

# Hepatites virais: abordagem clínica com ênfase nos vírus A e E\*

## *Viral hepatitis: clinical approach with emphasis on A and E viruses*

Andréia Patrícia Gomes<sup>1</sup>, Rodrigo Roger Vitorino<sup>2</sup>, Larissa Calixto-Lima<sup>3</sup>, Alessandro Lisboa da Silva<sup>1</sup>, Elaine Travaglia-Santos<sup>1</sup>, Bruno David Henriques<sup>1</sup>, Vanderson Esperidião-Antonio<sup>1</sup>

\*Recebido do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** As hepatites virais são condições mórbidas extremamente comuns na prática clínica. Diferentes agentes etiológicos estão implicados no desenvolvimento da doença, especialmente os vírus A, B, C, D e E. O objetivo do presente artigo foi apresentar os aspectos gerais das hepatites desencadeadas por agentes virais, enfatizando-se as hepatites causadas pelos vírus A e E.

**CONTEÚDO:** Foram utilizadas as palavras-chaves hepatites virais, hepatite A e hepatite E como descritores na pesquisa de dados nas bases Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Pubmed (*U. S. National Library of Medicine*), assim como livros texto, consensos e diretrizes relacionados ao tema.

**CONCLUSÃO:** A ocorrência das hepatites causadas pelos vírus A e E está intimamente relacionada ao nível socioeconômico e às condições sanitárias da população, haja vista a transmissão ocorrer predominantemente por via fecal-oral. Embora ambas as entidades nosológicas apresentem evolução benigna na maioria dos casos, a educação sanitária e a promoção da saúde representam estratégias promissoras para a melhoria das condições de vida das populações suscetíveis.

**Descritores:** Hepatite A, Hepatite E, Hepatites virais.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Viral hepatitis is a morbid condition extremely common in practical clinic. Different etiological agents are implicated in the development of illness, especially viruses A, B, C, D and E. The objective of this study is to present general aspects of hepatitis triggered by viral agents, with emphasis on hepatitis caused by viruses A and E.

**CONTENTS:** We used the keywords viral hepatitis, hepatitis A and hepatitis E as descriptors in the data search Scielo (Scientific Electronic Library Online) and Pubmed (U. S. National Library of Medicine), as well as textbooks, consensus and guidelines related to the topic.

**CONCLUSION:** The occurrence of hepatitis caused by viruses A and E is closely related to socioeconomic status and sanitary conditions of the population, since the transmission occurs predominantly via the faecal-oral route. Although both nosological entities have a benign course in most cases, health education and health promotion represent promising strategies for improving the living conditions of susceptible populations.

**Keywords:** Hepatitis A, Hepatitis E, Viral hepatitis.

### INTRODUÇÃO

As hepatites virais são condições infecciosas comuns, por vezes graves, que cursam com inflamação e necrose hepáticas. São causadas mais amiúde pelos vírus da hepatite A, B, C, D e E; entretanto, outros patógenos podem estar implicados, incluindo os vírus da hepatite G (VHB-C/VHG), o *transfusion transmitted virus* (TTV), o vírus Epstein-Barr, o citomegalovírus e o vírus da febre amarela (Quadro 1). Esses agentes etiológicos apresentam similaridades do ponto de vista clínico e laboratorial, havendo, porém, peculiaridades epidemiológicas e prognósticas, ou seja, atinentes à sua evolução clínica. Esse grupo de entidades infecciosas representa um significativo problema de saúde pública no planeta, incluindo o Brasil, tanto pelo número de indivíduos acometidos quanto pela possibilidade de complicações das formas agudas e crônicas da infecção<sup>1</sup>. Segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), as hepatites virais B e C são a principal causa de câncer de fígado e representam o principal motivo para a indicação do transplante hepático<sup>2</sup>.

A distribuição das hepatites virais é universal, com substantiva variabilidade geográfica em relação à sua magnitude e aos seus agentes etiológicos<sup>3</sup>. É igualmente digna de menção, a inexistência de uma estimativa confiável do número de pessoas infectadas no Brasil, uma vez que a obtenção de dados deveria ser funda-

1. Professor do Departamento de Medicina e Enfermagem, Curso de Medicina, Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG, Brasil

2. Graduando em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Teresópolis, RJ, Brasil

3. Nutricionista do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 11 de fevereiro de 2011

Aceito para publicação em 16 de janeiro de 2012

Conflito de interesses: Nenhum

Endereço para correspondência:

Prof. Andréia Patrícia Gomes

Universidade Federal de Viçosa

Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM)

Avenida P. H. Rolfs s/n, Campus Universitário

36571-000 Viçosa, MG.

E-mail: andreiapgomes@gmail.com

Quadro 1 – Aspectos etiológicos das hepatites virais (Adaptado<sup>5</sup>)

Parâmetros	Vírus A	Vírus B	Vírus C	Vírus D	Vírus E	Vírus G	TTV
Descrição	Feinstone 1973	Blumberg 1964	Choo 1989	Rizetto 1977	Balayan 1983	Simons 1995	Nishizawa 1997
Genoma	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA	DNA
Família	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	-	<i>Caliciviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	-
Envelope	Não	Sim	Sim	Sim	Não	—	Não
Transmissão	Fecal-oral	Parenteral Sexual Mãe-filho Horizontal	Parenteral esporádica	Parenteral	Fecal-oral	Parenteral	Parenteral Outras vias (?)
Período de Incubação (PI)	2 a 6 semanas	4 a 24 semanas	4 a 24 semanas	5 a 10 semanas	2 a 10 semanas	Desconhecido	Desconhecido
Cronicidade	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Desconhecida
Complicação	Hepatite fulminante	Hepatite fulminante Cirrose Neoplasia	Hepatite fulminante Cirrose Neoplasia	Hepatite fulminante Cirrose (*)	Hepatite fulminante (**)	Hepatite fulminante (?) Cirrose (?) Neoplasia (?)	Patogênese não esclarecida
Vacinas	Sim	Sim	Não	Não (***)	Não	Não	Não

\*Em associação ao vírus da hepatite B. \*\* Relatados casos de hepatite fulminante em gestantes, \*\*\* Profilaxia da hepatite D é feita pela vacinação para hepatite B.

mentada em levantamentos realizados em estados e municípios brasileiros, exigindo-se, para isto, recursos diagnósticos adequados, os quais, muitas vezes, são onerosos<sup>4</sup>.

O texto foi construído a partir da revisão da literatura nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na *U. S. National Library of Medicine* (PubMed), utilizando os termos de busca “hepatite A (*hepatitis A*)” e “hepatite E (*hepatitis E*)”, tendo como objetivo apresentar as principais características das hepatites virais, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e terapia nutricional, com ênfase às ocasionadas pelos vírus A e E.

## ASPECTOS CLÍNICOS

O curso clínico das hepatites virais se expressa de modos bastante díspares, quer como infecção aguda assintomática, quer como doença fulminante e fatal. As formas agudas, limitadas, por definição, aos primeiros seis meses da infecção, podem ser caracterizadas por quatro fases<sup>6</sup>:

- *Período de incubação*: diz respeito ao tempo compreendido entre a infecção pelo vírus e o início dos sintomas;
- *Fase prodrômica*: refere-se ao conjunto de sinais e sintomas inespecíficos que precede o aparecimento da icterícia; destaque-se que a maioria dos pacientes relata adinamia, anorexia, astenia, fadiga e náuseas<sup>1,3,7,8</sup>. Outras manifestações podem ocorrer isoladas ou concomitantemente, incluindo-se artralgia, cefaleia, desconforto na região do hipocôndrio direito, exantema (papular ou maculopapular), febre baixa, fotofobia, mialgia e urticária<sup>7</sup>. Tosse, coriza e faringite também podem ocorrer. As manifestações persistem, usualmente, por um período entre três e 10 dias.
- *Fase icterícia*: abrange inicialmente, a emergência de colúria e de hipocolia fecal, alterações rapidamente seguidas por icterícia de intensidade variável. Os distúrbios da fase prodrômica se abrandam, destacando-se que a febre desaparece, podendo sobrevir bradicardia. O apetite melhora e os sintomas gastrointestinais (desconforto abdominal, náuseas, vômitos, perversão do paladar) tornam-se menos intensos. Os pacientes referem prurido, geral-

mente por curto período. O fígado é palpável em até 70% dos pacientes, mantendo superfície lisa e borda romba e dolorosa ao toque. O baço é palpável em cerca de 20% dos casos. Linfadenomegalia, mormente em cadeia cervical posterior<sup>7</sup> e perda de peso de até 5 kg, em adultos<sup>7</sup>, podem ser detectados. Aranhas vasculares podem surgir transitoriamente. O período icterício perdura, em média, por uma a quatro semanas.

- *Fase de convalescença*: diz respeito ao paulatino desaparecimento da icterícia, da colúria e da hipocolia, com retorno progressivo da sensação de bem estar geral. Entrementes, adinamia e fadiga podem persistir por várias semanas<sup>6,7</sup>. Em geral, a recuperação é completa ao fim de seis meses do início das manifestações clínicas.

As hepatites virais agudas são classificadas de acordo com a forma de início, as manifestações clínicas e a evolução em<sup>6</sup>: (1) hepatite aguda clássica (ou forma icterícia), (2) hepatite aguda anictérica, (3) hepatite aguda colestática, (4) hepatite aguda recidivante ou bifásica e (5) hepatite aguda fulminante.

A *hepatite aguda clássica* manifesta-se em quatro fases bem definidas e com durações conhecidas.

A *hepatite aguda anictérica* é a forma mais contraditória da entidade mórbida, podendo ser completamente assintomática; é habitualmente diagnosticada pela presença de sintomas da fase prodrômica e, também, a partir das alterações laboratoriais<sup>8</sup>. Não há icterícia, colúria ou hipocolia. Esta forma pode acometer todas as faixas etárias, mas é especialmente característica dos mais jovens. Em geral, cursa sem diagnóstico, com recuperação completa nos infectados pelos vírus A e E. Para os infectados pelos vírus B e C, há maior risco de cronificação, quanto mais jovem for o paciente. A *hepatite aguda colestática* diferencia-se da forma clássica pela maior duração da fase icterícia, a qual poderá perdurar por oito a 29 semanas. A evolução clínica é semelhante ao observado na forma clássica até a terceira semana; a partir deste momento, o paciente relata prurido cutâneo. Nesta forma da condição mórbida, o paciente sente-se bem, alimenta-se regularmente, obser-

vando-se, ao exame físico, icterícia e hepatomegalia discreta. A recuperação é completa e sem sequelas. Esta forma de hepatite é mais comum entre os adultos infectados pelo vírus A, devendo ser, obrigatoriamente, diferenciada da icterícia consequente à obstrução da via biliar principal<sup>6</sup>.

*Hepatite aguda recidivante* – a qual ocorre em até 15% dos pacientes – caracteriza-se pelo ressurgimento do quadro icterício na fase de convalescença. É observada amiúde nos infectados pelo vírus A. Os episódios de retorno da icterícia podem ser múltiplos, usualmente precipitados pela retomada precoce da atividade física. O prognóstico é excelente, com recuperação completa da função hepática<sup>6,7</sup>.

*Hepatite fulminante*, ou insuficiência hepática aguda, é a expressão clínica da deterioração aguda da função hepatocelular<sup>9</sup>. Pode ser constatada em doentes com hepatites agudas com necrose hepática extensa e como manifestação inicial de algumas hepatopatias crônicas, tais como, doença de Wilson, hepatite crônica autoimune e superinfecção pelo vírus D em pacientes com hepatite B crônica. Caracteriza-se pelo surgimento de distúrbio grave da coagulação do sangue, definido por atividade de protrombina menor que 50% ou atividade do fator V menor que 50%, ou encefalopatia hepática, no prazo de até oito semanas após o surgimento da icterícia. Vômitos persistentes, hálito hepático, confusão mental e sonolência são manifestações clínicas de gravidade. A icterícia acentua-se, a temperatura corporal se eleva, o fígado diminui de tamanho e se observa leucocitose no leucograma. O prognóstico é reservado, com letalidade em torno de 80%<sup>1</sup>. O óbito geralmente está relacionado com edema cerebral, infecções secundárias ou falência de múltiplos órgãos e sistemas. Esses pacientes devem ser tratados em unidades de terapia intensiva, destacando-se a relevância da disponibilidade de transplante hepático<sup>9</sup>.

*Hepatite crônica* ocorre quando o agente etiológico permanece no hospedeiro por um prazo superior a seis meses. Os pacientes com hepatite viral crônica são, em geral, completamente assintomáticos até a emergência dos distúrbios característicos da insuficiência hepática crônica, em função do desenvolvimento da cirrose hepática<sup>1</sup>. Alguns enfermos queixam-se, no entanto, de desconforto na região do hipocôndrio direito, de mal estar geral e de fadiga<sup>6</sup>. A história prévia de hepatite aguda é ausente, em muitos casos, não sendo obrigatória para o esclarecimento diagnóstico. Os doentes com hepatite viral crônica por vírus B podem ter o hepatocarcinoma como manifestação inicial, mormente entre os que adquiriram a infecção na primeira infância<sup>6</sup>. As manifestações clínicas da cirrose hepática podem dizer respeito à insuficiência hepática, encefalopatia hepática, eritema palmar, angiomas estelares, icterícia, hipoalbuminemia, prolongamento do tempo de protrombina, ou à hipertensão portal, ascite, circulação colateral cutânea, edema de membros inferiores, varizes esofagogástricas, esplenomegalia com ou sem hiperesplenismo. Os níveis séricos das aminotransferases não são referenciais da função hepática, indicando, tão somente, a existência de inflamação do fígado e/ou lesão dos hepatócitos<sup>5</sup>.

## EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames mais significativos são o EAS (urinálise), a avaliação das fezes, o hemograma, a aferição das aminotransferases e das

enzimas de origem canalicular, a dosagem da bilirrubina, a realização de provas de coagulação do sangue, a mensuração da albumina e da velocidade de hemossedimentação.

*Urinálise* (EAS = elementos anormais e sedimentoscopia): observa-se que a bilirrubinúria precede a icterícia, o urobilinogênio se encontra ausente no pico da icterícia<sup>5,6</sup>;

*Fezes*: pode ocorrer esteatorreia moderada, em virtude da escassa disponibilidade de sais biliares no lúmen intestinal<sup>5,6</sup>;

*Hemograma*: via de regra não há alterações significativas do eritrograma na hepatite viral aguda; a ocorrência de trombocitopenia pode ser consequência do hiperesplenismo, indicando fibrose hepática anterior à doença atual; leucopenia, com linfopenia e neutropenia, são habitualmente vistos na fase prodrômica, mas tendem a desaparecer na fase icterícia. Até 30% dos pacientes podem apresentar linfocitose atípica, contexto no qual o diagnóstico diferencial com a mononucleose infecciosa (provocada pelo vírus Epstein-Barr) deverá ser considerado<sup>7</sup>. A presença de leucocitose importante sugere necrose hepática, hepatite fulminante ou associação com outra doença<sup>1</sup>. Anemia hemolítica poderá sobrevir, principalmente se há deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase<sup>1,6</sup>.

*Aminotransferases*: aspartato transaminase (AST) e alanina transaminase (ALT) elevam-se no período prodrômico, frequentemente com níveis de 10 vezes acima do limite superior da normalidade, atingindo o nível máximo no início da fase icterícia. Estes níveis decrescem e normalizam-se em seis meses nos casos que evoluem sem cronificação. Os níveis das aminotransferases oscilam na hepatite crônica. Em geral, nas hepatites virais, os níveis de ALT são superiores aos de AST. Conforme já assinalado, os níveis das aminotransferases não possuem valor prognóstico e não têm relação com a magnitude da lesão hepática<sup>7,8</sup>.

*Enzimas de origem canalicular*: incluem a fosfatase alcalina, com discreta elevação, e a gamaglutamil transferase elevada, mas, em geral, com menor intensidade que a observada nas aminotransferases. Entre os enfermos acometidos por hepatite aguda colestática pode-se constatar elevação acentuada das enzimas canaliculares<sup>5</sup>.

*Bilirrubinas*: ocorre elevação de seus níveis durante a fase icterícia, atingindo níveis máximos, extremamente variáveis, geralmente nas formas colestáticas, com leve predomínio da fração direta sobre a indireta. O nível sérico da bilirrubina não representa, isoladamente, valor prognóstico<sup>5</sup>.

*Provas de coagulação sanguínea*: permanecem normais nos casos de menor gravidade. A queda dos níveis de atividade de protrombina, especialmente naqueles casos nos quais tal alteração não é revertida pela reposição de vitamina K, é fator de mau prognóstico. A presença de trombocitopenia deve levantar a suspeita de hepatopatia crônica<sup>9</sup>.

*Albumina*: níveis normais são constatados na maioria das situações clínicas, ao passo que níveis reduzidos podem ser observados

como consequência de resposta inflamatória aguda, da depleção nutricional ou da hepatopatia crônica<sup>6</sup>.

*Velocidade de hemossedimentação (VHS)*: mostra-se elevada na fase prodrômica, normalizando-se na fase icterica e novamente se elevando na convalescença<sup>6</sup>.

## ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Deve-se suspeitar de hepatite viral aguda em todos os pacientes com as características clínicas descritas no quadro 2.

Quadro 2 – Situações clínicas suspeitas de hepatite viral (Adaptado<sup>10</sup>)

- Icterícia aguda e colúria;
- Elevação das aminotransferases;
- História de exposição percutânea ou de mucosa a sangue e/ou secreções de pessoas portadoras ou com suspeita de infecção pelo vírus da hepatite B ou C;
- História de contato sexual ou domiciliar com indivíduo sabidamente HBsAg reagente e/ou anti-HBc reagente;
- Exames sorológicos de triagem reagentes para hepatites (doadores de sangue e/ou órgãos, usuários de hemodiálise e ambulatórios de doenças sexualmente transmissíveis (DST)).

A obtenção de uma história pregressa detalhada do paciente com suspeita de hepatite viral, incluindo a ocorrência de hepatite ou icterícia no passado, o uso de drogas injetáveis ilícitas, a atividade sexual de risco e a hemotransfusão antes de 1993, pode auxiliar na suspeição e na detecção do agente etiológico. As condições de habitação devem ser questionadas, mormente os aspectos do saneamento básico e a sua procedência. A história de viagens é essencial (por exemplo, deve-se mencionar a prevalência de hepatite B e D em determinadas regiões da Amazônia). No exame físico, deve-se pesquisar a presença de tatuagens, *piercings* ou lesões sugestivas de uso de drogas ilícitas<sup>1</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As hepatites virais podem cursar com características de outras doenças infecciosas ou não infecciosas (Quadro 3).

Quadro 3 – Diagnóstico diferencial das hepatites virais (Adaptado<sup>11</sup>)

- |                                    |   |
|------------------------------------|---|
| • Esteatose hepática não alcoólica | • Herpes simples                                |
| • Brucelose                        | • Leptospirose                                  |
| • Colelitíase/colelístite          | • Mononucleose                                  |
| • Colangite esclerosante           | • <i>Rickettsiose</i>                           |
| • Colestase reacional              | • Sífilis secundária                            |
| • Dengue                           | • Toxoplasmose                                  |
| • Febre amarela                    | • Doenças granulomatosas do fígado              |
| • Hepatite alcoólica               | • Neoplasia (primária ou metastática) do fígado |
| • Hepatite imunomediada            | • Doença de Wilson                              |
| • Hepatite tóxica                  | • Hepatite autoimune                            |

## TRATAMENTO

Não existe terapêutica específica para as formas agudas das hepatites virais, com exceção a algumas situações específicas na fase aguda das hepatites B e C. As modalidades de tratamento são dirigidas

ao controle dos sinais e sintomas e ao afastamento de agentes potencialmente hepatotóxicos. Desta feita, são geralmente necessários medicamentos para controle do prurido, tais como: colestiramina, naloxona e ondansetron; para minimização das náuseas e vômitos: metoclopramida, bromoprida, domperidona e ondansetron, sendo questionável o uso de fármacos para prevenção de lesões agudas da mucosa gastroduodenal. Heparina e derivados com finalidade de profilaxia antitrombótica não devem ser prescritos, principalmente aos pacientes ictericos ou com distúrbios da coagulação. Extrema cautela é necessária na escolha das medicações, tendo em vista o potencial hepatotóxico de muitas delas. O repouso é medida adequada, usualmente imposta pela própria condição do doente. Dieta pobre em lipídeos e rica em carboidratos é de uso popular, porém o seu benefício é ser mais agradável ao paladar do paciente, uma vez que alguns indivíduos permanecem com relativa intolerância às gorduras por variáveis períodos<sup>1</sup>. A prescrição de fármacos hepatoprotetores não tem valor terapêutico. A administração sistêmica de corticosteroides pode ser benéfica aos pacientes portadores da forma colestática da hepatite A, unicamente para reduzir o tempo de icterícia, porém, com discreto impacto na gravidade e no prognóstico<sup>8</sup>, destacando-se que se trata de medida controversa na literatura. A vitamina K, na dose de 10 mg, por via subcutânea ou venosa, duas vezes ao dia, por até três dias, pode ser necessária nos casos de diminuição da atividade da protrombina<sup>1,3,6-8</sup>.

As hepatites crônicas B, C e D têm abordagem terapêutica própria, a qual foge do escopo do presente estudo.

## TERAPIA NUTRICIONAL NAS HEPATITES VIRAIS

Os processos de inflamação hepática podem resultar em acentuado impacto nutricional, haja vista o papel central deste órgão em inúmeras reações bioquímicas<sup>12-14</sup>, dentre elas, o metabolismo de nutrientes absorvidos no intestino e a síntese de albumina, globulinas, fibrinogênio e fatores de coagulação II, VII, IX e X. A presença de desnutrição nas hepatites virais manifesta-se, usualmente, com a progressão para insuficiência hepática, particularmente nos enfermos que apresentam sinais e sintomas de doença avançada (cirrose e/ou hepatocarcinoma). Está associada com aumento das taxas de morbimortalidade, sendo uma complicação pouco comum da lesão hepática aguda<sup>15,16</sup>.

A desnutrição decorre da interação de múltiplos fatores, dentre eles o aumento do gasto metabólico basal, o qual pode chegar a ser 33% maior do que em uma pessoa sem insuficiência hepática. Isso pode ser observado pelo aumento de consumo de oxigênio e produção de gás carbônico, além da elevação de hormônios catabólicos como glucagon, catecolaminas e corticosteroides<sup>13,14,17</sup>. As consequências refletem em catabolismo protéico aumentando, cuja origem são as reservas musculares, com diminuição dos níveis dos aminoácidos de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina), e aumento dos aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano), metionina e glutamina por sua deficiente depuração em nível hepático, resultando em um balanço nitrogenado negativo e aumentando de três a quatro vezes a necessidade protéica basal<sup>12</sup>. Neste âmbito, outras causas de desnutrição incluem:

- Distúrbios hormonais;
- Reduzida ingestão alimentar, devido a dietas restritas em sódio e deficientes em zinco e à saciedade precoce;

- Perdas protéicas nas doenças crônicas relacionadas à paracenteze, às hemorragias digestivas e à peritonite bacteriana espontânea;
- Má assimilação de nutrientes, particularmente os lipossolúveis, consequente a disfunções do fluxo hepático na depuração dos ácidos biliares<sup>13,14</sup>.

Intervenções dietéticas são capazes de melhorar o estado nutricional em doentes com hepatite por vírus, assim como reduzir complicações, reinternações e melhorar a qualidade de vida<sup>15</sup>.

Nas hepatites virais agudas, a orientação nutricional é voltada para o controle dos sinais e dos sintomas gastrointestinais, tais como anorexia, náuseas, vômitos e diarreia, característicos da fase prodômica; ademais, são úteis para o controle da dor, através de dietas modificadas em gordura e isenta de álcool<sup>16,18</sup>. Já nas hepatites crônicas, a dietoterapia deve assegurar a oferta adequada de calorias, macronutrientes e micronutrientes, com a finalidade de manter/melhorar o estado nutricional do enfermo<sup>19</sup>. Algumas alterações na conduta dietética devem ser adotadas nas hepatites virais agudas e crônicas, destacando-se:<sup>16,18,19</sup>

- Evitar o uso de bebidas alcoólicas;
- Minimizar a ingestão de gorduras;
- Ampliar o estímulo da regeneração hepática, através do incremento da síntese de DNA e RNA, com oferta adequada de proteínas de alto valor biológico, ácido fólico, piridoxina e cianocobalamina;
- Promover o consumo de pequenas refeições fracionadas, destacando-se o papel da dieta rica em carboidratos no período da noite;
- Suplementar vitaminas do complexo B: tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina e cianocobalamina;
- Majorar o aporte de vitamina K, D, C, ferro, zinco e magnésio.

Na hepatite fulminante, a instalação precoce do quadro de encefalopatia hepática (EH) exige uma dieta diferenciada quanto aos aminoácidos. Deve se destacar que a administração de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) é um importante estimulante da síntese protéica, contribuindo significativamente para a melhora da evolução clínica<sup>15,18</sup>. Cabe destacar que existem razões para a utilização dos AACR na EH, mencionando-se:<sup>15,20,21</sup>

- São frequentemente utilizados diretamente por músculos, coração, cérebro e fígado para prover suporte energético, nos contextos em que há diminuição na utilização de glicose e cetogênese;
- Competem com os aminoácidos aromáticos (AAA), nos processos de transporte via barreira hematoencefálica;
- Diminuem os níveis séricos de AAA, por supressão de fluxo muscular;
- Reduzem a proteólise muscular;

- Disponibiliza o grupo amino para a síntese de glutamina, aspecto importante no metabolismo.

O quadro 4 sintetiza as recomendações nutricionais nas hepatites<sup>15,16,18,22</sup>.

## HEPATITE A

### Etiologia e epidemiologia

O vírus da hepatite A (VHA) é um pequeno vírus de capsídeo icosaédrico, não envelopado, contendo RNA como material genético, com cerca de 27 nanômetros de comprimento<sup>6</sup>. A transmissão do VHA ocorre principalmente por via fecal-oral, geralmente através de água e alimentos contaminados ou por contato interpessoal. Como fatores significativos para a disseminação do vírus têm-se a precariedade das condições de saneamento, a estabilidade da partícula viral no meio ambiente, a ocorrência de elevado percentual de infecções assintomáticas, principalmente em crianças, e o grande número de partículas virais presentes no material fecal. A entidade mórbida é endêmica em muitas regiões do globo, destacando-se que em áreas de alta endemicidade a prevalência em adultos jovens pode chegar a 98%. Destaque-se que são descritos surtos epidêmicos em locais com aglomerações humanas, tais como creches, instituições para enfermos mentais, quartéis, hospitais e orfanatos<sup>23</sup>.

O VHA é a principal etiologia da hepatite viral aguda no mundo<sup>4</sup>, sendo responsável por substancial impacto econômico para a sociedade<sup>23</sup>. Neste cenário, a América Latina, particularmente o Brasil, é considerada área de risco para a entidade nosológica<sup>4</sup>. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) estima que no país ocorram 130 casos novos ao ano por 100 mil habitantes<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos, segundo dados do *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), foi estimado um número de 25.000 novos casos da doença em 2007<sup>24</sup>.

Em áreas endêmicas, praticamente 100% das pessoas investigadas apresentam imunoglobulinas dirigidas aos vírus (anti-VHA IgG), comprovando a alta disseminação da doença nessas regiões. No Brasil, em localidades hiperendêmicas, a população adulta apresenta prevalência de 98% de anticorpos para o agente viral. Por outro lado, aglomerações humanas nas quais o saneamento básico e o nível socioeconômico são mais elevados, frequentemente apresentam significativo percentual de suscetíveis<sup>25</sup>.

### Aspectos clínicos

O período de incubação da hepatite A varia de duas a seis semanas. Em número relevante de casos a infecção pelo agente etio-

Quadro 4 – Recomendações nutricionais nas hepatites (Adaptado<sup>18</sup>)

	Calorias (Kcal/kg/dia)	Proteínas (g/kg/dia)	Carboidratos (%)	Lipídios (%)
Hepatite aguda	25 a 35	1 a 1,2	67 a 80	20 a 33
Hepatite crônica	35 a 40	1,2 a 1,5	67 a 80	20 a 33
Hepatite fulminante				
Encefalopatia graus I e II	25 a 40	1 a 1,2 (proteína vegetal + laticínios)	75	25
Encefalopatia graus III e IV	25 a 40	0,5 + 0,25 (AACR)	75	25

lógico é inaparente, ocorrendo manifestações clínicas em cerca de 5% a 10% dos pacientes, particularmente nos infantes. Nos adultos, observa-se maior frequência de infecções sintomáticas e, de um modo geral, com maior gravidade<sup>1,6</sup>.

A recuperação dos enfermos é a regra (99% dos casos)<sup>6,7,25</sup>, não havendo, até o momento, relatos de cronificação da doença, diferentemente do que ocorre com as hepatites B e C. Quando há sintomas, o quadro clínico é caracterizado por anorexia, dor abdominal, febre baixa, icterícia e colúria, mal estar geral, náuseas e vômitos, os quais geralmente permanecem por quatro a oito semanas. Há, no entanto, pacientes que permanecem sintomáticos, principalmente com inapetência, por até seis meses. Quando comparada com o quadro clínico da hepatite B, os sintomas são habitualmente mais amenos<sup>6</sup>.

As manifestações extra-hepáticas são pouco frequentes, podendo ocorrer artrite reativa, colestase acalculosa, derrames pleurais e pericárdicos, hemólise, manifestações neurológicas, tais como síndrome de Guillain-Barré e pancreatite<sup>25</sup>. A complicação mais temível da infecção pelo VHA é a hepatite fulminante, mais comum em adultos sem contato prévio com o vírus e em hepatopatas crônicos, a qual apresenta as características já descritas<sup>9,26</sup>.

### Diagnóstico

A infecção aguda pelo VHA é confirmada através de testes sorológicos para a detecção da imunoglobulina M (IgM) o anticorpo anti-VHA IgM dirigida às proteínas do capsídeo viral (Quadro 5). O anti-VHA é detectado de cinco a 10 dias após a instalação do processo infeccioso, podendo persistir por mais de seis meses. A imunoglobulina G (IgG) dirigida ao vírus da hepatite A (anti-VHA IgG) pode ser detectada simultaneamente ou nas duas primeiras semanas da fase aguda, persistindo durante anos e conferindo proteção contra reinfecção. Sua pesquisa é mais indicada em estudos epidemiológicos para verificação da imunidade de uma determinada população à hepatite A. Os métodos fundamentados nas técnicas de biologia molecular para detecção do ácido nucléico do VHA são mais sensíveis que os ensaios para detecção de antígenos, porém, com indicações mais restritas na prática clínica diária<sup>27</sup>.

Quadro 5 – Diagnóstico laboratorial da hepatite A (Adaptado<sup>1</sup>)

Interpretações	Marcadores	
	anti-VHA IgM	anti-VHA IgG
Suscetível	-	-
Infecção recente	+	+
Infecção passada / imunidade	-	+

Não existem alterações laboratoriais típicas da hepatite A. De todo modo, tais ensaios são úteis para auxiliar a avaliação de pacientes que possam estar infectados. As aminotransferases (AST e ALT) estão majoradas pelo menos 10 vezes o normal, sendo a elevação da ALT geralmente maior que a da AST, por volta de 1.900 UI/L e 1.400 UI/L, respectivamente<sup>6</sup>, detectáveis já no período prodrômico. Consoante o já ponderado, o incremento das aminotransferases não guarda relação com a gravidade e o prognóstico da doença<sup>25</sup>. Aumentos da fosfatase alcalina, sugerindo colestase, podem ocorrer na faixa de uma a três vezes o normal. As bilirrubinas estão normalmente aumentadas, com

níveis séricos entre 5 e 20 mg/dL. Dosagens superiores a 20 mg/dL correlacionam-se com moléstia grave. O tempo e atividade de protrombina (TAP) encontram-se geralmente normais. Se o tempo de protrombina estiver prolongado deve-se suscitar atenção para possível evolução com insuficiência hepática grave e hepatite fulminante<sup>1,5,6,8,9</sup>.

### Tratamento

Não há terapêutica específica para a hepatite por vírus A. O tratamento deve ser direcionado aos cuidados gerais com o enfermo. Os pacientes que desenvolverem hepatite fulminante devem ser conduzidos em ambiente de terapia intensiva, no qual são oferecidas medidas de suporte para manutenção das condições de vida, enquanto há recuperação da função hepática<sup>9,28</sup>.

### Prevenção

Como a principal via de transmissão do vírus da hepatite A é a fecal-oral, o risco e a incidência de infecção tendem a diminuir com o saneamento básico, com a incorporação de melhores hábitos de higiene em aglomerações humanas nas quais a enfermidade de grassa<sup>29</sup>. No entanto, essas modificações podem ter um efeito paradoxal, elevando o número de adultos suscetíveis e criando um potencial epidêmico em alta escala, o que coloca a questão da imunização (vacina e imunoglobulina) em uma posição central. Atualmente, existem duas vacinas para a hepatite A (VAQTA® e HAVRIX®) ambas com vírus inativado e com resultados similares em termos de imunogenicidade e de segurança. O esquema vacinal preconizado, o qual confere títulos de anticorpos protetores em virtualmente 100% dos vacinados<sup>30</sup>, é o seguinte:

- *Adultos*: duas doses (1 mL cada), aplicadas na região deltoide, com intervalo de um mês entre elas, sendo aconselhável uma terceira dose de seis a 12 meses após a primeira;
- *Crianças*: duas doses (0,5 mL cada), aplicadas na região deltoide, com intervalo de um mês entre elas, sendo aconselhável uma terceira dose de seis a 12 meses após a primeira.

O título de anti-VHA considerado protetor é de 10 UI/L<sup>1</sup>. A vacina para hepatite A não está inclusa no calendário vacinal. Na rede pública ela se encontra disponível somente nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), indicada para situações específicas, caso haja suscetibilidade para o vírus da hepatite A, tais como<sup>1</sup>:

- Hepatopatias crônicas;
- Receptores de transplantes alogênicos ou autólogos, após transplante de medula óssea;
- Candidatos a receber transplantes autólogos de medula óssea, antes da coleta, e doadores de transplante alogênico de medula óssea;
- Enfermidades com indicação de esplenectomia.

A prescrição de imunoglobulina (IG) é a estratégia padrão para a profilaxia pós-exposição à hepatite A. Está indicada para enfermos em risco sem histórico de imunização, destacando-se os viajantes para áreas endêmicas e os contatos íntimos (sexuais, caseiros, institucionais) de pessoas infectadas<sup>7</sup>. A IG deve ser administrada na dose de 0,02 mL/kg, por via muscular, o mais brevemente possível, com eficácia até duas semanas após a exposição<sup>7,25</sup>.

Aos viajantes que se dirigirem para áreas endêmicas está recomen-

dada a adoção de medidas gerais de higiene, como lavagem das mãos e atenção com a água, gelo, frutas, verduras cruas e mariscos indevidamente cozidos<sup>25</sup>. O aquecimento dos alimentos a 85° C por um minuto ou a desinfecção com solução de cloro e água com diluição de 1:100 são efetivas para inativação do VHA<sup>29</sup>.

## HEPATITE E

### Etiologia

O vírus da hepatite E (VHE), pertencente à família *Caliciviridae* é um agente etiológico esférico, não envelopado, contando 30 nanômetros de diâmetro e contendo RNA de hélice única como material genético. São conhecidos até o momento cinco genótipos, apenas quatro deles foram identificados em humanos, sendo os genótipos 1 e 2, aparentemente mais virulentos, ao passo que os genótipos 3 e 4 são responsáveis por infecções subclínicas<sup>7</sup>. A hepatite E é uma antropozoonose, na medida em que o VHE, diferentemente dos outros vírus causadores das hepatites, é encontrado em alta porcentagem em animais domésticos como galinhas, roedores<sup>6</sup> e, particularmente, em suínos<sup>31</sup>, podendo ser esses animais fontes de contágio ao homem.

### Epidemiologia

O VHE apresenta disseminação via fecal-oral, à semelhança do VHA. Portanto, a contaminação de suprimentos de água e as condições sanitárias insuficientes, são de grande importância no processo de emergência de epidemias pelo VHE, principalmente em áreas tropicais e subtropicais. A água é considerada a principal via de transmissão da doença, pois pode ser contaminada com dejeções animais (incluindo excretas humanas)<sup>32</sup>. Existe igualmente a possibilidade de transmissão por via parenteral; todavia, esta forma de contágio é considerada rara, devido ao curto período de viremia<sup>32</sup>. Uma característica epidemiológica peculiar do VHE, que o diferencia dos outros vírus entéricos, é a raridade da disseminação secundária interpessoal dos infectados aos contatos íntimos<sup>7</sup>.

A distribuição geográfica no planeta é dependente das condições socioeconômicas, sendo prevalente em áreas em desenvolvimento, tais como África, Índia, México, Oriente Médio e algumas repúblicas da ex-União Soviética<sup>6</sup>. No Brasil, apesar da precariedade das condições sanitárias em díspares regiões, ainda não foi descrita nenhuma epidemia de hepatite E, apenas notificações de casos esporádicos que indicam a circulação do VHE no país<sup>33</sup>.

Focaccia e col.<sup>34</sup> em estudo sobre a prevalência de hepatites virais no município de São Paulo, demonstraram prevalência de anti-VHE em cerca de 1,7% da população. Esta, segundo os autores, assemelha-se à de países desenvolvidos. Em outro estudo<sup>35</sup> estimaram prevalência de 3,0% a 6,0% em grupos específicos, como garimpeiros, pacientes em hemodiálise e portadores de hepatite aguda.

A hepatite E acomete preferencialmente adultos jovens, em geral como infecção benigna, exceto em mulheres grávidas, nas quais a taxa de letalidade varia entre 5,0% e 20,0%. Aparentemente é menos contagiosa que a hepatite A<sup>7</sup>, com a necessidade de significativo inóculo para o desenvolvimento da infecção<sup>32</sup>.

### Aspectos clínicos

O período de incubação é de duas a 10 semanas. Anteriormente, os enfermos referem anorexia, astenia, diarreia, febre (não muito

elevada), náuseas e vômitos. Após uma semana, surge icterícia, colúria, hipocolia e prurido cutâneo, que perduram por duas semanas, e, em geral, evoluem com resolução para cura. As formas colestáticas da hepatite E ocorrem em 20% a 30%; hepatomegalia é observada em 80% dos infectados. Quando ocorre colestase, os níveis de bilirrubina e de fosfatase alcalina se elevam<sup>6,7</sup>.

A hepatite E não apresenta tendência para cronificação, todavia, em gestantes, principalmente no primeiro trimestre de gravidez, é observado aumento da ocorrência de hepatite fulminante e de evolução para coagulação intravascular disseminada, sendo descritas taxas de letalidade que variam de 30% a 100%<sup>36</sup>.

### Diagnóstico

É estabelecido a partir da detecção de reatividade ao IgM anti-VHE no soro dos pacientes com suspeita diagnóstica. O anti-VHE IgM ou IgG, encontra-se disponível comercialmente. A despeito das diferenças genômicas entre as diversas cepas, o VHE possui um único sorotipo, o que explica a reatividade cruzada para os principais epítomos virais, facultando o diagnóstico sorológico em embalagens comerciais<sup>32</sup>.

### Tratamento

A terapia de suporte semelhante a outras hepatites agudas virais pode estar indicada, na dependência de cada caso. Com efeito, nos casos graves, em geral com evolução fulminante, deve ser realizado em unidades de terapia intensiva<sup>9</sup>.

### Prevenção

A profilaxia da hepatite E em áreas endêmicas depende essencialmente de medidas adequadas de saneamento básico, similares àquelas descritas para a hepatite A. Controle adequado do suprimento de água potável e destino do esgoto são fatores essenciais para a prevenção de surtos. As medidas de higiene e educação são também vitais para o controle da doença<sup>32</sup>.

Em relação aos imunobiológicos, destaque-se a investigação de Navaneethan, Al Mohajer e Shata<sup>36</sup>, na qual se constatou que o grupo das gestantes, às quais se ministrou imunoglobulina, apresentou menor frequência de infecção pelo VHE (18,1%) em relação ao grupo controle (33,9%)<sup>36</sup>.

Até o momento não há vacinação efetiva para o vírus da hepatite E. Shrestha e col.<sup>37</sup> estudaram a eficácia de uma vacina desenvolvida através da proteína recombinante do VHE tipo 1, a qual se mostrou efetiva na prevenção da doença em grupos de alto risco, alcançando 95,5% de eficácia após administração de três doses da vacina.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As hepatites virais são importantes entidades nosológicas na prática clínica. Destaque-se a ocorrência das hepatites causadas pelos vírus A e E, as quais estão usualmente relacionadas ao nível socioeconômico e às condições sanitárias das pessoas, haja vista a transmissão se dar predominantemente por via fecal-oral. Embora ambas as moléstias cursem com evolução geralmente benigna (na maioria dos casos), os casos graves podem ocorrer. Desta forma, a educação em saúde sanitária representa estratégia promissora para a minimização do risco de adoecimento das populações suscetíveis.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 8.
2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Division of Viral Hepatitis. Acesso em 18 jan. 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hepatitis/>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. p. 62.
4. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol* 2004;7(4):473-87.
5. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Pacheco SJB, et al. Hepatites virais. In: Siqueira-Batista R, Gomes AP, Igreja RP, (editores). *Medicina tropical. Abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica; 2001. p. 874-82.
6. Focaccia R. Hepatites virais. In: Focaccia R, (editor). *Veronesi Tratado de Infectologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2005. p. 427-538.
7. Dienstag JL. Hepatite viral aguda. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. (editores). *Harrison Medicina Interna*. 17ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2008. p. 1932-48.
8. Hoofnagle JH, Lindsay KL. Acute viral hepatitis. In: Goldman L, Ausiello D, (editores). *Cecil Medicine*. 23ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1101-7.
9. Gomes AP, Vitorino RR, Arcuri MB, et al. Insuficiência hepática aguda grave: diagnóstico e tratamento. *J Bras Med* 2011;99(1):8-19.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. HIV/AIDS, hepatites e outras DST. Brasília: Ministério da saúde, 2006.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
12. Maio R, Dichi JB, Burini RC. Consequências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. *Arq Gastroenterol* 2000;37(1):52-7.
13. Faintuch J. Nutritional Disorders in chronic disease. *Arq Gastroenterol* 2000;37(1):1-2.
14. Scheneider ACR, Pinto RB, Silveira TR. Determinação de risco e desnutrição por antropometria em crianças e adolescentes com cirrose. *Arq Gastroenterol* 2007;44(4):345-9.
15. Tsiaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, et al. Review: malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(4):527-33.
16. Plauth M. Suporte nutricional na doença hepática, in: Sobotka L, (editor). *Bases da nutrição clínica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2008. p. 291-301.
17. Peng S, Plank LD, McCall JL, et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1257-66.
18. Jesus RP, Waitzber DL, Oliveira e Silva A, et al. Insuficiência hepática aguda e crônica; In: Waitzberg DL, (editor). *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 1519-74.
19. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(4):202-9.
20. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr* 2006;136(1 Suppl):295S-8S.
21. Khanna S, Gopalan S. Role of branched-chain amino acids in liver disease: the evidence for and against. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(3):297-303.
22. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25(2):285-94.
23. Di Giammarino L, Dienstag JL. Hepatitis A – the price of progress. *N Eng J Med* 2005;353(9):944-6.
24. Center for Disease Control and Prevention. Disease Burden from Viral Hepatitis A, B, and C in the United States, 2007. Acesso em 24 jan. 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HAV/StatisticsHAV.htm#section1>
25. Pereira FEL, Gonçalves CS. Hepatite A. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36(3):387-400.
26. Rasheed A, Saeed S. Acute hepatitis a virus infection presenting with multiorgan dysfunction: a case report. *Cases J* 2009;2:8124.
27. Nainam OV, Gouliang X, Vaughan G, et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):63-79.
28. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-lima L, et al. Sepse: atualidades e perspectivas. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011;23(2):207-16.
29. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *CID* 2004;38:705-715.
30. Ferreira CT, Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. *J Pediatr* 2006;82(3 Suppl):S55-66.
31. Ferreira MS, Borges AS. Hepatites viróticas. In: Rocha MOC, Pedroso ERP, (editores). *Fundamentos em infectologia*. Rio de Janeiro: Rúbio; 2009. p. 351-406.
32. Paraná R, Schinoni MI. Hepatite E. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(3):247-253.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatites. Hepatites em foco. Brasília, 2010. Acesso em 28 jan. 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=18044](http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=18044)
34. Focaccia R, da Conceição OJ, Sette H Jr, et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz J Infec Dis* 1998;2(6):269-84.
35. Focaccia R, Sette Júnior H, Conceição OJ. Hepatitis E in Brazil. *Lancet* 1995;346(8983):1165.
36. Navaneethan U, Al Mohajer MA, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008;28(9):1190-9
37. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Eng J Med* 2007;356(9):896-903.