

# HISTORIA DAS HEPATITES VIRAIS

## **Raymundo Paraná**

Professor Adjunto de Gastro-hepatologia da Universidade Federal da Bahia  
Livre Docente, Doutor e Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia

## **Delvone Almeida**

Doutoranda e Mestra em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia

## **Contato:**

Av. Juracy Magalhães Junior, 2096, Sala 510  
41920-000 Salvador, Bahia  
e-mail: [unif@svn.com.br](mailto:unif@svn.com.br)

## **INTRODUÇÃO**

Os Babilônios há cerca de 2500 anos já haviam feito referências a surtos epidêmicos de icterícia entre o seu povo. Hipocrates no século IV a.C. também descreve quadros de icterícia epidêmica, sem qualquer idéia de agente causal ou formas de transmissibilidade.

Quadros de icterícia epidêmica ocorreram por séculos e foram marcantes, sobretudo, nos períodos de guerra e catástrofes humanas, particularmente na Idade Média, quando ocorria piora das condições sócio-higiênicas locais. Daí a origem das designações de "icterícia de campanha" e de "doença do soldado" (1).

Essas epidemias de icterícia influenciavam de modo desfavorável a evolução das guerras. Exemplo disso foi a Guerra da Secessão Americana (1861-65), quando mais de 40000 soldados dos exércitos da União foram atingidos. Outras epidemias acompanharam as duas Guerras Mundiais da primeira metade do Século XX. O número de casos de hepatite durante a Segunda Grande Guerra foi estimado em cerca de 16 milhões. Nesse período e por muito tempo não se conhecia o moderno conceito da transmissão fecal-oral das hepatites virais epidêmicas (2).

## **A ERA VIRCHOWIANA**

Em 1865, Virchow (3) descreveu um doente com icterícia, em que ele observou obstrução do colédoco terminal por rolha de muco, criando, assim o conceito, admitido por varias gerações de conceituados patologistas e fisiologistas, da "icterícia catarral". O termo sugeria a idéia de que uma inflamação na região da ampola de Vater levasse a uma obstrução da drenagem biliar. O tratamento proposto e assumido àquela época foi a drenagem biliar transduodenal, preconizada por Vincent Lyon em 1919 (4) e utilizado por mais de duas décadas.

A essa época alguns investigadores contrários a essa abordagem começaram a supor que a doença ocorria primariamente no fígado, tendo como causa um agente viral (Flindt, 1890; McDonald, 1908; Cockeyne, 1912).

## **A ERA DOS TESTES LABORATORIAIS E DA BIOPSIA HEPÁTICA**

A partir de 1940 as opiniões começaram a inclinar-se a favor da lesão hepática como evento primário no desenvolvimento da icterícia epidêmica.

Duas importantes contribuições vieram consolidar a nova fase de pragmatismo científico: o desenvolvimento dos testes laboratoriais de função hepática e a realização da biopsia hepática (5). O primeiro teste de função hepática foi descrito por Higman van den Berg (1), em 1918. O teste de Van den Berg possibilitou diferenciar entre icterícia obstrutiva, hepatocelular ou hemolítica.

A introdução da técnica de biopsia hepática percutânea, realizada pela primeira vez por P. Ehrlic em Berlim, em 1880, foi adaptada por Menghini, em 1957 (6), que incluiu à técnica a realização de punção aspirativa. A partir dessa época o procedimento passou a ser largamente utilizado.

## **A ERA DA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA**

Após a era da icterícia Virchowiana, seguiu-se um período de interesse relevante a cerca de um tipo diferente de icterícia que se desenvolvia em pacientes que receberam hemoderivados.

Esses relatos foram publicados a partir de 1883, porém a primeira epidemia ocorreu em Bremen, na Alemanha, envolvendo os trabalhadores de um estaleiro naval (Lüdman, 1885). Observou-se que após 2 a 6 meses da inoculação de uma vacina derivada da linfa humana em 1289 trabalhadores, cerca de 200 deles desenvolveram icterícia. O mesmo não ocorrendo entre aqueles que não foram vacinados (7).

Em 1909 novos casos de icterícia foram associados ao de medicações injetáveis, sobretudo aos tratamentos relacionados às doenças sexualmente transmissíveis, como no caso da sífilis (8).

O uso de insulina para tratamento de diabéticos também aumentou o número de icterícias que foram associadas à inoculação da medicação ou a coleta de sangue

para determinação da glicemia com material não descartável, rotina ainda não preconizada à época (9).

Em 1942, cerca de 30000 soldados americanos apresentaram icterícia após vacinação contra a Febre Amarela, com óbito em 62 deles (1, 10).

O volume de publicações a respeito do tema deixava clara a diferença de apresentação de dois tipos de hepatite, que se supunha tivesse na origem um agente infeccioso, mas que apresentavam características clínicas completamente diversas. Os primeiros relatos que temos estão ligados às icterícias que coincidiram com períodos de calamidade pública e social, com deterioração das condições higiênicas da população, sobretudo, nos períodos das guerras. Os relatos que seguiram apontavam notadamente para a associação da hepatite cuja transmissibilidade evocava a via parenteral. Estavam aí inseridos os primeiros relatos de casos de hepatite B.

Na fase seguinte os estudos científicos passaram a abordar trabalhos realizados em voluntários. Dentro desse contexto destacaram-se estudos abomináveis do ponto de vista científico para os modernos padrões éticos, contudo esses estudos forneceram dados científicos que consolidaram linhas importantes de investigação.

A primeira transmissão de hepatite a voluntários foi efetuada em 1942, por H. Voegt, quando ele próprio e mais três alunos de Medicina ingeriram suco duodenal de um doente com hepatite. Três a quatro semanas depois todos eles contraíram a doença (11).

Nessa linha de investigação as maiores contribuições foram deixadas por MacCallum, na Inglaterra. A este pesquisador, que conduziu vários dos seus estudos em modelos experimentais humanos, deve-se os termos Hepatite A e B, para diferenciar a hepatite de transmissão fecal-oral e a hepatite de transmissão parenteral a partir de 1947.

A partir de 1956, Saul Krugman e colaboradores passaram a realizar estudos na Willowbrook State School, de Staten Island, New York, uma instituição para crianças deficientes mentais, onde foram observados vários casos de icterícia.

Nas crianças recém admitidas nessa escola eram administrados por via oral ou parenteral material coletado entre as crianças que desenvolveram previamente icterícia. Nessas crianças foi observado que um primeiro surto de icterícia poderia ser seguido por um segundo surto, deixando clara a distinção entre as hepatites virais A, de transmissão fecal-oral, da hepatite B, de transmissão parenteral. Um desses alunos cujas iniciais eram MS, caracterizou esses dois quadros distintos, a que este pesquisador nomeou hepatite MS1 e hepatite MS2, respectivamente as hepatites A e B (1, 12).

Os trabalhos de Krugman foram minuciosos e ele deixou registradas informações importantes a respeito do quadro clínico da doença, período de incubação, alterações de exames laboratoriais, descrevendo a hepatite anictérica e deixando os primeiros relatos a respeito das alterações imunológicas por ele observadas no curso clínico da doença, inclusive com preconização do uso de imunoglobulina para evitar quadros de hepatite.

Estranhamente os estudos de Krugman foram respaldados no "World Medical Association Draft Code of Ethics on Human Experimentation".

Em 1972, o Dr. Krugman, convidado para um encontro científico em Atlantic City, em que seria homenageado com o prêmio James D. Bruce, teve de abandonar o local protegido pela polícia, para escapar de estudantes revoltados que tomaram o local (1). Esse episódio já deixava clara a ambigüidade dos sentimentos que o pesquisador evocava. Por um lado a comunidade científica o exaltava, uma vez que se beneficiava com o brilhantismo das suas atividades científicas e de sua imensa colaboração à cerca dos distintos quadros de hepatite. Por outro lado, as pressões sociais que se mobilizaram a cobrar uma postura ética, revelam uma nova era de estabelecimento de princípios morais para o desenvolvimento de pesquisas científicas. Independentemente da grandiosidade dos objetivos a que se elas se reportavam, era necessário estarem pautadas em princípios de defesa da condição de saúde dos investigados.

## **A DESCOBERTA DOS AGENTES VIRAIS**

### ***O VÍRUS DA HEPATITE B***

Os trabalhos de investigação prosseguiram intensamente, buscando agora, sobretudo, a identificação dos agentes infecciosos responsáveis pelas duas formas de hepatite, já naquela época bem descritas.

Em 1965, Baruch Blumberg (13), um geneticista do National Institute of Health (NIH), na Filadélfia, no decurso de outras investigações científicas do Instituto, descobriu no soro de um aborígine Australiano um antígeno que reagia com o soro de dois doentes hemofílicos politransfundidos, a que foi atribuído o nome de antígeno Austrália. Este achado ocasional foi um marco no estudo das hepatites virais.

Em 1968, Alfred Prince (14), observou o desenvolvimento de hepatite pós-transfusional em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Os soros desses pacientes reagiram positivamente com o anti-soro de um hemofílico politransfundido. Em um dos doentes, 3 meses depois de uma operação que necessitou de várias transfusões, surgiu um aumento significativo das transaminases. Realizada uma biopsia hepática, encontraram-se lesões compatíveis com hepatite viral aguda. O estudo das amostras dos soros colhidos mostrou que o doente passou a ser antígeno positivo várias semanas antes da doença se tornar evidente, negativando alguns meses depois. Posteriormente evidenciou-se que o antígeno em questão era o mesmo descoberto por Blumberg 3 anos antes (1).

Blumberg e Bayer, examinando ao microscópio eletrônico o soro de um portador do antígeno Austrália, encontrou numerosas partículas que se apresentavam sob duas formas: pequenas formas esféricas, com cerca de 22 nm de diâmetro, e formas tubulares, com cerca de 22 nm de largura e 150 nm de comprimento. Estas partículas reagiam com o soro de doentes convalescentes de hepatite, indicando que o antígeno Austrália estava presente na sua superfície (15).

Em 1970, o australiano Dane (16), demonstrou a existência de uma terceira partícula, de forma esférica, com cerca de 42 nm, em soros antígeno-positivos, denominada a partícula Dane, que se comprovou corresponder ao próprio vírus.

No ano seguinte, Almeida e col (17), observando as partículas Dane por imunoelectromicroscopia, após aplicação de detergente, verificou que a partícula Dane era constituída por um invólucro externo e um núcleo, sendo que o invólucro externo correspondia ao antígeno Austrália, que passou a designar-se por antígeno de superfície do vírus B (AgHBs). As pequenas partículas esféricas e tubulares que tinham sido encontradas por Bayer representavam o produto da síntese em excesso do antígeno de superfície pelos hepatócitos infectados, sendo na realidade "invólucros virais vazios", não infecciosos (1).

Pouco mais tarde, o vírus da hepatite B foi estruturalmente caracterizado como um vírus ADN e suas características extensamente estudadas, bem como as suas formas de transmissão (18). Dessa forma, foi possível determinar a epidemiologia mundial do vírus da hepatite B, bem como avaliar estratégias de prevenção da sua disseminação, com impacto na evolução para a cirrose e o carcinoma hepatocelular.

Contrariando as críticas, Krugman, em 1971 inoculou o soro MS2 em crianças da Willowbrook State School, após inativação do vírus pelo calor e deu início a primeira fase experimental de produção de uma vacina contra o vírus da hepatite B (19, 20). O sucesso da experimentação foi parcial e a primeira vacina obtida a partir do plasma de portadores saudáveis do AgHBs, foi registrada e licenciada em 1981, após exaustivos estudos em chimpanzés e inoculada em homossexuais masculinos (21). A vacina registrada em 1981, foi substituída em 1986 pela primeira vacina produzida AgHBs recombinante.

## **O VIRUS DA HEPATITE DELTA**

Em 1977, Rizzetto e col (1, 22), ao estudarem, por imunofluorescência, biopsias hepáticas de doentes seropositivos para o antígeno de superfície da hepatite B, identificaram um novo sistema antígeno/anticorpo, imunologicamente distinto dos sistemas da hepatite B. Provisoriamente propuseram para este antígeno o nome de agente Delta e o de Anti-Delta para o correspondente anticorpo circulante. Verificaram, ainda, que esse agente só aparecia em indivíduos AgHBs positivos, sobretudo naqueles com formas graves de doença hepática.

Tratava-se de um vírus do tipo ARN. O agente Delta, que posteriormente passou a ser designado "vírus da hepatite D" (VHD), um vírus defeituoso, sem envelope próprio, cuja principal característica é utilizar o envelope do vírus da hepatite B, para tornar viável a sua sobrevivência e sua replicação. No interior do envelope não existe um capsídeo, mas uma proteína específica do vírus, o Ag HD.

O vírus D para a sua replicação e expressão necessita do auxílio do VHB, razão pela qual só infecta indivíduos AgHBs positivos. A infecção pode ocorrer na presença de infecção aguda pelo vírus B (coinfecção) ou crônica (superinfecção). Pode agravar a evolução da doença, quer nas situações de coinfecção, quer nas de superinfecção. O risco de hepatite fulminante é maior (23) e a evolução para a hepatite crônica e para a cirrose pode ser acelerado nos portadores crônicos do AgHBs.

Até ao momento não foi desenvolvida uma vacina da hepatite D. A sua necessidade limita-se aos portadores crônicos do VHB, uma vez que a vacina da hepatite B previne simultaneamente a hepatite D, nos indivíduos seronegativos.

## **O VIRUS DA HEPATITE A**

Em 1973, Stephen Feinstone (24) descreveu pela primeira vez a visualização, por imuno-electromicroscopia, de partículas virais nas fezes de voluntários presos em Washington, nos quais havia sido inoculado o vírus MS1.

Uma vez que não existe o estado de portador crônico do vírus da hepatite A, foram importantes os estudos em modelos experimentais animais e o cultivo celular, o que possibilitou o desenvolvimento da vacina com vírus atenuado (25). A continuidade dos estudos permitiu o desenvolvimento de uma vacina que se mostrou altamente eficaz.

## **HEPATITE NÃO A - NÃO B**

Mesmo após a descoberta e identificação dos vírus da hepatite A, B e Delta, vários casos de hepatite pós-transfusional foram descritos (26, 27).

Com isso algumas medidas foram implantadas no sentido de se reduzir o número de casos desse tipo de hepatite. Os bancos de sangue passaram a utilizar apenas sangue de doadores voluntários, além de implementarem a detecção do AgHBs no sangue de todos os doadores.

Apesar disso e da nova política de utilização apenas de doadores voluntários, continuaram a ocorrer casos de hepatite em cerca de 5 a 10% dos doentes que recebiam sangue ou seus derivados (28). Excluído o vírus da hepatite A como agente dessas hepatites, decidiu-se designar a doença por hepatite não A-não B. A designação "hepatite NANB", introduzida em 1975, viria a manter-se até a identificação do vírus C.

## **O VIRUS DA HEPATITE C**

Vários estudos em chimpanzés foram reproduzidos até a descoberta do vírus da hepatite C. Estes animais eram infectados com soro humano de portadores do vírus hepatite não A-não B.

Em 1989, Michel Houghton e os seus colaboradores Qui-Lim-Choo, George Kuo e Daniel Bradley, após 7 anos de investigação, conseguiram, através de estudos de biologia molecular, a clonagem de partes do vírus C (29) e o desenvolvimento de um teste serológico capaz de identificar o vírus em indivíduos infectados (30). Estes estudos foram marcantes no campo da hepatologia moderna e representaram um dos maiores avanços no controle da disseminação das hepatites pós-transfusionais. O desenvolvimento de testes serológicos de detecção do vírus da hepatite C reduziu quase a zero a incidência da hepatite C pós-transfusional.

O vírus da hepatite C pertence filogeneticamente aos hepacivírus, da família dos *Flaviviridae*, próximo ao vírus da Dengue e ao vírus da Febre Amarela. Existem 6 genótipos e mais que 50 subtipos. Esta multiplicidade de padrões de organização genética representa um dos maiores desafios para o tratamento, bem como para a elaboração de uma vacina.

## **O VÍRUS DA HEPATITE E**

A primeira grande epidemia de que há referência ocorreu em New Delhi, na Índia, entre 1955 e 1956. Existem relatos de 35 000 pessoas infectadas por água contaminada de uma central de tratamento (31). Após a introdução de testes serológicos para o vírus da hepatite A, excluiu-se esse agente como causa do surto.

Outros casos ocorreram na Costa Rica, em 1975 e em Kashmir, em 1978 (32 33). A maior epidemia até agora descrita, verificou-se na China entre 1986 e 1988, atingindo 120 000 pessoas (1, 34).

Estudos experimentais no macaco cynomologus permitiram a identificação do vírus da hepatite E, em 1990, por Reyes e colaboradores (35). Trata-se de um vírus ARN, não envelopado, que apresenta semelhanças com os vírus da família Caliciviridae. Existem três genótipos classificados, porém conhece-se pouco sobre a distribuição dos genótipos em todo o mundo.

A hepatite E assemelha-se à hepatite A pelo seu modo de transmissão e pela ausência de evolução para a cronicidade.

Em gestantes, sobretudo no terceiro trimestre da gravidez, pode levar a quadros graves de hepatite, com mortalidade de até 25%. De uma maneira geral, a mortalidade por esta virose é baixa (menor que 1%) (36).

## **NOVOS VÍRUS DAS HEPATITES**

Descobertas mais recentes vêm demonstrando o quanto é amplo o campo de estudos das hepatites virais. Vários novos vírus têm sido descritos como associados a quadros de hepatites. Entre eles:

### ***VÍRUS DA HEPATITE F***

Descrito em 1994, por um grupo indiano, como um vírus esférico detectado nas fezes de doentes franceses, que foi possível transmitir ao macaco Rhesus (37).

Pesquisas científicas revelam que este vírus não foi ainda bem caracterizado, nem foram apresentados testes serológicos para a sua identificação.

### ***VÍRUS DA HEPATITE G E OS VÍRUS GB***

Identificado em 1995, em estudos com macacos, quando foi inoculado o plasma de um doente com uma presumível hepatite crônica pós-transfusional não A-E. A hepatite desencadeada foi denominada hepatite G.

Na mesma época o soro de um cirurgião de Chicago, com as iniciais GB, que tinha sofrido uma hepatite aguda não A-E, foi inoculado no macaco sagüi, provocando hepatite aguda e posteriormente em um novo macaco tamarino (1). Por técnicas de biologia molecular foi possível identificar dois vírus da família dos flavivírus: VGB-A e VGB-B (38). Na seqüência dos estudos efetuados, viria a ser identificado um terceiro vírus que se revelou próximo do VGB-A, pelo que lhe foi atribuído o nome de VGB-C (39). Comparando a seqüência de nucleotídeos dos 3 agentes GB e do vírus G verificou-se que eram variantes do mesmo vírus.

A infecção pelo VHG E VGB-C está presente numa percentagem elevada de doadores de sangue voluntários e não é mais freqüente nos doadores excluídos por apresentarem aumento da ALT (40). Assim, não está ainda bem estabelecido se esses seriam vírus hepatotrópicos.

### ***VÍRUS TT***

O vírus TT (VTT) é um novo vírus identificado em 1977, no Japão, por Nishizawa e colaboradores, no soro de um doente com uma hepatite pós-transfusional não A-E (41). Trata-se de um vírus ADN, recentemente foi classificado como o único vírus membro de uma nova família, os circinovírus (42).

Transmitido por via parenteral, observa-se uma elevada prevalência de infecção nos hemofílicos e dependentes de drogas (43). Além da via parenteral, está comprovada a sua transmissão entérica, o que explica a elevada prevalência em doadores de sangue (45).

Os estudos até agora realizados não comprovaram que haja uma associação causal entre a infecção pelo VTT e doença do fígado.

### ***VÍRUS SANBAN, YONBAN E TLMV***

Muito recentemente, foram identificados no Japão vários vírus próximos do VTT, denominados Sanban, Yonban e VTLM (46, 47). Como o VTT, são transmitidos por via parenteral e por via entérica. A sua associação com doença hepática é duvidosa (1).

### ***VÍRUS SEM***

Descoberto na Itália (1, 48), no soro de um usuário de drogas infectado com o vírus da imunodeficiência humana. Provisoriamente chamado vírus SEM (VSEN), atendendo ao nome do doente em que foi detectado, é um vírus ADN, membro da família dos circovírus, cuja análise filogenética revelou a existência de 8 estirpes, designadas de A a H (49).

A forte associação do VSEN com a hepatite não A-E pós-transfusional, comparada com os controles, levou os investigadores a admitir que o VSEN poderia ser um novo agente de hepatite. Contudo, há que salientar que a grande maioria dos doentes transfundidos infectados com o VSEN não desenvolveu doença. Após a publicação destes trabalhos, vários grupos de investigadores (50-53) não encontraram evidência de que o VSEN seja um agente responsável pela hepatite não A-E.

Concluindo, nenhum destes novos vírus até o momento foi completamente associado a quadros bem estabelecidos de hepatite viral. Portanto, não é difícil para o leitor imaginar que, a despeito da grande evolução da pesquisa científica ainda nos encontramos com tantas indagações neste campo, que a inquietação e ansiedade por novas descobertas, nos colocam muito próximos aos que viveram em períodos da remota história das hepatites virais.

## BIBLIOGRAFIA

1. Freitas J. Hepatites Víricas. Perspectiva Histórica. <http://www.aidsportugal.com/hepatites>.
2. Kuntz E, Kuntz HD. Hepatology, Principles and Practice, Springer-Verlag, Berlim, Heidelberg, New York 2002: 369.
3. Sherlock S. Landmarks in viral hepatitis. JAMA 1984; 252: 402.
4. Schiff L. Jaundice: five-and-a-half decades in historic perspective. Selected aspects. Gastroenterology 1980; 78: 831.
5. Beeson PB. The growth of knowledge about a disease: hepatitis. Am J Med 1979; 67: 366.
6. Menghini G. Un effetto progresso nella tecnica della puntura-biopsia del fegato. Rass Fisiopat Clin Ter 1957; 29: 756.
7. Schmid R. History of viral hepatitis: a tale of dogmas and misinterpretations. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 718.
8. Bigger JW. Jaundice in syphilitics under treatment. Lancet 1943; I: 457.
9. Flaum A, Malmros H, Persson E. Eine nosocomiale Ikterusepidemie. Acta Med Scand 1926; 16 (suppl): 544.
10. Editorial. Jaundice following yellow fever vaccination. JAMA 1942; 119: 1110.
11. Voegt H. Zur Aethiologie der Hepatitis epidemica. Munch Med Wschr 1942; 89: 76
12. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection. JAMA 1967; 200: 365.
13. Blumberg BS, Alten HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. JAMA 1965; 191: 541.
14. Prince AM. Relation of Australia and SH antigens. Lancet 1968; II: 462.
15. Blumberg BS, Melartin L, Guinto RA, Werner B. Family studies of a Human Serum Isoantigen System (Australia Antigen). Am J Human Genet 1966; 18: 594.
16. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. Lancet 1970; I: 695.

17. Almeida JD, Rubenstein D, Stott EJ. New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet* 1971; II: 1225.
18. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science* 1977; 197: 17.
19. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral hepatitis, type B (MS2 strain): studies in active immunization. *J Am Med Assoc* 1971; 217: 41.
20. Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis, type B (MS2 strain): further observations on natural history and prevention. *N Engl J Med* 1973; 288: 755.
21. Szmunes W, Stevens CE, Hartley EJ et al. Hepatitis B vaccine, demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population. *N Engl J Med* 1980; 303: 833.
22. Rizzetto M, Canese MG et al. Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HbsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 997.
23. Govindarajan S et al. Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86: 1417.
24. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A: detection of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026.
25. Provost P, Hilleman M. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 160: 213.
26. Gocke DJ, Greenberg HB, Kavey NB. Correlation of Australia antigen with post-transfusion hepatitis. *JAMA* 1970; 212: 877.
27. Okochi K, Murakami S, Ninomiya K, Kaneko M. Australia antigen, transfusion and hepatitis. *Vox Sang* 1970; 18: 289.
28. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975; 292: 767.
29. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359.

30. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1494.
31. Purcell RH. The discovery of the hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1993; 104: 955.
32. 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; 80: 81.
33. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980; II: 882.
34. Cao XY, Ma XZ, Liu YZ et al. Epidemiological and etiological studies on enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in the South part of Xinjiang. In Shikata T, Purcell R, Uchida T (eds); *Viral Hepatitis C, D and E*. Amsterdam, Excerpta Médica 1991; 297.
35. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP et al. Isolation of a cDNA clone from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B, non-C hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335.
36. Harrison TJ. Hepatitis E virus - an update. *Liver* 1999; 19: 171.
37. Deka N, Sharma MD, Mukerjee R. Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 1994; 68: 7810.
38. Kim JP, Linnen J, Wages J et al. Hepatitis G virus (HGV), a new hepatitis virus associated with human hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl 1): 78 (Abstract).
39. Linnen J, Wages Jr J, Zhang-Keck ZY et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505.
40. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3401.

41. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; 241: 92.
42. Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: Evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3177.
43. Desai SM, Muerhoff AS, Leary TP et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *J Infect Dis* 1999; 179: 1242.
45. Kato T, Mizokami M, Orito E et al. High prevalence of TT virus infection in Japanese patients with liver diseases and in blood donors. *J Hepatol* 1999; 31: 221.
46. Takahashi K, Hijikata M, Samokhvalov EI, Mishiro S. Full or near full length nucleotide sequences of TT virus variants (types SANBAN and YONBAN) and the TT virus-like mini virus. *Intervirology* 2000; 43: 119.
47. Hijikata M, Takahashi K, Mishiro S. Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of diversity beyond genotypes. *Virology* 1999; 260: 17.
48. Tanaka Y, Primi D, Wang RYH, Umemura T, Yeo AET, Mizokami M, Alter HJ et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001; 183: 359.
50. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of a newly identified infectious agent (SEN virus) in Taiwan. *J Infect Dis* 2002; 185: 38.
51. Shibata M, Wang RY, Yoshida M, Shih JW, Alter HJ, Mitamura K. The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver diseases and in blood donors in Japan. *J Infect Dis* 2001; 184: 400.
52. Schroter M, Laufs R, Zollner B et al. Prevalence of SENV-H viraemia among healthy subjects and individuals at risk for parenterally transmitted diseases in Germany. *J Viral Hepat* 2002; 9: 455.
53. Kobayashi N, Tanaka E, Umemura T et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 348.