

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**IMPACTOS DA INCORPORAÇÃO DA VACINA CONTRA O VÍRUS DA  
HEPATITE A NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES BRASILEIRO**

**Gabriella da Silva Luz**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador:  
Prof. Dr. Marco Antonio Stephano

São Paulo

2021

## SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS .....	2
RESUMO .....	3
1. INTRODUÇÃO .....	4
2. OBJETIVOS .....	6
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	7
3.1. Estratégias de Pesquisa .....	7
3.2. Critérios de Inclusão .....	7
3.3. Critérios de Exclusão .....	8
3.3. Coleta e análise de dados .....	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	8
4.1. Vírus da Hepatite A (HAV) .....	8
4.2. Fisiopatologia .....	9
4.3. Transmissão .....	10
4.4. Manifestações Clínicas .....	11
4.5. Aspectos epidemiológicos gerais e cenário brasileiro até 2014 .....	13
4.6. Vacinas contra Hepatite A .....	16
4.7. Programas de vacinação em massa contra o HAV .....	18
4.8. Indicadores da Hepatite A no Brasil .....	21
4.8.1. Cobertura Vacinal .....	21
4.8.2. Homogeneidade da CV .....	24
4.8.3. Incidência de HAV .....	24
4.8.4. Coeficiente de mortalidade da Hepatite A .....	29
6. CONCLUSÃO .....	33
7. BIBLIOGRAFIA .....	34
8. ANEXOS .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AMPI</b>	<i>Age at Midpoint of Population Immunity</i> (Idade em que metade da população de nascidos teve evidência sorológica de exposição ao HAV)
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
<b>DATASUS</b>	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Ensaio Imunoabsorbente Enzimático)
<b>GAVI</b>	<i>The Global Alliance for Vaccines and Immunizations</i> (Aliança Global pela Imunização e Vacinação)
<b>HAV</b>	<i>Hepatitis A Virus</i> (Vírus da Hepatite A)
<b>HSH</b>	Homens que fazem sexo com homens
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>WHO/OMS</b>	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)
<b>PNI</b>	Programa Nacional de Imunizações
<b>SBIM</b>	Sociedade Brasileira de Imunizações
<b>SBP</b>	Sociedade Brasileira de Pediatria
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde

## RESUMO

LUZ, G.S. **Impactos da incorporação da vacina contra o vírus da Hepatite A no Programa Nacional de Imunizações brasileiro**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Palavras-chave: hepatite A; vacina contra hepatite A; PNI; incidência HAV.

**INTRODUÇÃO:** A hepatite A é uma doença hepática causada pelo HAV. Sua ocorrência é maior em países emergentes, pois a transmissão ocorre, principalmente, por via oral-fecal, estando intimamente ligada a inadequadas práticas de higiene e condições sanitárias. A hepatite A geralmente não é fatal, desenvolvendo-se usualmente de maneira assintomática nas crianças - o que contribui para a transmissão do vírus - e sintomática em faixas etárias mais avançadas. Embora não evolua para doença hepática crônica e seja menos letal que as hepatites B e C, pode levar à hepatite fulminante que pode ser fatal. A incidência de HAV no Brasil passou por reduções nas últimas décadas, devido a melhorias nas condições socioeconômicas e a processos de urbanização, que ampliaram o acesso a sistemas de saneamento básico, entretanto, tais melhorias não atingiram toda a população. Assim, seguindo orientações da OMS, o MS brasileiro incorporou em 2014 no calendário infantil do PNI a vacinação contra o HAV, em dose única. **OBJETIVOS:** Apresentar os principais aspectos da infecção por Hepatite A, no Brasil e no mundo, trazer contribuições e avaliar se a política adotada em regime de dose única foi efetiva para redução da incidência e do coeficiente de mortalidade da hepatite A como causa básica, na população brasileira, independentemente da faixa etária, bem como analisar se a cobertura vacinal atingida, alcançou as metas pré-estabelecidas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Busca ativa de artigos científicos, diretrizes, relatórios técnicos e notas informativas, em bases de dados reconhecidas, selecionando trabalhos com informações relevantes à temática do TCC, transcritos em inglês ou português, no período de 1995-2021. **RESULTADOS:** A CV da hepatite A pelo PNI, em crianças até 2 anos, variou de 60,13% a 97,07% de 2014 a 2018, com meta de CV (95%) alcançada apenas no ano de 2015. Em 2015, 6 estados brasileiros atingiram homogeneidade de CV e, em 2016, apenas 1. A incidência de hepatite A sofreu redução de 93,75%, de 2014 a 2020 (de 3,2 para 0,2), apresentando queda em todas as faixas etárias. Nos anos de 2017-2018 houve um surto de HAV, que elevou a incidência da doença principalmente em homens da região sudeste, entre 20 a 39 anos, com casos possivelmente associados à transmissão oral-fecal por práticas sexuais desprotegidas. O coeficiente de mortalidade da hepatite A não sofreu redução expressiva após a incorporação da vacina no PNI, sendo, de 2000-2019, superior no sexo masculino e afetando principalmente a faixa etária  $\geq$  a 60 anos de idade. **CONCLUSÃO:** a estratégia adotada pelo MS foi efetiva, pois

reduziu a incidência da hepatite A em todas as faixas etárias, apesar de a meta de CV não ter sido alcançada na maioria dos anos. O surto de hepatite A em 2017-2018, evidenciou a necessidade de educação da população quanto às vias de transmissão do vírus, bem como do incentivo à vacinação e à manutenção de práticas profiláticas adequadas. O sucesso da política para redução do coeficiente de mortalidade da hepatite A, a longo prazo, está intimamente ligado à necessidade de ampliação do esforço vacinal no país.

## 1. INTRODUÇÃO

A hepatite A é uma doença hepática causada pelo vírus da hepatite A (HAV) que, por sua vez, pertence à família *Picornaviridae* e ao gênero dos hepatovirus, tratando-se de um vírus não envelopado, que vem infectando a humanidade há séculos (WHO, 2019). A transmissão do HAV se dá, usualmente, por via oral-fecal, estando associada à falta de higiene e de acesso a um sistema de saneamento básico, o que torna a doença, apesar de sua existência em todo o mundo, mais prevalente em países em situação econômica precária ou mesmo em desenvolvimento, que ainda enfrentam elevada desigualdade de acesso a condições sanitárias adequadas (BRITO et al., 2018). A transmissão oral-fecal é a maior responsável pelas infecções, porém, o vírus também pode ser transmitido por contato físico próximo com pessoas infectadas, em relações sexuais orais - anais, por exemplo, embora não haja comprovação de que relações casuais envolvendo tais práticas possam transmitir o HAV (WHO, 2020a).

A hepatite do tipo A, diferentemente das hepatites B e C, raramente é fatal e não evolui como doença crônica do fígado, porém, em alguns casos, pode evoluir à hepatite fulminante, causando sintomas debilitantes, podendo ser fatal (BRITO; SOUTO, 2020; WHO, 2020a). A doença, na infância, é normalmente assintomática ou leve, já em outras faixas etárias pode apresentar sinais, o que consequentemente, pode levar à maior gravidade (BRITO; SOUTO, 2020).

Nas últimas décadas, países em desenvolvimento, como o Brasil, vêm apresentando redução nas taxas de infecção por HAV, devido a melhorias socioeconômicas que possibilitaram ampliação do acesso a condições sanitárias adequadas, bem como do conhecimento a respeito da importância de boas práticas de higiene (OLIVEIRA et al., 2020). Esta melhoria está intimamente ligada

ao processo de urbanização das regiões, trazendo saneamento básico aos maiores centros urbanos do país, destacando-se a região sudeste (BRITO; SOUTO, 2020). No entanto, estudos da década de 2010 vinham apontando que o acesso a melhores condições de saneamento básico não se desenvolveu de maneira homogênea no país, tendo em vista que regiões mais ruralizadas ou com crescimento pouco planejado não foram atingidas (SARTORI et al., 2012; VITRAL et al., 2012).

VITRAL et al. (2012), destacaram a importância de uma análise epidemiológica acurada da incidência do HAV no Brasil para entender seus efeitos na população que não foi atingida pelas melhorias de saneamento básico e, reforçaram a necessidade de introdução de um programa nacional de vacinação contra o HAV, uma vez que, até 2014, a vacinação contra o HAV no Brasil era oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apenas para pessoas que pudessem apresentar maior risco de desenvolver a forma grave da doença, como por exemplo: pessoas com doença hepática crônica, portadores dos vírus das hepatites B ou C, pessoas com coagulopatias, crianças menores de 13 anos com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou imunossuprimidos (BRITO; SOUTO, 2020). A vacina contra o HAV também estava disponível em rede privada, porém, a ausência de estratégia mais efetiva resultava em Cobertura Vacinal aquém da necessidade, a exemplo do ano de 2009, onde estimou-se que apenas 1% das crianças de 1 a 4 anos foram vacinadas contra hepatite A (BRASIL, 2013a).

SARTORI et al. (2012), desenvolveram um estudo de custo-efetividade e discutiram que a melhoria de condições sanitárias poderia levar a uma maior frequência da forma grave da hepatite A, por deslocar a faixa etária de indivíduos infectados para a fase adulta, o que representaria gastos ao Estado e à população, uma vez que o tratamento da forma grave da doença é mais custoso, além de prejuízo social, concluindo assim, que a implementação de um programa de vacinação massivo contra o HAV para crianças traria economia e, ainda, maior qualidade de vida e longevidade à população brasileira.

Em 2014, após a análise de estudos de custo-efetividade, o Ministério da Saúde do Brasil, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI) ampliou o

Calendário de Vacinação infantil com a introdução da vacina adsorvida hepatite A (inativada), de nome comercial Vaqta, produzida originalmente pelo laboratório Merck Sharp & Dohme que, posteriormente, transferiu sua tecnologia ao Instituto Butantan (SOUTO; BRITO; FONTES, 2019; BRASIL, 2013b). O esquema vacinal inicialmente adotado envolveu dose única da vacina em crianças entre 12 meses à menos de 24 meses de idade e, em 2017, foi ampliado para dose única em crianças entre 15 meses à menos de 5 anos de idade (BRASIL, 2014; SBIm, 2020).

As sociedades brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIm), bem como o *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, nos Estados Unidos e a bula da vacina adsorvida hepatite A (inativada), recomendam a administração de 2 doses da vacina (com a 2ª dose ao menos 6 meses após a 1ª), a partir dos 12 meses de idade (SBIm, 2020; CDC, 2020; VAQTA, 2021). Já a Organização Mundial de Saúde (OMS), recomenda esquema de 2 doses, porém, também ressalta que em pessoas saudáveis, a aplicação de dose única tem atingido eficácia comparável à dose dupla (WHO, 2020b). Assim, a posição do Ministério da Saúde brasileiro, desde 2014, é a de monitorar a situação epidemiológica da hepatite A no país e, a partir disso, avaliar a necessidade de incorporação de uma segunda dose da vacina no calendário infantil (BRASIL, 2013b).

Dessa maneira, dispondo-se de literatura científica relevante, o presente Trabalho de Conclusão de Curso dispõe-se a discutir e avaliar a efetividade da estratégia brasileira de combate à propagação do HAV, bem como seus impactos na saúde da população.

## **2. OBJETIVOS**

Discorrer sobre os principais aspectos da infecção por Hepatite A, no Brasil e no mundo, de acordo com características do HAV, suas vias de transmissão, fisiopatologia e manifestação clínicas, bem como do cenário epidemiológico da doença. Trazer contribuições para avaliação da efetividade da política de incorporação da vacina contra o HAV no PNI, destinada a crianças de 15 meses a

5 anos incompletos, em regime alternativo de dose única, para redução da incidência de HAV e do coeficiente de mortalidade por hepatite A como causa básica, na população brasileira, independentemente da faixa etária. Além disso, analisar se a cobertura vacinal atingida em cada região brasileira, alcançou as metas pré-estabelecidas e avaliar se a incorporação da vacina no PNI deveria passar por adaptações para que seus objetivos sejam alcançados e mantidos ao longo dos anos.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Estratégias de pesquisa**

O presente TCC tem como metodologia a análise de artigos científicos, periódicos, diretrizes, relatórios técnicos, notas informativas e websites de sociedades médicas e organizações nacionais e internacionais de saúde, transcritos nas línguas portuguesa ou inglesa e publicados entre os anos de 1995 a 2021, sendo utilizadas as bases de dados: *Embase, Dynamed, Pubmed, Web of Science, SciELO, Google Academic, Periódicos Capes, Cochrane e Lilacs*.

A busca por documentos que fundamentaram o desenvolvimento deste trabalho foi realizada por meio de palavras-chaves intrínsecas à temática, sendo elas: 'hepatitis a', 'hepatite A', 'viral hepatitis type a', 'HAV', 'hepatitis a vaccine', 'vaqta', 'vaccination policy', 'vaccination program', 'national immunization program', 'universal mass vaccination', 'mass vaccination program', 'PNI', 'brazilian', 'brasileiro', 'Brazil', 'Brasil', 'cost-effectiveness', 'outbreak', 'guidelines', 'vaccination coverage', 'cobertura vacinal', 'homogeneity of VC', 'homogeneidade de CV', 'incidence', 'incidência'.

#### **3.2. Critérios de inclusão**

Materiais científicos publicados entre os anos de 1995 a 2021, transcritos em português ou inglês que traziam informações relevantes quanto ao HAV; as principais características da infecção por hepatite A e das vacinas contra a doença, disponíveis no mundo; recomendações e diretrizes internacionais e

nacionais sobre programas de vacinação em massa; avaliações econômicas para implementação de tais programas; comparações entre regimes vacinais de 2 doses e dose única; indicadores epidemiológicos da doença, como: incidência, cobertura vacinal e taxa de óbito e; recentes surtos de HAV no Brasil e no mundo.

### **3.3. Critérios de exclusão**

Materiais científicos publicados anteriormente a 1995, transcritos em idiomas diferentes do português ou inglês e que não se relacionem à finalidade deste trabalho.

### **3.4. Coleta e análise dos dados**

Os materiais que estavam dentro dos critérios de inclusão foram coletados, analisados e comparados entre si, sendo selecionados para o desenvolvimento do TCC de acordo com a contribuição e relevância para o tema.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1. Vírus da Hepatite A (HAV)**

O vírus da hepatite A (HAV), pertence ao gênero dos *hepatovirus* e à família *Picornaviridae*, sendo responsável por causar uma infecção aguda e auto limitante ao fígado, conhecida como hepatite A (VERMA; KHANNA, 2012; WHO, 2019). O HAV vem infectando a humanidade há séculos, mas foi identificado pela primeira vez em 1973. De modo geral, trata-se de um vírus não envelopado (envolto por um capsídeo de formato icosaédrico), com 17-32nm e fita simples de ácido ribonucleico (RNA), que apresenta polaridade positiva e aproximadamente 7.5 kb de comprimento, dividindo-se em três regiões: não traduzida, de leitura aberta e não codificante (LEMON et al., 2018; WHO, 2019).

O HAV possui proteínas estruturais (VP4, VP2, VP3 e VP1pX) que compõem seu capsídeo e seis proteínas não estruturais, que são essenciais para a replicação de seu genoma de RNA. É um vírus resistente que é inativado a 81°C em 10 min de aquecimento e é capaz de suportar baixos valores de pH; calor

(pode ser aquecido até 60 °C, por 60 minutos) e; temperaturas abaixo de 0 °C. Apesar de ter variabilidade antigênica baixa, pois possui um único sorotipo antigênico, o HAV pode apresentar seis genótipos (I-VI), sendo três associados a infecções humanas (I-III) e, os outros três (IV-VI), a infecções em primatas não humanos (WHO, 2019).

Existem duas formas infecciosas do vírus, a primeira é fortemente liberada nas fezes de indivíduos infectados, é não envelopada, tem cerca de 27nm e é envolta por capsídeo icosaédrico, que pode ser detectado pela técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (*ELISA* - Ensaio Imunoabsorbente Enzimático), onde o genoma de RNA é armazenado (WANG et al., 2015). A segunda forma é quase-envelopada (eHAV), não é tão usual e não é detectada pela mesma técnica de *ELISA*, podendo ser liberada de forma não lítica por células infectadas ou ser encontrada na circulação sanguínea de indivíduos infectados (FENG et al., 2013).

A compreensão dos diferentes genótipos e formas infecciosas do HAV contribui para melhorar a capacidade de investigação a respeito dos surtos de HAV da atualidade, bem como na definição de novas rotas de transmissão (WHO, 2012).

## 4.2. Fisiopatologia

O HAV tem especial afinidade pelas células hepáticas, porém, não é considerado diretamente citolítico. Após ingerido, pode atravessar a mucosa intestinal, replicar-se em células das criptas epiteliais, atingir o fígado através do sistema porta hepático e ser secretado na vesícula biliar (WHO, 2019). Embora seu mecanismo de lesão aos hepatócitos não esteja totalmente elucidado, acredita-se que seja imunologicamente mediado, envolvendo respostas das imunidades inata, adaptativa e celular (LEMON et al., 2018; SHIN; SUNG; PARK, 2016; SHIN et al., 2016; WHO, 2019).

Quanto ao mecanismo de entrada do HAV na membrana das células hepáticas, várias são as hipóteses, incluindo: formação de um complexo HAV-IgA, que seria captado pelo receptor de asialoglicoproteínas (presente em células

hepáticas e responsável por se ligar a moléculas de IgA e internalizá-las) (DOTZAUER et al., 2000); interação entre o HAV e o receptor TIM 1 (também presente na membrana de hepatócitos), nomeada HAVCR1, o que facilitaria a penetração do vírus na membrana das células hepáticas (FEIGELSTOCK et al., 1998; KAPLAN et al., 1996); e penetração por endocitose, seguida de exposição do vírus a anticorpos neutralizantes, por meio da remoção de membranas ao redor do capsídeo viral pela ação de ácidos biliares (FENG et al., 2013). Após a entrada nas células hepáticas, o HAV se replica, sendo liberado na vesícula biliar e eliminado nas fezes e, em menor grau, na corrente sanguínea (CDC, 2020; WHO, 2019).

#### **4.3. Transmissão**

A transmissão do HAV ocorre pela via oral-fecal, por meio de contato com água e alimentos infectados ou até mesmo com pessoas infectadas pelo vírus (WHO, 2020).

Água e alimentos cozidos ou não, podem ser contaminados por fezes de pessoas infectadas, seja pela ausência ou inadequação de tratamentos de água ou pela falta de higienização e/ou de cozimento adequado dos alimentos, por tempo e temperatura suficientes para inativação do vírus (CDC, 2020; WHO, 2020). A transmissão por contato com indivíduos infectados pode estar associada à falta de higienização das mãos das pessoas infectadas quando estas preparam alimentos, bem como por contato físico extremamente próximo, como em relações sexuais orais-anais nas quais ocorre contato entre a mucosa da boca de uma pessoa com o ânus de outra pessoa em fase aguda da doença (BRASIL, 2005), embora não existam evidências sobre a transmissão do HAV em práticas sexuais casuais (WHO, 2020). Apesar de rara, a transmissão do HAV também pode ocorrer por transfusão de sangue, quando a infecção por HAV do doador estiver na fase de viremia (CDC, 2020).

O pico de transmissão do HAV por pessoas infectadas, ocorre geralmente, durante as 2 semanas anteriores ao aparecimento de sintomas da doença, como icterícia e aumento dos níveis de enzimas hepáticas, quando a concentração do

HAV nas fezes é a maior, podendo estender-se até o final da segunda semana de infecção (Brasil, 2007; CDC, 2020). A concentração de HAV nas fezes da maioria dos indivíduos infectados, passa a diminuir após a primeira semana do aparecimento da icterícia, embora crianças possam eliminar o vírus nas fezes até a décima semana após o início das manifestações clínicas da doença (BRASIL, 2005; CDC, 2020).

De maneira geral, a estabilidade apresentada pelo HAV no meio ambiente, bem como a alta quantidade do vírus encontrada nas fezes de indivíduos infectados, aliadas a condições de higiene e infraestrutura de saneamento básico precárias, favorecem a transmissão e disseminação do HAV (BRASIL, 2014).

#### 4.4. Manifestações Clínicas

O HAV causa uma necroinflamação aguda no fígado que é normalmente sanada espontaneamente e sem sequelas crônicas (WHO, 2019). A hepatite A é geralmente branda ou assintomática, em crianças e, em adultos, pode ser sintomática e raramente (<1%) evoluir à hepatite fulminante (insuficiência hepática aguda) (LOPES, 2010; BRITO; SOUTO, 2020). Deste modo, os sintomas da infecção por HAV podem variar de leves a graves, tendo o desfecho clínico forte relação com a idade dos infectados (LEMON et al., 2018), embora não se saiba o motivo de as lesões aos hepatócitos na fase adulta, manifestarem-se de forma mais pronunciada, quando comparadas às injúrias sofridas na infância (WHO, 2019).

Os sintomas da hepatite A são clinicamente indistinguíveis daqueles encontrados em outras hepatites virais agudas, podendo incluir: febre, mal-estar, perda de apetite, fadiga, desconforto abdominal, diarreia, náusea, anorexia, mialgia, artralgia, dor de cabeça, urina com coloração escura e icterícia (CDC, 2020; LEMON et al., 2018; WHO, 2019).

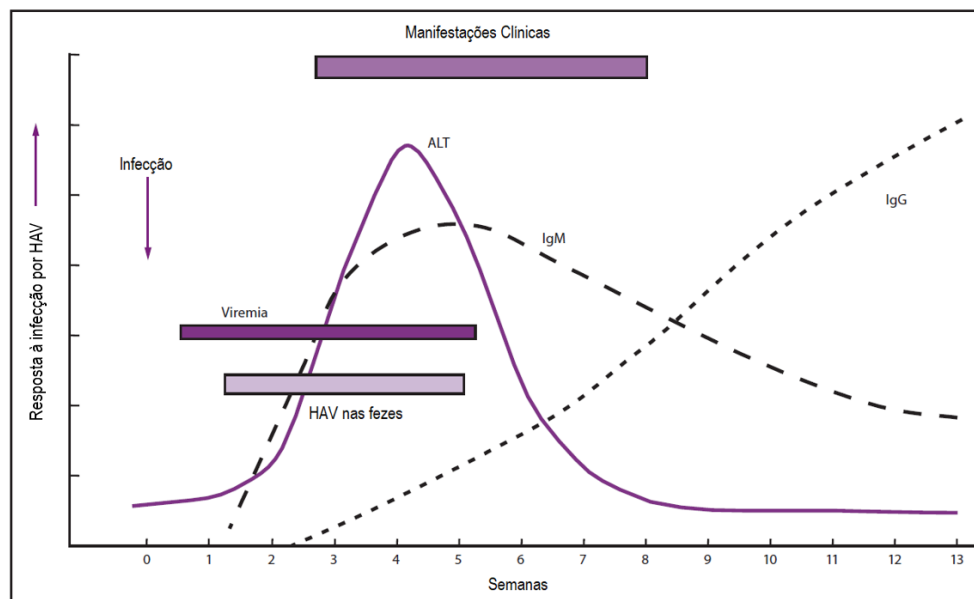
De maneira geral, podemos classificar as manifestação clínicas da infecção por HAV, em 5 padrões: **i) infecção assintomática**: que usualmente acomete crianças menores de 5 anos; **ii) infecção sintomática**: correlacionada a lesões hepatocelulares caracterizadas pela elevação dos níveis de alanina amino

transferrase (ALT) e aspartato transaminase (AST), o que leva ao aparecimento de urina escura e, em alguns casos, de fezes com coloração semelhante à argila, seguida de icterícia; **iii) hepatite colestática**: caracterizada por prurido, elevação prolongada de fosfatos alcalinos, gama glutamil transpeptidase, bilirrubinemia e perda de peso; **iv) infecção recorrente**: ocorre quando os marcadores clínicos, bioquímicos e virológicos da doença reaparecem, após uma resolução inicial; **v) hepatite fulminante**: caracterizada pelo comprometimento agudo da função hepatocelular, evidenciado pela diminuição de fatores de coagulação e manifestação de coagulopatia e encefalopatia hepática, geralmente, demandando transplante hepático, mas também pode se resolver espontaneamente (BRASIL, 2007; LEMON et al., 2018; WHO, 2019).

Apesar de serem atípicas, a hepatite A aguda pode levar a manifestações extra-hepáticas, envolvendo: pancreatite, síndrome de Guillain-Barré, erupção cutânea, mononeurite, pneumonite, anemia aplástica, desidratação, miocardite, hemólise (especialmente em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase), derrame pleural ou pericárdico, artrite e lesão renal aguda incluindo glomerulonefrite, nefrite intersticial e insuficiência renal após hemólise (JEONG; LEE, 2010; LEMON et al., 2018; WHO, 2019).

As manifestações clínicas da hepatite A ocorrem geralmente após o período de incubação do vírus, que dura em média 28 dias (variando entre 14 a 50 dias) (CDC, 2020; LEMON et al., 2018;). Na fase de incubação, o HAV é eliminado nas fezes tendo, como já descrito, pico de transmissão 2 semanas antes do aparecimento de sintomas (CIOCCA, 2000; CDC, 2020). O período de viremia, inicia-se logo após a infecção e persiste durante o período de elevação das enzimas hepáticas (porém com concentração de HAV muito menor em relação à encontrada nas fezes), podendo entender-se por mais de 1 mês em indivíduos imunocompetentes e por mais de 1 ano em indivíduos imunocomprometidos ou que passaram por transplante de órgãos (CDC, 2020). Os anticorpos anti-HAV IgM aparecem durante a fase sintomática (5 a 10 dias do início), embora também sejam encontrados em pacientes assintomáticos; podem estabelecer o diagnóstico de hepatite A aguda e persistem por até cerca de 4 meses. Os anticorpos anti-

HAV IgG aparecem simultaneamente, mas passam a dominar a resposta imune, geralmente após as manifestações clínicas, persistindo por muitos anos, ou até mesmo por toda a vida (CIOCCA M, 2000; LEMON et al., 2018).



**Figura 1:** Eventos clínicos e imunológicos associados à infecção por HAV (CDC, 2020), adaptado.

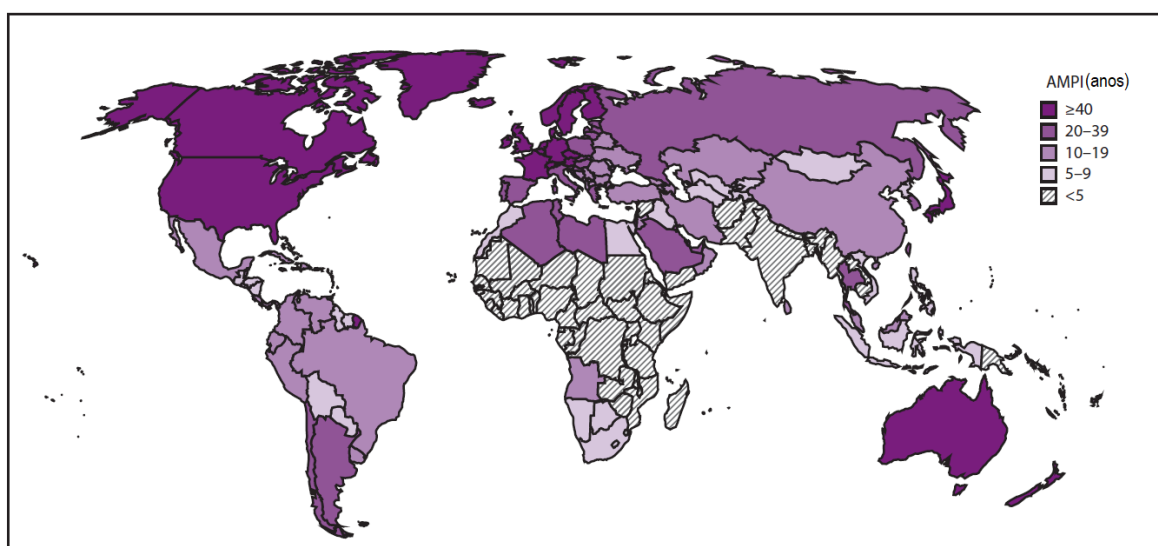
#### 4.5. Aspectos epidemiológicos gerais e cenário brasileiro até 2014

O HAV tem distribuição mundial, sendo mais comum em países com baixo a médio nível de desenvolvimento, onde condições de higiene da população e questões sanitárias são mais precárias e sem distribuição homogênea entre as regiões (SOUTO; BRITO; FONTES, 2019). Nestes lugares, a exposição ao HAV ocorre principalmente na infância e se as condições socioeconômicas e sanitárias melhoram, a faixa etária de maior exposição passa a ser a adulta, o que geralmente reduz a endemicidade da doença de alta para intermediária e, por outro lado, aumenta os casos clinicamente significativos (SOUTO; BRITO; FONTES, 2018; BRITO et al., 2017).

Os níveis de endemicidade são avaliados pela OMS de acordo com a soroprevalência observada, podendo ser classificados como: **i) alto:** quando 90% ou mais das pessoas apresentam soroprevalência de anticorpos anti-HAV e têm até 10 anos de idade; **ii) intermediário:** quando 50% ou mais têm 15 anos e

menos de 90% destas possuem 10 anos de idade; **iii) baixo**: quando 50% ou mais têm 30 anos e menos de 50% destas é menor de 15 anos e; **iv) muito baixo**: quando menos de 50% têm até 30 anos (WHO, 2012).

Assim, a endemicidade da hepatite A, tem forte relação com a faixa etária de exposição, como sugere a **figura 2**, a seguir, que demonstra a distribuição mundial da *AMPI* (*Age at Midpoint of Population Immunity*) no ano de **2015**, ou seja, da idade mais precoce em que metade da população de nascidos teve evidência sorológica de exposição ao HAV (CDC, 2020; JACOBSEN, 2018).



**Figura 2:** Estimativa da AMPI - idade mais precoce em que metade da população de nascidos tem evidência sorológica de exposição ao HAV, segundo país, em 2015, (CDC, 2020), adaptado.

Na medida em que a AMPI aumenta (países mais escuros) a endemicidade da hepatite A diminui, o que está associado ao nível de desenvolvimento socioeconômico dos países, bem como à adoção de estratégias de vacinação da população (BRITO et al., 2018; CDC, 2020; WHO, 2012).

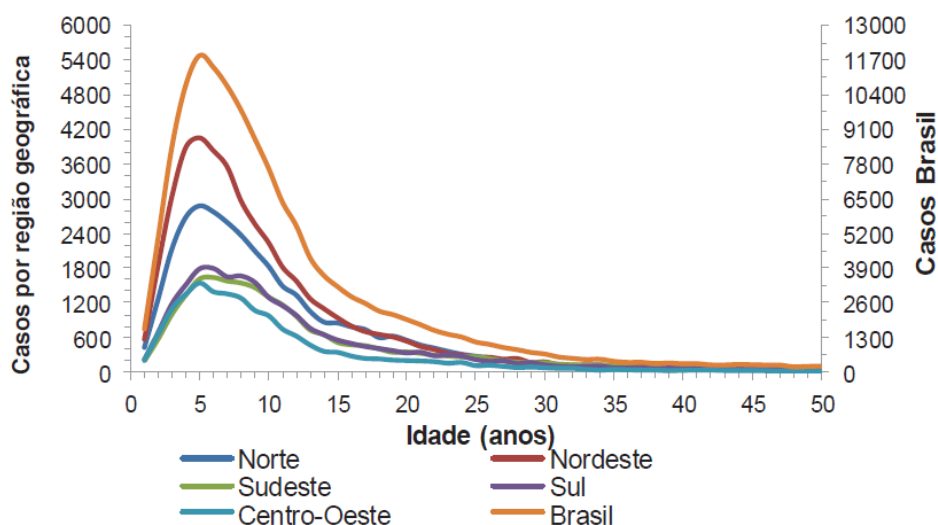
A OMS estima que, anualmente, mais de 100 milhões de casos de hepatite A são registrados no mundo, ocorrendo cerca de 15 mil a 30 mil mortes. De 1990 a 2005, observou-se aumento dos casos de hepatite A principalmente entre as faixas etárias de 2 a 14 anos e maiores de 30 anos (WHO, 2012; WHO, 2019).

A mortalidade da hepatite A está, principalmente, associada à sua evolução como hepatite fulminante, ou insuficiência hepática aguda. Em revisão de Bernal

et al (2010), a hepatite A apareceu como causa da insuficiência hepática aguda em 2 a 7% dos casos. A insuficiência hepática aguda é mais comum em pessoas com doença hepática crônica, imunossuprimidas e que apresentam co-infecção com vírus hepatotróficos (BRASIL, 2012; WHO, 2019). Os casos fatais de hepatite A associada à hepatite fulminante, são raros, mas podem ocorrer especialmente quando não há a possibilidade de transplante hepático (LEMON et al., 2018). A taxa de mortalidade da hepatite A por insuficiência hepática aguda já foi de 0,015% em crianças e 0,5% em adultos com mais de 40 anos, antes do uso expandido das vacinas contra o HAV (WHO, 2019).

Segundo o GAVI (*The Global Alliance for Vaccines and Immunizations* – Aliança Global pela Imunização e Vacinação), a taxa de mortalidade da hepatite A no ano de 2015 foi de 0,8% (cerca de 11 mil mortes) (WHO, 2019).

No Brasil, no período de 2004 a 2009, observava-se uma transição no padrão epidemiológico da Hepatite A, atribuível à urbanização crescente e a melhorias do saneamento básico nos grandes centros urbanos, havendo regiões de endemicidade intermediária (Norte, Nordeste e Centro-Oeste) e baixa (Sudeste e Sul) (XIMENES et al., 2010). De 2000 a 2014, de modo geral, as faixas etárias mais atingidas pela infecção por HAV eram as de 5 e 6 anos e as maiores incidências ocorriam nas regiões Nordeste e Norte (BRASIL, 2015a).



**Figura 3:** Casos de hepatite A no Brasil, de acordo com faixa etária e regiões, de 2000 a 2014 (BRASIL, 2015a), adaptado.

A transição no padrão epidemiológico da doença, no Brasil, já indicava que a melhoria de condições sanitárias, deveria ser associada a outras estratégias, como a vacinação em massa que há anos vinha se apresentando como uma importante ferramenta para o controle da circulação do HAV (BRITO; SOUTO, 2020).

#### 4.6. Vacinas contra Hepatite A

Em virtude do bem-sucedido cultivo de HAV em culturas celulares em 1979, muitas vacinas contra hepatite A passaram a ser desenvolvidas (WHO, 2019), sendo utilizadas em todas elas, cepas de HAV adaptadas para o crescimento em células de mamíferos (LEMON et al., 2018).

As vacinas contra a hepatite A têm sido disponibilizadas comercialmente desde a década de 1990 e são altamente imunogênicas, proporcionando o desenvolvimento de anticorpos em boa parte dos indivíduos saudáveis vacinados (BRASIL, 2013b; Brito et al., 2018). Há dois tipos de vacinas contra o HAV mundialmente administradas: **i) vacinas de vírus inativado por formaldeído** (Quadro 1) e **ii) vacinas de vírus vivo atenuado** (Quadro 2).

**Quadro 1:** Vacinas monovalentes contra hepatite A, de vírus inativado por formaldeído, disponíveis em todo o mundo (WHO, 2019), adaptado.

Nome comercial	Cepa de HAV atenuada	Adjuvante	Dose do antígeno HAV/injeção		Fabricantes
			Pediátrica	Adulta	
HAVRIX®	HM-175	Hidróxido de alumínio	720 EU	1440 EU	GSK
<b>VAQTA®</b>	<b>CR-326</b>	<b>Hidróxido de alumínio</b>	<b>25 U</b>	<b>50 U</b>	<b>MSD</b>
AVAXIM®	GBM	Hidróxido de alumínio	80 U	160 U	Sanofi Pasteur
HEALIVE	TZ84	Hidróxido de alumínio	250 U	500 U	Sinovac Biotech
Weisairuian	Lv-8	Hidróxido de alumínio	320 U	640 U	Inst. Of Medical biology, Chinese Academy of Medical Sciences
Aimugen	KRM003	Hidróxido de alumínio	0.5 mcg	0.5 mcg	Chemotherapeutic Research Inst. Japan

VERAXIMR	YN5	Hidróxido de alumínio	800 EU	1600 EU	Shanghai Wilson Bioengineering Inc
EPAXAL®*	RG-SB	Virossomo	24 U	24 U	Crucell/ Berna Biotech/ Janssen-Cilag Ltda

As vacinas de vírus inativado são produzidas a partir da propagação do HAV em cultura celular, seguida de purificação e inativação por exposição à formalina (BRASIL, 2013b). A maioria destas vacinas possui hidróxido de alumínio como adjuvante, exceto pela EPAXAL®, que utiliza virossomo. As vacinas de vírus inativado são indicadas para pessoas acima de 12 meses de idade, sendo o esquema vacinal completo alcançado em regime de duas doses, com 6 meses de diferença, porém, este intervalo é flexível, podendo variar de 18-36 meses (WHO, 2012). Modelos matemáticos vem demonstrando que após esquema vacinal completo, os anticorpos anti-HAV gerados podem persistir por 25 anos ou mais (WHO, 2020). As vacinas inativadas provaram estar entre as mais imunogênicas, seguras e bem toleradas (BRASIL, 2013b).

Além das vacinas inativadas monovalentes, vacinas combinadas de antígenos inativados por formaldeído têm sido desenvolvidas na Europa, com indicação principal para adultos que viajarão para países com maior endemicidade de hepatite A, nas quais ocorre associação entre antígenos das hepatites A e B (TWINRIX® e AMBIRIX®) e da hepatite A e febre tifoide (VIATIM®/VIVAXIM® e HEPATYRIX®), por exemplo (WHO, 2012; WHO, 2019).

**Quadro 2:** Vacinas monovalentes contra hepatite A, de vírus vivo atenuado, fabricadas na China (WHO, 2019), adaptado.

Tipo	Nome Comercial	Cepa de HAV atenuada	Ano de licença		Adjuvante	Dose do antígeno HAV/injeção		Fabricantes
			Líquida	Liofilizada		Paediatrica	Adulta	
Vacina viva atenuada inicialmente na forma líquida, agora liofilizada, pois a forma líquida foi removida do	Weisairuiji, Biovac-A, Mevac-A	H2	1992	2003	Nenhum	1.0 mL (6.50lg CCID50)		Institute of Medical Biology of the Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming
						0.5	1.0	Zhejiang Pukang Biotechnology Company Limited, Zhejiang; Academy of Medical

mercado.								Sciences, Hangzhou
	HAVAC	LA-1	1997	2000	Nenhum	1.0 mL (6.50lg CCID50)		Changchun Institute of Biological Products

As vacinas de vírus vivo inativado são administradas em regime de dose única, são fabricadas e utilizadas principalmente na China (também são licenciadas para uso na Tailândia, Índia de Guatemala) e demonstram ser seguras e eficazes, protegendo contra infecções por até 3 anos (LEMON et al., 2018; WHO, 2021).

Para a OMS (2019) ambas as vacinas, de vírus inativado ou vivo atenuado, são altamente imunogênicas, gerando proteção duradoura e potencialmente vitalícia contra a Hepatite A, não só em crianças como em adultos, sendo, portanto, a forma mais efetiva de prevenir a infecção por hepatite A, embora não seja a única estratégia possível.

#### 4.7. Programas de vacinação em massa contra o HAV:

Em 2012, a OMS passou a recomendar como estratégia de combate à hepatite A, a adoção de programas de vacinação universal para crianças maiores de 1 ano, em países em que o grau de endemidade da doença transicionou de alto para intermediário, pois, paradoxalmente, a redução do grau de endemidade contribui para o aumento de casos clinicamente significantes, onde há maior chance de evolução a quadros fatais, devido o deslocamento da faixa etária de maior exposição, para a fase adulta (WHO, 2012). A vacinação de crianças foi considerada para prevenir o contato com o vírus apenas na fase adulta, e também, porque quando infectadas, as crianças, podem eliminar o vírus nas fezes por meses e, em sua maioria, de maneira assintomática, o que facilita a propagação do vírus (CDC, 2020).

Stuurman et al. (2017), conduziram uma revisão sistemática na qual estabeleceram que países com endemidade intermediária para o HAV que implementaram programas de vacinação em massa (Argentina, Bélgica, China,

Grécia, Israel, Panamá, Estados Unidos e Uruguai), com exceção da Grécia que já apresentava nível endêmico de HAV baixo, observaram importante declínio na incidência da doença. O estudo demonstrou que os países com grau de endemicidade intermediária, apresentaram considerável diminuição na incidência de HAV tanto nos grupos etários vacinados, quanto nos não vacinados. A queda ocorreu independentemente da cobertura vacinal atingida (variando entre 25% a 96,8%), da idade alvo de vacinação (ocorrendo de 12 a 24 meses), regime de doses adotado e marca da vacina utilizada. A Argentina, por exemplo, apresentou redução de 88% na incidência de HAV, em Israel a redução foi maior que 95%, no Panamá foi de 93% e no Uruguai 96%. Na Grécia, a redução da incidência não foi tão expressiva, pois o país já havia incentivado a vacinação de crianças em clínicas particulares e quando houve implementação do programa nacional, a incidência da doença já era baixa, evidenciando que tal estratégia é mais efetiva em países com endemicidade intermediária.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), publicou em janeiro de 2013a, relatório técnico, no qual recomendou a incorporação de vacina contra a hepatite A no calendário infantil do PNI. A recomendação foi realizada a partir de análises e avaliações econômicas, baseadas em revisões sistemáticas de estudos de custo-efetividade, com grande relevância científica e realizados por outros países, que foram utilizados para suportar estimativas nacionais quanto aos gastos envolvidos no tratamento da hepatite A, em suas diferentes manifestações clínicas, e na incorporação da vacina no calendário infantil do PNI, em duas doses.

Assim, baseando-se em estudos de custo-efetividade, recomendações internacionais, bem como na trajetória de países que adotaram programas de vacinação em massa, em agosto de 2014, o PNI do Ministério da Saúde (MS) brasileiro decidiu incorporar a vacina adsorvida hepatite A (inativada), de nome comercial VAQTA™, produzida originalmente pelo laboratório Merck Sharp & Dohme que, posteriormente, transferiu sua tecnologia ao Instituto Butantan. A coorte inicial incluía crianças de 12 meses a menores de 2 anos de idade e, em 2017, com o objetivo de atingir crianças que perderam a oportunidade de se

vacinar nos primeiros anos de vida, o MS ampliou o programa para crianças de 15 meses a menores de 5 anos de idade (BRASIL, 2012; BRASIL, 2013b; BRASIL, 2014; BRASIL, 2016).

Embora as sociedades brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIIm), bem como o *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, nos Estados Unidos e a bula da vacina adsorvida hepatite A (inativada), recomendem a administração da vacina em regime de 2 doses (com intervalo mínimo de 6 meses) a partir dos 12 meses de idade (SBIIm, 2020; CDC, 2020; VAQTA, 2021), o PNI brasileiro adotou primeiramente regime alternativo, em dose única, para tornar o programa economicamente viável ao país (BRASIL, 2013b). De acordo com o MS brasileiro, após a implementação do regime vacinal em dose única a situação epidemiológica da doença deveria ser monitorada, para então, avaliar-se a incorporação de uma segunda dose da vacina no calendário infantil (BRASIL, 2013b; BRASIL, 2014).

Em 2005, a Argentina foi o primeiro país a implementar um Programa Nacional de vacinação contra o HAV em dose única, para crianças de 12 meses. A estratégia, proporcionou o desenvolvimento de anticorpos em 90% dos vacinados logo após a primeira dose, levando a uma queda significativa da incidência da doença no país. (BRASIL, 2012; BRITO, SOUTO, 2020; WHO, 2012). Houve uma redução de 54,6% (1993-2005) para 27,7% (2005-2008) nos casos de hepatite fulminante causados por Hepatite A, sendo que no período de novembro de 2006 a dezembro de 2008, não houve nenhum caso reportado de hepatite fulminante associada à hepatite A (LEMNON et al, 2018). Tais resultados fizeram com que a OMS passasse a recomendar o esquema alternativo de dose única em países com menores recursos econômicos (WHO, 2012). Ainda, países que adotaram tal política, como a Nicarágua, Coreia, China e Índia vêm reportando experiência positiva, documentando, inclusive, memória imune persistente contra o HAV (WHO, 2019).

#### 4. 8. Indicadores da Hepatite A no Brasil:

Quando buscamos avaliar os impactos da incorporação da vacina adsorvida hepatite A (inativada), em dose única, no PNI, alguns conceitos são de extrema importância, como: incidência do HAV, cobertura vacinal (CV) da hepatite A e homogeneidade da CV. A incidência do HAV, diz respeito à quantidade de novos casos de infecção pelo vírus notificados às autoridades sanitárias; a CV é a mensuração, em percentual, do número de indivíduos vacinados, em um determinado espaço geográfico, considerando uma população-alvo e um ano específico; já a homogeneidade da CV é um importante indicador que reflete o desempenho do PNI, pois se caracteriza pelo atingimento da meta de CV em 70% ou mais dos municípios de um estado (BRITO; SOUTO, 2020).

##### 4. 8. 1. Cobertura Vacinal

Em 2015, o MS estabeleceu que a CV, em dose única, necessária para o controle das infecções de HAV no Brasil, deveria ser equivalente ou superior à vacinação de 95% da população-alvo (na época, crianças entre 1 ano e menores de 2 anos de idade e, após 2017, crianças entre 15 meses e menores de 5 anos de idade). A taxa de CV foi calculada a partir do número de nascidos vivos no país, disponibilizado pelo Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos (SINASC) (BRASIL, 2015b).

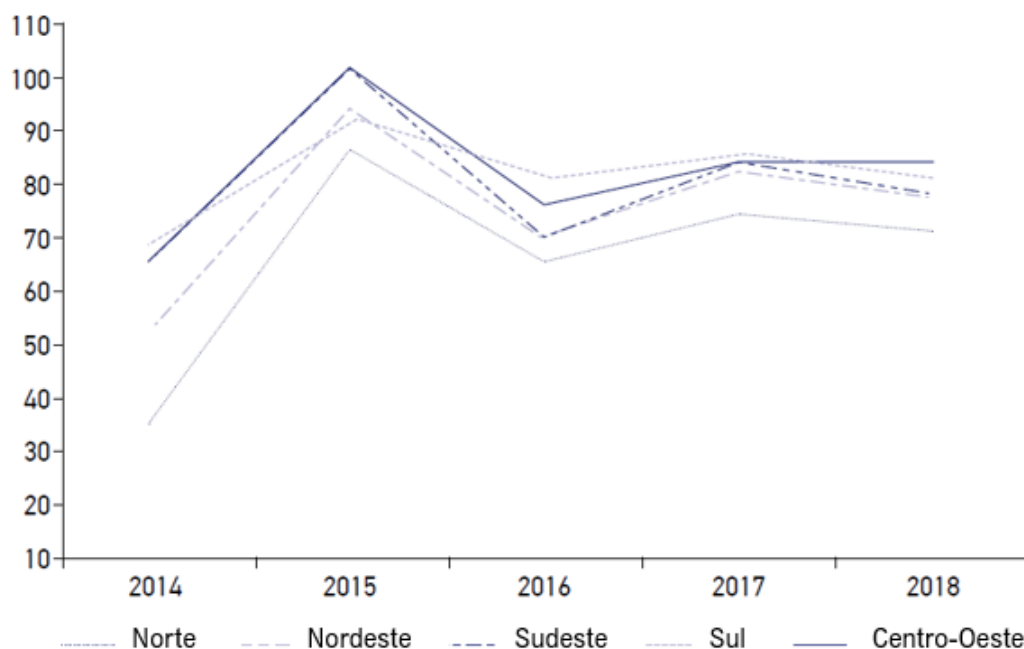
Brito e Souto (2020), avaliaram a CV contra o HAV no Brasil, entre o período de 2014 a 2018, por meio de estudo retrospectivo, baseado em dados fornecidos pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Para os autores, entre agosto de 2014 a dezembro de 2018, 11.397.607 crianças, com idade inferior a 2 anos foram vacinadas em dose única, com a vacina adsorvida hepatite A (inativada). Neste período, a CV brasileira variou entre 60,13% e 97,07%, como demonstra a **tabela 1**, que expressa em porcentagem as CVs de cada um dos estados brasileiros, calculadas de acordo com a quantidade de

doses aplicadas em crianças com um ano de idade, em relação à população de nascidos vivos no ano anterior, na região avaliada.

**Tabela 1:** Cobertura vacinal da hepatite A, de acordo com estados brasileiros, 2014-2018 (BRITO; SOUTO, 2020), adaptado.

<b>Estado (abreviação)</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
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	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
<b>BRASIL (BR)</b>	<b>60,13</b>	<b>97,07</b>	<b>71,58</b>	<b>82,7</b>	<b>76,72</b>

Quando analisada por região, Brito e Souto (2020) identificaram, como demonstra a **figura 4**, que no ano de 2014 a maior CV foi obtida pela região Sul (70,72%), seguida da Sudeste (66,90%), sendo a menor CV pertencente à região Norte (36,25%). Em 2015, as CVs regionais estiveram entre 86,67 e 101,63%. De 2016 a 2018, a média da CV nas regiões não foi superior a 87%.



**Figura 4:** Cobertura vacinal contra hepatite A, de acordo com regiões do Brasil, 2014-2018 (BRITO; SOUTO, 2020), adaptado.

Como podemos observar, a CV brasileira durante o período destacado, não apresentou tendência de crescimento constante, já que apenas no ano de 2015 a expectativa de CV foi atingida no país, havendo 16 unidades federativas com CV igual ou superior à marca de 95%. No ano seguinte, 2016, a meta foi atingida apenas no Distrito Federal, em 2017, somente o Ceará teve CV superior a 95% e, em 2018, nenhuma unidade federativa atingiu as expectativas de CV. A queda na CV não foi um fenômeno particular à vacina contra o HAV, já que o Brasil vem sofrendo de um enfraquecimento em seu esforço vacinal, para muitas das vacinas do calendário infantil, como poliomielite, hepatite B, tríplice viral, entre outras (BRITO; SOUTO, 2020). Tais resultados indicam a necessidade de incentivo à vacinação das populações-alvo.

Para Brito e Souto (2020), a CV pode não ter sido atingida no primeiro ano da implementação da vacinação universal de crianças, pois o programa foi iniciado no segundo semestre de 2014, com o objetivo de vacinar crianças nascidas em 2012 e 2013, porém, devido ao curto período disponível para vacinação, muitas

dessas crianças podem não ter tido a oportunidade de serem vacinadas o que, inclusive, incentivou o MS à ampliar o programa, apenas em 2017, às crianças menores de 5 anos. Em contrapartida, como os autores avaliaram apenas a CV de crianças menores de 2 anos, não podemos inferir se a inclusão de tal faixa etária causou mudança significativa na CV de todo o grupo.

#### **4. 8. 2. Homogeneidade da CV**

Brito e Souto (2020), também discorreram a respeito da homogeneidade da CV que, entre agosto de 2014 a dezembro de 2018 variou entre 14,04% e 62,30%, sendo inferior à meta de 70% em todos os estados brasileiros nos anos de 2014, 2016 e 2018. Em 2015, ano com melhor CV no país, 6 estados atingiram, também, homogeneidade na CV (Espírito Santo, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rondônia e São Paulo) e, em 2017, apenas o estado do Ceará atingiu a meta de CV em mais de 70% de seus municípios (BRITO; SOUTO, 2020).

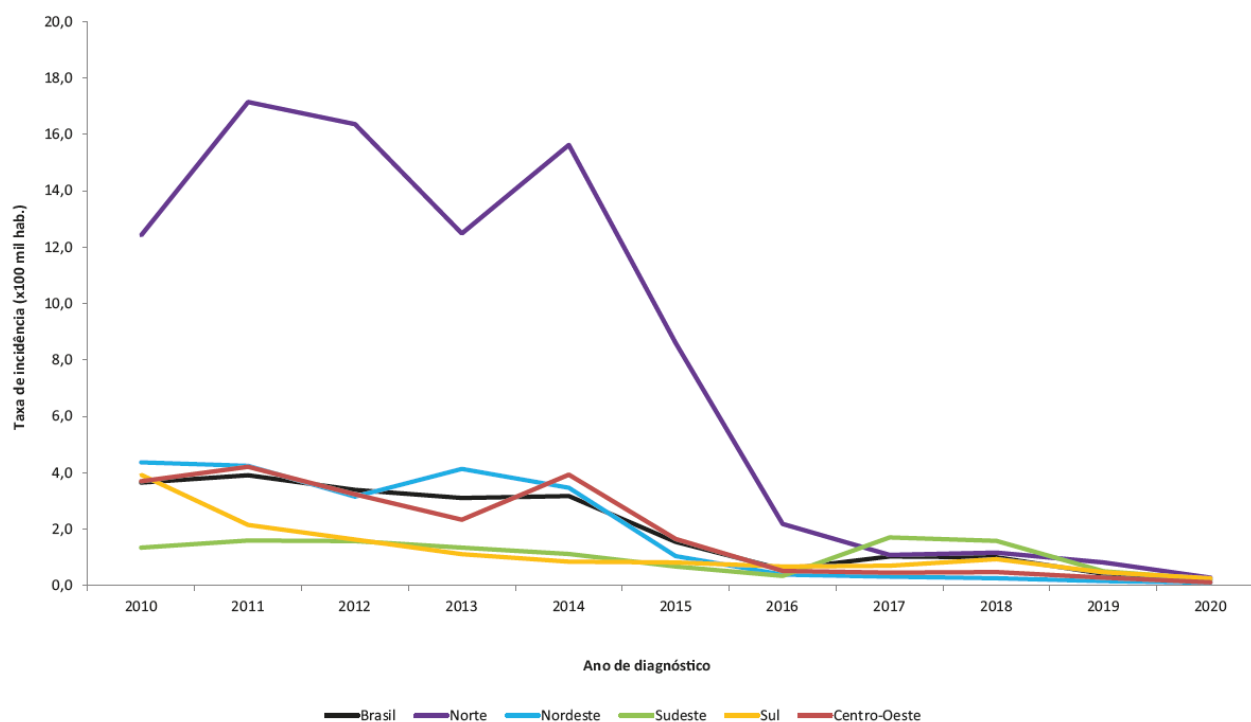
Tais dados apontam que atingir a CV na unidade federativa, não assegura que a CV teve distribuição homogênea entre os municípios deste estado, sendo importante ampliar a distribuição das vacinas, para que os municípios sejam semelhantemente atingidos.

#### **4. 8. 3. Incidência de HAV**

De acordo com o Boletim das Hepatites Virais (2021) que, baseou-se em dados do Sinan e DATASUS, no período de 1999 a 2020 os casos confirmados de Hepatite A no Brasil chegaram à marca de 168.579, representando 24,4% dos casos de hepatites virais no país, tendo chegado a superar as demais hepatites virais no ano de 2007 e, representado 1,6% dos óbitos por hepatites virais como causa básica ou associada, no período de 2000 a 2019.

Entre 1999 a 2020, a maior incidência de HAV ocorreu nas regiões Nordeste (30,1%) e Norte (25,3%), que juntas reuniam 55,4% dos casos de Hepatite A no país, seguidas das regiões Sudeste (18,0%), Sul (15,5%) e Centro-Oeste (11,1%) (BRASIL, 2021).

A **figura 5**, a seguir, evidencia a tendência de queda da incidência de HAV nas regiões brasileiras, no período de 2010 a 2020, onde os casos de infecção por 100 mil habitantes passaram de 3,7 para 0,2, representando uma redução de 94,6%. Em 2020, quando analisadas individualmente, nenhuma região brasileira ultrapassou a taxa de 0,3 casos de hepatite A por 100 mil habitantes (BRASIL, 2021).

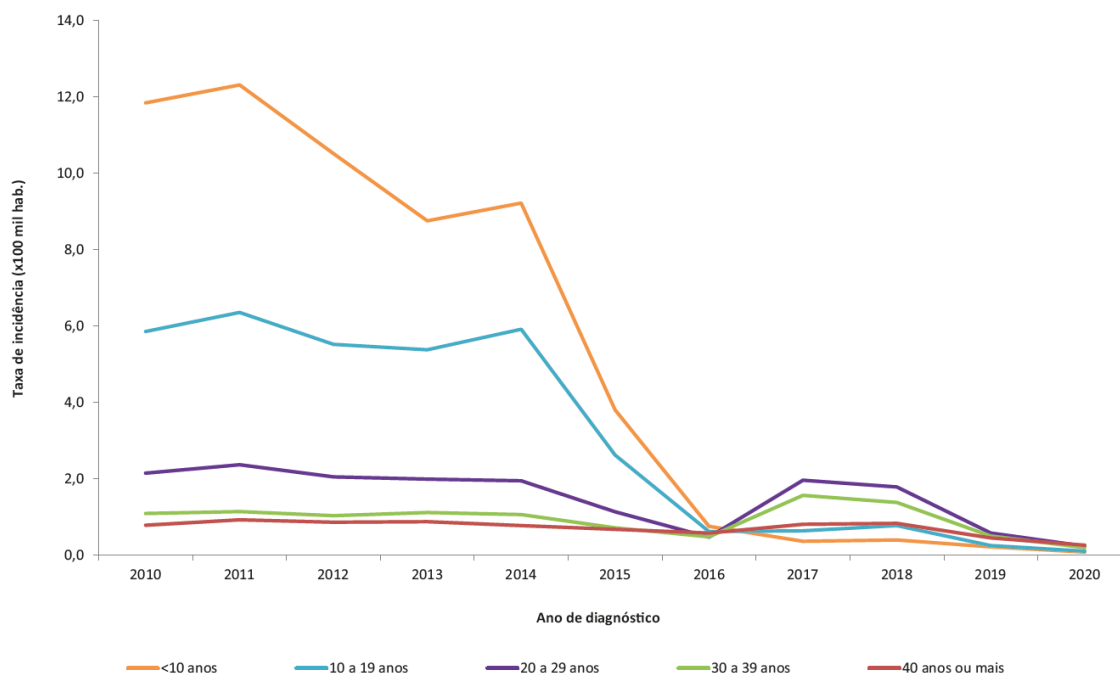


**Figura 5:** Taxa de incidência de casos de hepatite A, a cada 100 mil habitantes, de acordo com regiões brasileiras e ano de notificação, 2010-2020 (BRASIL, 2021), adaptado.

Analisando-se o período posterior à implementação do programa de vacinação universal, apesar de as CVs não terem sido atingidas no país de maneira geral, de 2014 a 2020, houve uma redução na taxa de incidência da hepatite A equivalente a 93,75% (3,2 para 0,2). Além disso, podemos observar que de 2010 a 2014 as taxas de incidência não sofriam diferenças significativas, enquanto que após 2014, as quedas passaram a ser expressivas, sendo reduzidas em maior velocidade nos anos iniciais do programa (até 2016) e, de forma mais lenta, nos anos seguintes, o que pode ser consequência da baixa CV. Notamos ainda, uma importante queda na incidência da doença na região Norte,

que possuía taxa muito superior à brasileira, bem como um aumento na taxa de incidência das regiões sul e sudeste, de baixa endemicidade, nos anos de 2017 e 2018.

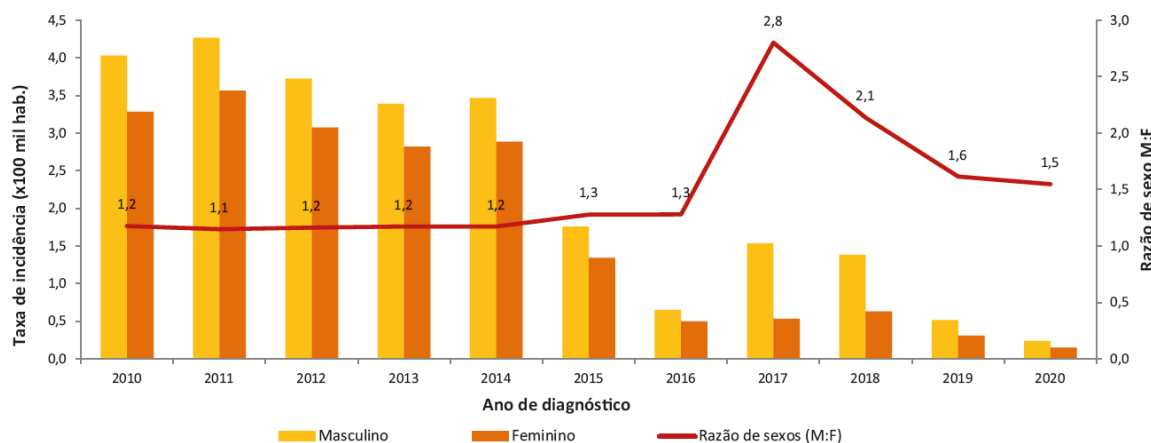
As faixas etárias mais atingidas pela hepatite A também variaram de 2010 a 2020. As crianças menores de 10 anos possuíam maior taxa de incidência de hepatite A até 2016, apresentando uma notável queda ao longo dos anos, com maior velocidade de redução de 2014 a 2016, anos iniciais do programa de vacinação. As demais faixas etárias também apresentaram redução na taxa de incidência até 2016, porém, nos anos de 2017 e 2018, houve aumento dos casos de hepatite A principalmente entre a faixa etária de 20 a 39 anos, como observa-se na **figura 6**, abaixo (BRASIL, 2021).



**Figura 6:** Taxa de incidência de casos de hepatite A, por 100 mil habitantes, de acordo com faixa etária e ano de diagnóstico, 2010 – 2020 (BRASIL, 2021), adaptado.

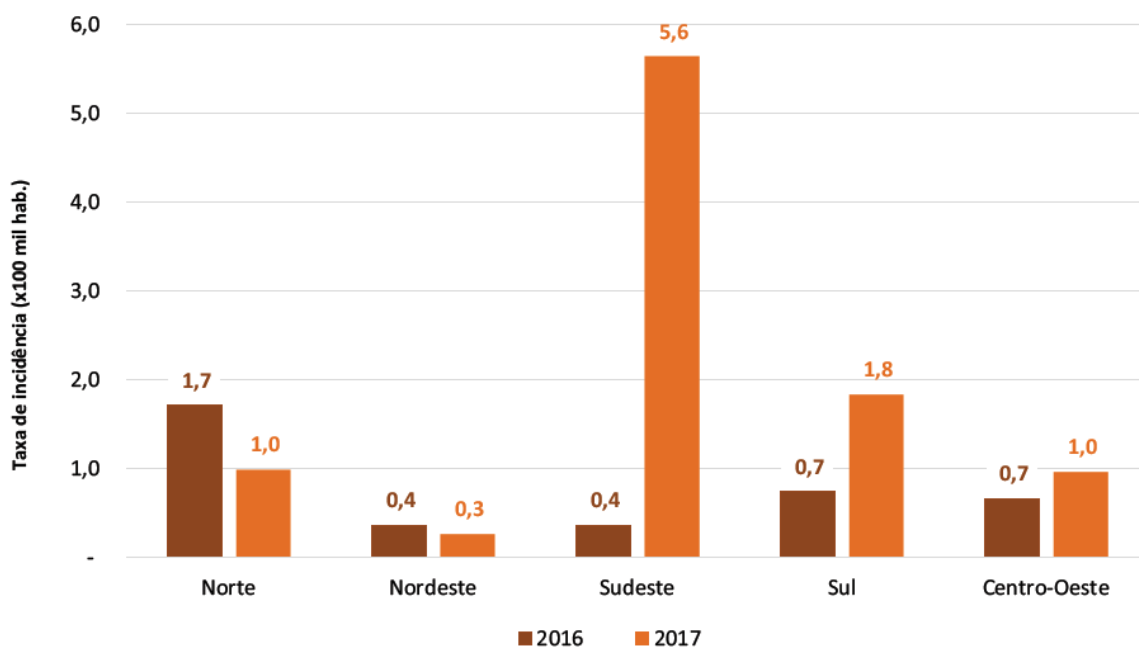
A incidência de infecções por HAV entre os anos de 2010 a 2020, foi maior no sexo masculino (55,9%) em relação ao feminino (44,1%), tendo sido superior durante todo o período, como demonstra a **figura 7**, possuindo tendência de queda para ambos os sexos, ao longo do período, exceto nos anos de 2017 e 2018, quando houve aumento mais expressivo de casos no sexo masculino,

seguido por uma queda nos anos posteriores, chegando a 0,2 casos, por 100 mil habitantes, no sexo masculino e a 0,1 no sexo feminino, em 2020. A proporção de casos entre os sexos teve pouca variação, com exceção dos anos de 2017 e 2018 quando as infecções por HAV foram cerca de 2,8 e 2,1 vezes, respectivamente, maiores no sexo masculino que no feminino. (BRASIL, 2021).

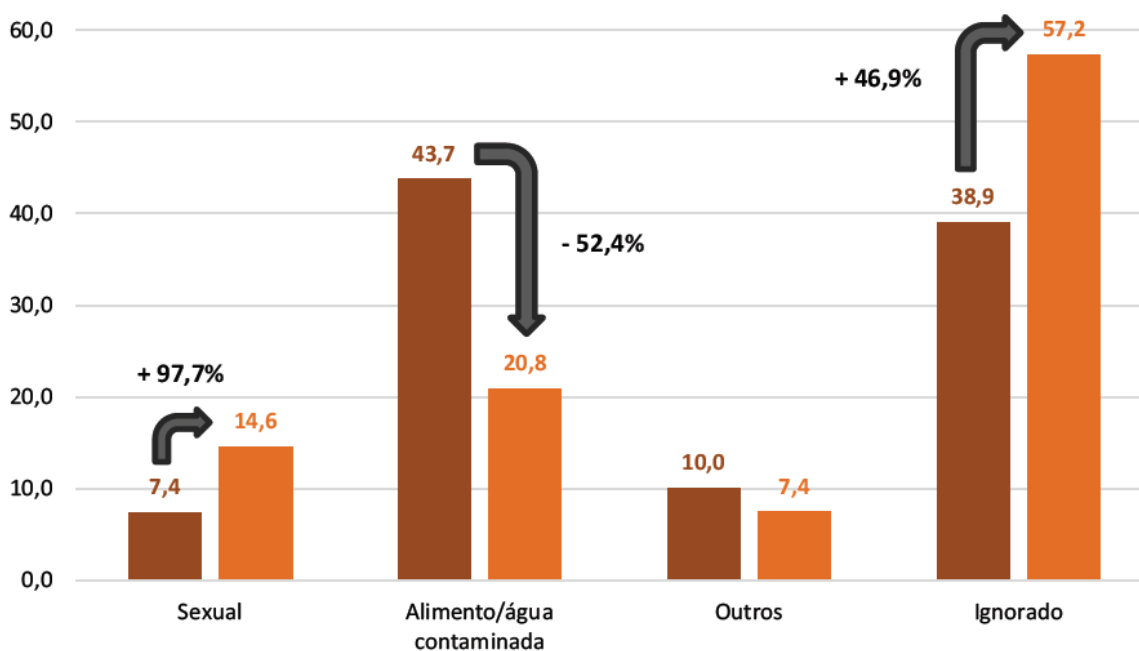


**Figura 7:** Taxa de incidência de casos de hepatite A no Brasil, a cada 100 mil habitantes, de acordo com sexo, razão entre sexos (M:F) e ano de diagnóstico, 2010 – 2020 (BRASIL, 2021), adaptado.

Quando analisamos a taxa de incidência de HAV em indivíduos do sexo masculino de 20 a 39 anos de idade, em 2016 e 2017, é possível notar que de um ano para o outro a incidência na região sudeste aumentou 14 vezes (0,4 casos, por 100 mil habitantes, para 5,6), como indica a **figura 8**. Outro dado importante é a fator de exposição ao HAV, que neste período, teve a categoria “sexual” como fonte de exposição com maior aumento (97,7%), seguida da categoria “ignorado” (aumento de 46,9%), na qual os infectados no período não informaram ou não sabiam a fonte de exposição. Já as categorias “alimento/água contaminados” e “outros” sofreram redução, como vemos na **figura 9** (BRASIL, 2018a).



**Figura 8:** Taxa de incidência de casos de hepatite A, por 100 mil habitantes, em homens na faixa etária de 20 a 39 anos, de acordo com a região brasileira e ano de notificação, 2016 – 2017 (BRASIL, 2018a), adaptado.



**Figura 9:** Taxa de incidência de casos de hepatite A, por 100 mil habitantes, em homens na faixa etária de 20 a 39 anos, de acordo com categoria de exposição ao HAV informada e ano de notificação, 2016 – 2017 (BRASIL, 2018a), adaptado.

O aumento da incidência de infecções por HAV em 2017 e 2018, foi um fenômeno notado não apenas no Brasil, ocorrendo também na Europa e nos Estados Unidos (CDC, 2020), sendo associado à transmissão do HAV entre homens que fazem sexo com homens (HSH), como também sugerem os dados epidemiológicos do Brasil, tendo em vista: o aumento nas notificações de infecções por exposição sexual e categoria “ignorada”, o aumento na proporção de homens infectados em relação às mulheres, a faixa etária (20-39 anos) e as regiões mais atingidas, Sudeste, principalmente, e Sul, que possuem baixa endemicidade, ou seja, onde o contato com o HAV geralmente não ocorre na infância, o que aumenta o número de adultos suscetíveis à infecção. Este aumento de casos, fez com o MS, em junho de 2018, ampliasse a vacinação contra hepatite A do PNI, exclusivamente no estado de São Paulo, para HSH, travestis e pessoas trans, em regime de 2 doses disponíveis até 2020, com o objetivo de diminuir os impactos do surto notados em 2017 (BRASIL, 2018b).

#### **4.8.4 Coeficiente de mortalidade da Hepatite A**

Entre 2000 a 2019, foram registrados 1.228 óbitos no Brasil relacionados à hepatite A, seja como causa básica (70,8% ou 869 dos casos) ou associada (29,2% ou 359 dos casos). Neste período, podemos observar variações no coeficiente de mortalidade da hepatite A, como causa básica (óbitos por hepatite A com ou sem coma hepático), segundo região brasileira, sexo e faixa etária, conforme indica a **tabela 2** (BRASIL, 2021).

No decorrer dos anos 2000 a 2019, as regiões Nordeste e Sudeste foram as que apresentaram maior número bruto de óbitos por hepatite A como causa básica, sem considerarmos a taxa populacional de cada região, representando, respectivamente, 34,8% e 28% dos óbitos nacionais. Em todas as regiões brasileiras, o coeficiente de mortalidade da hepatite A teve tendência de queda de 2009 a 2019. As regiões Nordeste e Norte registraram coeficientes de mortalidade maiores que o coeficiente nacional de 2009 a 2017, no ano de 2018, a região sudeste ultrapassou a média nacional e, no ano de 2019, as regiões Norte e Centro-Oeste apresentaram indicador superior (BRASIL, 2021).

No período de 2000 a 2019, o número de óbitos por hepatite A como causa básica foi superior no sexo masculino (480 ou 55,2%) em relação ao sexo feminino (389 ou 44,8%), mantendo-se superior ao longo dos anos, com exceção dos anos de 2014, 2016 e 2017, quando o número de óbitos no sexo feminino foi maior (BRASIL, 2021).

Quanto às faixas etárias, os indivíduos de 60 anos ou mais foram os que apresentaram maiores casos de óbito por hepatite A como causa básica, no período de 2000 a 2019 (293 ou 33,7%), sendo a faixa etária mais atingida em quase todo o período de 2009 a 2019, ficando em segundo lugar apenas no ano de 2016, quando os óbitos em indivíduos de 50 a 59 anos foi superior (BRASIL, 2021).

Ao analisarmos o fator faixa etária, percebemos que, notadamente, os casos mais graves acometem pessoas com idades mais avançadas, mesmo que as faixas etárias de maior incidência da doença sejam mais novas, como víamos anteriormente e nos anos iniciais (até 2016) da introdução da vacina contra hepatite A para crianças no PNI. Além disso, apesar de o surto de 2017 e 2018 ter acometido principalmente homens de 20 a 39 anos, estas faixas etárias não sofreram grandes variações no coeficiente de mortalidade. Em contrapartida, a faixa etária de menores de 10 anos registra o segundo maior número bruto de mortes no período (2000 a 2019), demonstrando a importância da implementação do programa de vacinação universal infantil, já que, após 2016, quando as taxas de incidência nessa faixa etária deixaram de ser as maiores, o número de óbitos também se reduziu.

Assim, o fator idade pode contribuir para inferirmos análises dos indicadores de mortalidade apresentados entre os sexos e nas diferentes regiões do país. Vemos que, nos anos de 2017 e 2018, apesar de os homens terem notificado mais casos de hepatite A, com proporção 2,8 e 2,1, respectivamente maior que nas mulheres, estas tiveram maior número de óbitos em 2017, provavelmente porque as mulheres acometidas pela doença neste ano tinham mais idade que os homens. Quanto ao número de óbitos por região, o alto valor apresentado na região Sudeste (segunda região) pode estar associado à sua alta

taxa populacional, uma vez que o coeficiente de mortalidade da região, calculado para cada 100 mil habitantes, destacou-se apenas nos anos de 2009, 2010 e 2018, como também à quantidade de pessoas em idade mais avançada acometidas pela doença na região que, por apresentar baixo nível endêmico, possui adultos mais vulneráveis a infecção.

**Tabela 2:** Coeficiente de mortalidade por hepatite A como causa básica, segundo região de residência e ano do óbito. Brasil, 2009 a 2019 (BRASIL, 2021), adaptado.

Variações	00-08	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019			
	nº	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	coef.	nº	%
Região de residência																									
Norte	103	5	0,03	10	0,06	5	0,03	3	0,02	6	0,04	2	0,01	6	0,03	6	0,03	2	0,01	1	0,01	6	0,03	155	17,8%
Nordeste	159	16	0,03	24	0,05	9	0,02	19	0,04	15	0,03	14	0,02	11	0,02	11	0,02	11	0,02	7	0,01	6	0,01	302	34,8%
Sudeste	134	14	0,02	8	0,01	14	0,02	10	0,01	10	0,01	9	0,01	3	0	10	0,01	7	0,01	14	0,02	10	0,01	243	28,0%
Sul	67	7	0,03	8	0,03	1	0	4	0,01	2	0,01	1	0	3	0,01	0	0	2	0,01	4	0,01	0	0	99	11,4%
Centro-Oeste	48	3	0,02	2	0,01	1	0,01	2	0,01	2	0,01	3	0,02	1	0,01	2	0,01	0	0	2	0,01	3	0,02	69	7,9%
Brasil	512	45	0,02	52	0,03	30	0,02	38	0,02	35	0,02	29	0,01	24	0,01	29	0,01	22	0,01	28	0,01	25	0,01	869	100,0%
Sexo																									
Masculino	282	26	0,03	35	0,04	16	0,02	24	0,03	18	0,02	14	0,01	15	0,01	12	0,01	6	0,01	17	0,02	15	0,01	480	55,2%
Feminino	230	19	0,02	17	0,02	14	0,01	14	0,01	17	0,02	15	0,01	9	0,01	17	0,02	16	0,02	11	0,01	10	0,01	389	44,8%
Total	512	45	0,02	52	0,03	30	0,02	38	0,02	35	0,02	29	0,01	24	0,01	29	0,01	22	0,01	28	0,01	25	0,01	869	100,0%
Faixa etária																									
<10 anos	124	5	0,02	7	0,02	1	0	1	0	4	0,01	4	0,01	2	0,01	3	0,01	1	0	2	0,01	1	0	155	17,8%
10 a 19 anos	44	3	0,01	9	0,03	5	0,01	6	0,02	7	0,02	2	0,01	2	0,01	1	0	0	0	0	0	1	0	80	9,2%
20 a 29 anos	52	3	0,01	4	0,01	5	0,01	1	0	5	0,01	1	0	2	0,01	4	0,01	1	0	4	0,01	2	0,01	84	9,7%
30 a 39 anos	54	5	0,02	0	0	5	0,02	3	0,01	4	0,01	2	0,01	1	0	3	0,01	5	0,01	4	0,01	1	0	87	10,0%
40 a 49 anos	51	2	0,01	4	0,02	0	0	3	0,01	3	0,01	6	0,02	2	0,01	3	0,01	1	0	2	0,01	4	0,01	81	9,3%
50 a 59 anos	36	5	0,03	8	0,04	3	0,02	4	0,02	4	0,02	3	0,01	4	0,02	8	0,04	3	0,01	3	0,01	5	0,02	86	9,9%
60 anos e mais	149	22	0,11	20	0,1	10	0,05	20	0,1	8	0,04	11	0,05	11	0,05	7	0,03	11	0,04	13	0,05	11	0,04	293	33,7%
Total	512	45	0,02	52	0,03	30	0,02	38	0,02	35	0,02	29	0,01	24	0,01	29	0,01	22	0,01	28	0,01	25	0,01	869	100,0%

## 6. CONCLUSÃO

Os esforços do MS brasileiro para o controle da hepatite A no país, por meio da incorporação da vacina contra hepatite A no calendário infantil do PNI se justificam tanto economicamente quanto no âmbito social de ampliação da saúde pública, já que, apesar de a hepatite A raramente levar ao óbito, a infecção acometia um número considerável de brasileiros, apresentando uma taxa de incidência que não passava por grandes variações até a implementação da política, que gerou uma expressiva queda nesta taxa.

Os dados epidemiológicos da hepatite A no Brasil, registrados recentemente, indicam que o regime alternativo em dose única, focado em crianças de 15 meses a menores de 5 anos, além de mais econômico, mostrou-se, de maneira geral, efetivo na redução da incidência da hepatite A em todas as faixas etárias, embora tenham ocorrido surtos da doença nos anos de 2017 e 2018, o que levou à ampliação do programa à população mais vulnerável, identificada como HSH, travestis e pessoas trans. A ampliação ocorreu apenas no estado de São Paulo e por um período limitado, indicando a importância da conscientização da população quanto à doença, suas vias de transmissão e profilaxias adequadas, para que novos surtos não voltem a ocorrer.

A estratégia brasileira de controle da hepatite A pode ser considerada bem-sucedida, porém, a CV é um ponto de melhoria a se destacar, pois necessita de esforços para ser atingida. As regiões brasileiras com maiores taxas de incidência, Nordeste e Norte, por exemplo, foram as que apresentaram os piores índices de CV. Além disso, o indicador de homogeneidade da CV demonstra que o PNI não tem atingido os municípios dos estados de maneira semelhante.

Com relação ao coeficiente de mortalidade da hepatite A, não foi possível notar, a médio prazo, alterações expressivas, porém, espera-se que a longo prazo a sua redução seja mais evidente, uma vez que as faixas etárias mais atingidas são as de idades mais avançadas e a vacinação da população infantil previne que esta tenha contato inicial com o HAV apenas na fase adulta ou na terceira idade. Por outro lado, para que tal projeção se concretize, reforça-se a necessidade de

ampliação do esforço vacinal para o atingimento das taxas de CV previamente estabelecidas.

Destaca-se, ainda, que a crise política enfrentada pelo Brasil, nos últimos anos, potencializada pela pandemia de COVID-19, é um fator de risco para o sucesso da política implementada pelo MS em 2014, a longo prazo, já que esta necessita ser difundida para que atinja maior cobertura, porém, movimentos antivacinação vem ganhando força ao redor do mundo e relatos infundados, muitas vezes propagados pelo próprio governo brasileiro, vem levando a prática da vacinação ao descrédito. Cabe a nós, profissionais de saúde, propagar informações cientificamente fundamentadas para incentivar a vacinação e apontar aos tomadores de decisão a necessidade da manutenção e expansão de políticas públicas de acesso à saúde.

## 7. BIBLIOGRAFIA

BERNAL, W. et al. Acute liver failure. **Lancet**. v. 376, n. 9736, p. 190-201, 17 jul 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional Para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais**: Manual de aconselhamento em Hepatites Virais. Brasília, 2005, p.19-20.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Hepatites Virais**. Brasília, jan. 2007, p. 411-413.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC**: Vacina de Hepatite A. Brasília, jan. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Geral do Programa Nacional de

Imunizações, Departamento de Administração. **Informe técnico da introdução da vacina adsorvida hepatite A (inativada)**. Brasília, set. 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Blog da Saúde**: SUS passa a oferecer vacina contra hepatite A para crianças. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/570-destaques/34211-sus-passa-a-oferecer-vacina-contr-hepatite-a-para-criancas>>. Última atualização em: 01 ago. 2014. Acesso em: abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV). **Boletim Epidemiológico**: Hepatites Virais - 2015. Brasília, 2015a, n. 1, p. 7-13.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Coberturas vacinais no Brasil**: Período 2010-2014. Brasília, out. 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, Departamento de Administração. **Nota Informativa nº 311, de 2016**: Mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017. Brasília, 13 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDAHV). **Boletim Epidemiológico**: Hepatites Virais - 2018. Brasília, 2018a, v. 49, n. 31, p. 7-13.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Coordenação de Vigilância das IST, Aids e Hepatites Virais - COVIG. **Nota Informativa nº 10, de 2018**: Ampliação da indicação de uso da vacina de Hepatite A. Brasília, 07 jun. 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis –

(DCCI). **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais** - 2021. Brasília, jul. 2021, p. 9-14.

BRITO, W. I. et al. Initial evaluation of universal immunization with a single dose against hepatitis A virus in Central Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 22, n. 3, p. 166-170, 2 abr. 2018.

BRITO, W. I.; SOUTO, F. J. D. Universal hepatitis A vaccination in Brazil: analysis of vaccination coverage and incidence five years after program implementation. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 23, p.1-13, jul. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Department of Health and Human Services. **Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. v. 69, n. 5, 3 jul. 2020.

CIOCCA, M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. **Vaccine**. v. 18, p. 71-74, fev. 2000.

DOTZAUER, A. et al., Hepatitis A virus - specific immunoglobulin A mediates infection of hepatocytes with hepatitis A virus via the asialoglycoprotein receptor. **Journal of Virology**. v. 74, n. 23, p. 10950-10957, dez. 2000.

FEIGELSTOCK, D. et al. The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor. **Journal of Virology**. v. 72, n. 8, p. 6621-6628, ago. 1998.

FENG, Z. et al. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. **Nature**. v. 496, n. 7445, p. 367-371, abr. 2013.

JACOBSEN, K. H. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A. **Virus Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 8, 2018.

JEONG, S. H.; LEE, H. S. Hepatitis A: clinical manifestations and management. **Intervirolgy**. v. 53, n. 1, p. 15-19, jan. 2010.

KAPLAN, G. et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. **The EMBO Journal**. v. 15, n. 16, p. 4282–4296, ago. 1996.

LATASH, J. et al. Notes from the field: increase in reported hepatitis A infections among men who have sex with men. New York City, January–August 2017. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**. 2017; v. 66, n. 37, p. 999–1000.

LEMON, S. M. et al. Type A viral hepatitis: a summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. **Journal of Hepatology**. v. 68, p. 167-184, 2018.

LOPES, J. F. **Investigação do Silenciamento gênico produzido por pequenos RNAs de interferência no ciclo replicativo do vírus da Hepatite A**. 2010. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

OLIVEIRA, T. M. et al. Recent trends in hepatitis A incidence in Brazil. **Journal of Medical Virology**. v. 92, p. 1343–1349, 31 jan. 2020.

SARTORI, A. M. C. et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: Regional analyses according to the endemic context. **Vaccine**. v. 30, p. 7489–7497, 16 out. 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. **Vacina Hepatite A**. São Paulo, 2014. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacina-hepatite-a>> Última atualização em: 04 de set. de 2014. Acesso em: 30 set. 2020.

SOUTO, F. J. D.; BRITO, W. I.; FONTES, C. J. F. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. **Vaccine**. v. 37, p. 771–775, 28 dez. 2019.

STUURMAN, A. L. et al. Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines – A systematic review. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**. v. 13, n. 3, p. 724–736, 2017.

SHIN, E. C.; SUNG, P. S.; PARK, S. H. Immune responses and immunopathology in acute and chronic viral hepatitis. **Nature Reviews Immunology**.v. 16, p. 509–523, jul. 2016.

SHIN, S. Y. et al. Comparative analysis of liver injury-associated cytokines in acute hepatitis A and B. **Yonsei Medical Journal**. v. 57, n. 3, p. 652–657, mai. 2016.

VAQTA: vacina adsorvida hepatite A (inativada). Responsável técnico Fernando C. Lemos. Campinas: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, fev. 2021. Bula de remédio.

VERMA, R.; KHANNA, P. Hepatitis A vaccine should receive priority in National Immunization Schedule in India. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**. v. 8, n. 8, p. 1132-1134, ago 2012.

VITRAL, C. L. et al. Declining prevalence of hepatitis A virus antibodies among children from low socioeconomic groups reinforces the need for the implementation of hepatitis A vaccination in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 5, p. 652-658, ago 2012.

WANG, X. et al. Hepatitis A virus and the origins of picornaviruses. **Nature**. v. 517, n. 7532, p. 85-88, jan. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Immunological Basis for Immunization Series. Module 18: Hepatitis A**. Geneva, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO position paper on hepatitis A vaccines**: June 2012, Geneva, jan. 2012, v. 87, n. 28-29, p. 261-276.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis A**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>>. Última atualização em: 27 jul. 2021. Acesso em: 07 ago. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International travel and health - Hepatitis A - Vaccine**. Disponível em: <<https://www.who.int/ith/vaccines/hepatitisA/en/>>. Última atualização em: 2021. Acesso em: 07 mar. 2021

XIMENES, R. et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. Caderno de Saúde Pública. v. 26, n. 9, p. 1693-1704. Set. 2010.

## 8. ANEXOS



São Paulo, 03-Nov-2021

Data e assinatura do aluno(a)



São Paulo, 03-Nov-2021

Data e assinatura do orientador(a)