

HEPATITE A: PREVENÇÃO ATRAVÉS DA IMUNIZAÇÃO

HEPATITIS A: PREVENTION THROUGH IMMUNIZATION

Camilly Ingrid Araújo Silva¹
Cristiane Barreto Andrade Ferreira²
Laryssa Cristhina Cassimiro Evangelista³
Letícia Cristina Araújo Lima⁴
Luana Andrade Batista⁵
Maria Cristina Martins Moraes⁶
Sílvia Mara Martins⁷
Mirian Cristina de Oliveira⁸

RESUMO: A hepatite A é uma infecção viral em que o agente causador da doença é um vírus da família Picornaviridae cujo gênero é Hepatovírus, a mesma é a forma viral mais frequente dentre as hepatites virais, comumente conhecida desde de meados do século XVIII. Seu RNA viral possui fita simples, e é considerado um agente ultramicroscópico, que infecta de forma seletiva os humanos. Sua transmissibilidade acontece por via fecal- oral, através de água e alimentos contaminados. A prevenção através da imunização acontece por intermédio das vacinas, onde a mesma, é produzidas através de culturas celulares onde o vírus se encontra em estado atenuado, a expressão de cada antígeno ocorre por meio do teste de ELISA cujo o mesmo, baseia-se em reações de antígenos-anticorpos, detectáveis através de reações enzimáticas. A hepatite A e as condições sanitárias estão diretamente relacionadas, sendo que para que haja controle da doença é necessário boas condições sanitárias.

1902

Palavras-Chaves: Hepatite A. Imunização. Condições sanitárias.

¹ Discente do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). Email: camillyingrid2001@hotmail.com

² Discente do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). Email: crisbarretoandrade@hotmail.com

³ do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). Email: laryssa.evan@gmail.com

⁴ Discente do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). Email: leticialima2001.lc@gmail.com

⁵ Discente do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). Email: luanaandrade13@outlook.com

⁶ Discente do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). Email: mariammoraes606@gmail.com

⁷ Discente do curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). Email: silviamaramartins.123@gmail.com

⁸ Orientador: Docente da Faculdade Única de Ipatinga (FUNIP). Email: 8000711@unicaipatinga.com.br

ABSTRACT: Hepatitis A is a viral infection in which the causative agent of the disease is a virus of the family Picornaviridae whose genus is Hepatovirus, it is the most common viral form among viral hepatitis, commonly known since the middle of the 18th century. Its viral RNA it has a simple tape, and is considered an ultramicroscope agent, which selectively infects humans. Its transmissibility occurs via the fecal-oral route, through contaminated water and food. Prevention through immunization occurs through vaccines, where it is produced through cell cultures where the virus is in an attenuated state, the expression of each antigen occurs through the ELISA test, the same of which is based on antigen-antibody reactions, detectable through enzymatic reactions. Hepatitis A and sanitary conditions are directly related, and for there to be control of the disease, good sanitary conditions are necessary.

Keywords: Hepatitis A. Immunization. Sanitary conditions.

1 INTRODUÇÃO

A infecção viral conhecida como hepatite A é causada pelo vírus A (VHA), um vírus de RNA pertencente à família Picornaviridae. A forma comumente encontrada de sua transmissibilidade é chamada de transmissão por via fecal-oral, onde um determinado patógeno é transmitido pelas fezes de um hospedeiro em contato com a água ou um determinado alimento. A mesma pode ocorrer também por via sexual e através de transfusões sanguíneas. Os meios em que facilitam a disseminação deste vírus e o aumento da taxa de prevalência da doença é a precariedade no saneamento básico, portanto é evidente que para que haja um controle da doença é necessário melhores condições de saneamento básico oferecido a população (PASSOS, 2003).

O primeiro relato de contaminação através do vírus foi descrito no século 18 em uma epidemia na Ilha Minorca (Epidemic Diseases of Minorca, 1744 to 1749), entretanto, até nos dias atuais é considerada as mais frequentes dentre as hepatites virais. Como todas as doenças além das condições de saneamento adequadas a vacina também é um meio de suma importância para com a prevenção, sendo que a vacina da hepatite A é de grande eficácia tendo uma taxa significativa de soro conversão e longa durabilidade (FREITAS, 2020).

As vacinas são preparadas em culturas e produzidas por fibroblastos purificados e inativados pela formalina. O primeiro país a aderir a imunização foi a Argentina no ano de 2005, entretanto, logo no ano de 2014 o Brasil induziu um programa com o

intuito de promover a imunização universal contra a VHA, tendo como objetivo a redução de forma gradativa da taxa de incidência, evidenciando sucesso em algumas metas traçadas (BRITO, 2020).

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, com uma extensa revisão de literatura em bases de dados de artigos científicos como Google Acadêmico, Scielo, Springer e Pubmed. A busca de artigos nestas bases de dados foi limitada a publicações com indicadores como hepatite A, estrutura do vírus, infecção, epidemiologia e vacinas, na língua portuguesa e inglesa. Os textos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir as informações obtidas que correspondias especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão.

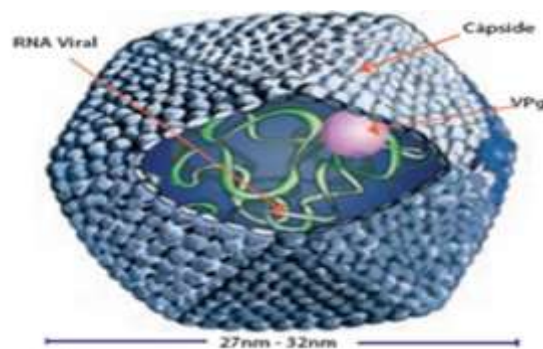
3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Estrutura do vírus

O vírus da hepatite A é um Picornaviridae não envelopado, cujo seu gênero é Hepatovírus, possui uma simetria icosaédrica de 27 a 32 nm de diâmetro. (FIGURA 1) O VHA apresenta alta resistência ao calor e à inativação causada pelo cloro (Nainan et al., 2006). Pode também, resistir ao baixo pH e se manter biologicamente viável por 1 mês no meio ambiente (Krebs et al., 2011). No entanto, para o VHA ser inativado, é necessário aquecer os alimentos a 85 °C e desinfetar as superfícies com hipoclorito de sódio por 1 minuto (Nainan et al., 2006).

1904

Figura 1: Características morfológicas da VHA.



Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/o-que-sao-hepatites/hepatite>

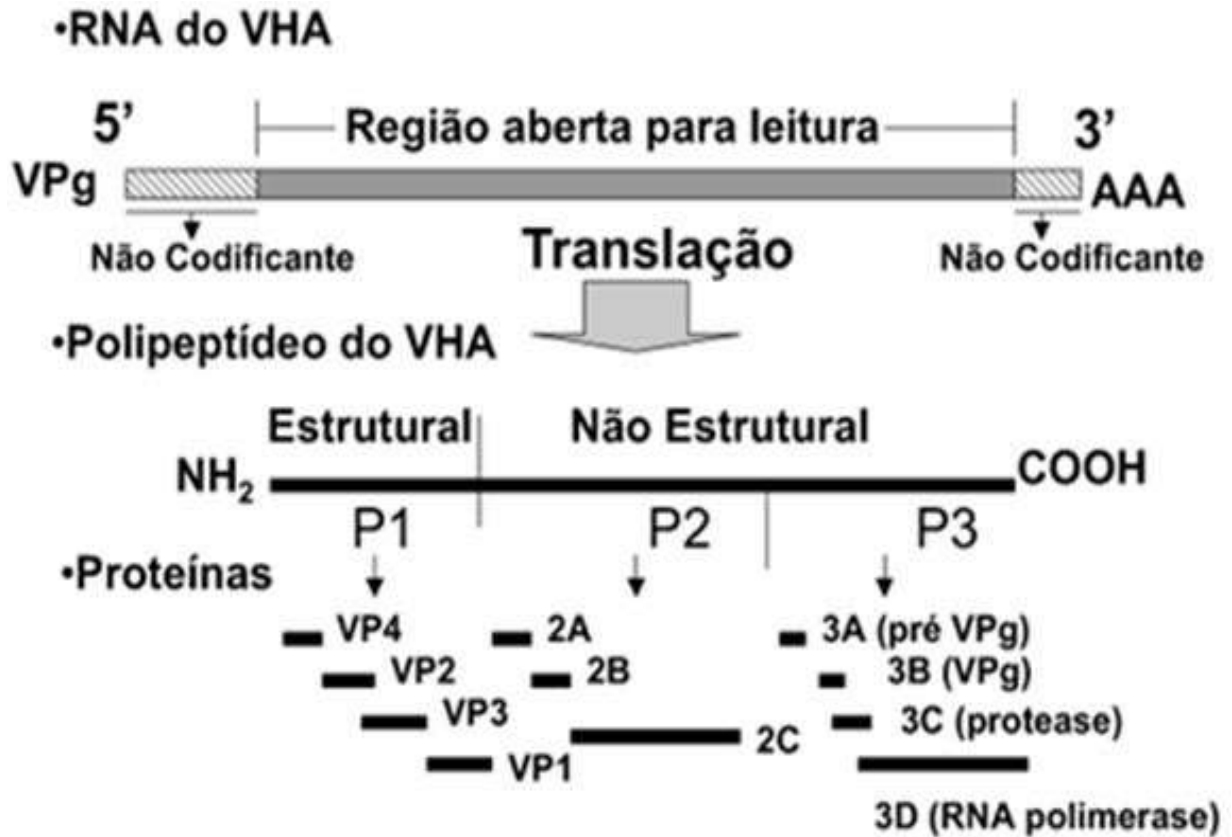
O vírus é constituído por uma fita simples de RNA, onde se encontra no sentido positivo, pronto para o processo de tradução, funcionando assim, como um RNAm logo após a infecção. Isso é algo extremamente importante para com o tropismo do vírus, pois uma proteína viral tende a reconhecer um receptor específico presente na membrana celular de seu hospedeiro. Afirma-se que o RNA genômico do vírus, está concatenado de maneira covalente à proteína nomeada de VPg, presente na extremidade 5', onde a mesma se encontra não codificante, desempenhando um papel de extrema importância na iniciação do processo de transcrição. (BRAGA, 2008)

O seu genoma está dividido em três partes, sendo a primeira formada pela extremidade 5' não codificante, com 734 a 740 nucleotídeos e associada covalentemente a proteína VPg, que é codificada pelo próprio vírus (Nainan et al., 2006). A segunda parte do genoma é a única que apresenta leitura aberta e que codifica uma poli-proteína com aproximadamente 2.227 nucleotídeos. Essa poli-proteína está dividida em 3 regiões - P₁, P₂ e P₃. A região P₁ codifica as principais proteínas estruturais do capsídeo, sendo elas, a VP₁, VP₂, VP₃ e VP₄ (MELNICK, 1992). A proteína VP₄ é a responsável pela penetração do vírus na célula hospedeira, ou seja, responsável pela formação do vírion (FIGURA 2) (BONDARENKO; TERNOVOI; NETESOV, 2013).

A região P₂ dá origem a três proteínas, a 2A que atua na morfogênese do nucleocapsídeo, a 2B ajuda no aumento da permeabilidade das membranas e a 2C atua na replicação do genoma. A região P₂, assim como a região P₃ sintetizam apenas as proteínas não-estruturais e estão relacionadas com a replicação viral. A região P₃ sintetiza quatro proteínas, 3A (72 aminoácidos), 3B - VPg (23 aminoácidos), 3C (489 aminoácidos) responsável pelo processo replicativo da poli-proteína e a 3D tem a função de RNA polimerase (FIGURA 2) (BONDARENKO; TERNOVOI; NETESOV, 2013).

Por último, tem-se a terceira parte formada pela extremidade 3' que possui de 40 a 80 nucleotídeos e representa a parte terminal do genoma (FIGURA 2) (Nainan et al., 2006).

Figura 2: Esquema representativo do RNA do vírus da VHA, evidenciando as proteínas principais codificadas por ele.



Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000300012

3.2 Infecção

Sabe-se que a hepatite A é uma infecção viral de conhecimento antiquado, por demasiados anos nomeada como hepatite infecciosa, cuja existência tornou-se visível desde meados do século XVIII. A mesma é causada pelo vírus A da hepatite (VHA), sendo ele um agente ultramicroscópico, infectando de forma seletiva os humanos. Sua transmissibilidade ocorre pelas vias conhecidas como fecal-oral, com alta taxa de prevalência em regiões onde o saneamento básico é de caráter precário, conseqüentemente afetando de forma direta em sua disseminação, tornando-as cada vez mais viáveis para tal (PASSOS, 2003).

Visto que as hepatites de um modo geral são infecções que afetam todos os países

do mundo, por intermédio de suas condições necessárias para a disseminação, a hepatite A é comumente encontrada no Brasil, entretanto, levando em consideração os anos passados concluiu-se que atualmente os níveis de sua contaminação tem diminuído de forma gradativa, devido ao constante desenvolvimento para com a saúde, a tecnologia e o meio ambiente (MARINHO, 2000).

São existentes sete tipos de genótipos virais, entretanto, estima-se que são quatro os que afetam o homem e os tipos comumente encontrados nesta infecção são os genótipos do tipo I e do tipo III. A cadeia do vírus constituído por uma fita simples de RNA consiste de três regiões, sendo elas, não codificadora presente na extremidade nomeada como 5', uma intermediária, outra codificadora e no fim outra não codificadora na extremidade 3'. Sabe-se que para que ocorra o processo de síntese é imprescindível que a mesma suceda no sentido 5'3' (PEREIRA, 2003).

3.3 Epidemiologia

O vírus da hepatite A é a causa mais frequente de hepatite viral aguda no mundo, é uma doença autolimitada e considerada benigna quando comparada a outras hepatites virais que correm o risco de se evoluírem para a cronicidade. De acordo com algumas análises de prevalência dos vários tipos de hepatite no Brasil, de 1996 a 2000 observou-se que o vírus A foi o principal causador da doença, representando 43% dos casos registrados. Segundo estimativas da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), ocorrem no Brasil aproximadamente cerca de 130 novos casos por 100.000 habitantes anualmente, tendo como faixa etária mais frequente entre 5 aos 9 anos de idade (FERREIRA, 2004).

A VHA permanece como uma das hepatites agudas com maior número de casos reportados, apesar destes possivelmente serem muito inferiores aos casos reais devido ao déficit de notificação. A mesma é considerada um fator de morbidade significativa e até mesmo de mortalidade devido ao seu grau de infecção, ou seja, nem sempre é considerada como uma infecção benigna, encontrando casos descritos de síndrome de Guillain-Barré, artrite, aplasia medular, vasculite e até hepatites autoimunes. A mortalidade por hepatite A felizmente é rara, sendo frequentemente resultante da evolução para insuficiência hepática fulminante (MARINHO, 2000).

Muitos países apresentaram diversos relatos, que evidenciam uma melhora nas

condições sanitárias de uma determinada população e tendem a reduzir gradativamente a prevalência da doença. De maneira particular o suprimento de água tratada, a longo prazo, tende a diminuir a prevalência da hepatite A, sendo eficaz para o controle de tal. Por intermédio das melhorias, os indivíduos entram em contato com o vírus em idades mais avançadas, devido ao aumento das formas ictéricas de hepatite, apresentando sinais e sintomas mais intensos e até mesmo o surgimento frequente de complicações. Por essa razão, ao lado das medidas sanitárias, a vacinação contra a VHA é extremamente importante e deve ser estimulada como um meio efetivo para o controle da doença (FERREIRA, 2004).

É nítido que a doença pode ser cessada através de melhores condições de saneamento e de vacinação em massa, e que para se organizar apropriadamente o conjunto das ações de saúde, é necessário ampliar a notificação e melhorar a vigilância dos casos de hepatite. É aconselhável que os dados colhidos incluam:

- Controle dos fatores de risco para infecção;
- Monitoramento das tendências epidemiológicas;
- Identificação e avaliação das epidemias;
- Identificação e avaliação dos surtos de fontes comuns;
- Controle das oportunidades perdidas de vacinação;
- Avaliação do impacto dos programas de vacinação;

3.4 Produção de vacina

A hepatite A é uma doença considerada benigna durante a infância e ocorre de maneira precoce, mais frequente em regiões de baixa renda onde a falta de saneamento básico e um fator de alta taxa relevância. Em áreas onde há uma boa condição sanitária, sua incidência ocorre em pessoas de faixa etária alta, podendo ser estes adolescentes, adultos e idosos, sendo assim, nestes casos a infecção se manifesta de forma mais sintomática e eventualmente grave. Para melhor entendimento é importante saber que 70% das infecções que ocorrem eventualmente em crianças se manifesta de forma assintomática, enquanto 75% das infecções que ocorrem em adultos são sintomáticas (BRASIL, 2014).

A transmissão do vírus ocorre de maneira fecal-oral, podendo ocorrer por consumo de água ou alimentos contaminados e até mesmo de pessoa para pessoa, podendo ser transmitida por via sexual, por via sanguínea e vertical, entretanto, são mais raras, mas possíveis. A vacina da Hepatite A é eficaz e tem uma boa taxa de soro conversão sendo ela de 94% a 100% e sua proteção após aplicação de duas doses é de longa duração (FREITAS, 2020).

A vacina é uma grande aliada do ser humano no combate e controle de doenças, a mesma possui um processo de produção complexo que é realizado através da junção de métodos de fabricação farmacêuticos e biológicos. Produzida em fases sendo a primeira a biológica, cujo objetivo é desenvolver partículas responsáveis por conferir a imunidade através da identificação e do cultivo dos microrganismos responsáveis pela doença que, em seguida são purificados, atenuados ou inativados; na segunda fase de produção, nomeada como farmacêutica, ocorre a obtenção do produto final após a adição dos componentes que são responsáveis por permitir que a formulação possua características ideais para administração (BOLSADA, 2017).

A Argentina em 2005 foi o primeiro país a aderir a vacina do vírus HAV no calendário infantil, sendo administrada em uma única dose, afim de diminuir os custos, facilitando assim, a administração da mesma em países subdesenvolvidos, com menos recursos financeiros. Por ser encontrada no Brasil em números mais elevados, no ano de 2014 o mesmo induziu um programa com o intuito de promover a imunização universal contra a HAV, semelhante ao desenvolvido na Argentina, entretanto, essa vacina seria aplicada já no segundo ano de vida, através de uma única dose da vacina com o vírus inativo (BRITO, 2020).

As vacinas são preparadas em culturas e produzidas por fibroblastos purificados e inativados pela formalina, o antígeno de cada vacina é expresso em unidades ELISA e tem como adjuvante o hidróxido de alumínio, não contém antibióticos e na dependência da apresentação pode vir a ter como conservante o fenoxietanol (BRASIL, 2014).

Através de estudos, concluiu-se que a cobertura vacinal (CV) é expressamente mensurada por intermédio do porcentual de indivíduos da população vacinados e calculada para cada tipo de vacina distribuída em determinada região (espaço geográfico), a população que irá recebe-la, no caso da HAV que é uma vacina infantil, tem-se como

evidência o números de nascidos vivos divulgados pelo Sistema de Informação Sobre os Nascidos Vivos (SINASC) , o ano em questão e o esquema vacinal. Com o intuito de avaliar a CV da HAV no Brasil e a sua relação com os casos novos devidamente notificados, foi realizado uma análise após cinco anos de implantação do programa, análise esta que se iniciou no ano de 2014 e teve fim em 2018 (FIGURA 3) (BRITO, 2020).

Com isso observou-se que neste período, obteve o total de 11.397.607 crianças vacinadas com dose única do vírus inativado contra a HAV, na faixa etária estabelecida e recomendada. Concluiu-se que tal vacina no Brasil teve uma variação entre 60,13 e 97,07% (TABELA 1) (BRITO, 2020).

Figura 3: Cobertura vacinal (CV) segundo regiões do Brasil nos anos 2014 há 2018, contra a HAV.

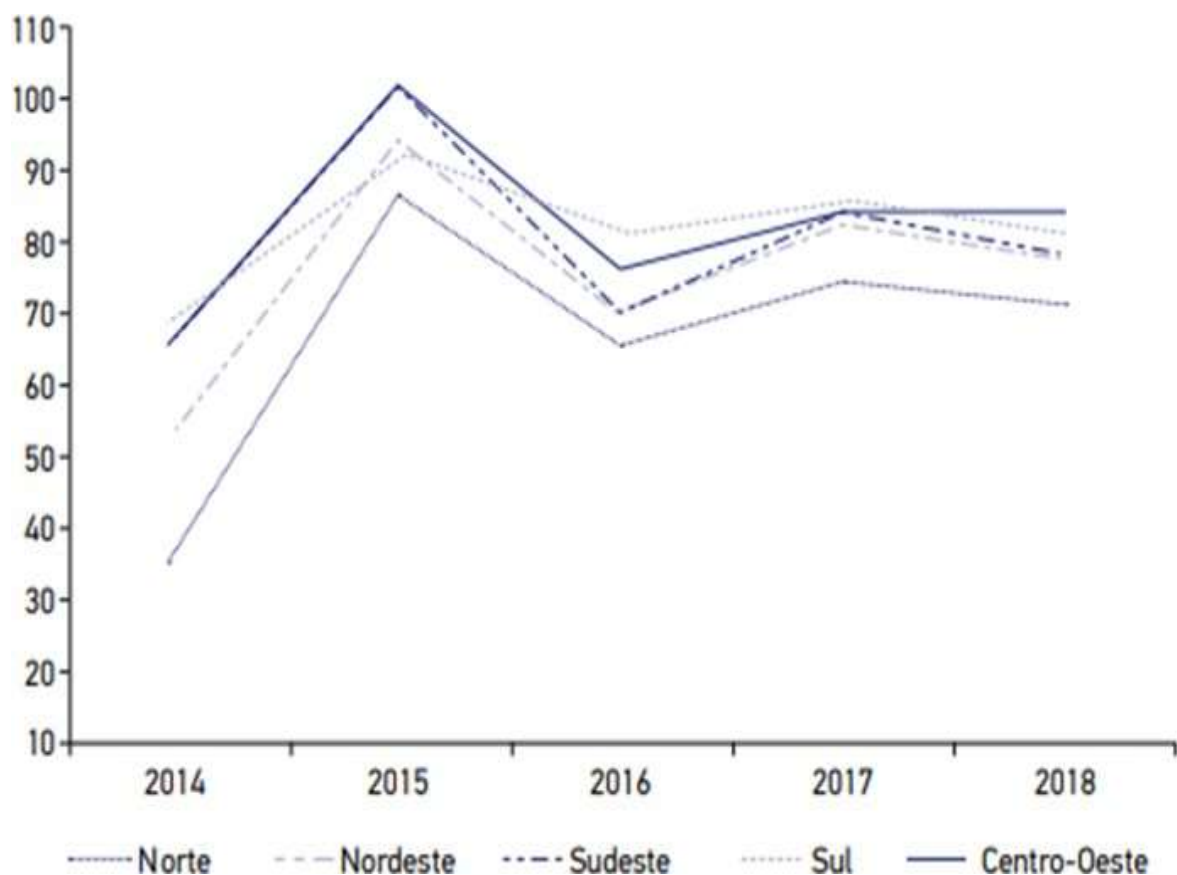


Tabela 1: Cobertura vacinal (CV) segundo Unidade da Federação (UF), da HAV no Brasil entre 2014 há 2018.

UF (siglas)	2014	2015	2016	2017	2018
Acre (AC)	11,52	73,22	60,42	69,47	74,81
Alagoas (AL)	52,93	98,05	72,88	91,37	85,92
Amapá (AP)	38,02	88,47	87,09	69,18	68,82
Amazonas (AM)	44,12	97,74	68,07	79,92	77,37
Bahia (BA)	61,83	94,42	60,53	76,15	69,15
Ceará (CE)	57,84	102,26	94,11	96,24	88,94
Distrito Federal (DF)	82,97	74,69	107,07	90,03	83,12
Espírito Santo (ES)	82,99	94,01	78,1	77,95	86,4
Goiás (GO)	69,18	90,65	72,3	84,59	80,19
Maranhão (MA)	43,49	91,82	56,54	71,69	66,56
Mato Grosso (MT)	58,67	99,49	78,33	86,00	78,14
Mato Grosso do Sul (MS)	76,16	112,53	83,15	88,69	82,94
Minas Gerais (MG)	66,23	100,35	79,07	88,56	87,77
Pará (PA)	24,11	73,83	55,85	66,97	63,43
Paraíba (PB)	42,16	83,36	74,95	87,97	79,88
Paraná (PR)	61,57	105,64	75,43	89,82	87,33
Pernambuco (PE)	54,97	96,59	76,36	85,68	80,86
Piauí (PI)	52,87	87,08	60,31	80,24	73,48
Rio de Janeiro (RJ)	61,25	99,65	77,94	89,35	69,65
Rio Grande do Norte (RN)	41,17	87,97	63,17	66,77	73,71
Rio Grande do Sul (RS)	63,89	96,25	72,74	81,59	82,33
Rondônia (RO)	67,33	116,26	84,04	87,34	80,46
Roraima (RR)	52,93	98,21	72,93	90,23	79,23
Santa Catarina (SC)	78,23	103,16	84,03	83,32	82,67
São Paulo (SP)	67,84	102,42	63,43	80,13	70,19
Sergipe (SE)	60,08	95,57	68,47	80,8	81,59
Tocantins (TO)	54,73	94,52	75,63	87,63	78,47
BRASIL (BR)	60,13	97,07	71,58	82,7	76,72

Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2020.v23/e200073/>

Tabela 2: Taxa de incidência e casos confirmados, Brasil 2014-2018.

Siglas	2014		2015		2016		2017		2018	
UF	n	Tx. Inc.	n	Tx. Inc.	n	Tx. Inc.	n	Tx. Inc.	n	Tx. Inc.
AC	217	27,46	97	12,07	72	8,82	37	4,46	14	1,61
AL	157	4,73	115	3,44	37	1,10	18	0,53	4	0,12
AP	396	52,74	201	26,22	38	4,86	35	4,39	12	1,45
AM	1036	26,74	339	8,61	66	1,65	48	1,18	15	0,37
BA	490	3,24	124	0,82	44	0,29	37	0,24	26	0,18
CE	117	1,32	48	0,54	15	0,17	18	0,20	19	0,21
DF	61	2,14	32	1,10	14	0,47	13	0,43	6	0,20
ES	14	0,36	3	0,08	8	0,20	5	0,12	6	0,15
GO	72	1,10	28	0,42	13	0,19	21	0,31	14	0,20
MA	283	4,13	160	2,32	43	0,62	28	0,40	14	0,20
MT	335	10,39	149	4,56	36	1,09	16	0,48	33	0,96
MS	115	4,39	32	1,21	8	0,30	8	0,29	6	0,22
MG	132	0,64	132	0,63	79	0,38	108	0,51	103	0,49
PA	787	9,71	474	5,78	146	1,76	50	0,60	53	0,62
PB	304	7,71	59	1,49	7	0,18	15	0,37	8	0,20
PR	38	0,34	83	0,74	42	0,37	75	0,66	42	0,37
PE	559	6,03	73	0,78	37	0,39	17	0,18	15	0,16
PI	91	2,85	29	0,91	20	0,62	8	0,25	12	0,37
RJ	420	2,55	170	1,03	22	0,13	205	1,23	434	2,53
RN	54	1,58	9	0,26	7	0,20	10	0,29	15	0,43
RS	100	0,89	40	0,36	52	0,46	62	0,55	139	1,23
RO	122	6,98	63	3,56	20	1,12	6	0,33	23	1,31
RR	129	25,96	43	8,50	18	3,50	9	1,72	22	3,82
SC	48	0,71	30	0,44	16	0,23	47	0,67	39	0,55
SP	245	0,56	170	0,38	84	0,19	1060	2,35	596	1,31
SE	72	3,24	15	0,67	6	0,26	7	0,31	2	0,09
TO	273	18,24	283	18,68	24	1,57	9	0,58	6	0,39
BR	6667	3,29	3001	1,47	974	0,47	1972	0,95	1678	0,80

Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2020.v23/e200073/>

Contudo é possível identificar que o programa de vacinação universal na infância contra a hepatite A, devido à queda gradativa verificada na incidência da mesma pode ser considerado bem-sucedido, mesmo que algumas metas traçadas para com a cobertura vacinal, ainda não tenham sido atingidas (TABELA 2) (BRITO, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao fim, conclui-se que a infecção por hepatite A afeta todo o mundo, entretanto, é frequentemente encontrada no Brasil, por ser um vírus de RNA suas células se reproduzem lentamente, podendo permanecer no ambiente por cerca de um mês, além de serem resistentes a altas temperaturas. Por estar diretamente ligada as condições de saneamento básico, sua ocorrência é de alta taxa relevância onde tal fator é ausente ou precário, porém, com o passar dos anos e o desenvolvimento desenfreado da saúde, tecnologia e meio ambiente, tem sido alguns dos fatores determinantes para conter a sua disseminação.

A imunização através da vacinação em massa é, contudo, algo que vem crescendo gradativamente com o passar dos anos e se desenvolvendo cada vez mais, trazendo assim resultados positivos para com a saúde da população. A mesma é realizada a partir do desenvolvimento de partículas responsáveis pela imunidade, por meio das identificações do cultivo dos microrganismos responsáveis pela infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONDARENKO, T. Yu; TERNOVOI, V. A.; NETESOV, S. V. Hepatitis a virus: Structure- functional features of genome, molecular diagnostics, and cultivation. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, v. 28, n. 3, p. 99-109, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.3103/S0891416813030038> Acesso em: 04 de out. 2020.

BOUSADA, Guilherme Mateus; PEREIRA, Erlon Lopes. PRODUÇÃO DE VACINAS VIRAIS PARTE I: engenharia de bioprocessos. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 15, n. 1, p. 309-332, 2017. Disponível em: <http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/4038> Acesso em: 05 de out. 2020.

BRAGA, Ricardo Cerqueira Campos et al. Estimativa de áreas de risco para hepatite

A. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, p. 1743-1752, 2008. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2008.v24n8/1743-1752/> Acesso em:

04 de out. 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 160. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/09/manual-cries-9dez14-web.pdf>/ Acesso em: 06 de out. 2020.

BRITO, Wagner Izidoro de; SOUTO, Francisco José Dutra. Vacinação universal contra hepatite A no Brasil: análise da cobertura vacinal e da incidência cinco anos após a implantação do programa. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 23, p. e200073, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2020.v23/e200073/> Acesso em: 04 de out. 2020.

FERREIRA, Cristina Targa; SILVEIRA, Themis Reverbel da. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Revista Brasileira de epidemiologia*, v. 7, n. 4, p. 473-487, 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2004000400010&script=sci_arttext&tlng=pt Acesso em: 05 de out. 2020.

FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de. Bioética e Saúde Pública / Guilherme Barroso Langoni de Freitas. 1. ed. 2. Vol. - Irati: Pasteur, 2020. 1 livro digital; 503 p.; il. Disponível em: <https://unifsa.com.br/site/wp-content/uploads/2020/07/VOL-2-BIOE%CC%81TICA-E-SAUE%CC%81DE-PU%CC%81BLICA-1.pdf#page=454> Acesso em: 06 de out. 2020.

1914

KREBS, Lenita S. et al. Mudança na suscetibilidade à hepatite A em crianças e adolescentes na última década. *Jornal de Pediatria*, v. 87, n. 3, p. 213-218, 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572011000300006&script=sci_arttext/ Acesso em: 02 de out. 2020.

NAINAN, Omana V. et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clinical microbiology reviews*, v. 19, n. 1, p. 63-79, 2006. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/19/1/63.short> Acesso em: 02 de out. 2020.

MARINHO, Rui Tato et al. Hepatite A: alteração do padrão epidemiológico. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 16, n. 2, p. 103-111, 2000. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/9786> Acesso em: 06 de out. 2020.

MELNICK, Joseph L. Properties and classification of hepatitis A virus. *Vaccine*, v. 10, p. S24-S26, 1992. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0264410X9290536S> Acesso em: 06 de out. 2020.

PASSOS, Afonso Dinis Costa. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. *Medicina*

(Ribeirão Preto), v. 36, n. 1, p. 30-36, 2003. Disponível em: <http://www.periodicos.usp.br/rmrp/article/view/523> Acesso em: 06 de out. 2020.

PEREIRA, Fausto EL; GONÇALVES, Carlos S. Hepatitis A. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 36, n. 3, p. 387-400, 2003. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000300012 Acesso em: 04 de out. 2020.