4 tem sido encontrado em regiões industrializadas do Japão, China e Taiwan, e também em suínos destes mesmos países e da Índia (Lu *et al.*, 2006, citado por Dalton *et al.*, 2008).

Hoje sabe-se que a infecção pelo vírus da Hepatite E se transmite principalmente por via fecal-oral, através de águas e/ou alimentos contaminados, e se manifesta tanto em forma de casos esporádicos como em surtos epidémicos, especialmente em áreas com condições sanitárias precárias (África, Ásia e América do Sul e Central). Nos países considerados desenvolvidos, frequentemente a infecção advém de viajantes vindos dos países considerados endémicos, mas também da transmissão zoonótica, donde se destaca o porco como hospedeiro



na Natureza. A Hepatite E é, pois, actualmente, uma das principais causas de hepatite aguda no Mundo, apresentando uma elevada morbilidade, mas uma baixa mortalidade (inferior a 1%), excepto em mulheres grávidas no 3º trimestre, onde se tem revelado muitas vezes fulminante, com taxa de mortalidade a rondar os 15-30% (Adaptado de Oya *et al.*, 2007).

As manifestações clínicas da infecção pelo VHE geralmente são agudas e auto-limitadas, embora hepatites crónicas e fulminantes possam ocorrer. As hepatites crónicas por este agente, aparentemente só se desenvolvem em imunodeprimidos, após uma infecção aguda (Khuroo *et al.*, 1980, citado por Umashanker *et al.*, 2011). O período de incubação da infecção VHE decorre entre 15 a 60 dias (Bryan *et al.*, 1994, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Os sinais clínicos e sintomas nos doentes com infecção VHE são semelhantes aos observados nas outras etiologias de hepatites agudas víricas, embora pareça ser relativamente mais severa quando comparada com a Hepatite A, considerada sua homóloga em termos epidemiológicos (Chau *et al.*, 2006, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Colestases prolongadas têm sido descritas, sendo a hepatite aguda ictérica a forma mais frequente de manifestação da Hepatite E no adulto. Sintomas e sinais como náuseas, vómitos, dores abdominais, febre e hepatomegalia, também têm sido descritos. Outros menos comuns incluem diarreia, artralgias, prurido e urticária (Herrera *et al.*, 1993, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Alguns doentes têm doença assintomática. A hepatite fulminante pode ocorrer, apresentando uma taxa de mortalidade entre os 0,5 e os 3% (Umashanker *et al.*, 2011).

Achados laboratoriais incluem concentrações elevadas de bilirrubina, ALT e AST, γ -GT e FA. Estas alterações bioquímicas geralmente resolvem dentro de 1 a 6 semanas após o início da doença (Favorov *et al.*, 1992, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Os exames laboratoriais inespecíficos incluem o doseamento de transaminases (em que a ALT é geralmente o dobro da AST) e a determinação da relação AST/ALT; a elevação das



transaminases e a diminuição da relação AST/ALT denunciam lesão do parênquima hepático. Nas formas agudas, chegam a atingir, habitualmente, valores até 25 a 100 vezes acima do normal. As bilirrubina, γ -GT e FA estão igualmente elevadas (Pimenta de Mello, 2010). Embora a confirmação do diagnóstico de Hepatite E não seja relevante para o tratamento da pessoa doente é, porém, fundamental para o diagnóstico a diferenciação com outros tipos de hepatite. Dado que os aspectos clínicos e bioquímicos não permitem identificar o agente etiológico, torna-se necessária a realização de exames sorológicos específicos. A resposta imunológica à infecção com o VHE inicia-se com o aparecimento de IgM e IgG quase simultaneamente, aparecendo o pico de anticorpos entre os 40 e 50 dias após o contágio. Os métodos mais utilizados para diagnóstico são a microscopia electrónica, testes imunoenzimáticos, imunofluorescência, testes de aglutinação em Latex, Western Blot e PCR, testes estes realizados com base em amostras recolhidas do soro ou das fezes do doente (Queirós *et al.*, 1997). A virémia dura cerca de 2 semanas e a excreção nas fezes cerca de 4 semanas. Assim, os exames específicos para a confirmação da infecção resultam da detecção dos marcadores sorológicos: anti-VHE IgM - anticorpo específico para Hepatite E encontrado no soro de todos os indivíduos infectados recentemente e que desaparece após dois a três meses; anti-VHE IgG - anticorpo que surge quase em simultâneo com o anterior mas que persiste indefinidamente (Pimenta de Mello, 2010).

Como diagnósticos diferenciais clínicos de hepatite E devem considerar-se: as hepatites víricas de outras etiologias (A, B e C); e as causas não infecciosas de lesão hepática (doença autoimune fígado, álcool ou drogas e toxinas). A distinção entre essas condições depende da história clínica (por exemplo, álcool ou uso de drogas e outros fenômenos auto-ímmunes) ou marcadores sorológicos específicos,



tal como para outras infecções virais ou auto-anticorpos (Aggarwal R., 2013). Para grávidas, temos principalmente a colestase intra-hepática da gravidez e esteatose aguda da gravidez.



IV.I.II Zonas epidémicas e endémicas com respectivos modos de transmissão

A epidemiologia do VHE é ainda enigmática. Sendo um vírus transmitido entericamente, era esperado ter o mesmo padrão de comportamento do VHA, o que não acontece na realidade. Como exemplo, aponta-se o facto das diferenças que existem em alguns países endémicos para ambos os vírus (VHA e VHE), como por exemplo o Egipto, onde se sabe que a seroconversão para anti-VHE ocorre mais precocemente, e sendo também mais elevada a proporção de população afectada (Fix *et al.*, 2000, citados por Emerson *et al.*, 2007). As razões para as diferentes seroprevalências em distintos países com condições sanitárias semelhantes estão ainda por explicar. Finalmente, embora ainda raros, está a verificar-se um crescente aumento do número de casos de Hepatites E identificados em países industrializados tais como os EUA, Europa e Japão (Emerson *et al.*, 2007). Material genético do vírus foi identificado em fígados de suínos à venda nos supermercados dos EUA, Japão e Holanda, sugerindo que fontes de potencial infecção pelo VHE possam ser mais generalizadas do que formalmente se pensava (Feagins *et al.*, 2007, citados por Emerson *et al.*, 2007). Não obstante, sabe-se que o VHE é endémico em muitos dos países tropicais e subtropicais, localizados na Ásia, África, Médio Oriente e América do Sul e Central (Figura 1). Existem, contudo, níveis diferentes de endemicidade entre estes países, havendo uma mais elevada prevalência na Índia (Piper-Jenks *et al.*, 2000). Sabe-se também que o VHE é a segunda causa mais comum de hepatite esporádica no Norte de África e Médio Oriente (Emerson *et al.*, 2004, citados por Umashanker *et al.*, 2011). Mais ainda, o maior surto descrito (acima de 100 000 indivíduos infectados pelo VHE) ocorreu na região Xinjiang da China entre 1986 e 1988 (Zhuang *et al.*, 1992, citados por Umashanker *et al.*, 2011). Outros grandes surtos foram reportados em Darfur, Sudão, Chade e Uganda (Nicand *et al.*, 2005, citados por Umashanker *et al.*, 2011). A contaminação fecal da água de consumo é a principal



via de transmissão. Neste sentido, a prevalência e a incidência da doença relacionam-se de perto com as condições higieno-sanitárias das populações (rede de distribuição da água e saneamento) verificando-se a existência de diferenças significativas entre o meio rural e o meio urbano (Arif *et al.*, 1994, citado por Queirós *et al.*, 1997). A transmissão entre pessoas não é comum, mas pode ser transmitido por transfusão sanguínea no período de virémia activa, facto descrito unicamente em zonas endémicas (Khuroo *et al.*, 2004, citados por Umashanker *et al.*, 2011).

Casos esporádicos têm sido descritos nos países ocidentais, limitando-se praticamente aos viajantes que visitaram zonas endémicas para este agente (Dawson *et al.*, 1992, citados por Umashanker *et al.*, 2011). Contudo, também têm sido reportados casos esporádicos que não foram associados com viajantes. O VHE pode infectar algumas espécies de mamíferos incluindo porcos, ratos, cães, gado, ovelhas, camelos, entre outros, (Emerson *et al.*, 2007) sugerindo-se que alguns dos casos de transmissão humana possam ser devidos ao contacto com diferentes espécies animais (Ijaz *et al.*, 2005, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Relatórios do Japão e Alemanha documentam transmissão pelo consumo de carne mal cozinhada de veado, carne de javali e vísceras de animais (Wichmann *et al.*, 2008, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Roedores parecem comportar-se como reservatório em algumas regiões (He *et al.*, 2006, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Transmissão zoonótica é também suportada pela observação de alta seroprevalência do anti-VHE entre pessoas com contacto ocupacional com animais (Banks *et al.*, 2004, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Todavia, factores de risco de exposição permanecem pouco claros em alguns doentes; um caso esporádico de infecção por VHE nos EUA foi reportado num doente com infecção VIH sem uma fonte óbvia de exposição (Curry *et al.*, 2009, citado por Umashanker *et al.*, 2011).



De salientar também os resultados de um estudo baseado no *Third National Health and Nutrition Examination*, onde se analisaram 18 695 de amostras com serologias positivas para anticorpos VHE, recolhidos entre 1988 e 1994. Este estudo permitiu concluir que a seroprevalência nos EUA é surpreendentemente elevada, rondando os 21%. O risco era maior naqueles que tinham animais de estimação em casa ou consumiam vísceras de mamíferos mais do que uma vez por mês (Kuniholm *et al.*, 2009, citado por Umashanker *et al.*, 2011). O porquê da evidência de hepatite aguda por VHE não ser mais comumente reconhecida atendendo à sua alta seroprevalência não é claro. Uma explicação possível apontada é de que a exposição nos EUA possa ser maior para o genótipo 3 do VHE, o qual parece ser menos virulento ou seja, menos infectante. Outra possibilidade inclui a não referenciação ou diagnóstico errado, ou, ainda, questões relativas à não especificidade dos ensaios usados para detecção do anti-VHE (Umashanker *et al.*, 2011).

Referem-se também os estudos feitos em vários países endémicos para o VHE, os quais têm demonstrado uma seroprevalência mais elevada com o aumento da idade. Anticorpos VHE são geralmente encontrados numa pequena percentagem de crianças abaixo dos 10 anos de idade (0,2 a 10%). Esta percentagem aumenta para 10-40% nos adultos acima dos 25 anos de idade, (Mast *et al.*, 1996, citado por Piper-Jenks *et al.*, 2000) apresentando as mais altas taxas de ataque principalmente nos adultos jovens entre os 15 e os 40 anos de idade. Estes dados podem indicar que as crianças apresentam com maior frequência infecções subclínicas (Pérez-Gracia *et al.*, 2003). Por outro lado, o sexo masculino é normalmente mais afectado (Aggarwal *et al.*, 2000).

Atendendo aos resultados anteriormente apresentados, podemos apontar a via fecal-oral como o modelo predominante de transmissão pelo VHE. Sendo, por isso, o consumo de águas contaminadas com material fecal, a razão da maioria das infecções. A transmissão entre



peças é pouco frequente, com uma proporção de casos de Hepatite E em membros da mesma família a rondar os 0,7-2,2%. A Hepatite E esporádica observa-se mais frequentemente nos países desenvolvidos (onde a prevalência ronda 1%), e está maioritariamente associada a viajantes vindos dos países considerados endémicos. Não obstante, este facto é visto com mais frequência entre os imigrantes que residem nos países desenvolvidos, que regressam das visitas aos seus países de origem, onde a doença é endémica. Possivelmente, deve-se ao facto de as visitas destes viajantes, para estas regiões, serem mais longas em duração e a sua probabilidade de exposição aos alimentos ou bebidas contaminadas poder ser maior (Aggarwal R., 2013).

Todavia, são cada vez mais comuns os casos não relacionados com viajantes. Dados sugerem a transmissão a partir de animais infectados (exemplo: suínos) pode ser a segunda causa mais frequente nestes países (Adaptado de Pérez-Gracia *et al.*, 2003).

Para melhorar o nosso conhecimento sobre a epidemiologia da Hepatite E, sugere-se que os testes serológicos sejam mais liberalmente solicitados, mesmo para não viajantes de zonas tradicionais de risco (Buhl *et al.*, 2012), perante uma suspeita de hepatite vírica.

Ao todo estima-se que 2 biliões de pessoas já tenham sido infectadas com VHE (Purcell *et al.*, 2001, citado por Hyams, 2002).

A Figura 2 sintetiza a distribuição geográfica do VHE a nível mundial, segundo os dados descritos anteriormente.



Figura 1: Mapa mostrando as regiões onde a Hepatite E é altamente endêmica.
(Adaptado de J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 1484-1493).

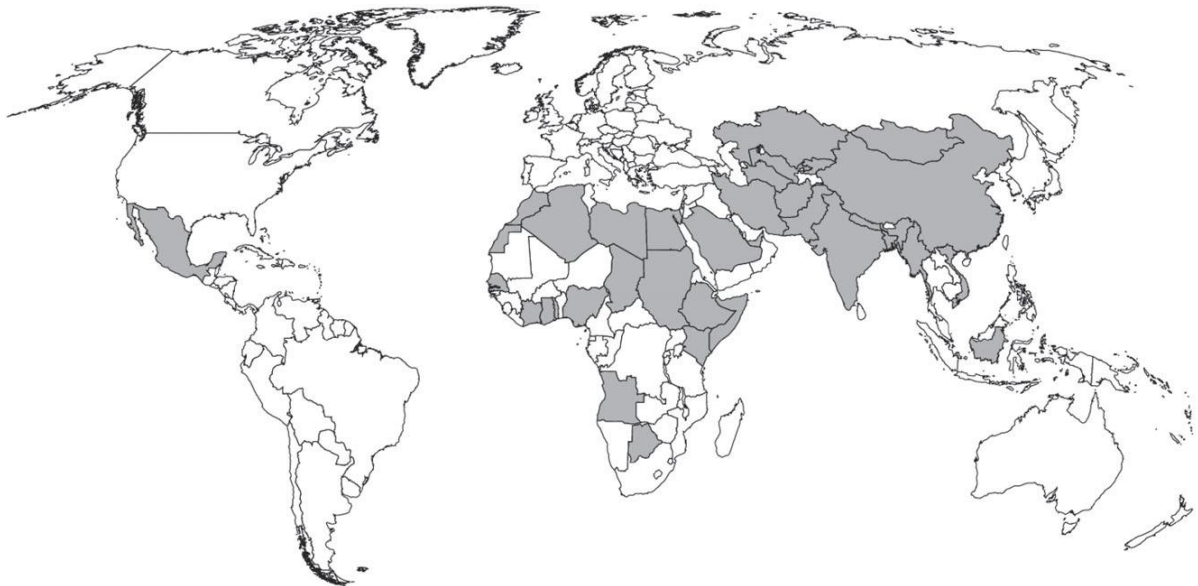
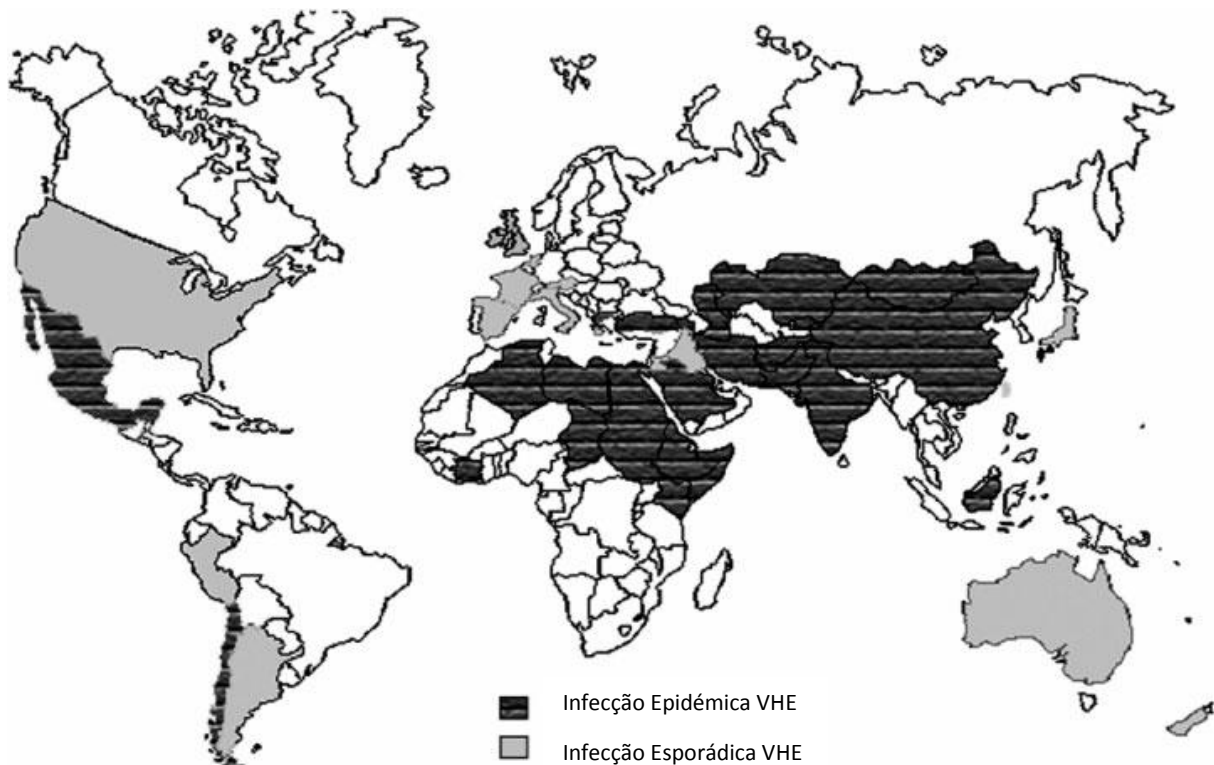


Figura 2: Distribuição geográfica do VHE.
(Adaptado de Rev. Med. Virol. 2007; 17: 151-180).





IV.I.III Dados epidemiológicos em Portugal

Um trabalho publicado em 1997, por Queirós et al., procurou determinar a prevalência de anticorpos contra o VHE numa população de hemodadores voluntários da região Norte de Portugal, tendo sido encontrada uma prevalência do anti-VHE nesta população de 2,5% (Queirós *et al.*, 1997). Outro estudo efectuado em 1999, que também avaliou a prevalência do anti-VHE numa amostra da população da Região Norte de Portugal, concluiu que esta se encontrava em 2,1% (Lecour *et al.*, 1999). Ambos os estudos revelam semelhanças na taxa de prevalência que, embora baixa, apresenta alguns dados que importa realçar. Nos dois estudos verificou-se a presença de positividade para o anticorpo anti-VHE, em indivíduos que não referiram estada em países considerados endémicos, levando a admitir que a infecção tenha sido contraída em Portugal. As eventuais deficientes condições sanitárias existentes em Portugal, naquela época, podem naturalmente ter facilitado a infecção humana. Assim, apontou-se para a prevenção da Hepatite E, fundamentalmente, a melhoria do padrão sanitário da população (Adaptado de Lecour *et al.*, 1999). Conclui-se também que a ausência de diferenças significativas entre os Distritos analisados na Região Norte eram indicativas de que as condições higiénico-sanitárias seriam mais ou menos uniformes. Verificou-se, de igual modo, a ausência de diferenças significativas na idade média avaliada e na proporção de homens e mulheres com anticorpos para o VHE. No entanto, quando analisada a distribuição de prevalências por grupos etários já se verificou um aumento progressivo da presença de anticorpos até ao grupo 35-44 anos (Queirós *et al.*, 1997).

Por outro lado, verifica-se que em estudos realizados em populações semelhantes em alguns países Europeus (Reino Unido, Holanda, Alemanha e França) foram encontrados valores de prevalência inferiores aos nacionais, o que pode ser explicado pelos diferentes



estádios de desenvolvimento socio-económicos (Queirós *et al.*, 1997). Todavia, tendo Portugal colonizado, por um longo período, territórios considerados de risco para a infecção pelo VHE (África, Ásia e América do Sul) e tendo mantido fluxo migratório intenso com essas áreas pode revelar maior vulnerabilidade para a infecção pelo VHE devido, pois, à sua maior exposição.

Um outro estudo foi feito em cinco explorações de suinicultura em Portugal por Berto *et al.*, 2012, para detecção e caracterização do vírus da Hepatite E em suínos, de diferentes idades, e em 5 diferentes regiões de Portugal. Para o efeito, recolheram-se dez amostras de fezes em quatro diferentes estágios da produção. Todas as amostras fecais foram testadas para o vírus da Hepatite E através da RT-PCR, permitindo verificar que, pelo menos uma amostra de cada exploração de todas as faixas etárias testadas, era positiva para o VHE. A prevalência nos suínos variou de 10% a 30%, e a prevalência média foi de 32% nos leitões, 32% nos porcos em crescimento, 4% nos porcos adultos e de 20% nos produtores. Assume-se, portanto, o papel dos suínos como reservatórios do VHE em Portugal e o contacto com estes animais um factor de risco para a transmissão do agente a seres humanos. O reconhecimento da hepatite E como doença zoonótica, levanta questões de saúde pública que devem ser equacionados com alguma premência!

Mais ainda importa realçar que a prevalência de anticorpos anti-VHE em Portugal é relativamente elevada quando comparada com o baixo índice de doença clínica. Assim, serão de supor infecções subclínicas pelo vírus da Hepatite E, subdiagnósticos, reacção cruzada com outros agentes ou até testes falsos positivos (Abreu, 2007).

Acima de tudo podemos concluir que a vigilância epidemiológica deverá assumir uma maior importância em Portugal, a fim de clarificar as vias de transmissão do VHE no país, e assim estabelecer medidas preventivas mais eficazes.



IV.I.IV Hepatite E – Em que medida uma Zoonose

Depois de bem sucedida a transmissão experimental (em condições de laboratório) do VHE para suínos, foi sugerido que a hepatite E podia ser considerada uma zoonose. Adicionalmente outras evidências permitiram suportar esta sugestão; um exemplo desta afirmação foi a infecção de macacos *rhesus* e um chimpanzé (substitutos experimentais de humanos) inoculados com VHE de suínos infectados. Estes resultados obtidos por evidências experimentais e que revelam a possibilidade de infecção cruzada entre diferentes espécies pelo VHE suíno, apontam para o papel que os suínos e outros animais, podem representar como reservatórios naturais do vírus e que algumas infecções humanas podem ser adquiridas por exposição a estes animais (Mushahwar, 2008). Desde a descoberta do VHE suíno, muitos subtipos têm sido identificados e molecularmente caracterizados tanto em países subdesenvolvidos como em países desenvolvidos, tais como, Argentina, Brasil, Mongólia, Tailândia, Taiwan, Austrália, Coreia, Espanha, EUA, Grã-Bretanha, Islândia, Nova Zelândia, Suécia, etc. (Lu *et al.*, 2006 e Lorenzo *et al.*, 2007, citados por Mushahwar, 2008). De interesse são também, dois relatórios sobre a detecção e caracterização do VHE em fígados de porco vendidos no Japão e EUA. Yazaki *et al.*, 2003 testou pacotes de fígado cru de porcos vendidos em lojas da Ilha de Hokkaido (Japão), para a presença de VHE-ARN por RT-PCR. Dos 363 testados 7 (1,9%) tinham VHE-ARN, com 99,5 a 100% de semelhança com um indivíduo infectado com VHE em Hokkaido. Realçando-se também que de entre os 10 doentes que contraíram Hepatite E aguda e fulminante entre 2001 e 2002 em Hokkaido, 9 (90%) tinham uma história de consumo de fígado de porco grelhado ou mal-cozinhado 2 a 8 semanas antes do início da doença. Posteriormente, relatórios de Hokkaido confirmaram o envolvimento de porcos domésticos na transmissão do VHE para humanos (Kato *et al.*, 2004; Mizuo *et al.*, 2005, citados por Mushahwar, 2008). Semelhantes estudos nos EUA por Feagins



et al., 2007 mostraram que entre 127 fígados de porco vendidos, 14 (11%) foram positivos para o VHE- ARN. Kato *et al.*, 2004, reportaram um caso de um homem de 69 anos que morreu de Hepatite E fulminante algum tempo após ter jantado numa churrasqueira, um prato à base de intestino e fígado de porco. Similarmente, Mizuo *et al.*, 2005 reportaram 32 doentes que consumiram fígado e intestino de porco mal cozinhado, e que desenvolveram Hepatite E 1 a 2 meses depois. Todas estas referências sugerem que a infecção animal (sobretudo suínos) desempenha um papel importante como factor de risco para a transmissão do VHE ao Homem, justificando-se uma crescente preocupação na melhoria nos cuidados de saúde pública com vista à prevenção de infecções pelo VHE transmitidas por alimentos. Na verdade, confirma-se por estes estudos, que os suínos representam de facto, reservatórios animais importantes para o VHE, desempenhando um papel relevante na transmissão humana do agente (Mushahwar, 2008).

Todavia, juntamente com os suínos, outros animais têm sido referenciados para a susceptibilidade à infecção pelo VHE, comportando-se como reservatórios do VHE na Natureza. Destacam-se os javalis, veados, vacas, ovelhas, cabras, camelos, cavalos, cães, gatos e ratos (Saad *et al.*, 2007, citado por Mushahwar, 2008). Assim, consumo de carne crua ou mal-cozinhada dos animais referenciados acima, revela-se uma fonte possível de infecção humana para o VHE (LI *et al.*, 2005, citado por Mushahwar, 2008). A origem do VHE infectante destes animais não é conhecida. Especula-se que possa ser da contaminação fecal das águas, relva e vegetação da floresta, espalhando a infecção no seio da população animal (Mushahwar, 2008).

Para além da transmissão pelos alimentos, a exposição ocupacional aos suínos parece ser outra fonte de infecção. O VHE é transmitido via fecal-oral. O vírus presente nas fezes dos porcos em grandes quantidades durante algumas semanas, perpetua cumulativamente a



exposição a este agente. O manuseamento do estrume dos porcos, por consequência, assume-se como um factor de risco para a infecção pelo VHE, possibilidade esta suportada já por ensaios serológicos nos EUA, onde a taxa de seroprevalência do anti-VHE entre os veterinários e produtores de suínos foi francamente mais elevada do que em hemodadores (Teo, 2006).

Um outro factor de risco é a exposição a carcaças de porcos, sugerida pela detecção de casos de hepatite E entre trabalhadores de um matadouro britânico (Jary, 2005, citado por Teo, 2006).

Não obstante ser uma realidade comprovada, a infecção pelo VHE após exposição aos suínos e outros animais anteriormente referidos, parece não representar a principal via de contágio de seres humanos. O papel da contaminação ambiental merece pois mais atenção. O VHE, como um vírus entérico, pode ser transportado e sobreviver em esgotos. Fontes potenciais de exposição incluem contacto directo com, ou ingestão de, águas contaminadas, ingestão de alimentos crus contaminados com água conspurcada, bem como, a ingestão de moluscos e todo o tipo de marisco, bivalves, que são alimentados por água contaminada (Dumontet *et al.*, 2001, citado por Teo, 2006).

Conclui-se, em suma, que a hipótese zoonótica para a transmissão do VHE é uma realidade, embora com menor potencial de transmissão humana. Esta presunção é sustentada principalmente pela alta prevalência de anticorpos anti-VHE em muitas espécies animais e pela homologia da sequência genómica entre o vírus infectante humano e VHE isolado de animais (Aggarwal *et al.*, 2009). Todavia, parece que nas regiões onde a Hepatite E é endémica, a prevalência da infecção humana está em íntima relação com as más condições higiénico-sanitárias locais, sendo a transmissão zoonótica do VHE ainda pouco clara nestas



regiões, (Aggarwal *et al.*, 2009). Estudos epidemiológicos mais aprofundados nesta área seriam, portanto, de todo o interesse.



IV.III.I. Problemática da gravidez

Por razões que ainda não são claras, a hepatite fulminante ocorre frequentemente durante a infecção aguda pelo VHE na grávida, resultando numa desconcertante taxa de mortalidade de 15 a 30%, (Asher *et al.*, 1990, citado por Umashnker *et al.*, 2011) que é independente do sexo do feto e do estado da gravidez (Begum, *et al.*, 2010). Um factor que contribui para esta situação pode ser o facto de a gravidez predispor a um aumento da replicação vírica (Kar *et al.*, 2008, citado por Umashnker *et al.*, 2011). Outros dados sugerem a sobrecarga da mãe em toxinas fetais que a tornam mais vulnerável (Khuroo, *et al.*, 2008). Há também quem associe esta evolução mais grave da doença às mudanças hormonais (estrogénio e progesterona) e consequentes alterações na resposta imunológica (Navaneethan *et al.*, 2008).

Afirma-se ainda que as mulheres com icterícia e hepatite víricas causadas pela infecção pelo VHE, parecem ter piores prognósticos obstétricos e fetais quando comparadas com mulheres grávidas com icterícia e hepatite vírica aguda devido a outras causas (Patra *et al.*, 2007, citado por Umashanker *et al.*, 2011).

Há pouca informação sobre a transmissão vertical do VHE de mães infectadas para os seus bebés. Não obstante, um estudo avaliou oito recém-nascidos de mães infectadas com Hepatite E no terceiro trimestre. Seis crianças tinham evidência clínica, ou serologia, ou ainda virémia positiva para o VHE. Duas crianças morreram nas primeiras 24 horas após o nascimento, uma das quais tinha necrose hepática maciça na autópsia. Os autores concluíram deste modo que a infecção pelo VHE pode ser transmitida da mãe para o recém-nascido apresentando estes morbidade e mortalidade elevadas (Kumar *et al.*, 2001, citado por Umashanker *et al.*, 2011). Semelhantes conclusões foram alcançadas noutros estudos, por exemplo num estudo intitulado *Antibodies to hepatitis E in Portuguese mothers and their*



newborns., publicado por Mesquita JR *et al.*, concluiu que a placenta é um meio de transporte eficiente de anticorpos anti-HEV IgG, baseando-se em registos de 1993 em que quatro dos 12 soros maternos estudados e que foram positivos para IgG anti-HEV, também revelaram resultados positivos nos seus recém-nascidos, mostrando inclusive níveis de anti-HEV IgG mais elevados.

A trágica relação entre a Hepatite E e a gravidez parece ser mais notória em algumas regiões de países endémicos para o VHE, tais como o norte da Índia (Patra *et al.*, 2007, citado por Navaneethan *et al.*, 2008), enquanto noutros países endémicos para o VHE, como o Egipto, tem revelado apresentar um curso mais benigno (Stoszek *et al.*, 2005, citado por Navaneethan *et al.*, 2008). As razões deste facto não são conhecidas mas podem ser resultado da exposição precoce ao VHE, com produção de imunidade duradoura e/ou consequente modificação da resposta ao vírus; alternativamente, o genótipo do VHE predominante no Egipto pode ser menos virulento do que circula na Ásia (Stoszek *et al.*, 2005, citado por Navaneethan *et al.*, 2008). Mais ainda, sabe-se hoje que a susceptibilidade para a infecção pelo VHE é maior na gravidez, sobretudo no segundo e terceiro trimestre, com 19,4% e 18,4% respectivamente, em contraste com o primeiro trimestre que ronda os 8,8% ou, na mulher não grávida que apresenta uma taxa de infecção é aproximadamente 2,1%, sugerindo que a gravidez pode ser um factor de risco susceptível a este agente etiológico (Begum *et al.*, 2010). Jilani *et al.*, 2007, (citado por Begum *et al.*, 2010) sugerem que a imunidade celular diminuída própria da gravidez e caracterizada pelo decréscimo de CD4, aumento de células CD8, e baixa relação CD4/CD8, associada aos altos níveis de hormonas esteróides femininas (que têm um claro efeito supressor das células imuno-mediadoras) influenciam a replicação/expressão vírica durante a gravidez e são algumas das razões mais apontadas para a severidade da doença. As alterações mediadas pelas hormonas esteroides femininas, incluem a



inibição das células hepáticas que podem predispor à disfunção hepatocelular quando expostas à infecção pelo vírus (Barbara *et al.*, 2006, citado por Navaneethan *et al.*, 2008) e ainda a inibição do componente p56 do factor nuclear-*kB* com consequente apoptose linfocítica através do NF-*kB* (igualmente observada nas mulheres grávidas com infecção aguda pelo VHE). Assim, os factores predisponentes da gravidez atrasam a eliminação do vírus, com consequente aumento da carga vírica circulante (Adaptado de Begum *et al.*, 2010). O papel das alterações hormonais e imunológicas que ocorrem durante a gravidez, constituem os factores de risco actualmente mais aceites pela comunidade científica para explicar a vulnerabilidade da grávida ao VHE. Tais alterações podem justificar a gravidade do curso da infecção aguda pelo VHE nesta população (grávidas), mas não explicam as razões que motivam a ocorrência de insuficiência hepática fulminante e as diferentes taxas de mortalidade entre regiões geográficas distintas. Ou seja, é necessário também investigar as características virológicas (genótipo, subtipos, quase-espécies) do agente infectante para explicar a gravidade destes quadros clínicos. Nos seres humanos, os genótipos VHE 3 e 4 diferem significativamente dos genótipos 1 e 2. Nos países industrializados, onde apenas se verifica a presença dos genótipos 3 e 4, a infecção aguda pelo VHE é responsável por eventuais quadros de hepatite sintomática, sendo a maioria dos casos assintomática; nestas mesmas regiões geográficas e provavelmente pelo curso subclínico da infecção, a prevalência do anticorpo anti-VHE revelou-se inesperadamente elevada (Boutrouille *et al.*, 2007, citado por Renou *et al.*, 2008). Nos países subdesenvolvidos, os genótipos 1 e 2 são responsáveis pelas grandes escalas de epidemias de hepatite vírica aguda (Guthmann *et al.*, 2006, citado por Renou *et al.*, 2008). Na verdade, importa referir que as taxas de mortalidade causadas pelo VHE publicadas até ao momento, se basearam em dados epidemiológicos recolhidos apenas de países endémicos para o vírus. Nos países não endémicos em hepatite E, as taxas de

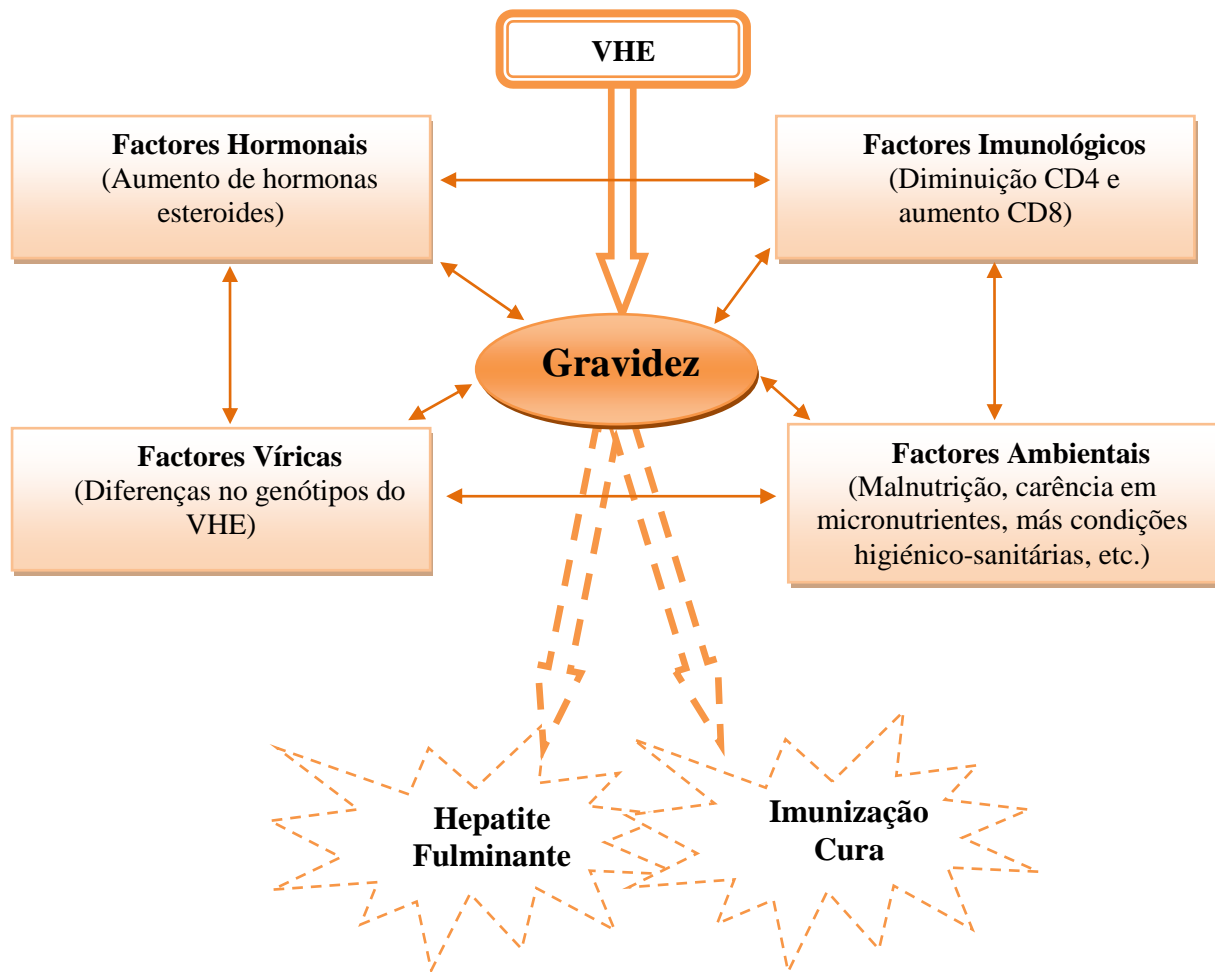


hepatite fulminante na gravidez são substancialmente mais baixas. Curiosamente, apenas dois casos de hepatite fulminante por VHE envolvendo mulheres grávidas que habitam regiões não endémicas foram descritas até hoje. Em ambos estes casos, o facto de as mulheres envolvidas terem voltado recentemente de uma estadia na Índia, sugere que uma via de contaminação não-autóctone foi a causa mais provável destas infecções (Hussaini *et al.*, 1997, citado por Renou *et al.*, 2008). Perante este dado curioso, procurou-se de modo exaustivo outras referências bibliográficas que abordassem esta problemática...e nada que contrariasse estes achados foi publicado até ao presente momento, o que reforça sem dúvida a conclusão acima mencionada. Assim sendo, torna-se necessário um conhecimento mais aprofundado sobre a taxa de prevalência de hepatite fulminante na gravidez em países desenvolvidos, que será provavelmente inferior ao verificado no mesmo grupo populacional em áreas endémicas.

Adicionalmente, importa abordar o porquê das diferenças encontradas nas taxas de mortalidade por Hepatite E aguda entre os países endémicos. As discrepâncias podem ser atribuída em parte à presença de diferentes subtipos, porque análises filogenéticas mostraram que o “cluster” Africano (subtipo 1e) difere do Asiático (subtipo 1a) (Lu *et al.*, 2006, citado por Renou *et al.*, 2008). Em conclusão, as características virológicas locais do VHE circulante associadas às alterações hormonais e imunológicas da gravidez, e a factores ambientais e genéticos, podem justificar não só as altas taxas de mortalidade, mas também a variabilidade geográfica desses mesmos valores (Figura 3). Apesar das muitas questões em aberto relacionadas com a hepatite E, é certo que a aposta na prevenção (nomeadamente por imunização activa dos indivíduos susceptíveis) parece ser a melhor estratégia.



Figura 3: Etiopatogenia da hepatite E na gravidez.





IV.II.II. Prevenção e terapêutica

Para a prevenção da infecção pelo VHE podem considerar-se três importantes estratégias a ter em conta: Medidas de higiene, Imunização passiva (imunoprofilaxia com anticorpos pré-formados) e Imunização activa (vacina).

Uma vez que o principal modo de transmissão do VHE é a via fecal-oral, deve-se garantir a integridade dos sistemas de distribuição da água, melhorar o saneamento e tratamento da água e dos esgotos, promover uma adequada higiene das populações, garantir a qualidade da preparação dos alimentos e evitar o consumo de comida crua ou mal-cozinhada (Mushahwar, 2008). Recomendações a nível dos países não endémicos prendem-se sobretudo com a adopção de hábitos alimentares seguros, evitando água não engarrafada, gelo e alimentos mal cozinhados ou crus, durante as viagens às regiões considerados de alto risco para a infecção pelo VHE; concomitantemente, em qualquer área geográfica, a população deve ser estimulada a cozinhar completamente todos os alimentos, com destaque para a carne, marisco e vegetais (acima de 56°C), assim como, proteger (máscaras, luvas) todas as pessoas que lidam e trabalham de perto com suínos e sua comercialização (Adaptado de Dalton *et al.*, 2008), as grávidas devem ser especialmente cuidadosas e evitar viajar para destinos em que haja conhecimento ou risco de surtos de Hepatite E (Buhl, *et al.*, 2012). Mais ainda importa referir que o isolamento dos doentes não se tem revelado uma adequada medida de prevenção, tendo em conta que a transmissão inter-humana da Hepatite E é residual, ou mesmo incomum (Aggarwal *et al.*, 2000).

A Hepatite E está incluída nas doenças de notificação obrigatória. Assim, a notificação de surtos pode ser controlada e prevenida, para que se desencadeie a investigação das fontes comuns e o controle da transmissão por meio de medidas preventivas. Se a infecção ocorrer na criança, deve aconselhar-se a sua ausência temporária da creche, pré-escola ou escola



durante as primeiras 2 semanas da doença. E os cuidados de higiene devem ser redobrados (Buhl, *et al.*, 2012).

Segundo uma experiência feita por Tsarev *et al.*, 1994, a transfusão passiva de altos títulos do Ac anti-VHE reduziu significativamente a presença do vírus nas fezes, e permitiram curar a doença em primatas não-humanos. Schofield *et al.*, 2003 misturaram, *in vitro*, anticorpos monoclonais para VHE com homólogo VHE e inocularam em macacos *rhesus* para determinar a sua capacidade de neutralização. Enquanto que os animais controle desenvolveram Hepatite E e seroconverteram para anti-VHE, aqueles que receberam o inóculo preparado com anti-VHE monoclonal não foram infectados. Estes achados laboratoriais sugerem que as preparações com imunoglobulinas são eficazes na protecção contra a infecção por VHE (Mushahwar, 2008). Até ao momento, a imunoprofilaxia não foi ainda testada em humanos; no entanto, a administração de sero-imunoglobulinas tem-se mostrado protectora contra a Hepatite E em humanos. Na verdade, a ocorrência de grandes epidemias de Hepatite E nas áreas endémicas para a doença sugerem, ou que os anticorpos anti-VHE auto-produzidos pelos humanos não são totalmente protectores, ou que os níveis de anticorpos declina com o tempo e alcança gradualmente um nível não protector (Aggarwal *et al.*, 2009). Todavia há estudos contraditórios sobre este assunto, afirmando alguns que a sua administração se revelou protectora, (dentro dos quais se destaca, Arankalle *et al.*, 1998 que revelou que a administração de imunoglobulinas a mulheres grávidas, durante um surto, reduziu o número total de novas infecções por VHE). Logo, sugere-se que se avance com testes em humanos o mais precocemente possível para que se termine com as especulações e se estabeleçam claramente as vias adequadas e eficazes para prevenção e tratamento da Hepatite E, sem esquecer as medidas de segurança do processo, de forma a evitar contaminações inter-humanas.



Porém, os últimos avanços científicos e médicos permitiram que o papel da vacinação fosse hoje uma realidade na prevenção da Hepatite E. Duas vacinas de subunidades diferentes foram testadas com sucesso em estudos clínicos. A primeira delas contém uma proteína da cápside do vírus recombinante de 56 kDa, que é expressa em células de insecto como partículas “vírus-like”. A outra vacina contém uma proteína recombinante de 26 kDa expressa em *Escherichia coli*, que também forma partículas semelhantes a vírus. Em ensaios separados realizados em áreas de doença endémica (Nepal e China, respectivamente), ambas as vacinas mostraram ser seguras e altamente imunogénicas, confirmando uma boa eficácia na prevenção clínica da hepatite E. No entanto, os dados sobre a duração da protecção após imunização estão por concluir. Além disso, não há dados disponíveis sobre a eficácia das vacinas em grupos de alto risco, como mulheres grávidas, doentes com doença hepática crónica, ou grupos imunodeprimidos (Aggarwal R., 2013). Shrestha MP *et al.*, 2007 e Zhu FC *et al.*, 2010, revelam mesmo que a eficácia das vacinas recombinantes VHE rondam os 95% na prevenção da infecção pelo VHE. Mais ainda, as vacinas preveniram não só a infecção VHE do genótipo 1, como também a infecção pelo genótipo 4, mostrando pois uma protecção cruzada contra os diferentes genótipos do vírus. Apenas a eficácia contra o genótipo 3 não é conhecida. Em Dezembro de 2011, uma destas vacinas, produzida por uma empresa chinesa (*Xiamen Innovax*), foi aprovada para ser disponibilizada apenas na China. Embora essa vacina deve ser útil para os viajantes a áreas endémicas para a hepatite E, ainda não está disponível fora da China. Os obstáculos à utilização generalizada de vacinas contra a hepatite E incluem o elevado custo, a falta de clareza sobre as estratégias ideais para a implantação de vacinas da hepatite E em áreas endémicas (ou seja, a vacinação seletiva de grupos de alto risco contra o uso universal) e falta de dados sobre a duração da protecção oferecida pelas vacinas disponíveis (Aggarwal R., 2013). Por outro lado, a vacina carece ainda de mais estudos para



determinar a sua eficácia, nomeadamente em grupos especiais de risco, tais como doentes com estágio terminal de doença hepática ou imunodeprimidos (Wedemeyer H., Pischke S., 2011).

O tratamento da Hepatite E é apenas de suporte, não se conhecendo ainda tratamento específico para a forma aguda. Quando não ocorre a forma fulminante, a doença evolui, predominantemente, para a cura espontânea em poucos meses. Para a doença aguda está, pois, apenas indicado um tratamento de suporte com dieta alimentar de digestão fácil, em pequenas porções e hipolipídica. Fármacos hepatotóxicos devem ser evitados. Doentes infectados com o VHE, podem apresentar sinais que são típicos de doença hepática (isto é, icterícia), sintomas não específicos (mal-estar, perda de apetite, náuseas, vômitos, dores nas articulações, febre e dor abdominal) e/ou alterações nos testes de função hepática, na maioria das vezes na forma de elevação dos níveis de ALT. A elevação das enzimas pode variar amplamente em valor e pode, de facto, estar ausente em alguns doentes. Na doença aguda os doentes podem desidratar, ter alterações eletrolíticas e perda de peso com sensação de astenia marcada; nestes casos pode haver indicação para hospitalização. Os casos de hepatite fulminante devem ser tratados em Cuidados Intensivos. O doente não precisa de se submeter a qualquer outra restrição, com excepção da restrição da ingestão de álcool, que deve ser suspensa por 6 meses, no mínimo, sendo, preferencialmente, por 1 ano (Adaptado de Pimenta de Mello, 2010). Os complexos vitamínicos não parecem influenciar a evolução da doença e não devem merecer prescrição por rotina, a menos que se detetem carências em micronutrientes (Adaptado de Paraná *et al.*, 2002).

Todavia, o vírus da Hepatite E pode induzir hepatite crónica em doentes imunodeprimidos, estando actualmente descritos casos em doentes transplantados em doentes portadores de linfomas que estão a receber tratamento imunossupressor, e ainda em doentes



com infecção VIH a receber tratamento anti-retrovírico (Ollier *et al.*, 2009, citado por Dalton *et al.*, 2009). É muito comum o subdiagnóstico da infecção com o vírus da Hepatite E nestes doentes, por se acreditar que as alterações das provas de função hepática se devem a uma hepatotoxicidade provocada pelos medicamentos (Dalton *et al.*, 2009). Estes casos podem evoluir desfavoravelmente para situações irreversíveis de falência hepática que justifiquem o recurso ao transplante de fígado ou mesmo para situação fulminante que leve rapidamente à morte do doente. Urge, portanto, alertar os médicos para que, no caso de doentes imunodeprimidos, a presença de indicadores bioquímicos sugestivos de dano hepático poder justificar o pedido de testes serológicos para detecção, entre outros, do ARN-VHE para diagnóstico precoce desta etiologia, e para prevenção de complicações futuras.

Em doentes sujeitos a imunossupressão e com infecção crónica pelo VHE, o primeiro passo é reduzir a terapêutica imunossupressora. Se esta medida não resultar num aumento da clearance do vírus (cerca de 30% dos casos), ou não puder ser feita, a terapia antivírica deve ser considerada, a ribavirina, em monoterapia, 600-1000mg/dia durante pelo menos 3 meses é considerada a primeira opção, embora com estudos limitados (Wedemeyer H *et al.*, 2012). Tratamento com Interferão Peguilado alfa durante 3 a 12 meses também se tem revelado eficaz na eliminação do vírus em doentes submetidos a transplante hepático e com hepatite E crónica (Kamar N. *et al.*, 2012; Haagsma EB *et al.*, 2010).

Para as grávidas infectadas pelo VHE embora a ribavirina esteja contraindicada pelo seu efeito teratogénico, os riscos de não tratar são elevados. Sendo, portanto, o recurso à terapêutica antivírica, nestes casos, uma opção admissível (Kamar N. *et al.*, 2012). Todas estas medidas terapêuticas que se mostraram úteis em casos pontuais carecem, contudo, de mais estudos para confirmação dos resultados, bem como para o estabelecimento de doses e da duração dos tratamentos. É necessário também conhecer as susceptibilidades dos diferentes



genótipos víricos aos fármacos disponíveis. Independentemente, doentes com doença hepática crónica pré-existente que desenvolvem insuficiência hepática terminal em resultado da infecção pelo VHE devem ser sempre avaliados para transplante hepático (Mushahwar, 2008).



Figura 4: Medidas de Prevenção.

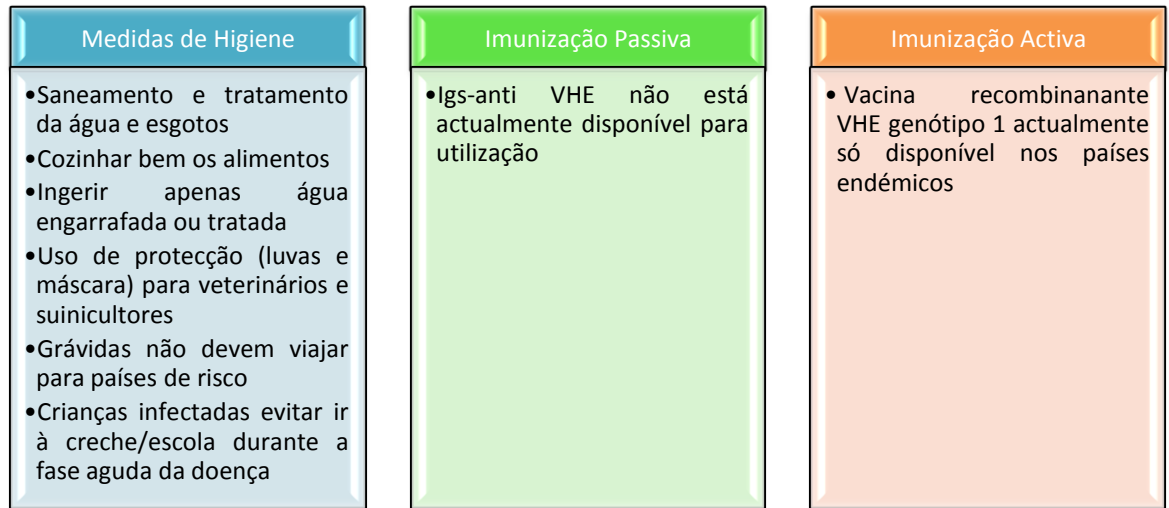
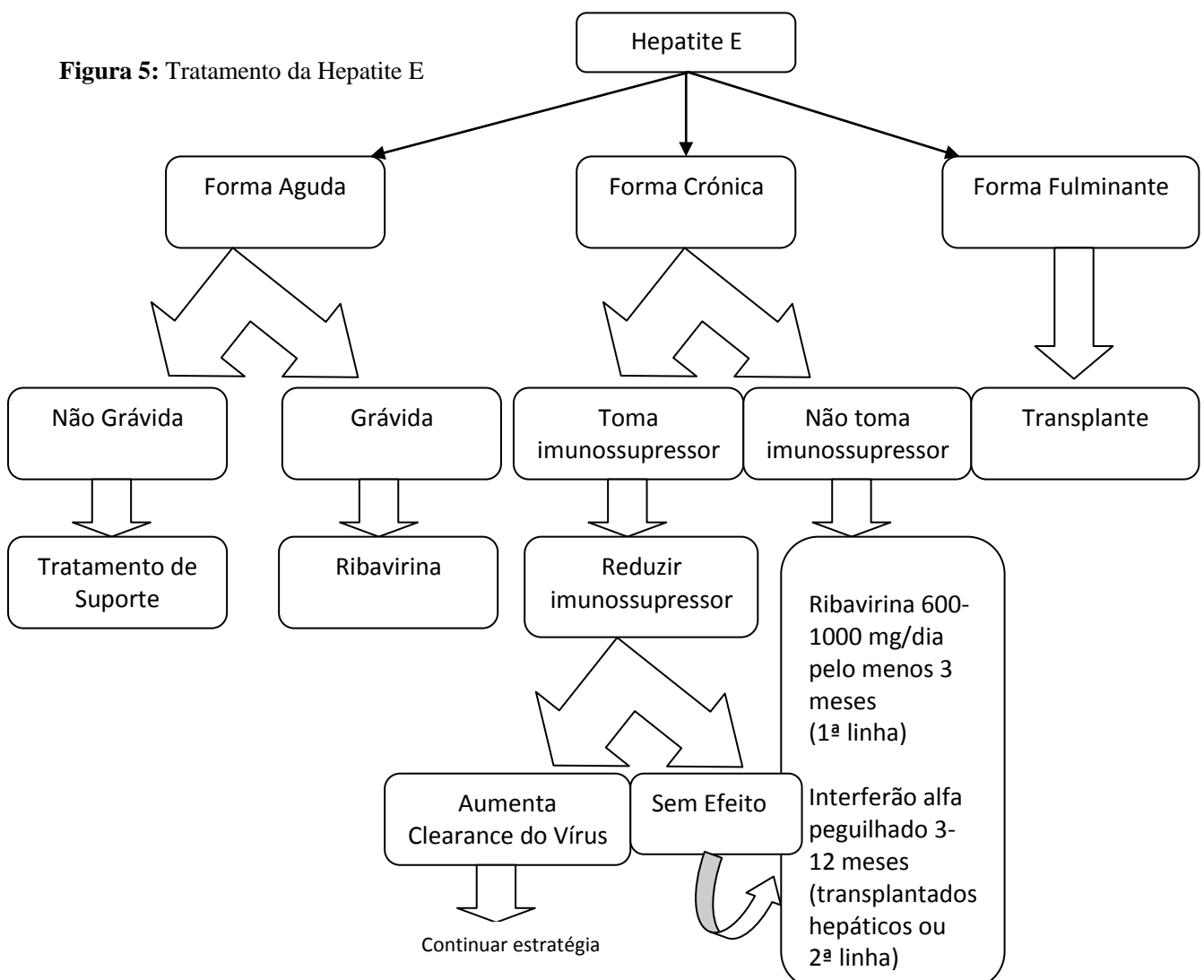


Figura 5: Tratamento da Hepatite E





CONCLUSÕES

A Hepatite E é uma doença, infecciosa e transmissível, que apenas foi conhecida como tal na década de 80. Trata-se, portanto, de uma doença emergente da Era Moderna. Nos primeiros anos, acreditava-se ser uma patologia de curso auto-limitado e restrita aos países subdesenvolvidos. Transmitida por via fecal-oral, poder-se-ia controlar melhorando apenas as condições higiénico-sanitárias das populações atingidas. Era, assim, uma doença infecciosa deixada para segundo plano, que apenas surgia esporadicamente e, que não tinha grande repercussão nos serviços de saúde das áreas atingidas. Não era temida, nem geradora de preocupação ou atenções especiais no âmbito da saúde pública. Contudo, nada de mais precipitado se havia concluído. O diagnóstico de casos de Hepatite E aguda, embora esporádicos, nos países ocidentais, sem associação a viagens às zonas endémicas já conhecidas para o VHE; a verificação, por estudos sero-imunológicos, da presença de seropositividade para os anticorpos anti-VHE na população ocidental; a presença do VHE nos suínos, revelando que estes animais poderiam representar potenciais reservatórios para aquele agente, permitindo equacionar a possibilidade de uma propagação zoonótica; e, ainda, a associação de infecções crónicas pelo VHE em doentes imunodeprimidos, vieram alterar toda a percepção inicial que se havia criado sobre o VHE. O conhecimento adquirido nos últimos anos veio mostrar que se trata de um vírus cuja distribuição é mundial, afectando tanto países subdesenvolvidos, como países desenvolvidos, e que pode estar na origem de doença aguda, crónica, ou até mesmo fulminante (denotando portanto maior capacidade patogénica do que se pensava). Estas alterações do conhecimento pré-estabelecido sobre a Hepatite E gerou novos e entusiasmantes desafios a grupos de investigação. Não é pois de estranhar, que muitos estudos e publicações de artigos nesta área se tenham multiplicado nos últimos anos.



Muito se tem descoberto acerca do vírus, mas também se tem gerado muita especulação sobretudo à volta das problemáticas da infecção da grávida e do papel de eventuais reservatórios animais do VHE na Natureza.

Pôde-se concluir, até ao momento, que os suínos são reservatórios inequívocos do VHE, e que poderão transmitir a infecção ao homem através das suas fezes, por onde o vírus é eliminado; ou ainda através da ingestão das vísceras (especialmente o fígado) e da carne mal cozinhada ou crua. Quando bem cozinhada o risco de infecção é mínimo dado que o vírus é lábil quando sujeito a temperatura elevada. Mas em relação aos outros animais muito se especula, admitindo-se que muitos outros também serão potenciais reservatórios do vírus na Natureza, mas nada está ainda totalmente confirmado.

Em relação às grávidas sabe-se que em certas regiões endémicas, como a Índia, a infecção aguda da Hepatite E se tem revelado demasiado grave com habitual mau prognóstico por risco elevado de ocorrência de hepatite aguda fulminante e morte. Aqui entram novas interrogações para perceber o porquê deste fenómeno grave, mas curiosamente mais restrito a algumas zonas geográficas. Após a leitura de numerosas publicações feitas até ao momento, poucas conclusões se podem ainda retirar; no entanto, arrisca-se concluir que se trata provavelmente de um conjunto de factores (ambientais, imunitários, virológicos e hormonais) que interagem entre si e que geram ou não vulnerabilidade para o vírus e a sua evolução menos favorável.

Em alguns doentes imunodeprimidos foi demonstrada, também, a presença de infecção pelo VHE. Surpreendentemente estávamos perante situações de infecção crónica pelo VHE; o que excluía o conceito de que a Hepatite E seria apenas uma doença infecciosa de carácter aguda e auto-limitado. A reformulação do conhecimento desta doença teria de ser total.



Actualmente já se admite como uma doença, que embora seja bastante mais frequente nos países subdesenvolvidos, também existe nos países desenvolvidos; todavia apenas há registo de surtos epidémicos nos primeiros; a sua transmissão é sobretudo por via fecal-oral sendo imprescindível, para o controlo da infecção, um adequado sistema higiénico-sanitário, com especial cuidado no tratamento das águas e esgotos, bem como uma franca aposta na educação das populações, matéria esta mais dirigida para os países endémicos desta patologia. Nos países ocidentais, dirigem-se atenções para a problemática dos reservatórios animais, aconselhando-se a não ingestão de alimentos crus ou mal-cozinhados e alertando também para o reforço dos cuidados de segurança alimentar durante as viagens aos países de risco para a infecção. Por fim, assume-se a existência de infecções crónicas pelo VHE em doentes imunodeprimidos, sendo agora necessário direccionar atenções para o estudo de terapêuticas adequadas, aproveitando os resultados favoráveis demonstrados com a ribavirina e o interferão peguilhado no tratamento destes doentes. Resta agora desenhar estudos cientificamente válidos e credíveis para comprovar as matérias anteriores ou revelar outras, e estabelecer esquemas terapêuticos eficazes. Salienta-se, ainda, a atenção especial que se deve ter com as grávidas. Na verdade, parece não haver dúvida sobre a existência de uma relação estreita entre casos de Hepatite E aguda fulminante e a gravidez. Assim, e dado não ser ainda clara a etiopatogenia desta situação, nem haver um tratamento eficaz, aconselha-se o reforço na sua prevenção. Desaconselham-se, por isso, a todas as grávidas: viagens aos países endémicos, o contacto com suínos, a ingestão de água cuja origem é duvidosa e a evicção de alimentos crus ou mal cozinhados. Ou seja, é necessário evitar todos os factores de risco para a infecção por VHE apontados ao longo deste trabalho de revisão e que se cumpram todas as medidas de prevenção também já oportunamente referenciadas.



Por fim, uma nota em relação à vacina anti-hepatite E. A sua importância na prevenção de futuras infecções e a sua contribuição para a melhoria da saúde pública mundial, parece ser indubitável. A aposta imediata e persistente no seu desenvolvimento foi mais um grande avanço da ciência médica mundial. Com especial destaque para o mérito da investigação da *Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China*. Espera-se agora que a Hepatite E seja cada vez mais rara e, que o seu controlo seja uma realidade num futuro próximo.

Não esquecendo uma referência a Portugal, os estudos feitos até ao momento revelaram a presença de anticorpos anti-VHE na população portuguesa. Assim, conclui-se que o vírus está em circulação no país, o que torna óbvio a necessidade de um cuidado permanente na manutenção da qualidade da saúde pública, na promoção da melhoria dos indicadores higieno-sanitários do território e na monitorização especial e constante, dos grupos de risco (trabalhadores de suinicultura, veterinários e trabalhadores de matadouros). Uma chamada de atenção para a possibilidade de que possa ocorrer algum retrocesso nos cuidados higiénico-sanitários das populações, motivado pela crise socio-económica que se atravessa. Não obstante, até ao momento, Portugal tem conseguido controlar a doença, sendo a Hepatite E uma doença francamente esporádica, à semelhança do que acontece noutros países ocidentais.

Acima de tudo reforça-se a importância da Hepatite E como uma doença emergente no âmbito das doenças infecciosas, que merece atenção da parte de todos os intervenientes da área da saúde. O conhecimento da sua ocorrência, bem como a aplicação de medidas de detecção, tratamento precoce e prevenção, são a chave para o controlo da sua disseminação. Assim, se assume a importância deste trabalho de revisão que teve por objectivo máximo alertar para existência desta doença, actualizando os conceitos mais relevantes para uma boa



prática médica e todos os seus envolventes, assinalando o que ainda há para aprofundar e/ou analisar com maior detalhe.



AGRADECIMENTOS

Quero desde já deixar o meu mais sincero agradecimento para com a Dra. Maria Isabel Alves Ramos, pela oportunidade que me proporcionou em desenvolver um trabalho na área das doenças infecciosas e com este tema em particular. E pela sua pronta disponibilidade, orientação, confiança e simpatia com que sempre me presenteou ao longo deste projecto.

Mais ainda, quero agradecer à minha irmã pelo apoio, encorajamento e troca de ideias sempre oportunas.

Ao João por compreender as ausências.

E, por fim, não posso deixar de agradecer aos meus pais, sempre presentes e sempre fundamentais na minha vida.



V. REFERÊNCIAS

Abreu C., Hepatites Víricas Em Viajantes. *Acta Med Port* 2007; 20: 557-566

Aggarwal R, Krawczynski K., Hepatitis E: An overview and recent advances in clinical and laboratory research. *JouARNI of Gastroenterology and Hepatology* (2000) 15, 9-20

Aggarwal R, Naik S., Epidemiology of hepatitis E: Current status. *JouARNI of Gastroenterology and Hepatology* 24 (2009) 1484-1493

Aggarwal R, Jameel S., Hepatitis E. *HEPATOLOGY*, Vol. 54, No. 6, 2011

Aggarwal R., Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26 Suppl 1:72-82

Aggarwal R., Epidemiologic Concerns and Advances in Knowledge on Hepatitis E, *Gastroenterology & Hepatology* Volume 9, Issue 3 March 2013

Arankalle VA *et al.*, Role of immune serum globulins in pregnant women during an epidemic of hepatitis E. *J. Vírico Hepat.* 1998; 5: 199-214

Arif M. *et al.*, Epidemiology of hepatitis E virus (HEV) infection in Saudi Arabia. *Ann Trop. Med. Parasitol.* 1994; 88(2):163-8



Asher LV. *et al.*, Virus-like particles in the liver of a patient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol* 1990; 31:229

Balayan MS. *et al.*, Evidence for a vírus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20:23-31, 1983

Banks M. *et al.*, Evidence for the presence of hepatitis E virus in pigs in the United Kingdom. *Vet Rec* 2004; 154: 223-27

Banks M. *et al.*, Human and porcine hepatitis E virus strains, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:953

Barbara H. *et al.*, Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 365-72

Begum N. *et al.*, Duration of hepatitis E viremia in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 108 (2010) 207-210

Berto A. *et al.*, Detection and Characterization of Hepatitis E Virus in Domestic Pigs of Different Ages in Portugal. Article first published online: 14 MAY 2012

Boutrouille A. *et al.*, Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2009–10



Bryan JP. *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* 1994; 170:517

Buhl MR. *et al.*, (2012) Manual de Medicina das Viagens 2010-12. Travel Medicine Publishers, Sexta Edição

Buisson Y. *et al.*, Identification of a novel hepatitis E virus in Nigeria. *J Gen Virol* 2000; 81: 903-09

Chau TN. *et al.*, Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:292

Curry JA, Adams N, Crum-Cianflone NF., Acute hepatitis E virus infection in an HIV-infected person in the United States. *Ann Intern Med* 2009; 150:226

Dalton HR. *et al.*, Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 698-709

Dalton HR. *et al.*, Persistent Carriage of Hepatitis E Virus in Patients with HIV Infection. *N Engl J Med* 361;10, September 3, 2009

Dumontet S. *et al.*, The importance of pathogenic organisms in sewage and sewage sludge. *J Air Waste Manag Assoc* 2001; 51:848-860



Emerson SU, Purcell RH., Running like water--the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J ed* 2004; 351:2367

Emerson SU., Hepevirus. In: *Virus Taxonomy, VIIth report of the ICTV*, Fauquet CM, et al (Eds), Elsevier Academic Press, San Diego 2005. p.853

Emerson SU, Purcell RH., Hepatitis E. *The Pediatric Infectious Disease JouARNI*; Volume 26, Number 12, December 2007

Favorov MO. *et al.*, Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *J Med Virol* 1992; 36:246

Feagins AR. *et al.*, Detection and characterization of infectious HEV from commercial pig livers. *J Gen Virol* 2007; 88:912-917

Fix AD. *et al.*, Prevalence of antibodies to hepatitis E. *Am J Trop Med Hyg.* 2000; 62:519-523

Guthmann JP. *et al.*, A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1685–91

Guu TS. *et al.*, Structure of the hepatitis E virus-like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:12992



Haagsma EB. *et al.*, Treatment of Chronic Hepatitis E in Liver Transplant Recipients with Pegylated Interferon Alpha-2b. *Liver Transplantation* 16:474-477, 2010

He J. *et al.*, Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1208

Herrera JL., Hepatitis E as a cause of acute non-A, non-B hepatitis. *Arch Intern Med* 1993; 153:773

Hussaini SH. *et al.*, Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Vírico Hepat* 1997; 4: 51-4

Hyams KC., New Perspectives on Hepatitis E. *Current Gastroenterology Reports* 2002, 4:302-307

Ijaz S. *et al.*, Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005; 192:1166

Jary C., Hepatitis E and meat carcasses. *Br J Gen Pract* 2005; 55:557-558

Lecour H. *et al.*, Prevalência de marcadores da hepatite A e da hepatite E na população da região norte de Portugal. *Arq-Med*, 1999, Vol. 13, Nº 5-6, pág. 244-248

Li TC. *et al.*, (2005) Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* 11:1958-1960



Kamar N. *et al.*, Hepatitis E. Lancet. 2012;379:2477-88

Kar P. *et al.*, Does hepatitis E vírico load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy? Am J Gastroenterol 2008; 103:2495

Kato M, Taneichi K, Matsubayashi K. (2004) A mini-outbreak of hepatitis E infection in those who enjoyed Yokiniko party: One died of fulminant hepatitis. Kanzo 45:1326-1332

Khuroo MS., Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. Am J Med 1980; 68:818

Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN., Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19:778

Khuroo MS, Khuroo MS., Hepatitis E virus. Current Opinion in Infectious Diseases 2008, 21:539-543

Krawczynski K, Aggarwal R, Kamili S., Infections of the Liver. Infectious Disease Clinics of North America – Volume 14, Issue 3 (September 2000)

Kumar RM. *et al.*, Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 100:9



Kuniholm MH. *et al.*, Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis* 2009; 200:48

Lorenzo FR. *et al.* (2007) Analysis of the full-length genome of hepatitis E virus isolates obtained from farm pigs in Mongolia. *J Med Virol* 79:1128-1137

Lu L. *et al.*, Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006; 16:5

Meng XJ. *et al.*, (1997) A novel vírus in swine is closely related to the human hepatitis E vírus. *Proc Natl Acad Sci EUA* 94:9860-9865

Mesquita JR. *et al.*, (2013) Antibodies to hepatitis E in Portuguese mothers and their newborns. *J Med Virol*. 2013 Aug;85(8):1377-8. doi: 10.1002/jmv.23619. Epub 2013 May 30.

Mizuo H. *et al.*, (2005) Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol* 76:341-349

Mushahwar IK. Hepatitis E Virus: Molecular Virology, Clinical Features, Diagnosis, Transmission, Epidemiology, and Prevention. *JouARNI of Medical Virology* 80:646.658 (2008)

Navaneethan U. *et al.*, Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver InteARNtional* ISSN 1478-3223 (2008)



Nicand E. *et al.*, Genetic heterogeneity of hepatitis E virus in Darfur, Sudan, and neighboring Chad. *J Med Virol* 2005; 77:519

Ollier L. *et al.*, Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med* 2009; 150:430-1

Oya NJ. *et al.*, El virus de la hepatitis E: implicaciones zoonóticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30(7): 408-18

Paraná R, Schinoni MI., Hepatitis E. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35(3): 247-253, mai-jun, 2002

Patra S. *et al.*, Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007; 147:28

Payne CJ. *et al.*, Sequence data suggests big liver and spleen disease virus (BLSV) is genetically related to hepatitis E virus. *Vet Microbiol* 1999; 68: 119-25

Pérez-Gracia MT, Rodríguez-Iglesias M., Aspectos actuales del virus de la hepatitis E. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(20): 787-92

Pimenta de Mello RC., *Doenças infecciosas e parasitárias : guia de bolso*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8ª.



ed. rev. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 444 p. : Il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

Piper-Jenks N, Horowitz HW, Schwartz E., Risk of Hepatitis E Infection to Travelers. *J Travel Med* 2000; 7:194-199

Queirós L. *et al.*, Seroprevalência de Anticorpos para o Virus da Hepatite E na Região Norte de Portugal (numa população de dadores). *Acta Médica Portuguesa* 1997; 10; 447-454

Renou C. *et al.*, Pathogenesis of Hepatitis E in pregnancy. *Liver International* ISSN 1478-3223 (2008)

Saad MD. *et al.* (2007) Hepatitis E virus infection in work horses in Egypt. *Infect Genet Evol* 7:368-373

Schofield DJ. *et al.*, Monoclonal antibodies that neutralize HEV recognize an antigenic site of the carboxy terminus of an ORF2 protein. *Vaccine* 2003; 22:257-267

Shrestha MP. *et al.*, Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356:895-903

Stoszek SK. *et al.*, High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100:95-101. Epub 28 October 2005



Stoszek SK. *et al.*, Hepatitis E antibody seroconversion without disease in highly endemic rural Egyptian communities. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100:89-94. Epub 28 October 2005

Teo CG. Hepatitis E indigenous to economically developed countries: to what extent a zoonosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006, 19:460-466

Tsarev SA. *et al.*, Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E. *Proc Natl Acad Sci EUA* 1994; 91: 10198-10202

Umashanker R, Chopra S., Hepatitis E virus infection. UpToDate last literature review in May 2011

Umashanker R, Chopra S., Hepatitis E virus infection. UpToDate last literature review in May 2012

Vishwanathan R., Infectious hepatitis in Delhi (1955-1956): a critical study: epidemiology. *Indian J. Med. Res.* 1957; 45 (suppl. 1): 1-29

Wedemeyer H., Pischke S., Hepatitis: Hepatitis E vaccination--is HEV 239 the breakthrough?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:8-10

Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP., Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology.* 2012;142:1388-1397 e1.



Wichmann O. *et al.*, Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis* 2008; 198:1732

Yazaki Y. *et al.* (2003) Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be foodborne, as suggested by the presence of HEV in pig liver as food. *J Gen Virol* 84:2351-2357

Zhu FC. *et al.*, Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:895-902.

Zhuang H., Hepatitis E and strategies for its control. *Vírico Hepatitis in China: Problems and Control Strategies*. *Monogr Virol* 1992; 19:126

