

# Hepatite E

## Hepatitis E

Raymundo Paraná<sup>1</sup> e Maria Isabel Schinoni<sup>2</sup>

**Resumo** O vírus da hepatite E (VHE) é o segundo vírus de transmissão fecal-oral com hepatotropismo confirmado, após o vírus da hepatite A. As grandes epidemias de hepatite das décadas de 50 e 60 na Índia foram causadas pelo VHE. Observaram-se surtos da infecção na África Central, América Latina, Oriente Médio e Repúblicas independentes da ex-União Soviética. O quadro clínico da doença assemelha-se ao de outras hepatites virais. Não há casos descritos de hepatite E crônicas. Cerca de 20% das mulheres que adquirem a doença durante a gravidez desenvolvem formas graves, com insuficiência hepática fulminante. Confirma-se o diagnóstico quando se encontra no soro anticorpos (método de ELISA) das classes IgM (fase aguda) e/ou IgG (curados). O imunoblot e o PCR-RNA podem ser usados quando necessário. Não há tratamento específico. O uso de imunoglobulina hiperimune tem sido aconselhado por alguns autores. A prevenção se faz pelos cuidados higiênicos e dietéticos habituais. Não há vacina eficaz contra a doença.

**Palavras-chaves:** Hepatite E. Insuficiência hepática. Gravidez. Vírus.

**Abstract** Hepatitis E virus (HEV) is the second most frequent hepatotropic virus transmitted via fecal-oral route, following closely behind hepatitis A virus. The great epidemics of hepatitis described during the 50s and 60s, in India, were caused by this virus. Epidemic bursts have also been described in Central Africa, Latin America, Middle East and in the independent Republics of the ex-Soviet Union. The clinical features of the disease do not differ from those reported for other viral hepatitis. There have been no cases of chronic hepatitis E reported. Around 20% of women infected during pregnancy develop a severe form of hepatitis which courses to liver failure. Diagnosis of hepatitis is confirmed when antibodies (using ELISA) of the IgM class (acute phase) and/or IgG (infected and cured) are found in the serum. Immunoblot and PCR-RNA may be used as necessary. There is no specific treatment for hepatitis E. Hyperimmune serum has been tried by some authors. Prevention is achieved by following the habitual hygienic and dietetic recommendations valid for diseases transmitted by contaminated water. There is no effective vaccine against the disease.

**Key-words:** Hepatitis E. Liver failure. Pregnancy. Virus.

O vírus da hepatite E (VHE) é o segundo vírus de transmissão fecal-oral com hepatotropismo comprovado. Trata-se de um vírus RNA que se assemelha aos vírus da família *Caliciviridae*, sendo endêmico no Oriente Médio, Ásia e em algumas regiões da África, sobretudo na costa Mediterrânea Africana<sup>34</sup>.

Alguns autores questionam a inclusão do VHE na família *Caliciviridae* devido à semelhança que existe em região de leitura genômica do VHE (ORF1) com o vírus da rubéola e não com os calicivírus, causadores de diarreia no homem. Por outro lado, o vírus da rubéola possui envelope rudimentar, o que não acontece ao VHE<sup>22</sup>.

### O AGENTE

A partícula viral mede entre 27 e 32 nm de diâmetro. O vírion apresenta forma esférica e não possui envelope como os baculovírus, outro vírus da família *Caliciviridae*.

Na microscopia eletrônica, usando-se o método rotacional das partículas de VHE, observam-se imagens que demonstram a simetria icosaédrica do vírus (Figura 1)<sup>39</sup>.

1. Disciplina de Gastro-Hepatologia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil. 2. Hospital General de Agudos Ramos Mejia, Buenos Aires, Argentina. Endereço para correspondência: Dr. Raymundo Paraná. Disciplina de Gastro-Hepatologia/UFBA. Av. Juracy Magalhães Junior 2096/sala 510, 41920-000 Salvador, BA.

e-mail: rparana@ufba.br

Recebido para publicação em 10/01/2002.

O VHE possui genoma RNA composto de três regiões de leitura genômica (ORF1, ORF2 e ORF3). A primeira região de leitura (ORF1) possui 5079 nucleótidos de comprimento, é a maior delas, sendo

responsável pela síntese de proteínas não-estruturais envolvidas na replicação viral. A ORF2 codifica o capsídio viral e contém epítopos que são alvo da resposta imunológica do hospedeiro. Esta proteína é

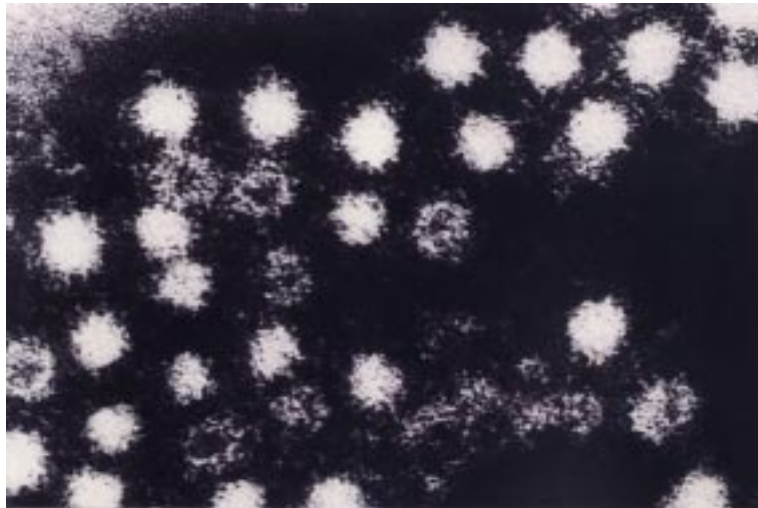


Figura 1 - O vírus da hepatite E visto à microscopia eletrônica.

O VHE possui genoma RNA composto de três regiões de leitura genômica (ORF1, ORF2 e ORF3). A primeira região de leitura (ORF1) possui 5079 nucleótidos de comprimento, é a maior delas, sendo responsável pela síntese de proteínas não-estruturais envolvidas na replicação viral. A ORF2 codifica o capsídio viral e contém epítopos que são alvo da resposta imunológica do hospedeiro. Esta proteína é

sintetizada no retículo endoplasmático e, a seguir, transportada à superfície celular, diretamente ou através do complexo de Golgi. A ORF3 é a menor região e sua função ainda não encontra-se definida (Figura 2).

Em células transfectadas, a proteína ORF3 parece servir de sítio de clivagem do cito-esqueleto, entretanto, a proteína ORF2 e o RNA podem unir-se para começar a nucleação do nucleocapsídio viral<sup>42</sup>.

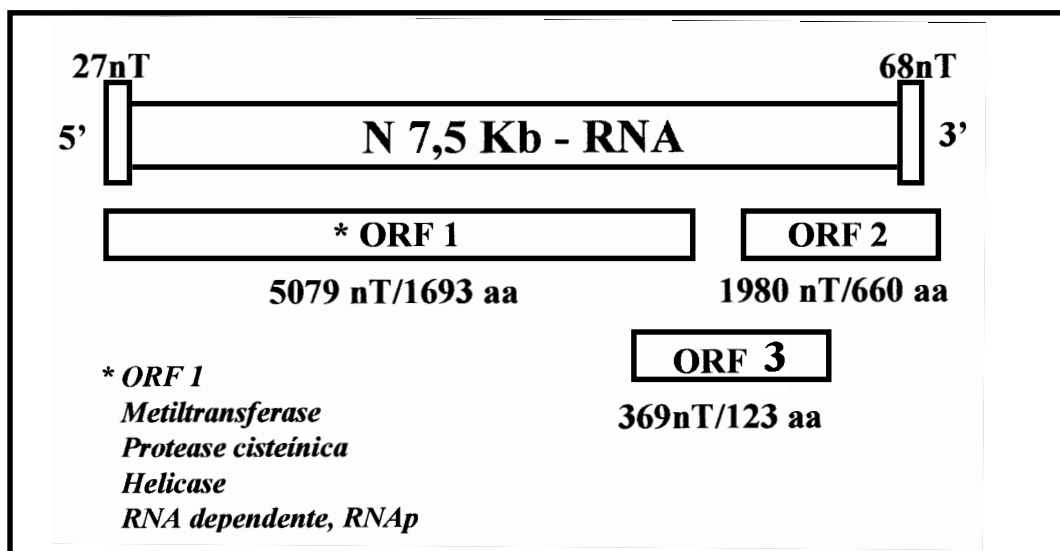


Figura 2- Genoma do VHE. ORF = open reading frame.

Várias cepas do VHE foram isoladas em distintas regiões. A cepa isolada no México diferencia-se mais intensamente das cepas asiáticas isoladas na China, Burma, Paquistão e Rússia<sup>16</sup>.

Na Argentina isolou-se uma nova cepa de VHE, em pacientes que não viajaram para zona endêmica. Esta cepa revelou-se diferente das isoladas no México e de outras regiões. A análise filogenética indica que a cepa

Argentina constitui novo genotipo de VHE, nomeado 8, diferente do de Burma tipo 1, Mexicano tipo 2, Norte-Americano tipo 3, Chinês tipo 4 e Europeu tipos 5, 6 e 7<sup>37</sup>.

A despeito das diferenças genômicas entre as diversas cepas, o VHE possui um único serotipo o que explica a reatividade cruzada para os principais epitopos virais, permitindo o diagnóstico sorológico com Kits comerciais<sup>9,25</sup>.

#### EPIDEMIOLOGIA

A análise retrospectiva de soros estocados durante as grandes epidemias de hepatite da década de 50 e 60 em Bombaim e em Calcutá mostrou que o VHE foi o principal agente etiológico envolvido. Na década de 70, outras epidemias descritas na Tunísia, Marrocos e Argélia, também foram relacionadas a este agente etiológico<sup>36</sup>. Outro estudo retrospectivo realizado na

Austrália nos anos 1971 a 1974, em pacientes hospitalizados por hepatite aguda, mostrou que 5,7% apresentavam anti-VHE IgG e que todos eles tinham morado ou nascido em países em desenvolvimento<sup>6</sup>. Observaram-se ainda outros surtos de infecção na África Central, América Latina, Oriente Médio e Repúblicas independentes da ex-União Soviética (Figura 3).

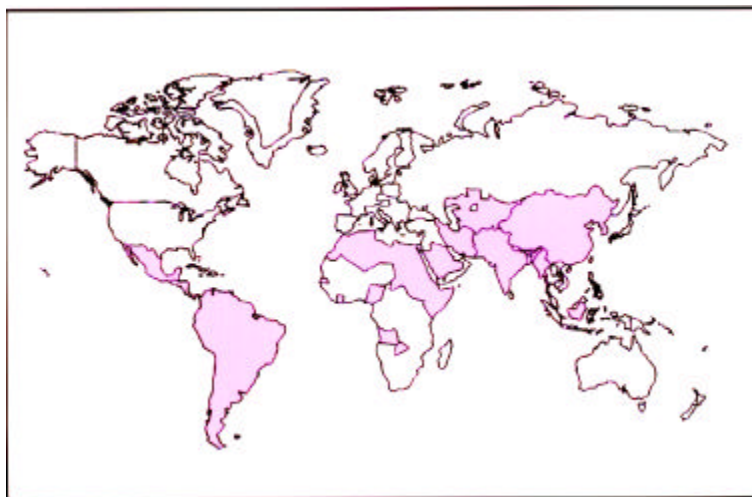


Figura 3 - Distribuição da hepatite E no mundo.

Dentre as diversas regiões onde se estudou o VHE, o sudeste asiático revela elevada endemicidade. Este agente viral seria transmitido por água contaminada principalmente durante a época de grandes chuvas e inundações. Durante os períodos interepidêmicos as infecções acontecem muito frequentemente, sugerindo a presença de reservatório perene ambiental permitindo manter a cadeia de transmissão. Identificou-se o VHE em porcos, ratos e galinhas, sugerindo que este vírus mantém-se como zoonose, com amplas possibilidades de disseminação ambiental<sup>32</sup>.

De forma semelhante ao vírus da hepatite A, baixas condições de higiene e o consumo de frutos do mar crus parecem importantes na transmissão da doença. Aparentemente, a transmissão do VHE necessita de grandes inoculo, o que dificulta a sua transmissão de pessoa a pessoa, contrariamente ao que acontece com o VHA<sup>7</sup>.

Há também evidências de transmissão do VHE por via parenteral, entretanto, esta deve ser considerada mais rara devido ao curto período de viremia<sup>4</sup>.

#### O VHE NA AMÉRICA LATINA

Na década de 90, descreveu-se uma epidemia de hepatite E no México<sup>41</sup>. Na América do Sul, anotaram-se casos esporádicos, sendo que os três primeiros foram relatados em Salvador, na Bahia<sup>30</sup>.

No Mato Grosso, em 1995, descreveram-se casos de infecção pelo vírus E em um grupo de mineiros que

moravam em acampamentos que apresentavam condições sanitárias precárias<sup>27</sup>.

Os primeiros casos de hepatite aguda pelo vírus E na Amazônia Brasileira foram relatados em 1997, durante investigação de surto de hepatite em uma vila da região<sup>38</sup>.

Em estudo retrospectivo realizado no Rio de Janeiro, avaliou-se a prevalência da doença em diferentes grupos de risco. Encontrou-se o anti-VHE IgG em: 2,1% dos pacientes com hepatite aguda não B/não C; 6,2% dos pacientes em hemodiálise crônica; 4,3% dos doadores de sangue; 11,8% dos drogaditos; e 1% em mulheres grávidas<sup>40</sup>.

Em Campinas (SP), avaliou-se a prevalência de anticorpos anti-VHE IgG em 205 doadores de sangue sadios, em 214 mulheres em risco para HIV e em 170 empregados de Hospital de Campinas. Os resultados demonstraram 3% de sero-positividade para o primeiro grupo, 17,7 % em mulheres em risco para o HIV, e de 2,6% em funcionários do hospital. Chamou-se a atenção para a elevada prevalência de anti-VHE no grupo de empregados de higienização que alcançou 13,2%<sup>15</sup>.

Recentemente, estudos de soro-prevalência do anticorpo contra o vírus E (anti-VHE) demonstraram o caráter endêmico desta virose em diversas regiões da América do Sul<sup>28 29 33</sup>.

Na Bolívia, por exemplo, em inquérito realizado em 574 doadores de sangue sadios, anotou-se a prevalência de anti-VHE IgG de 16,2% e de 1,7% para anti-VHE IgM<sup>19</sup>.

Outro estudo envolvendo três cidades chilenas e um total de 1.773 pessoas demonstrou anticorpos anti-VHE em 8% dos doadores de sangue, 12,5% dos trabalhadores da saúde, 7,5% dos presidiários, e 17% dos índios Araucaneos. Este estudo também revelou que o vírus E constitui infecção endêmica no sul do Chile, acometendo grupos étnicos e populações de baixo nível sociocultural<sup>17</sup>.

No Uruguai, de 252 doadores de sangue examinados, anotou-se a prevalência do anti-VHE de 1,2%<sup>10</sup>. Na Nicarágua, a prevalência de anti-VHE em indivíduos sadios variou de 4,6% a 8%<sup>31</sup>.

Alguns inquéritos soro-epidemiológicos revelaram a endemicidade do VHE em outros países Latino-Americanos, porém, curiosamente, não há relatos de epidemias nessas regiões<sup>1 5 23</sup>.

#### QUADRO CLÍNICO

O período de incubação do vírus varia entre 15 e 65 dias com a média de 40 dias. De maneira semelhante ao VHA, o VHE é excretado nas fezes durante a semana que precede a manifestação clínica da doença, diminuindo significativamente sua eliminação fecal após a primeira semana que se segue à icterícia<sup>8</sup>.

Durante a fase aguda não há peculiaridades clínicas que permitam diagnosticar a hepatite E sem a sorologia específica. O quadro clínico assemelha-se ao de outras hepatites virais com a ressalva da existência de maior número de formas ictericas, sobretudo em adultos.

Os conhecimentos adquiridos nas grandes epidemias Africanas e Asiáticas revelaram que cerca de 20% das mulheres grávidas infectadas desenvolvem uma forma grave da doença, principalmente as gestantes que se encontram no terceiro trimestre de gestação<sup>35</sup>.

Observou-se também que, as formas anictéricas predominam, dificultando o diagnóstico da infecção na fase aguda da doença<sup>26</sup>. As taxas de infecção clínica mais altas acontecem em adultos jovens. Há evidências sugerindo que os indivíduos com infecção subclínica e animais podem representar reservatórios para o vírus<sup>21</sup>.

Alguns estudos desenvolvidos no norte da Índia avaliaram a prevalência de VHE em crianças e demonstraram que a probabilidade de infecção mostra-se mais elevada na população urbana do que na rural, e que as crianças passam a ser susceptíveis à infecção a partir de um ano de idade<sup>24</sup>.

Não há casos descritos de hepatite E crônica. Habitualmente a doença apresenta resolução espontânea após 2 a 6 semanas, embora formas colestáticas prolongadas tenham sido descritas.

Na Tabela 1 resume-se alguns aspectos clínicos e epidemiológicos da hepatite pelo vírus E.

#### DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

O diagnóstico sorológico da infecção pelo VHE se faz através da determinação do marcador anti-VHE (IgG e IgM). O anticorpo IgM encontra-se presente apenas na fase aguda da doença, constituindo-se no exame sorológico de escolha para o diagnóstico da hepatite aguda E (Figura 4).

O anti-VHE, IgG ou IgM, encontra-se disponível comercialmente. O anticorpo anti-VHE IgG mostrou-se neutralizante e permanece como memória imunológica após a cura<sup>20</sup>.

Devido à possibilidade de reação falso positiva, o anti-VHE pode ser confirmado pelo Immunoblot. O custo elevado desta técnica dificulta sua utilização universal.

Há controvérsia quanto à existência de imunidade prolongada nos casos de infecção pelo VHE. Há evidências de que os títulos de anti-VHE diminuem progressivamente, possibilitando nova infecção após a re-exposição<sup>13</sup>. Outros autores têm demonstrado imunidade prolongada após a infecção aguda, sugerindo a presença de memória imunológica<sup>2</sup>.

O VHE-RNA pode ser detectado no soro ou nas fezes dos pacientes<sup>12</sup>. No primeiro caso, a detecção se dá no início do período de estado, entretanto, o VHE-RNA sérico desaparecerá rapidamente pois o período virêmico mostra-se curto. No segundo caso, a detecção se faz na fase prodrômica. O VHE-RNA não é

**Tabela 1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da hepatite pelo vírus E.**

|                    |                                  |
|--------------------|----------------------------------|
| Incubação          | 15 a 65 dias (média = 40)        |
| Início             | agudo                            |
| Idade preferencial | adulto jovem (20-40 anos)        |
| Transmissão        |                                  |
| fecal-oral         | +++                              |
| percutanea         | -                                |
| perinatal          | -                                |
| sexual             | -                                |
| Aspectos Clínicos  |                                  |
| gravidade          | moderada                         |
| fulminante         | 1% a 2%                          |
| cronicidade        | não                              |
| portador           | não                              |
| câncer             | não                              |
| mortalidade        | 0,2%                             |
| Profilaxia         |                                  |
| geral              | cuidados higiênicos e dietéticos |
| vacina             | não                              |
| Tratamento         | não                              |

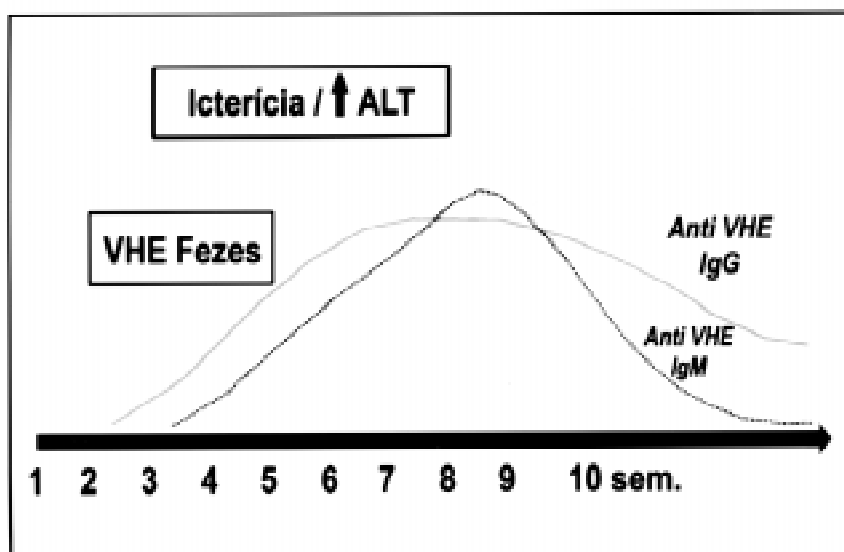


Figura 4 - Marcadores sorológicos do vírus da hepatite E.  
ALT = alanina-amino-transferase.

rotineiramente utilizado devido ao alto custo e, ainda, pela falta de padronização do teste.

O estudo do VHE-RNA por PCR pode ser utilizado como método de diagnóstico rápido em epidemias,

como aconteceu no Haiti onde diagnosticou-se a hepatite E em soldados da força de paz da ONU, procedentes de Bangladesh, em 1995. Este método diagnóstico permitiu controlar a infecção dentro do grupo, impedindo a sua disseminação<sup>11</sup>.

#### HISTOPATOLOGIA

A principal característica histopatológica da doença causada pelo VHE é a agressão canalicular, gerando colestase mais intensa que aquela habitualmente observada nas hepatites virais causadas por outros agentes hepatotrópicos. Pode-

se encontrar degeneração gordurosa de hepatócitos, sofrimento celular, necrose de células isoladas, assim como o corpúsculo de Councilman. O infiltrado inflamatório revela-se rico em macrófagos, polimorfonucleares e linfócitos<sup>14</sup>.

## TRATAMENTO

Não há tratamento específico para a hepatite E. Quando não ocorre a forma fulminante, a doença evolui para a cura espontânea.

À semelhança da conduta adequada às outras hepatites virais, não há espaço para credices e tabus

dietéticos ou repouso exagerado. Deve-se permitir dieta livre de acordo com a aceitação do paciente.

Os antieméticos podem ser utilizados conforme a demanda, na fase aguda, enquanto os complexos vitamínicos não parecem influenciar a evolução da doença e não devem merecer prescrição rotineira.

## PROFILAXIA

Melhorias na condição de vida, acesso a água tratada e esgotamento sanitário constituem as medidas ideais para prevenir a hepatite E. O consumo de frutos do mar crus deve ser evitado sobretudo em áreas carentes em saneamento básico, assim como em áreas portuárias.

O uso de imunoglobulinas, extraídas do soro de indivíduos provenientes de área endêmica, parece ter algum valor na prevenção ou atenuação da hepatite E nos contactantes. Embora alguns estudos estimulem o seu uso em regiões endêmicas, esta medida profilática ainda não obteve comprovação de sua eficácia<sup>3 18</sup>.

Pelo fato de o anticorpo anti-VHE neutralizar todos os genótipos virais, o desenvolvimento de uma vacina de ampla utilização parece viável. Há estudos em andamento com esse objetivo. Ela encontraria indicação no caso dos viajantes que se dirigem a áreas endêmicas e, naturalmente, em gestantes.

Em macacos cynomolgus, a imunização com proteína recombinante do VHE conferiu imunidade. O animal imunizado produziu resposta anti-VHE e resistiu ao desafio de inoculação viral. Este modelo experimental demonstra a viabilidade de uma vacina eficaz, anti-VHE, em futuro próximo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarez-Munoz MT, Torres J, Damasio L, Gomes A, Tapia-Conyer R, Munoz O. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in Mexican subjects 1 to 29 years of age. *Archives of Medical Research* 30: 251-254, 1999.
- Arankalle VA, Chadha MS, Chobe LP. Long-term serological follow up and cross-challenge studies in rhesus monkeys experimentally infected with hepatitis virus. *Journal of Hepatology* 30: 199-204, 1999.
- Arankalle VA, Chadha MS, Dama, BM, Tsarev AS, Purcell RH; Banerjee K. Role of immune serum globulins in pregnant women during an epidemic of hepatitis E. *Journal of Viral Hepatitis* 5: 199-204, 1998.
- Arankalle VA, Chobe LP. Hepatitis E virus: can it be transmitted parenterally? *Journal of Viral Hepatitis* 6: 161-164, 1999.
- Bartoloni A, Bartalesi F, Roselli M, Mantella A, Arce CC, Paradisi F, Hall AJ. Prevalence of antibodies against hepatitis A and E viruses among rural populations of the Chaco region, south-eastern Bolivia. *Tropical Medicine and International Health* 4: 596-601, 1999.
- Binotto E, Boughton CR, Vollmer-conna U, Hawkes R, Robertson P, Whybin R, Duffy Y, Lloyd AR. A serological re-evaluation of acute non-A non-B hepatitis from the early 1970s. *Australia New Zealand Journal of Medicine* 30: 668-674, 2000.
- Bradley DW. Hepatitis E: epidemiology, etiology and molecular biology. *Journal of Medical Virology* 2: 19-28, 1992.
- Bradley DW. Hepatitis E: A brief review. *Journal of Hepatology* 22: 140-145, 1994.
- Bradley DW, Andajaparidz A, Cook E. Antilogical agent of enterally transmitted non-A, non-B hepatitis. *Journal of General Virology* 69: 731, 1988.
- Cruells MR, Mescia G, Gaibisso R, Ramirez M, Gutierrez M, Kohen S, Gonzalez M, Russi J, Chiparelli H, Ucar I, Perez MT. Epidemiological study of hepatitis A and E viruses in different populations in Uruguay. *Gastroenterology Hepatology* 206: 295-8, 1997.
- Drabick JJ, Gambel JM, Gouvea VS., Caudill JD, Sun W, Hoke CH, Innis BL. A cluster of acute hepatitis E infection in United Nations Bangladeshi peace keepers in Haiti. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene* 57: 449-454, 1997.
- Erker JC, Desai SM, Mushahwar IK. Rapid detection of Hepatitis E virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction using universal oligonucleotide primers. *Journal of Virology Methods* 81: 109-13, 1999.
- Favarov MO, Khudyakov YE, Fields HA, Khudyadov NS, Padhye N, Alter MJ, Most E, Polish I, Yashima TL, Yarasheva DH, Onischenko GG, Margolis HS. Enzyme immunoassays for the detection antibody to hepatitis E virus based on synthetic peptides. *Journal of Virology Methods* 46: 237-50, 1994.
- Gerber MA, Thung, SN. Pathology of acute and chronic hepatitis. In: *Post graduated Course of the AASLD*, Ed. Chicago, pg. 29-40, 1994.
- Goncales N, Pinho J, Moreira R, Saraceni C, Spina A, Stuchi RB, Magna LA, Goncales-Junior FL. Hepatitis E virus immunoglobulin G antibodies in different populations in Campinas, Brazil. *Clinical Diagnostic and Laboratory Immunology* 7: 813-816, 2000.
- Grandadam M, Nicand E, Van Cuyck-Gandre H, Buisson Y. Geographical distribution of hepatitis E virus genotypes. *Bulletin Société Pathologie Exotique* 92: 274-277, 1999.
- Ibarra D, Riedeman S, Reinhardt G, Fricke P, Toledo C, Calvo M, Froosner G. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in blood donors and other population groups in southern Chile. *Revista de Medicina Chilena* 125: 275-278, 1997.
- Khuroo M, Dar M. Evidence for person-to-person transmission and efficacy of low dose immune serum globulin from an Indian source to prevent it. *Indian Journal of Gastroenterology* 11: 113, 1992.
- Konomi N, Miyoshi C, La-Fuente-Zerain C, Li TC, Arakawa Y, Abe K. Epidemiology of hepatitis B, C, E and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates in Bolivia. *Journal of Clinical Microbiology* 37: 3291-3295, 1999.
- Koretz RL. Acute Hepatitis: single papers two reelers. In: *Gitnick, G. ed. Current Hepatology*, Mosby Inc, St Louis, p. 1-42, 1994.

21. Krawczynski K, Aggarwal R, Kamili SS. Hepatitis E. *Infectious Disease Clinics of North America* 14: 669-687, 2000.
22. Krawczynski K, Sjogren M. Hepatitis E. *In: Postgraduated Course, Annual Meeting of the AASLD, Editora Chicago*, p. 69-78, 1994.
23. Lemos G, Jameel S, Panda S, Rivera L, Rodriguez, L, Gavilondo JV. Hepatitis E virus in Cuba. *Journal of Clinical Virology* 16: 71-75, 2000.
24. Mathur P, Arora NK, Panda SK, Kapoor SK, Jaikhani BL. Seroepidemiology of hepatitis E in urban and rural children of north of India. *Indian Pediatrician* 38: 461-475, 2001.
25. Meng J, Pillot J, Dai X, Fields HA, Khudyakov YE. Neutralization of different geographic strains of the hepatitis E virus with anti-hepatitis E virus-positive serum samples obtained from different sources. *Virology* 249: 316-24, 1998.
26. Ooi WW, Gawoski JM, Yarbough PO, Pankey GA. Hepatitis E seroconversion in United States travelers abroad. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene* 61: 822-824, 1999.
27. Pang L, Alencar FE, Cerutti C Jr, Milhous WK, Andrade AL, Oliveira R, Kanasa-Thanan N, McCarthy PO, Hoke CH Jr. Short Report: hepatitis E infection in the Brazilian Amazon. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 52: 347-348, 1995.
28. Paraná R. Vírus da hepatite E: experiência nacional. *Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva* 14: 189, 1995.
29. Paraná R, Cotrim H, Cortey-Boennec MI, Trepo C, Lyra L. Prevalence of hepatitis E virus IgG in patients from a referral center of liver disease in Salvador-Bahia, Brazil. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene* 1: 60-61, 1997.
30. Paraná R, Cotrim H, Silva, F, Lyra, L, Boennec- Mccurtey MI, Trepo C. Etiology of acute sporadic viral hepatitis in Brazil. *Journal of Hepatology* 22: 484, 1995.
31. Perez OM, Morales W, Paniagua M, Strannegard O. Prevalence of antibodies to hepatitis A, B, C, and E viruses in a healthy population in Leon, Nicaragua. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene* 55: 17-21, 1996.
32. Piper-Jenks A, Horowitz HW, Schuartz E. Risk of hepatitis E infection to travelers. *Journal of Travel Medicine* 7: 194-199, 2000.
33. Pujol FH, Favarov MO, Marcano T, Este JA, Magris M, Liprandi F, Khudyakov YE, Kudyakov NS. Prevalence of antibodies against hepatitis E virus among urban and rural populations in Venezuela. *Medical Virology* 421: 234-36, 1994.
34. Purcell RH, Ticehurst JR. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: Epidemiological and clinical characteristics. *In: Zuckerman A (ed) Viral Hepatitis and Liver Disease*. Liss, New York, 1988.
35. Reinus JF, Leiken EL. *Viral Hepatitis in Pregnancy*. Clinics in Liver Disease 3: 115-130, 1999.
36. Reyes GR. Hepatitis E Virus. *In: Progress in Liver Disease: Molecular Biology and Emerging Epidemiology*. WB Saunders, p. 203-211, Philadelphia, 1993.
37. Schlauder GG, Frider B, Sookian S, Castano GC, Mushahwar IK. Identification of 2 novel isolates of hepatitis E virus in Argentina. *Journal of Infectious Diseases* 182: 294-297, 2000.
38. Souto FJ, Fontes CJ, Parana R, Lyra LG. Short report: further evidence for hepatitis E in the Brazilian Amazon. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene* 57: 149-50, 1997.
39. Thomas DL, Mahley RW, Badur S. Epidemiology of hepatitis virus infection in Turkey. *Lancet* 341: 1561-1562, 1993.
40. Trinta KS, Liberto MI, de Paula VS, Yoshida CF, Gaspar AM. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 96: 25-29, 2001.
41. Velasquez O, Stetler HC, Avila C, Ornelas G, Alvares C, Hadler, SC, Bradley DW, Sepulveda J. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico. *Journal of the American Medical Association* 263: 281-285, 1990.
42. Zafrullah M, Ozdener MH, Panda SK. The ORF3 protein of hepatitis E virus is a phosphoprotein that associates with the cytoskeleton. *Journal of Virology* 71:9045-9053, 1997.