



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

FLAVIO DE CARVALHO

**PREVALÊNCIA DO DIAGNÓSTICO DE HEPATITE A, NOS INDIVÍDUOS DO
AMBULATÓRIO DE MEDICINA DE VIAGEM E DO CENTRO DE REFERÊNCIA
PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS (CRIE) DO INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA (INI) - FIOCRUZ**

RIO DE JANEIRO

2022

**PREVALÊNCIA DO DIAGNÓSTICO DE HEPATITE A NOS INDIVÍDUOS DO
AMBULATÓRIO DE MEDICINA DE VIAGEM E DO CENTRO DE REFERÊNCIA
PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS (CRIE) DO INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA (INI) - FIOCRUZ**

FLAVIO DE CARVALHO

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, do Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica, sob a orientação do Dr. Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

RIO DE JANEIRO

2022

**PREVALÊNCIA DO DIAGNÓSTICO DE HEPATITE A NOS INDIVÍDUOS DO
AMBULATÓRIO DE MEDICINA DE VIAGEM E DO CENTRO DE REFERÊNCIA
PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS (CRIE) DO INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA (INI) - FIOCRUZ**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, do Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientador (es): Dr. Pedro Emanuel Alvarenga Americano do Brasil

Aprovada em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Dr.^a Luciana Gomes Pedro Brandão
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Dr. José Cerbino Neto
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Dr.^a Juliana Arruda de Matos
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Dr. Emerson Cicilini Mesquita
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

DEDICATÓRIA

As minhas irmãs e irmãos: Maria das Graças, Ana Maria, Lucia, Nadir, Leimar, Celia, Fábio. Edmilson, Eliane

Aos meus amigos Eduardo, Marcellus, Vinícius. Armando, Gabriel

Ao meu orientador Dr. Pedro Emanuel Americano Do Brasil

AGRADECIMENTOS

À Deus por tudo!

À toda equipe do CRIE/INI e do LIVS pela oportunidade de crescimento profissional e suporte para realização deste estudo. Meus sinceros agradecimentos a: Ananza Santos, Daniel Marinho, Marcellus Dias da Costa, Alberto de Lemos, Mari Tuyama, Danusa Correa, Emersom Mesquita, Angélica Rondon, Sergio Carlos de Assis Junior, Ingrid Vale, Kariny Cardoso, André Evaristo, Marcus Vinícius Fernandes, Levi Albuquerque, Vanira Furtado, Maria Fernanda Malaquias e Jéssica Santos. Em especial, a Ananza, Marcellus Dias, Luciana Pedro, Angelica Rondon, pela impecável disponibilidade.

À direção do INI, pelo estímulo à capacitação profissional, apoio técnico. Em especial ao Dr. Marcellus Dias da Costa pelo apoio direto a esse projeto, sempre que se fez necessário.

A todas as pessoas que me ajudaram na aquisição de dados nacionais atualizados para esse trabalho, pela enorme boa vontade, meus agradecimentos ao: Médico Infectologista Marcellus Dias da Costa, a Cientista de dados em saúde Margareth Catoia Varela e Luciana Gomes Pedro Brandão.

Aos componentes da Banca de Defesa dessa dissertação Dr.^a Juliana Arruda de Matos, Dr. José Cerbino Neto, Dr. Emersom Cicilini Mesquita, Dr. José Cerbino, Dr.^a Luciana Gomes Pedro Brandão, pela leitura cuidadosa, correções e críticas construtivas.

A todas as pessoas que contribuíram para minha formação profissional, pelo empenho em compartilhar o conhecimento. Em especial, Marcellus Dias da Costa e ao meu orientador Pedro Emmanuel por me mostrar que podemos mudar a nossa história através da educação.

A todos os meus familiares e amigos, pelo incentivo e apoio. Aos meus amigos, Joice Campos, Laiza Santos, Elucimara Laurindo, Renata Egidio e Vando Raimundo pelo companheirismo nos plantões cansativos.

A todos que Novamente pela capacidade de tornar a vida melhor pelo simples fato de existirem. A minha mãe, pela saudade eterna

Ao meu orientador Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil, um agradecimento muito especial, pela cumplicidade, pela orientação e companheirismo e por me mostrar que desistir nunca é uma opção.

Carvalho, F. **Prevalência do diagnóstico de hepatite A nos indivíduos do ambulatório de medicina de viagem e do centro de referência para imunobiológicos especiais (CRIE) do Instituto Nacional de Infectologia (INI) - FIOCRUZ.** Rio de Janeiro, 2022. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

Objetivo: Estimar a soroprevalência de Hepatite A (HAV) em indivíduos atendidos nos ambulatórios de medicina de viagem e infectologia-Imunizações do Instituto Nacional de Infectologia (INI) Fiocruz no Rio de Janeiro/Brasil, e desenvolver um modelo de predição para a soroprevalência de HAV. **Métodos:** Esta pesquisa de acompanhamento retrospectivo incluiu indivíduos atendidos no período de abril de 2011 a junho de 2019 em uma clínica de medicina de viagem e vacinação de adultos em população especial. Os dados dos participantes foram verificados em prontuários eletrônicos. Para o modelo de predição, os dados foram divididos em desenvolvimento e validação tomando 2018 como data limite. Foi realizado um modelo linear generalizado de validação cruzada elástica com distribuição binomial. **Resultados:** Foram analisados 2.944 participantes atendidos. A soroprevalência geral do HAV foi de 67,8%. A prevalência do HAV aumenta com o aumento da idade e com a diminuição do ano de nascimento, havendo interação entre idade e ano de nascimento. Profissionais de saúde, viajantes e contactantes de imunocomprometidos apresentaram soroprevalências mais baixas, variando de 40% a 55%, enquanto indivíduos com doenças crônicas (coração, pulmão e fígado) apresentaram soroprevalências variando de 89% a 94%. Os preditores retidos no modelo final foram sexo, idade, ano de nascimento, viajantes, HIV/AIDS, disfunção do baço, candidatos a transplante, comunicantes domiciliares, imunossupressão relacionada ao câncer, profissionais de saúde. Sua AUC foi de 0,836 e o erro máximo foi de 0,051. Um aplicativo de calculadora web foi desenvolvido para permitir que os usuários façam previsões: <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/> **Conclusão:** Os grupos com menor soroprevalência devem ser avaliados com mais cuidado quanto à necessidade de vacinação para HAV mesmo quando procuram clínicas de vacinação para outros propósitos.

Palavras-chave: Hepatite A, Soroprevalência, Imunossupressão, Viajante.

Carvalho, F. **Prevalence of hepatitis A diagnosis in patients at the travel medicine outpatient clinic and at the reference center for special immunobiologicals (CRIE) of the National Institute of Infectious Diseases (INI) - FIOCRUZ.** Rio de Janeiro, 2022. Dissertation [Professional Master's in Clinical Research] – National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas.

ABSTRACT

Objective: To estimate Hepatitis A (HAV) seroprevalence in subjects attending a travel medicine and immunization clinic at Rio de Janeiro / Brazil and to develop a prediction model for HAV seroprevalence. **Methods:** This retrospective follow-up research included individuals sequentially from April 2011 to June 2019 at a travel medicine and special population vaccination clinic. Participant's data were verified on electronic medical records. For the prediction model, data was split into development and validation set taking 2018 as date break. An elastic cross validated generalized linear model with binomial distribution was performed. **results:** A total of 2944 attended subjects were analyzed. HAV's overall seroprevalence was 67.8%. Health professionals, travelers, and contactants of immunocompromised subjects had lower seroprevalence ranging from 40% to 55%, while subjects with chronic conditions (heart, lung and liver) had seroprevalence ranging from 89% to 94%. The retained predictors in the final model were sex, age, year of birth, travelers, HIV/AIDS, spleen dysfunction, transplant candidates, household communicators, cancer related immunosuppression, health care professionals. It's AUC was 0.836 and maximum error was 0.051. Users can make predictions with a calculator: <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/> **Conclusion:** The groups with lower seroprevalence should be evaluated more carefully regarding the need for HAV vaccination even when they seek vaccination clinics for other purposes.

Keywords: Hepatitis A, seroprevalence, immunosuppressive, traveller.

LISTAS DE SIGLAS

IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
CRIE	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FNS	Fundação Nacional de Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
IGG	Imunoglobulina G
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
REDCAP	Research Electronic Data Capture
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
HAV	vírus da Hepatite A
HIV	vírus da imunodeficiência humana
IGM	Imunoglobulina M

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	HISTÓRICO	10
1.2	TRANSMISSÃO, SINAIS E SINTOMAS	10
1.3	EPIDEMIOLOGIA	11
1.4	VACINA	11
1.5	PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO (PNI)	12
1.6	ACONSELHAMENTO DE VIAJANTES	13
2	JUSTIFICATIVA	15
3	OBJETIVO	16
3.1	OBJETIVO GERAL	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4	METODOLOGIA	17
4.1	DESENHO DO ESTUDO	17
4.2	CASUÍSTICA	17
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	18
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	18
4.5	PROCEDIMENTOS	18
4.6	PLANO DE ANÁLISE	19
4.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	19
5	RESULTADOS (Artigo)	20
6	RESULTADOS ADICIONAIS	37
7	DISCUSSÃO ADICIONAL	42
8	CONCLUSÃO	44
9	REFERÊNCIAS	45
10	ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do CEP	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Entre os séculos XVII e XVIII foram relatados surtos de icterícia, provavelmente da hepatite A, também conhecida na época de icterícia epidêmica benigna. As primeiras descrições deste surto de icterícia foram atribuídas a Hipócrates. Somente em 1940, que o vírus da Hepatite A foi diferenciado epidemiologicamente do vírus da hepatite B, devido seu curto período de incubação. Na década de 1970, o avanço dos testes sorológicos ajudou a diferenciar a hepatite A de outros tipos de hepatite.

Em 1973 o vírus foi finalmente identificado, quando o virologista Stephen Feinstone que, juntamente com outros virologistas Albert Kapikian e Robert Purcell, descreveram a primeira vez a visualização, por imunoelectromicroscopia, de partículas virais encontradas nas fezes de voluntários (CDC, 2021).

1.2 TRANSMISSÃO, SINAIS E SINTOMAS

A hepatite A é uma doença viral inflamatória que afeta o fígado, órgão onde o vírus replica-se, é uma das etiologias mais comuns de hepatite aguda em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento (SÁVIO JOÃO, 2022). A transmissão ocorre principalmente pela via fecal-oral, por ingestão de água e alimentos contaminados ou contato direto com pessoas infectadas. Os seres humanos são os únicos reservatórios.

A sua gravidade pode variar entre quadros assintomáticos a sintomas graves. Estudos de surtos epidêmicos de hepatite A mostraram que 14% dos casos foram assintomáticos e 30% anictéricos. Alguns indivíduos podem apresentar sintomas como: febre, mal-estar, perda de apetite, diarreia, náusea, desconforto abdominal, urina escura e icterícia. E nos indivíduos idosos e pessoas com sistemas imunológicos enfraquecidos pode haver sintomas mais graves, como insuficiência hepática, ou morte (KAI MICHAELIS et al., [s.d.]) (CARLOS S. GONÇALVES, 2003)

1.3 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2009, a prevalência de infecção em países desenvolvidos, como Japão e Austrália, fica entre 3,8% e 40% (respectivamente) em indivíduos até 40 anos, enquanto a prevalência de infecção em países em desenvolvimento, como Brasil, Índia e Belize, chegam a 100%, 92% e 88,5% (respectivamente) aos 25 anos de idade. Devido ao crescente número de pessoas suscetíveis ao HAV nos países industrializados, há uma possibilidade crescente de epidemias explosivas, devido à contaminação fecal de qualquer fonte única (por exemplo: água potável e alimentos) (GAZE; CARVALHO; WERNECK, 2002). Em outro estudo, onde foi avaliada a soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil, a soroprevalência de Hepatite A encontrada no Brasil foi de 64,7%. (CLEMENS et al., 2000)

1.4 VACINA

A vacina contra a hepatite A é uma vacina de vírus inativado. A vacina foi licenciada pela 1ª vez na Europa em 1992 usando a cepa HM 175 (HAVRIX-GSK). A vacina posterior utilizou a estirpe CR 326F (VAQTA-MSD) e foi licenciada em 1996. Existem duas formulações disponíveis no mundo até o momento (VAQTA e HAVRIX), e podem ser usadas tanto em crianças quanto em adultos. O esquema vacinal é de duas doses com intervalo de aplicação entre as doses variando de 6 a 18 meses. Após a aplicação da primeira dose, a taxa de soroconversão pode exceder $\geq 95\%$, e após a segunda dose, a soroconversão pode chegar a 100% (HERZOG; VAN HERCK; VAN DAMME, 2021)

Segundo a Organização Mundial da Saúde a vacinação contra a hepatite A deve fazer parte de um plano abrangente de prevenção e controle da hepatite, incluindo medidas para melhorar a higiene, saneamento básico e medidas para o controle de futuros surtos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

A OMS não recomenda a vacinação em larga escala para países altamente endêmicos, dada a alta prevalência de anti-HAV (indicando infecção prévia) (OTT; IRVING; WIERSMA, 2012)). Com a melhoria do saneamento e a oferta de vacinação contra o HAV, em áreas ou populações com alta endemicidade de HAV tendem a apresentar declínio das soroprevalências (AGGARWAL; GOEL, 2015)

1.5 PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO (PNI)

O Programa Nacional de Imunização (PNI) é um programa do Ministério da Saúde (MS), criado em setembro de 1973 e institucionalizado pelo Decreto Federal nº 78.231 de 12 de agosto de 1976. O PNI é considerado uma das mais bem-sucedidas ações de prevenção e controle de doenças do mundo. É responsável por organizar toda a política nacional de vacinas no território brasileiro, tais como: controle, eliminação de doenças imunopreveníveis, erradicação de doenças com excelente cobertura vacinal. O PNI oferece atualmente mais de 25 vacinas gratuitas à população brasileira, ampliando a oferta de vacinas, em estratégias e campanhas de vacinação de rotina, atendendo essa população desde o nascimento até a idade adulta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 01/01/20003). Há também atendimento especializado para a população com condições clínicas especiais. Este serviço está disponível gratuitamente nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

CRIE foram criados para atender e beneficiar uma parcela da população que, por algum motivo, não pode utilizar algumas vacinas disponíveis no calendário vacinal regular para crianças ou adultos, essa população especial do CRIE pode ser agrupada em três categorias principais: (1) profilaxia pós-exposição a agentes infecciosos de determinados grupos de risco; (2) substituição de produtos disponíveis no calendário vacinal normal do país, quando não puderem ser utilizados por hipersensibilidade/alergia grave ou eventos adversos anteriores; (3) imunização complementar em situações específicas: pessoas imunossuprimidas; pessoas que convivem com HIV/AIDS, transplantados de medula óssea, candidatos a transplantes de órgãos sólidos, vítimas de abuso sexual, prematuros extremos, comunicantes suscetíveis de pacientes com doenças transmissíveis, pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos, profissionais de saúde, viajantes para áreas endêmicas para doenças imunopreveníveis, pessoas alérgicas a soros heterólogos, gestantes.(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Em 2014, o PNI inicialmente disponibilizou a vacina contra a hepatite A nas redes básicas de saúde, para crianças de 15 meses de idade. Em 2017, houve uma alteração nas indicações passando a ser recomendada para crianças menores de 5 anos de idade (BRITO; SOUTO, 2020). No CRIE, a vacina está disponível para crianças e adultos susceptíveis dentro das indicações previstas pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Se isolada, tanto na apresentação adulta como infantil, a vacina hepatite A pode ser administrada em uma ou duas doses, de 0,5 mL. A vacina é licenciada a partir de um ano de idade. De acordo com o laboratório produtor, a apresentação infantil é recomendada até 18 anos (MSD e GSK) e até 15 anos (Sanofi).

Pessoas com determinadas características são consideradas grupos de alto risco para infecção pelo HAV quando comparadas a indivíduos saudáveis (IDA et al., 2002). Além disso, muitos pacientes desse grupo especial, como pacientes com HIV, têm características adicionais de interesse. Por exemplo, para pacientes com HIV, a soroconversão para HAV após a vacinação é menor do que quando comparada com sujeitos não infectados pelo HIV, com uma taxa estimada variando de 68% a 88,2% após a segunda dose (KEMPER et al., 2003).

1.6 ACONSELHAMENTO DE VIAJANTES

Devido o processo de globalização, o aumento de viagens internacionais de pessoas e mercadorias e as mudanças contínuas da situação epidemiológica mundial trouxeram novas demandas e conseqüentemente, novas competências para a Vigilância Sanitária.

Dentre as demandas, as orientações aos viajantes constituem-se como um ponto importante na prevenção dos agravos de importância em saúde pública, dando destaque a comunicação de risco focada nos cuidados com a saúde; as exigências sanitárias a serem adotadas em viagens internacionais; e o estabelecimento de um fluxo para a notificação de eventos de interesse internacional, dentre outros de riscos a saúde do viajante (RODOLFO NAVARRO NUNES, 2009)

O Ambulatório de medicina de viagem do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), criado em 2012, está inserido na Fiocruz, principal instituição de referência para o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica.

O ambulatório de medicina de viagem oferece informações sobre prevenção e tratamento de doenças para maiores de 16 anos, com viagens marcadas para outras regiões do país ou para o exterior. Nas consultas, especialistas oferecem orientação de acordo com o estado de saúde do usuário, seu destino e duração da viagem. Além do atendimento, o ambulatório oferece também as vacinas disponíveis no SUS já na primeira consulta, de acordo com o aconselhamento.

Em um estudo realizado no ambulatório de medicina de viagem do Instituto Nacional de Infectologia-Fiocruz, analisaram o perfil epidemiológico dos pacientes, no período entre Maio de 2017 a Março de 2018, o perfil encontrado foi: uma população predominante feminina, com mediana de idade de 39 anos. A maioria da população teve o turismo internacional como finalidade principal (EMERSOM CICILINI MESQUITA, 2018).

2 JUSTIFICATIVA

As condições ambientais precárias de alguns locais do estado do Rio de Janeiro permitem uma disseminação maior da doença. Adicionalmente, condições como a baixa soroprevalência da hepatite A em crianças, e a alta suscetibilidade em adultos também pode permitir surtos e surgimento de doença com manifestações mais grave, principalmente em adultos que já possuem comorbidades. Portanto saber a real suscetibilidade à infecção por HAV nos indivíduos atendidos nos ambulatórios de medicina de viagem e do CRIE, é relevante na discussão e concepção de estratégias que podem modificar as atuais orientações e indicações de imunização para essa condição, e reduzir este agravo entre viajantes e populações com características especiais.

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a soroprevalência de anticorpos contra Hepatite A em indivíduos atendidos no ambulatório de medicina de viagem e CRIE do Instituto Nacional de Infectologia (INI) Fiocruz, no período de abril 2011 a junho 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar a soroprevalência de Hepatite A em indivíduos de grupos considerados especiais como: portadores de doenças crônicas, imunodeprimidos, pessoas que convivem com HIV/AIDS, transplantados de medula óssea; candidatos a transplantes de órgãos sólidos; vítimas de abuso sexual; prematuros extremos; comunicantes suscetíveis de pacientes com doenças transmissíveis; pessoas que convivem com doentes imunodeprimidos; profissionais de saúde; viajantes para áreas endêmicas para doenças imunopreveníveis; pessoas que apresentaram eventos adversos pós-vacinais graves, pessoas alérgicas a soros heterólogos, gestantes, pessoas com doenças hemorrágicas.

Construir um modelo de previsão em que o usuário possa estimar a soroprevalência de um indivíduo ou grupo com características conhecidas ajustados por alguns elementos reconhecidamente como influenciadores na soroprevalência como idade e ano de nascimento.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional do tipo seccional, com apuração de informações em registros médicos em potencial participantes dentro de uma sequência de atendimentos num período entre 2011 e 2019. O estudo foi conduzido no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fiocruz (INI) e incluiu indivíduos atendidos no CRIE e no ambulatório de medicina de viagem.

O CRIE do Instituto Nacional de Infectologia - inaugurado em 2011 – tem como objetivo facilitar o acesso da população especial (os portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida, comorbidade, ou exposição a situações de risco) aos imunobiológicos especiais.

O atendimento é realizado de forma personalizada ao público especial que necessita fazer uso dos imunobiológicos que possuem alta tecnologia e alto custo que são ofertados pelo PNI. Entretanto, para ter direito ao uso destes imunobiológicos, o paciente tem que apresentar a prescrição com a indicação clínica com (CID-10). Após a consulta médica no CRIE é liberada a vacinação.

O ambulatório de Medicina de Viagem do Instituto Nacional de Infectologia-Fiocruz tem objetivo de orientar os viajantes sobre os riscos no local de destino e as medidas de prevenção que devem ser adotadas antes, durante e após a viagem. Os indivíduos devem agendar uma consulta com pelo menos 30 dias antes da data de viagem programada

Durante as consultas médicas, é feita toda a programação de vacinas de acordo com a história clínica vacinal de cada indivíduo e local de destino, seguindo as indicações previstas pelo Ministério da Saúde no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (Ministério da Saúde, 2014b).

4.2 CASUÍSTICA

Foram incluídos todos os indivíduos que realizaram sorologia para hepatite A (A-HAV IgG) atendidos no CRIE ou no ambulatório de medicina de viagem no período de abril de 2011 a junho de 2019. Nos atendimentos do CRIE, os testes de HAV são

solicitados sempre que o paciente apresenta uma condição que justifique a vacinação para hepatite A pelo PNI. Para consultas de medicina de viagem, os testes de HAV são solicitados para todos os indivíduos para os quais a vacina HAV foi recomendada.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: ter idade igual ou superior a 18 anos, ter sido atendido nos ambulatórios de medicina de viagem ou do CRIE (INI - Fiocruz) e ter tido um teste de hepatite A (A-HAV IgG) solicitado com o resultado disponível.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram: sujeitos que não coletaram amostras para teste de HAV ou não tiveram resultado do exame no prontuário eletrônico e sujeitos que tiveram resultado de sorologia sem o pedido médico do ambulatório de medicina de viagem ou CRIE (INI - Fiocruz).

4.5 PROCEDIMENTOS

Os dados dos participantes foram conferidos no prontuário eletrônico (SIPEC). Os prontuários eletrônicos foram primeiramente filtrados por atendimento no ambulatório de imunização, no ambulatório do viajante e pela disponibilidade dos resultados do teste de HAV (A-HAV IgG), em seguida, foi criado um banco de dados utilizando a plataforma Research Electronic Data Capture (redcap) para organização dos dados dos indivíduos selecionados. Após a organização dos dados foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão.

Os preditores escolhidos para serem utilizados com maior número de resposta, foram: sexo ao nascimento, idade, data de nascimento, ambulatório onde foi atendido, indicação clínica, endereço atual e naturalidade. Para a finalidade da pesquisa,

considerou-se a indicação clínica como o principal motivo, a partir de uma lista CRIE, que fez com que os indivíduos procurassem o ambulatório.

4.6 PLANO DE ANÁLISE

O plano de análise consistiu em uma análise descritiva com frequências e dispersão das variáveis. A razão de prevalência de soropositividade foi estimada por meio de um modelo linear generalizado univariado com distribuição quase-poisson e exponenciando o coeficiente de regressão. Para as variáveis contínuas, a interpretação da razão de prevalência deve ser como um incremento na prevalência para cada unidade de incremento da variável.

A variável com maior percentual de não preenchimento foi de aproximadamente 8%. Para fins de regressão, os dados ausentes foram imputados com correspondência de média preditiva (imputação múltipla). Os dados foram divididos em desenvolvimento e validação. O conjunto de desenvolvimento foi definido como todos os sujeitos testados para HAV entre 2011 e 2017 e o conjunto de validação foi composto por aqueles testados para HAV em 2018 e 2019.

O modelo de previsão foi verificado para a distribuição das previsões do grupo que foi identificado com anticorpo contra HAV e para os que não foram identificados com anticorpo para HAV. A sensibilidade e a especificidade do modelo foram estimadas para cada limite de valores previstos e uma curva de correspondência entre o balanço da sensibilidade e da especificada para cada ponto foi estimada (TGROC).

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do INI – Fiocruz, conforme parecer consubstanciado (CAAE: 85365318.4.00005262) (Anexo 2). Todas as medidas de proteção e sigilo dos indivíduos foram tomadas, com base nas boas práticas clínicas e normas regulamentadoras de pesquisas com seres humanos, seguindo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS/MS Nº 466/2012).

5 RESULTADOS (Artigo)

Title: Hepatitis A seroprevalence among special populations at Rio de Janeiro metropolitan area.

Abstract

Objective: To estimate Hepatitis A (HAV) seroprevalence in subjects attending a travel medicine and immunization clinic at Rio de Janeiro / Brazil and to develop a prediction model for HAV seroprevalence. **Methods:** This retrospective follow-up research included individuals sequentially from April 2011 to June 2019 at a travel medicine and special population vaccination clinic, that for any reason has a Anti-HAV IgG chemiluminescence result. Participant's data were verified on electronic medical records. Data was split into development and validation set taking 2018 as date break. An elastic cross validated generalized linear model with binomial distribution was performed. **Findings:** A total of 2944 attended subjects were analyzed. HAV's overall seroprevalence was 67.8%. Health professionals, travelers, and contactants of immunocompromised subjects had lower seroprevalence ranging from 40% to 55%, while subjects with chronic conditions (heart, lung and liver) had seroprevalence ranging from 89% to 94%. The retained predictors in the final model were sex, age, year of birth, travelers, HIV/AIDS, spleen dysfunction, transplant candidates, household communicators, cancer related immunosuppression, health care professionals. It's AUC was 0.836 and maximum error was 0.051. Users can make predictions with a calculator: <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/> **Conclusion:** The groups with lower seroprevalence should be evaluated more carefully regarding the need for HAV vaccination even when they seek vaccination clinics for other purposes.

Introduction

HAV is most commonly transmitted through oral-fecal exposure, contaminated food, water, or close physical contact with an infected person¹. People living in places with poor sanitation are also more likely to be infected².

HAV is one of the most common etiologies of acute hepatitis worldwide³. HAV infects 212 million people each year, including 55 million symptomatic cases and 35,245 deaths in the world⁴. As the number of asymptomatic infections is unknown this number may be underestimated⁵.

Regions can be characterized by patterns of HAV infection into high, intermediate or low endemicity areas⁶. The WHO hepatitis A endemicity classification is related to the seroprevalence among children aged 10 to 14: over 90% - high, 75% to 89% - high/medium, 60% to 74% - medium, 40% to 59% - low/medium, less than 20% - low. The WHO susceptibility rate classification in adults aged 35 to 44 who are at risk is as follows: high = greater than 40%,

medium = 20% to 39%, low-medium = 10% to 19%, low = 1% to 9%, and very low = 0%. A high adult susceptibility rate indicates an elevated risk of outbreaks⁷.

High endemicity areas are characterized by widespread HAV, being exemplified by developing countries with below desired sanitary conditions. Most infected individuals are young children, under 5 years of age, who are predominantly asymptomatic, or with no specific symptoms. Consequently, disease apparent incidence rates are low and outbreaks are rare. In areas of intermediate endemicity, health conditions are variable. In this scenario, many in early childhood escape HAV infection. However, viral circulation remains, and infection frequently occurs in adolescents or young adults. At these locations, the number of reported HAV cases may be higher than in high endemic regions. Countries with good overall sanitary conditions usually have low endemicity. In this setting, infection may occur at a later age and outbreaks are possible among adults and children.^{8,9}

Brazil can be classified as low-medium or intermediate HAV burden¹⁰. HAV incidence rate in Brazil increased until 2005 (14 per 100,000 inhabitants) and, since 2006, has shown a downward trend, reaching 3.2 cases per 100,000 inhabitants in 2014. Cases in children up to 9 years old correspond to 54.7% of all reported cases in the country and the incidence rate in this age group is also higher than in the other age groups¹¹. In 2021, the incidence rate was estimated to be 0.2 per 100,000 inhabitants, with children accounting for 52.8 percent of all reported cases, with a significant increase in cases in young adults (20 to 39 years old) between 2017-2018¹⁰.

Higher risk groups for HAV infection are: travelers to areas of high endemicity, workers in day care centers and institutions for mentally handicapped, some categories of health workers, military, sewage system workers, intravenous drug users and men who have sex with men¹². HAV seroprevalence can be highly variable according to country or within a country. There is also evidence of sero-prevalence differences according to age, vaccination population status, and occupation, such as: nurses (41.2%), physicians (56, 3%), and organizers of nursing assistants (73.9%),^{13,14} the number of household contacts, water quality, place of residence and family size¹⁴. Subjects with Non-A hepatitis virus are also considered a high risk group, including liver cirrhosis^{15,16}.

The aim of this study is to estimate the seroprevalence of Hepatitis A in subjects attending the travel medicine and immunization outpatient clinics of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI) Fiocruz (Rio de Janeiro / Brazil) and to develop and validate a prediction model to estimate HAV seroprevalence among these special groups.

Methods

Settings:

This is a retrospective observational study. It was conducted at CRIE (Special Immunizations Reference Center), a unit of Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI) - Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) at Rio de Janeiro/Brazil. INI is a high complexity hospital specialized in infectious diseases care. CRIE is a part of the National Immunization Program (PNI) and there are several CRIE units in Brazil. CRIE has the so called special immunizations to attend the so called special populations that require vaccines that are not usually available for the general public in regular health units, neither are recommended regularly for healthy children or healthy adults by the Brazilian vaccine manual. Therefore, CRIE has a list of health conditions or special situations where these vaccines or immunoglobulins are recommended, including adapted schemes and dosages for these cases. Before the COVID-19 pandemic there were approximately 1000 appointments per year at travel medicine clinic. There were 4 outpatient shifts per week with 5 travelers scheduled per shift. Similarly, for the special population there was approximately 7200 appointments yearly, and these were performed every weekday at commercial time. The outclinic received patients from all Rio de Janeiro metropolitan area including many neighboring cities.

Participants (study sample) and data collection:

The study population consisted of individuals sequentially attended from April 2011 to June 2019. These subjects were seeking care at the travel medicine clinic and at CRIE (Special Immunizations Reference Center), and for any reason the physician decided to order a HAV test (A-HAV IgG). For CRIE patients HAV tests were ordered whenever the patient has a condition that warrants vaccination for hepatitis A. For travel medicine appointments, HAV tests are ordered for all subjects that HAV vaccine was advisable. Participant's data were checked at electronic medical records. A query to the electronic medical records was performed, where the records were first filtered by attendance at the traveler medicine and immunization clinic and by availability of HAV (A-HAV IgG) test results, then inclusion and exclusion criterias were then manually checked for each record. The inclusion criteria were: 18 years old or older, attending travel medicine outclinic or CRIE (INI - Fiocruz) and hepatitis A test (A-HAV IgG) ordered. The exclusion criteria were: subjects who did not collect samples for HAV test or did not have test result at the electronic medical record, and subjects that had serology results without the medical order from travel medicine outclinic or CRIE (INI - Fiocruz).

Outcome:

Different HAV tests were used during the research period. The anti-HAV antibodies of the collected samples were performed at INI with a chemiluminescence immunoassay (ARCHITECT HAVAb-IgG, Abbott Diagnostics) or EIA (EIA Monolysis Total Anti-HAV Plus; Bio-RAD) always according manufacturer's instructions.

Predictors:

The predictors with fewer missing data and able to be used were sex, gender identity, age, date of birth, attended outclinic, requesting physician, clinical indication, current address and place of birth. For the research purpose, the clinical indication was considered as the main predictor, retrieved from the CRIE list,¹⁷ that made the participants attend the clinic. The list was as follows: 1-Sexual abuse; 2-Accident with biological material; 3-Allergy to vaccine or some component; 4-Sickle cell anemia and other hemoglobinopathies; 5-Functional asplenia, 6-Solid organ transplant candidates, 7-Heart diseases, 8-Coagulopathies, 9-Contacts of immunodeficient people, 10-Close contacts of viral diseases; 11-Hospital contact; 12-Severe skin diseases; 13-Diabetes Mellitus; 14-Solid organ donors; 15-Bone marrow donor; 16-Autoimmune disease; 17-Deposit Disease; 18-Inflammatory bowel disease; 19-Neurological disease; 20-Previous Adverse Event, 21-Exposure to Chickenpox, 22-Child of HIV+ mother exposed; 23-CSF Fistula; 24-Prison system officers; 25-Pregnant; 26-Liver disease; 27-Chronic arterial hypertension; 28-HIV/AIDS; 29-Hospitalized, 30-Cochlea implant, 31-Primary immunodeficiency, 32-Therapeutic immunosuppression, 33-Chronic nephropathy, 34-Nephropathy in hemodialysis; 35-Neoplasm (Solid Tumor); 36-Hematologic neoplasm; 37-Lung disease; 38-Post splenectomy; 39-Post Bone Marrow Transplant; 40-Post Solid Organ Transplantation; 41-Pre-splenectomy; 42-Pre-immunosuppression by biologicals; 43-Pre-Transplantation of Solid Organs; 44-Pre Bone Marrow Transplant; 45-Prematurity; 46-Prevention of perinatal HBV infection; 47-Prophylaxis after risky sexual exposure (consensual); 48-Health professional; 49-Puerperal; 50-Genetic Syndromes; 51-Acetylsalicylic acid allergy.

Analysis plan:

The analysis plan consisted in a descriptive analysis with frequencies and dispersion of variables. Prevalence ratio of seropositivity was estimated through a univariate generalized linear model with quasi-poisson distribution and exponentiating the regression coefficient. For the continuous variables, the prevalence ratio interpretation should be as an increment in prevalence for each unit of increment of the variable.

The highest missing data within a variable was approximately 8%. For the regression purposes, missing data were imputed with predictive mean matching (multiple imputation). In

order to estimate and eventually correct optimism and generate evidence that the results of the model performance travels to other samples/populations data was split into development and validation. The development set was defined as all subjects tested for HAV between 2011 and 2017 and the validation set was composed of those tested for HAV in 2018 and 2019. The regression approach was through an elastic cross validated generalized linear model with binomial distribution, therefore the final model coefficients were transformed to odds ratios. This approach allows simultaneous penalization of the model, avoiding overfitting and optimism, using a LASSO-type selection and ridge-type penalization. Therefore, the predictors with no contribution for the predictions has its coefficients shrunked to 0. Additionally, this approach does not drop the baseline level for factors. This is so that the regularization process will shrink the fitted coefficients toward the overall mean, rather than toward the estimate for the baseline predictor level. The full model initially tested was year of birth, age, medical indication for immunization, sex, and an interaction of age and year of birth. Additionally, the final model was extracted from 100 cross validated folds from the fold with least mean squared error. Then, predictions were performed in both development and validations sets and from those the calibration and discrimination measures calculated: area under the ROC curve, R2, Brier score, model intercept, model slope, errors (distances) from the predicted probabilities to observed probabilities. The analysis was performed using R-project software with packages: Hmisc, DiagrammeR, mice, stats, MASS, glmnet and glmnetUtils. Additionally, the model was implemented in a web calculator with shiny and shinydashboardPlus packages to allow the users to estimate individual probabilities for presence of HAV antibodies (or the prevalence of HAV with in groups of desired characteristics): <https://pedrobrasil.shinyapps.io/INDWELL/>

Ethics:

All measures of protection and confidentiality of the patient were taken, based on the good clinical practice and regulatory standards for research with human beings, following the Resolution of the National Health Council No. 466/12. The project approval can be accessed at Brazilian National Ethics System for research with human beings (<https://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>) with the number: 85365318.4.0000.5262.

Results

Participants and seroprevalence:

A total of 2976 electronic medical records were verified. After applying inclusion and exclusion criteria, 2944 records were analyzed. (Figure 1)

From the 2944 attended participants, HAV's overall seroprevalence was 67.8%, in the period from 11/21/2011 to 11/11/2019. (Table 1) The median age was 42 years and it was higher among HAV reagent subjects. With increasing age there was an increase in seroprevalence. Similarly, as the year of birth increases, there was a reduction in seroprevalence. (Table 1) The seroprevalence among travelers (pre-travel) was much lower than subjects with chronic conditions seeking vaccinations at CRIE. Additionally, subjects attended up to 2017 (development set) had slightly higher seroprevalence than subjects attended between 2018 and 2019 (validation set). (Table 1)

"Travelers" was the biggest group analyzed making up 39.9% of the whole sample. From the CRIE list of special populations, there was four major groups making up 42.1% of the whole sample: candidates for solid organ transplantation, HIV/AIDS, spleen dysfunction and therapeutic or cancer-related immunosuppression.

There was a substantial difference in seroprevalence among the different groups attending CRIE for vaccination. There were groups with a substantially lower seroprevalence than the overall seroprevalence, which were: health professionals, travelers, and immunocompromised subject contactants. (Table 2) There was a group characterized as "others", which is an aggregate of indications, with a low attendance frequency at the CRIE.

There was very high seroprevalence in three groups: chronic lung diseases, chronic liver disease and chronic heart disease. (Table 2) The lowest seroprevalence was found in healthcare professionals and travelers. (Table 2)

Model development:

As there were progressively fewer participants born before 1960 the year of birth was truncated at 1960, meaning that participants born at 1960 or before were considered to have the same effect on predictions. In adjusted analysis, all initial predictors were retained: year of birth, age, sex, PNI special group list (indication for vaccination), including the interaction of age and year of birth. (Table 3) The interaction term had a very small effect, but is highly significant. The retained interaction term means that there is a cohort effect (typical on HAV seroprevalence studies) and a generation effect. An example would be that a participant with 20 years old, born in 1991 had a different probability of having HAV antibodies of an identical participant of 20 years old born in 1999 beyond the usual decrease of seroprevalence due to year of birth alone.

Due to the nature of the modeling, one can see that some categories of the vaccination indication (PNI special group list) were removed. (Table 3) This means that these categories

had their effect shrunk to zero. The retained categories representing the vaccination indications were: travelers, HIV/AIDS, spleen dysfunction, transplant candidates, household communicators, cancer related immunosuppression, health care professionals, others and not informed. (Table 3) Additionally, one must pay attention that, regardless of the presence of odds ratios for several categories, there are mutually exclusive categories (one cannot be in, e.g. female and male category simultaneously) and the effect is an increase or decrease related to the overall mean.

Model validation:

With the formula provided by this regression, one is able to estimate a seroprevalence of a particular group or subject with defined characteristics in the model. The performance measures showed that the calibration and discrimination are good to very good, both for the development and the validation sets. The calibration is represented by the positive relationship between the actual (observed) probability and the predicted (expected) probability, the small values of errors, the slope close to one, intercept close to 0 and the non significant Spiegelhalter test; and the discrimination is represented by high values of the R² and the area under the ROC curve and small Brier score values. (Figure 2) Additionally, one can see that the performance measures are very similar in both sets, meaning that performance travels and gives the user confidence that the model will behave in a similar way for new predictions.

Discussion

The main results to be discussed are: (a) HAV seroprevalence among the special population was quite high, although there were relevant differences across different subgroups; (b) the lowest HAV seroprevalence was in the health professionals and travelers groups, and highest HAV seroprevalence were in the group of chronic conditions (liver, heart and lungs) and HIV infected subjects; (c) an instrument to predict the presence of HAV antibodies was developed with good discrimination and calibration in both development and validation sets allowing to identify the subjects more likely to be susceptible to HAV infection.

Age is an important indicator of the amount of exposure and it is present in many studies, even in studies with special populations. The age effect is related to the idea that as one become older, he/she has more exposure over time and the seroprevalence in older subjects are higher. The year of birth effect is related to the idea that the modern generations have more access to preventive measures, such as higher quality water and food, sanitary conditions and vaccination, thus decreasing the seroprevalence in modern generations. Differences in HAV seroprevalence exist in health professionals according to age, in similar ways to the general population^{13,18}.

Additionally, data here reported showed that subjects with chronic conditions had higher HAV seroprevalence when compared to other special groups and the general population even when adjusted to age effect. Other independent determinants may rise even when age is adjusted, bringing more evidence to the country's seroprevalence heterogeneity¹⁹. It is possible to HAV infection determinants have interactions with special groups characteristics, such as education level, housing conditions, socioeconomic levels.

HAV seroprevalence among health professionals is highly variable depending on known seroprevalence determinants such as age and endemic status of place considered¹⁶. In northern Iran, HAV seroprevalence was estimated to be 57.8% to 86.3%²⁰. Meanwhile, in Turkey among first-year students in the health field, HAV seroprevalence was estimated to be 34.9%²¹. The results presented here follow such an interpretation as the overall seroprevalence among health professionals was approximately 40.0%, and it also increased as age increased and decreased as year of birth decreased.

The burden of HAV is greater among people living with HIV, and HAV viral load is higher and viremia is longer in HIV infected than non HIV patients²². HAV seroprevalence is higher among HIV infected patients and among man who have sex with man than in the general population. There is also evidence that the age effect is also present in this group even when adjusted for other determinants such regionality and concomitant Hepatitis B infection^{12,23}. The HAV seroprevalence among people living with HIV is also variable, being estimated between 15% to 97%, as described in several studies²³⁻²⁵

Acute hepatitis A in patients with chronic hepatitis B is clinically more severe and carries a higher risk of death²⁶. In hepatitis B antigen carriers, the case fatality rates for acute hepatitis A are 5.6 times higher when compared to HBsAg-negative patients²⁷. HAV seroprevalence is also variable among this group (with liver disease HBV, HCV or liver cirrhosis) being estimated from 55% to 100.0%^{16,28}

Globalization is changing HAV epidemiology. Developments arising from the globalization of the human movement, have allowed diseases to spread more easily and more quickly across international borders²⁹. HAV is one of the most common vaccine-preventable diseases among international travelers³⁰. Susceptible travelers can contract the virus and often become ill after returning to their country of origin³¹

HAV seroprevalence among travelers is also variable, and additionally to the place and age determinants, the vaccination status and the visiting places may also play a role. HAV seroprevalence among european travelers were estimated from 57.6% to 78.9%³².

There are a few models in literature to predict Hepatitis A outbreaks and Hepatitis A related mortality in special populations such as liver transplant. We were able to find a few multivariable analyses stating HAV antibodies as outcome, however we were not able to find any published development or validation of a model to predict HAV infection or prevalence. The model presented here can be recommended to be used to estimate HAV seroprevalence in similar settings, or to estimate the individual probability of HAV antibodies presence. The later estimate may be helpful to decide whether subjects should be further tested/investigated for HAV or should be vaccinated.

Some caveats must be considered. First, this is a retrospective study and some relevant epidemiological data were not available, such as: socioeconomic characteristics, education level, income, number of household, etc., thus not explored as potential predictors. Additionally, it is expected that HAV seroprevalence may change over time which may determine the need for the model update. One may not be sure that results observed at a vaccination clinic, where subjects seek care at their own will, can be inferred straight away to other clinics or special populations that would never seek vaccination.

Conclusions

We conclude that HAV seroprevalence was 67.8% in this adult special group population, but this special group was heterogeneous and seroprevalence may vary from 40.0% up to 95.6%. Additionally, HAV seroprevalence was slightly decreasing over time, and, as expected, there was an evident age, year of birth effect and an interaction between them. The groups with the lowest HAV seroprevalence were health professionals and travelers. These groups should be evaluated more carefully regarding the need for vaccination when they seek vaccination clinics for other purposes.

With the developed model, one may estimate with good accuracy the seroprevalence of a particular special group or estimate the probability of a particular subject to have HAV antibodies and further consider the need of vaccination or further testing, adjusted for age and year of birth.

Bibliography

1. Prasoppokakorn T, Vanichanan J, Chaiteerakij R, Jutivorakool K, Udomkarnjananun S, Pongpirul K, et al. A randomized controlled trial of comparative effectiveness between the 2 dose and 3 dose regimens of hepatitis a vaccine in kidney transplant recipients. *Sci Rep.* 2021 Jan 8;11:50.

2. Hepatitis A [Internet]. [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
3. Iorio N, John S. Hepatitis A. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459290/>
4. Mirzaei J, Ziaee M, Farsad SA, Fereydooni M, Anani Sarab G, Rezvani Khorashad MR. Vaccination Against Hepatitis A for Hemophilic Patients: Is It Necessary? *Hepat Mon.* 2016 Apr 5;16(4):e37447.
5. World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A. 2019 [cited 2021 Oct 22]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44570>
6. Nunes HM, Soares M do CP, Silva HMR. Infecção pelo vírus da hepatite A em área indígena da Amazônia oriental brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:52–6.
7. World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. The Global Prevalence of Hepatitis A Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review [Internet]. Geneva; 2010 [cited 2021 May 17] p. 431. Report No.: WHO/IVB/10.01. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70180/WHO_IVB_10.01_eng.pdf
8. World Health Organization. WHO position paper on hepatitis A vaccines — June 2012 = Note de synthèse : position de l’OMS concernant les vaccins contre l’hépatite A — Juin 2012. *Wkly Epidemiol Rec Relevé Épidémiologique Hebd.* 2012;87(28–29):261–76.
9. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Oct;28(5):488–96.
10. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais [Internet]. Brasília; 2021 [cited 2021 Sep 27]. Available from: <http://www.aids.gov.br/>
11. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais - 2017 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [cited 2021 Sep 27]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2017>
12. Santos MV, Lopes MH. Vacina inativada contra a hepatite A: revisão da literatura e considerações sobre seu uso. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997 Apr;30:145–57.
13. Ji SK, Jang SH, Park MH, Lee JE, Jeong HS, Park J, et al. A Study on Seroprevalence of Hepatitis A Virus among Healthcare Workers at a University-Affiliated Hospital in Deajeon, Korea. 2020 Jun 30;25(1):54–9.
14. Saneian H, Rahimi H, Shoaie P. Hepatitis A Seropositivity among First-Year Students of the Medical University in Isfahan, Iran. *Int J Prev Med.* 2014 Dec;5(Suppl 3):S208–12.

15. Özden HT. Hepatitis A seroprevalence in patients with chronic viral hepatitis in Konya, Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;28(3):333–7.
16. Cho HC, Paik SW, Kim YJ, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Seroprevalence of anti-HAV among patients with chronic viral liver disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2011 Jan 14;17(2):236–41.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [Internet]. Brasília; 2019 [cited 2021 Sep 26] p. 174. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf
18. González-Praetorius A, Gimeno C, Bisquert J, Rodríguez-Avial C, Fernández C, Pérez-Pomata MT. Prevalencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara. ¿Es España un país de baja endemia? *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2001 Jan;19(9):428–31.
19. Kury CM, Pinto MA, Silva JP da, Cruz OG, Vitral CL. Hepatitis A seroprevalence in public school children in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, Brazil, prior to the introduction of the hepatitis A universal childhood vaccination. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2016 Dec 8 [cited 2021 Aug 26];32(11). Available from: <http://www.scielo.br/j/csp/a/83S7W87XSxKrWjHrQHtwWsx/?lang=en>
20. Bayani M, Sadeghi M, Kalantari N, Sayadmanesh A. Hepatitis A Virus Seropositivity in Nurses and Paramedical Personnel at a University Hospital in North Iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 May;15(5):409–13.
21. Acikgoz A, Cimrin D, Kizildag S, Esen N, Balci P, Sayiner AA. Hepatitis A, B and C seropositivity among first-year healthcare students in western Turkey: a seroprevalence study. *BMC Infect Dis*. 2020 Jul 22;20:529.
22. Gallego M, Robles M, Palacios R, Ruiz J, Nuño E, Márquez M, et al. Impact of Acute Hepatitis A Virus (HAV) Infection on HIV Viral Load in HIV-Infected Patients and Influence of HIV Infection on Acute HAV Infection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2011 Jan 1;10(1):40–2.
23. Lee YL, Lin KY, Cheng CY, Li CW, Yang CJ, Tsai MS, et al. Evolution of hepatitis A virus seroprevalence among HIV-positive adults in Taiwan. *PLoS ONE*. 2017 Oct 16;12(10):e0186338.
24. Aloise R, De Almeida AJ, Sion FS, Morais-De-SÁ CA, Gaspar AMC, De Paula VS. Changes in Hepatitis a Virus Seroepidemiology in Hiv-Infected Brazilian Patients. *Int J STD AIDS*. 2008 May;19(5):321–6.
25. Tseng YT, Sun HY, Chang SY, Wu CH, Liu WC, Wu PY, et al. Seroprevalence of hepatitis virus infection in men who have sex with men aged 18–40 years in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2012 Aug 1;111(8):431–8.
26. Reiss G, Keeffe EB. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(7):715–27.

27. Ahmad F, Hamzah NAC, Mustaffa N, Gan SH. Anti-hepatitis A seroprevalence among chronic viral hepatitis patients in Kelantan, Malaysia. *World J Gastroenterol WJG*. 2011 Sep 28;17(36):4130–4.
28. Shoaie P, Zeidabadinejad L, Hassannejad R, Ataei B, Yaran M, Kassaian N, et al. Seroprevalence of Hepatitis A in Patients with Chronic Hepatitis C in Isfahan Province. *Int J Prev Med*. 2012 Mar;3(Suppl1):S102–6.
29. Gushulak BD, MacPherson DW. Population mobility and infectious diseases: the diminishing impact of classical infectious diseases and new approaches for the 21st century. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Sep;31(3):776–80.
30. Boggild AK, Castelli F, Gautret P, Torresi J, von Sonnenburg F, Barnett ED, et al. Vaccine preventable diseases in returned international travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Vaccine*. 2010 Oct 28;28(46):7389–95.
31. Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Oct;8(10):a031716.
32. Rocha S, Tejo S, Ferreira E, Trindade L, Rabadão E, Marques N, et al. Prevalence of Hepatitis A Virus Antibody in Portuguese Travelers: A New Paradigm. *Acta Médica Port*. 2017 Aug 31;30(7–8):534–40.

Tables

Table 1 - Participants characteristics - subjects seeking outclinic vaccination that are tested for HAV from 2011 to 2019

	Reagent	Non-reagent	Total	Prevalence ratio[95%CI]
Total	1995	949	2944	
Sex				
Female	990 (68.32)	459 (31.68)	1449 (100.00)	1.00 [NA-NA]
Male	890 (66.67)	445 (33.33)	1335 (100.00)	0.98 [0.93-1.03]
Age				
Median (IQR)	49.00 (38.00 - 59.00)	31.00 (25.00 - 39.00)	42.00 (31.00 - 55.00)	1.02 [1.02-1.02]

Age

[18, 30)	213 (33.81)	417 (66.19)	630 (100.00)	1.00 [NA-NA]
[30, 40)	374 (54.12)	317 (45.88)	691 (100.00)	1.60 [1.46-1.76]
[40, 50)	451 (76.31)	140 (23.69)	591 (100.00)	2.26 [2.06-2.48]
[50, 60)	489 (90.22)	53 (9.78)	542 (100.00)	2.67 [2.44-2.93]
[60, 70)	363 (94.78)	20 (5.22)	383 (100.00)	2.80 [2.55-3.09]
[70, 80)	88 (98.88)	1 (1.12)	89 (100.00)	2.92 [2.54-3.36]
[80, 90)	16 (100.00)	0 (0.00)	16 (100.00)	2.96 [2.19-3.90]
[110,120]	1 (50.00)	1 (50.00)	2 (100.00)	1.48 [0.38-3.80]

Year of birth

median (IQR)	1966.00 (1956.00 - 1976.00)	1984.00 (1977.00 - 1990.00)	1972.00 (1960.00 - 1984.00)	0.98 [0.98-0.98]
--------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------

Year of birth

[1900,1960)	680 (95.10)	35 (4.90)	715 (100.00)	1.00 [NA-NA]
[1960,1970)	492 (83.96)	94 (16.04)	586 (100.00)	0.88 [0.83-0.94]
[1970,1980)	444 (72.55)	168 (27.45)	612 (100.00)	0.76 [0.71-0.82]
[1980,1990)	283 (40.90)	409 (59.10)	692 (100.00)	0.43 [0.40-0.47]
[1990,2000)	95 (28.36)	240 (71.64)	335 (100.00)	0.30 [0.26-0.34]
[2000,2010)	1 (25.00)	3 (75.00)	4 (100.00)	0.26 [0.07-0.67]

Clinic that requested
the exam

CRIE	1395 (74.96)	466 (25.04)	1861 (100.00)	1.00 [NA-NA]
Travel medicine	600 (55.40)	483 (44.60)	1083 (100.00)	0.74 [0.70-0.78]

Data fraction

Derivation	1524 (68.99)	685 (31.01)	2209 (100.00)	1.00 [NA-NA]
------------	--------------	-------------	---------------	--------------

Validation 471 (64.08) 264 (35.92) 735 (100.00) 0.93 [0.88-0.98]

CRIE:(Reference Center for Special Immunobiologicals). The Prevalence Ratio indicates the prevalence of being HAV-reactive over the prevalence of not being HAV-reactive.

Table 2 - Prevalence of indications for special immunobiological immunization among subjects who were tested for HAV from 2011 to 2019

	Reagent	Non-Reagent	Total	Prevalence ratio [95%CI]
Total	1995	949	2944	
Reason for appointment (PNI list)				
Traveler	645 (54.85)	531 (45.15)	1176 (100.00)	1.00 [NA-NA]
Other	56 (61.54)	35 (38.46)	91 (100.00)	1.12 [0.96-1.31]
HIV/AIDS	456 (81.14)	106 (18.86)	562 (100.00)	1.48 [1.38-1.58]
Anatomical or functional asplenia and related diseases (sickle cell anemia, greater thalassemia)	145 (72.14)	56 (27.86)	201 (100.00)	1.32 [1.19-1.46]
Chronic lung diseases (COPD, Bronchiectasis, Asthma etc)	48 (88.89)	6 (11.11)	54 (100.00)	1.62 [1.37-1.91]
Candidates for solid organ transplantation	209 (82.28)	45 (17.72)	254 (100.00)	1.50 [1.37-1.64]
Chronic heart diseases	20 (90.91)	2 (9.09)	22 (100.00)	1.66 [1.27-2.11]
Chronic liver diseases, cirrhosis and HCV carriers	29 (93.55)	2 (6.45)	31 (100.00)	1.71 [1.37-2.09]
Household communicators of immunocompromised	37 (57.81)	27 (42.19)	64 (100.00)	1.05 [0.87-1.27]
Immunodeficiency/Immunodepression other (acquired or congenital)	14 (70.00)	6 (30.00)	20 (100.00)	1.28 [0.93-1.70]

Therapeutic or cancer-related immunosuppression	182 (81.98)	40 (18.02)	222 (100.00)	1.49 [1.36-1.64]
Not informed	32 (52.46)	29 (47.54)	61 (100.00)	0.96 [0.78-1.16]
Chronic nephropathies/hemodialysis/nephrotic syndrome	55 (87.30)	8 (12.70)	63 (100.00)	1.59 [1.36-1.86]
Healthcare professional	32 (40.00)	48 (60.00)	80 (100.00)	0.73 [0.59-0.89]
Solid organ transplant	35 (81.40)	8 (18.60)	43 (100.00)	1.48 [1.22-1.79]

The other category includes the following categories for having less than 20 observations: Sexual abuse; Accident with positive biological material or strongly suspected of HBV infection; Stroke; Severe or moderate asthma; Coagulopathies; Sexual communicators of HBV carriers; Diabetes mellitus; Solid organ or bone marrow donors; Deposit disease; Disabling chronic neurological diseases; Previous adverse event; Pregnancy; Chronic arterial hypertension with comorbidity; Cochlear implant; Immunocompetent > 1 year, Hospital contact; Acute lymphocytic leukemia and solid tumors; No seroconversion; Prophylaxis after risk exposure; Down's syndrome; Susceptibility to the disease and immunocompetent people living with immunocompromised individuals; Transplanted; Bone marrow transplant; Private service user. The Prevalence Ratio indicates the prevalence of reagent for HAV over the prevalence of non-reactive for HAV. Prevalence ratio = 1 identifies the reference group.

Table 3 - Coefficients and odds ratio of the final GLM penalized model

Variables	Categories	Coefficients	OR
(Intercept)	-	105.6153	-
Year of birth (truncated at 1960)	-	-0.0274	0.973
Age	-	0.0166	1.0167
Reason for appointment (PNI special group list)	Traveler	-0.8345	0.4341
	Other	-0.4633	0.6292
-	HIV/AIDS	0.4927	1.6368
-	Anatomical or functional asplenia and related diseases (sickle cell anemia, greater thalassemia)	-	-
-	Chronic lung diseases (DPOC, Bronchiectasis, Asthma etc)	-	-

-	Candidates for solid organ transplantation	0.1359	1.1455
-	Chronic heart diseases	-	-
-	Chronic liver diseases, cirrhosis and HCV carriers	-	-
-	Household communicators of immunocompromised	-0.2077	0.8125
-	Immunodeficiency/Immunodepression on other (acquired or congenital)	-	-
-	Therapeutic or cancer-related immunosuppression	0.1433	1.1541
-	Not informed	-0.1616	0.8508
-	Chronic nephropathies / hemodialysis / nephrotic syndrome	-	-
-	Healthcare professional	-0.4942	0.6101
-	Solid organ transplant	-	-
Sex	Female	0.0302	1.0307
-	Male	-0.0161	0.984
Year of birth (truncated at 1960)	-	-0.0265	0.9738
Age	-	0.016	1.0162
Year of birth (truncated at 1960) : Age	-	0	1

The other category includes the following categories for having less than 20 observations: Sexual abuse; Accident with positive biological material or strongly suspected of HBV infection; Stroke - stroke; Severe or moderate asthma; Coagulopathies; Sexual communicators of HBV carriers; Diabetes mellitus; Solid organ or bone marrow donors; Deposit disease; Disabling chronic neurological diseases; Previous adverse event; Gestation; Chronic arterial hypertension with comorbidity; Cochlear implant; Immunocompetent > 1 year, hospital contact; Acute lymphocytic leukemia and solid tumors; No seroconversion; Prophylaxis after risk exposure; Down's syndrome; Susceptibility to the disease and immunocompetent people living with immunocompromised individuals; Transplanted; Bone marrow transplant; Private service user Some categories in the penalty process had the coefficient reduced to zero and are therefore not represented.

To estimate the expected prevalences/probability within groups or for individuals with different characteristics, the formula is: $105.615255884114 + -0.0273661927529627 * \text{Year of birth (truncated at 1960)} + 0.0165676033302336 * \text{Age} + -0.834531343441931 * \text{Traveler} + -0.463282721011027 * \text{Other} + 0.492723472942024 * \text{HIV/AIDS} + 0.135859483485275 * \text{Candidates for solid organ transplantation} + -0.207684574265356 * \text{Household communicators of immunocompromised} + 0.143294468976904 * \text{Therapeutic or cancer-related immunosuppression} + -0.161607935383998 * \text{Not informed} + -0.494205392220694 * \text{Healthcare professional} + 0.030248899690747 * \text{Female} + -0.0161122283830219 * \text{Male} + -0.0265110489291436 * \text{Year of birth}$

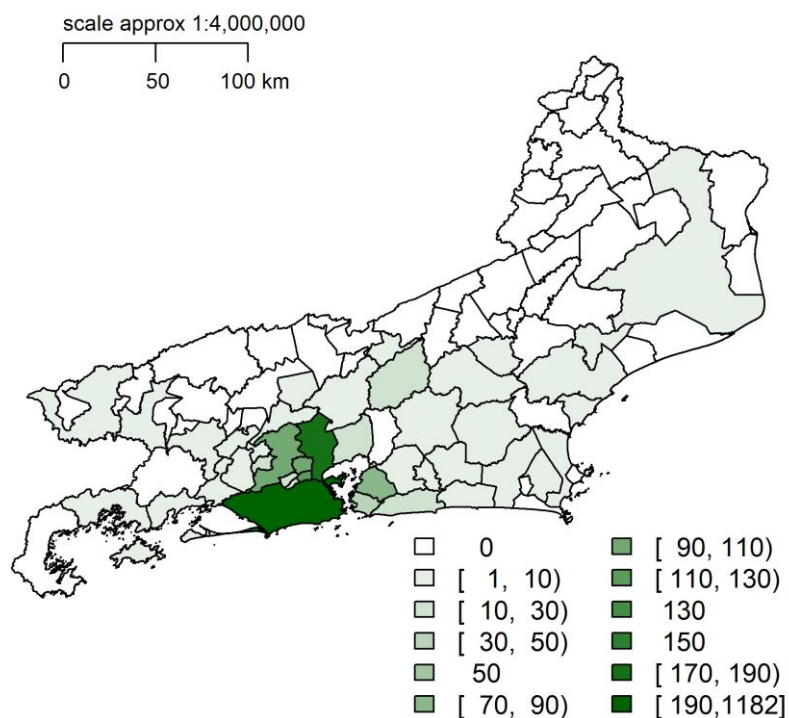
*(truncated at 1960) + 0.0160300303022014*Age + 7.51220177808591e-06*Year of birth (truncated at 1960)*Age. In categorical predictors, you must enter 1 when present or 0 when absent. For continuous predictors, you enter the value of the predictor. Then use the logistic function to transform the linear predictor into probability: probability = 1/(1 + 2.718282 ^ -Y)*

6 RESULTADOS ADICIONAIS

De janeiro de 2011 a dezembro de 2019, 2976 indivíduos foram atendidos nos ambulatórios de medicina de viagem e do CRIE, localizados na avenida Brasil 3645, Rio de Janeiro.

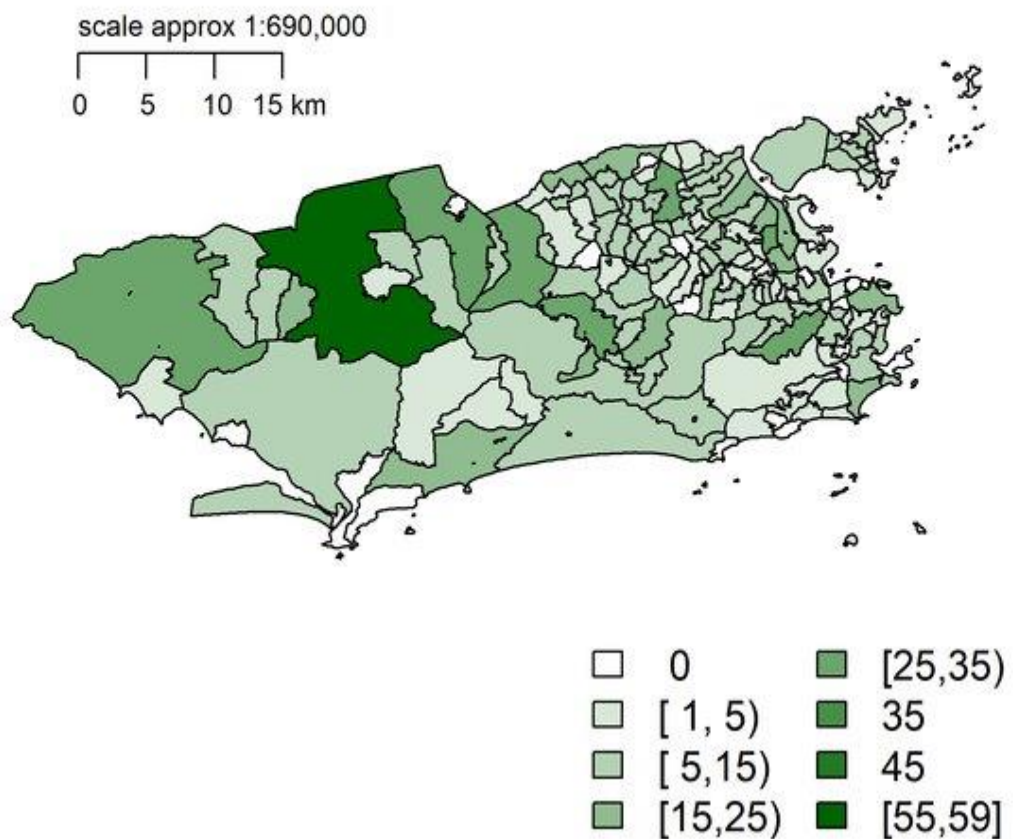
Os indivíduos atendidos no ambulatório do CRIE e no ambulatório de medicina de viagem nos períodos entre 2011 a dezembro de 2019, são provenientes de diversos municípios do estado do Rio de Janeiro e do Brasil. Houve três participantes com HAV positivos residentes do Pará, um de Minas Gerais e um do Piauí. Dos municípios do Estado do Rio de Janeiro, os que apresentaram participantes atendidos e HAV positivo em maior quantidade foram: Rio de Janeiro (1182), Duque de Caxias (173), Belford Roxo (100), Nova Iguaçu (108) e São João de Meriti (111). ([Figure 1](#))

Figura 1. Mapa do estado do Rio de Janeiro com a contagem de sujeitos atendidos no CRIE entre 2011 e 2019 com teste de HAV positivo.



Dos participantes que eram residentes no município do Rio de Janeiro, os que apresentaram HAV positivo e foram atendidos no CRIE são provenientes dos bairros: Campo Grande, Maracanã, Taquara, Tijuca, Santa Cruz, entre outros. Após a análise verificamos que não obtivemos dados suficientes para estimarmos a prevalência das populações dos bairros do município do Rio de Janeiro.

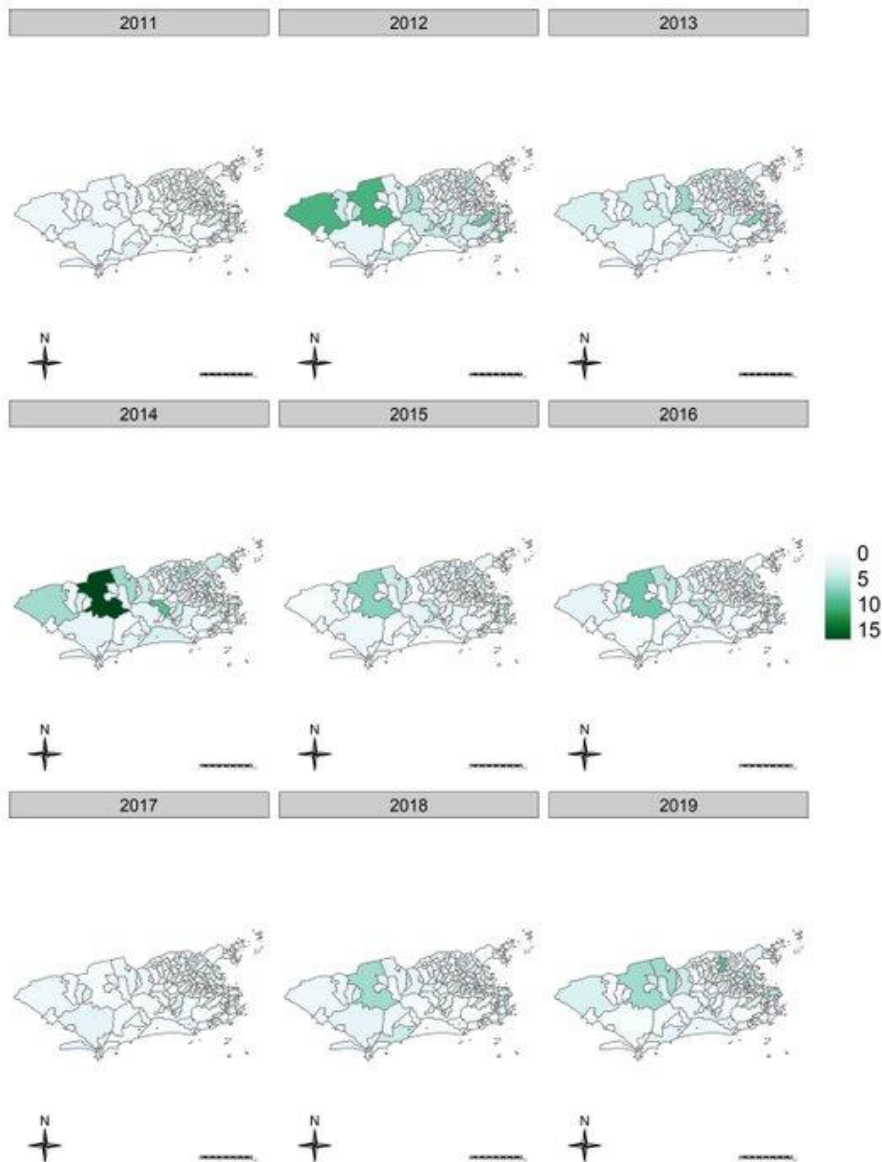
Figura 2. Mapa do município do Rio de Janeiro com a contagem de sujeitos atendidos no CRIE entre 2011 e 2019 com teste de HAV positivo.



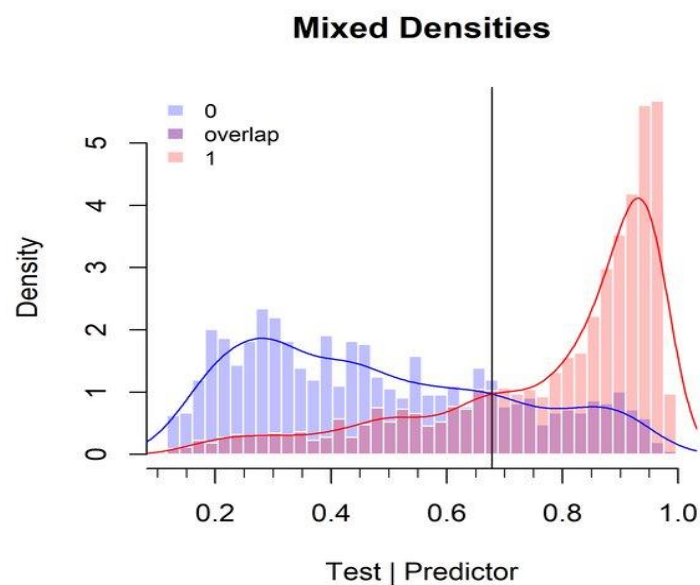
O Mapa do município do Rio de Janeiro vem demonstrando os padrões de endemicidade prevalentes em diferentes bairros entre os anos de 2011 a 2019. As cores representam diferentes padrões de proveniência dos HAV positivos atendidos nos ambulatórios do CRIE e de Medicina de viagem ([Figure 2](#)). Quando estratificado

por ano de atendimento no CRIE é possível perceber algumas variações na quantidade de atendidos com teste HAV positivo, no entanto bairros como Santa Cruz, Irajá e Tijuca são facilmente identificáveis ao longo dos anos ([Figure 3](#)).

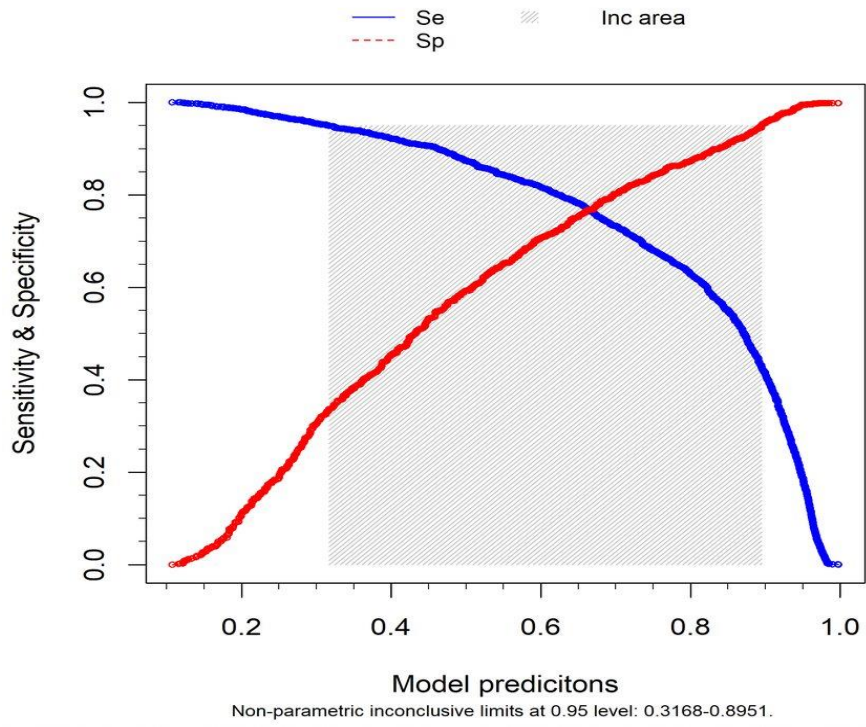
Figura 3. Mapa do município do Rio de Janeiro com a contagem de sujeitos atendidos no CRIE entre 2011 e 2019 com teste de HAV positivo estratificado por ano.



As curvas de densidades sobrepostas dos valores previstos pelo modelo indicam uma sobreposição total na previsão de 67%, ou seja, que neste ponto é impossível distinguir os sujeitos que têm dos que não tem anticorpo para HAV. Como a prevalência de HAV na amostra é alta, torna-se mais evidente a distinção mais evidente entre as distribuições acima de 67%. No entanto, também é evidente a sobreposição de valores previstos em ambas as populações em praticamente toda a amplitude de previsões (Figura 4).



A visualização das curvas de densidade e a visualização da curva TGROC representando o intercâmbio entre a sensibilidade e a especificidade do modelo final ajustado demonstra que há um balanço razoável entre essas medidas de validação. Ambas as medidas se encontram acima de 95% entre as previsões de 31% e 90% e acima de 90% entre as previsões de 44% e 85%, indicando que há um grau razoável de certeza nas amplitudes onde as vacinas poderiam ser indicadas sem teste e onde testes adicionais poderiam ser indicados. (Figura 5)



7 DISCUSSÃO ADICIONAL

Os doentes com condições crônicas possuem prevalências de anticorpos para hepatite A estimadas em diferentes regiões brasileiras. As prevalências de 72,14% entre os pacientes com asplenia, 82,28% entre os pacientes candidatos a transplante de órgão sólido, e 81.98% entre os pacientes imunodeprimidos terapêuticos ou devido ao câncer e transplantados de órgão sólidos já foram verificadas em diferentes macroregiões (CLEMENS et al., 2000). Em um estudo realizado no Hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará com 243 pacientes na Amazônia brasileira, observou-se que 90,5% dos pacientes com doença hepática crônica eram anti-HAV positivos (SILVA et al., 2006). Adicionalmente, nestas populações há evidência do efeito da idade. Esta tendência do aumento da prevalência de acordo com o aumento da idade, também é mostrada em outros estudos. (KURY et al., 2016)) (CLEMENS et al., 2000)

A taxa de incidência de hepatite A no Brasil tem mostrado tendência de queda nos últimos anos, com uma redução de 96,5%, passando de 5,7 casos em 2010 para 0,2 casos por 100 mil habitantes em 2020 (SAÚDE; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Este é o estudo de soroprevalência do HAV em indivíduos especiais, que foi realizado no município do Rio de Janeiro. Embora a população do Rio de Janeiro seja heterogênea (nível socioeconômico), observou-se uma mudança na soroprevalência do HAV para endemicidade intermediária.

No Brasil existem diferenças econômicas, climáticas, geográficas evidentes entre outras, e essas diferenças interferem na epidemiologia da Hepatite A. Os indivíduos que foram atendidos nos ambulatórios do CRIE e da medicina de viagem do INI, com testes positivos para HAV são mais frequentemente de Duque de Caxias (173), Belford Roxo (100), Nova Iguaçu (108) e São João de Meriti (111). Esses municípios se encontram na região da baixada fluminense e ocupam a 34ª posição na tabela do Índice de Desenvolvimento Humano em uma escala de 0 a 92ª. (IBGE, [s.d.]). Nos locais com IDH baixo, características comuns que são reconhecidamente determinantes de HAV são saneamento básico inadequado, baixo nível

socioeconômico e baixo nível de escolaridade (KURY et al., 2016) (ANDANI et al., 2020).

Desta forma, na consideração da soroprevalência da HAV na população especial há um elemento próprio dos doentes crônicos e dos viajantes, mas não é possível afirmar que estes são os determinantes mais fortes, dado que os elementos da população geral também estão muito presentes e não foram mensurados nesta pesquisa.

Modelos de previsão são valiosos tanto para a prática médica quanto para propósitos de pesquisa. Na saúde pública, os modelos de previsão podem ajudar a racionalizar intervenções preventivas para indivíduos com risco relativamente alto de ter ou de vir a desenvolver uma doença. Na prática clínica, os modelos de previsão podem informar os pacientes e seus médicos sobre a probabilidade de um diagnóstico ou prognóstico ruim (STEYERBERG, 2019).

Na investigação diagnóstica, as previsões podem ser úteis para estimar a probabilidade de que uma doença esteja presente. Quando a probabilidade é relativamente alta, o tratamento seria indicado; e se a probabilidade é baixa, nenhum tratamento seria indicado e testes diagnósticos adicionais podem ser considerados. Na tomada de decisão terapêutica, o tratamento só deveria ser indicado para aqueles que se beneficiam do tratamento. Os indivíduos com maior potencial de benefício geralmente são os de maior risco. De qualquer forma, aqueles de baixo risco têm pouco a ganhar de qualquer tratamento. Qualquer dano, como o ônus do tratamento ou o risco de um efeito colateral, pode facilmente superar quaisquer benefícios. Assim, o racional, em qualquer contexto, dos modelos de previsão é que melhores decisões podem ser tomadas com um modelo do que sem um (STEYERBERG, 2019).

8 CONCLUSÃO

A soroprevalência do HAV foi de 67,8% nesta população adulta do grupo especial, mas esse grupo especial é heterogêneo e a soroprevalência pode variar de 40,0% até 95,6%. Além disso, a soroprevalência do HAV está diminuindo levemente ao longo do tempo e, como esperado, há um efeito evidente de idade e ano de nascimento. Os grupos com menor soroprevalência de HAV são os profissionais de saúde e viajantes. Esses grupos devem ser avaliados com mais cuidado quanto à necessidade de vacinação quando procuram as clínicas de vacinação para outros fins.

Com o modelo desenvolvido, pode-se estimar com razoável desempenho a soroprevalência de um determinado grupo especial ou estimar a probabilidade de um determinado indivíduo ter anticorpos HAV e considerar ainda a necessidade de vacinação ou testes adicionais, ajustados para idade e ano de nascimento. Ainda, verificou-se uma interação entre idade e ano de nascimento, o que indica que o efeito para a mesma idade pode ser diferente dependendo do ano de nascimento.

9 REFERÊNCIAS

AGGARWAL, R.; GOEL, A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 28, n. 5, p. 488–496, out. 2015.

ANDANI, A. et al. Hepatitis A epidemiology in Latin American countries: a 2020 view from a systematic literature review. **Expert Review of Vaccines**, v. 19, n. 9, p. 795–805, 1 set. 2020.

BRITO, W. I. DE; 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*. **Brazilian Journal of Epidemiology**, v. 23, p. e200073, 2020.

CARLOS S. GONÇALVES, F. E. L. P. SciELO - Brazil - Hepatite A Hepatite A. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/T7s8rdtsbh6GybHqxJcxxwk/?lang=pt>>. Acesso em: 6 set. 2022.

CDC. Pinkbook: **Hepatitis A | CDC**. CDC. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepa.html>>. Acesso em: 13 set. 2021.

CLEMENS, S. A. C. et al. Soroprevalência para hepatite A e hepatite B em quatro centros no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, p. 01–10, fev. 2000.

EMERSOM CICILINI MESQUITA. Utilização da plataforma REDCAP para caracterização do perfil clínico-epidemiológico de indivíduos atendidos no ambulatório de medicina de viagem do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ). INI/FIOCRUZ: INI/FIOCRUZ/RJ, Abr. 2018.

GAZE, R.; CARVALHO, D. M. DE; WERNECK, G. L. Soroprevalência das infecções pelos vírus das hepatites A e B em Macaé, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 5, p. 1251–1259, out. 2002.

HERZOG, C.; VAN HERCK, K.; VAN DAMME, P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects - a review of the evidence. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 17, n. 5, p. 1496–1519, 4 maio 2021.

IBGE. Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) Municipal, por ordem de IDH, segundo os Bairros ou grupo de Bairros, no Município do Rio de Janeiro em 1991/2000. Disponível em: <<https://www.data.rio/documents/58186e41a2ad410f9099af99e46366fd>>. Acesso em: 13 set. 2022.

JOSÉ CARLOS FERRAZ DA FONSECA. SciELO - Brasil - Histórico das hepatites virais Histórico das hepatites virais. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/9bHf8fzjZTdtc8pvZfYfzPv/?lang=pt>>. Acesso em: 13 set. 2022.

KAI MICHAELIS et al. Artigo completo: Infecções pelo vírus da hepatite A e surtos em requerentes de asilo que chegam à Alemanha, setembro de 2015 a março de 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/emi.2017.11>>. Acesso em: 1 ago. 2022.

KEMPER, C. A. et al. Safety and Immunogenicity of Hepatitis A Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 187, n. 8, p. 1327–1331, 15 abr. 2003.

KURY, C. M. et al. Hepatitis A seroprevalence in public school children in Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro State, Brazil, prior to the introduction of the hepatitis A universal childhood vaccination. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 11, 8 dez. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_espe>

ciais_5ed.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. livro_30_anos_pni.pdf. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/livro_30_anos_pni.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2022.

OTT, J. J.; IRVING, G.; WIERSMA, S. T. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. **A systematic review**. *Vaccine*, v. 31, n. 1, p. 3–11, 17 dez. 2012.

RODOLFO NAVARRO NUNES, C. A. DE S. M. Comunicação em saúde aos viajantes: novos desafios para a vigilância sanitária no contexto da globalização. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/52637/carlos_moura_fiodf_espec_2009.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 7 out. 2022.

SAÚDE, S. DE V. EM; MINISTÉRIO DA SAÚDE. boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>>. Acesso em: 5 ago. 2022.

SÁVIO JOÃO, N. I. Hepatite A - StatPearls - NCBI Bookshelf. saude. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459290/>>. Acesso em: 19 set. 2022.

SILVA, T. F. DA et al. Soroprevalência de anticorpos anti-HAV total em pacientes com hepatite crônica C em um hospital de referência da Amazônia brasileira. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 3, p. 7–10, set. 2006.

STEYERBERG, E. W. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Cham: Springer International Publishing, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO position paper on hepatitis A vaccines — June 2012 = Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A — Juin 2012. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*, v. 87, n. 28–29, p. 261–276, 2012.

10 ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DO DIAGNÓSTICO DE HEPATITE A NOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE MEDICINA DE VIAGEM E DO CENTRO DE REFERÊNCIA PARA IMUNOBIOLOGICOS ESPECIAIS (CRIE) DO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA (INI) - FIOCRUZ

Pesquisador: Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 85365318.4.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.765.668

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo para estimar a prevalência da hepatite A na população do CRIE e dos viajantes que foram atendidos nos ambulatórios do CRIE do INI. Estudo observacional, retrospectivo, baseado na análise de todas as fichas dos pacientes atendidos no ambulatório de Medicina de Viagem e no Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) que tiveram as sorologias para hepatite A (A-HAV IgG) solicitadas e os resultados liberados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) - Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) no período de abril de 2011 a junho de 2017. A população do estudo será composta de indivíduos atendidos no ambulatório de medicina de viagem e no CRIE, que tiveram suas sorologias para hepatite A (A-HAV IgG) solicitadas e seus resultados disponíveis no sistema informatizado. Por ser um estudo observacional retrospectivo as informações sobre os dados dos pacientes estão disponíveis em prontuários médicos, sistemas de informação institucionais do INI, as sorologias para hepatite A (A-HAV IgG) serão analisadas após a liberação, todas as medidas de proteção e confidencialidade do paciente serão respeitadas para que não exista nenhum tipo de risco de divulgação de dados deste paciente. O estudo será realizado no ambulatório de medicina de viagem e no CRIE no INI – Fiocruz na Avenida Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro. Deverão ser

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.765.668

incluídos 2.450 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estimar a prevalência de proteção contra Hepatite A em pacientes atendidos nos ambulatórios de medicina de viagem e do Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Instituto Nacional de Infectologia (INI) – FIOCRUZ.

Objetivo Secundário: -Estimar a prevalência de proteção contra Hepatite A em portadores de doenças crônicas; -Estimar a prevalência de proteção contra Hepatite A em imunodeprimidos/ imunossuprimidos; - Estimar a prevalência de proteção contra Hepatite A em viajantes; - Estimar a prevalência de proteção contra Hepatite A em profissionais de saúde; -Estimar a prevalência de proteção contra Hepatite A em diferentes marcos temporais; -Estimar a prevalência de proteção contra Hepatite A por área geográficas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador responsável foram descritos:

- Riscos: Por se tratar de um estudo retrospectivo, observacional para determinar a prevalência do diagnóstico de hepatite A nos pacientes do ambulatório de medicina de viagem e do centro de referência para imunobiológicos especiais (crie) do instituto nacional de infectologia e avaliar o desfecho nessa população, não existem riscos físicos para os pacientes envolvidos. Porém, por haver o uso de fontes secundárias de dados (consulta SIPEC), há risco de perda de informações sigilosas do voluntário de pesquisa. Para minimizar ainda mais esse risco, a identificação do mesmo será realizada somente através do número do primeiro atendimento ou número de prontuário. O seu nome não será mencionado em publicações ou relatórios produzidos para e por este estudo.

Benefícios: Não existem benefícios diretos na participação do estudo, porém o estudo vai contribuir para evidenciar uma mudança na prevalência de anticorpos contra HAV ao longo do tempo (efeito de geração). Esses resultados permitirão uma discussão a respeito de estratégias de vacinação contra HAV no adulto, no viajante e possivelmente em grupos com alguma característica especial, bem como de criar a consciência de que adultos que são suscetíveis podem se proteger se expondo menos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e com baixos riscos aos participantes. Os dados a serem coletados estão armazenados no sistema de prontuários do INI.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.765.668

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi solicitada a dispensa do TCLE (Carta_isencao_TCLE_assinada.pdf) por se tratar de estudo retrospectivo, com dificuldade no contato com os muitos membros do estudo, já atendidos e que não mantêm necessariamente vínculo institucional.

Foi apresentado Termo de Compromisso e Responsabilidade (TERMO_DE_COMPROMISSO_confidencialidade_E_RESPONSABILIDADE_assinado.pdf), assegurando o sigilo e confidencialidade aos participantes.

Recomendações:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendações feitas no parecer 2.622.609 de 26/04/2018:

1. Há poucas referências, sugerimos enriquecer mais o embasamento do estudo.
2. Checar erros de grafia/digitação e pontuação. Os erros não comprometem o entendimento, mas pode haver melhorias substanciais.
3. Especificar melhor que sujeitos vulneráveis podem constar do estudo, já que mencionam os possíveis vulneráveis a serem excluídos, caso existam.
4. Algumas variáveis, como proximidade do domicílio à vala negra; número de pontos de água por domicílio e utilização de filtros d'água me parecem utópicas de serem conseguidas no sistema (refletir sobre esse objetivo e sobre essa expectativa).

Todas as recomendações e pendências do parecer prévio foram atendidas.

Uma vez que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos sua aprovação de acordo com a Res. CNS no. 466/12 pelo CEP- INI com a previsão de relatórios semestrais de acompanhamento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1042061.pdf	28/06/2018 22:16:34		Aceito
Outros	Carta_Resposta_pendencia_CEP.docx	28/06/2018	DANIEL MARINHO	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 2.765.668

Outros	Carta_Resposta_pendencia_CEP.docx	22:16:06	DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_isencao_TCLE_Versao_2.docx	28/06/2018 22:14:05	DANIEL MARINHO DA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Hepatite_A_Versao_2.docx	28/06/2018 22:13:33	DANIEL MARINHO DA COSTA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	14/03/2018 11:00:31	DANIEL MARINHO DA COSTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_isencao_TCLE_assinada.pdf	14/03/2018 10:58:59	DANIEL MARINHO DA COSTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_confidencialidade_E_RESPONSABILIDADE_assinado.pdf	14/03/2018 10:58:26	DANIEL MARINHO DA COSTA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_Hep_A.docx	14/03/2018 10:53:00	DANIEL MARINHO DA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PREVALENCIA_HEP_A_AMB_MED_VIAGEM_CRIE_INI.docx	14/03/2018 10:51:26	DANIEL MARINHO DA COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 11 de Julho de 2018

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br