



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - CAMPUS DE FOZ DO
IGUAÇU
CENTRO DE EDUCAÇÃO, LETRAS E SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA EM REGIÃO DE
FRONTEIRA - MESTRADO**

ANA HELOISA VERAS AYRES DA SILVA

**Análise espacial dos casos das hepatites virais B e C no município de Foz do Iguaçu:
análise das variáveis associadas**

**FOZ DO IGUAÇU
2017**

ANA HELOISA VERAS AYRES DA SILVA

**Análise espacial dos casos das hepatites virais B e C no município de Foz do Iguaçu:
análise das variáveis associadas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública em Região de Fronteira - Mestrado, do Centro de Educação Letras e Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Saúde Pública em Região de Fronteira

Orientador: Prof. Dr Oscar Kenji Nihei

FOZ DO IGUAÇU
2017

SILVA, A.H.V.A. Análise espacial dos casos das hepatites virais B e C no município de Foz do Iguaçu: análise das variáveis associadas. 119 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública em Região de Fronteira) – Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Orientador: Oscar Kenji Nihei. Foz do Iguaçu. 2017. ANA HELOISA VERAS AYRES DA SILVA.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Oscar Kenji Nihei (Orientador)
Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste

Prof. Dr. Luciano de Andrade
Universidade Estadual de Maringá - UEM

Prof. Dr. Wu Feng Chung
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste

Dedico esta pesquisa a

Richard, Mariana e Pedro Henrique, minha família, razão maior de minha vida; e aos meus pais, Valderedo (*in memoriam*) e Carmen-Lúcia, que me ensinaram a trilhar o caminho do bem.

AGRADECIMENTOS

Sonhei em criança poder cuidar de outros iguais a mim. Acalentei o sonho e construí intimamente, o que um dia me tornei.

Lembranças passadas, mas muito vivas sobre o misterioso corpo humano, me fizeram direcionar o interesse e desenvolver uma eterna curiosidade sobre seu funcionamento, suas disfunções, o início das doenças e tudo o que as cercava, incluindo o comportamento físico, mental e até espiritual.

Assim, durante minha formação quando passava pela disciplina da gastroenterologia, o fígado, este órgão de grandes dimensões e funções variadas, parecia ser o depositário de minhas inquietações, tornando-se objeto de estudo. Como podia reunir tantas capacidades, escondido embaixo de um gradeado costal? Um verdadeiro laboratório!

No passado, havia despertado a mesma atração e curiosidade não só de cunho científico, mas também místico. Envolvido por pesquisas infundáveis, mantém ao longo dos séculos até os dias atuais, essa característica de atraente aventura sobre os inúmeros mecanismos de funcionamento quase sempre incompreendidos.

Desde a descoberta da partícula de Dane, em 1965, que identificou o vírus da hepatite B, um Hepadnavirus, a cura sorológica e definitiva para a doença ainda não foi alcançada. Com complexa multiplicação e processo de replicação viral, este vírus continua desafiando os estudiosos e fazendo vítimas em todo o mundo.

Nesse contexto, debruçada sobre as hepatites virais e coincidentemente vindo morar em uma região com grande número de portadores do vírus da hepatite B, encontrei uma oportunidade para desenvolver um trabalho com meus pacientes, que culminou nesta pesquisa, a partir do ingresso no mestrado na Unioeste em 2015.

Intimamente agradeço a todos os que me cercaram de estímulo e me fizeram crer que o envelhecimento é apenas um estado de espírito. Percebi então que não envelheci e me revigorei, levando para a academia o conhecimento prévio da prática da medicina.

Neste percurso, todos foram de grande importância na longa trajetória, contribuindo para uma pesquisa feita a muitas mãos.

Ab initio, agradeço aos meus pais, Valderedo (*in memoriam*) e Carmen-Lúcia, exemplo de pessoas incansáveis na luta cotidiana de educar e conduzir a numerosa família, Amor e saudades.

Ao meu núcleo familiar, Richard, meu marido, pelo amor incondicional, companheirismo e compreensão pelas horas de ausência. Meu esteio, sem o qual não conseguiria ir tão longe, miro-me em seu exemplo de homem íntegro, pai atento e amoroso, além do profissional competente, a quem jamais percebi nenhum traço de desvio de caráter.

À minha amada filha Mariana, de quem me orgulho em ser sua mãe pela determinação e difíceis escolhas, jovem engenheira que embora tenha saído do nosso convívio tão cedo, não perdeu a meiguice e o carinho pela família. Agradeço por dispor de seu tempo tão curto de passagem em casa, lendo o que eu havia escrito, me orientando e apontando com sabedoria o que parecia não tão evidente. Obrigada minha filha. O meu amor e minha admiração por você não cabem em mim.

Ao meu amado filho Pedro Henrique, que me aplaude e incentiva a continuar pesquisando e de quem me orgulho em compartilhar a mesma profissão, agradeço o respeito e carinho que me dedica. Igualmente o amo muito. A vocês, meu núcleo, o meu amor maior e a intrínseca gratidão de tê-los sempre comigo, onde quer que estejam.

À Lúcia Maria, querida irmã de sangue e de alma, exemplo a ser seguido como mulher, profissional e pesquisadora nata, cuja competência alicerçou o projeto de pesquisa que me fez ingressar no mestrado, me incentivando a seguir diante das dificuldades e contribuindo de forma decisiva para minhas conquistas, e ao querido irmão Flávio, pela generosa dedicação, incansável em reunir dados em longas planilhas, “entrar no mestrado comigo”, imergir no estudo de georreferenciamento e transferir pacientemente, o que havia tão bem compreendido, meu carinho e eterno agradecimento. Foram horas intermináveis de ensinamento, que ocorreram graças ao que a tecnologia nos oferece nos dias atuais.

Um dia, caminhando pelo Campus da Unioeste, me surpreendi com um ninho de corujas cavado em meio a um barranco no gramado. Fotografei e filmei os bichinhos ariscos, trabalhando na construção da nova morada. Encaminhei o registro a Flávio e então surgiu um site: meumestrado.info, tendo a coruja como mascote, produto de seu entusiasmo em reunir idéias, sugestões e pessoas.

A imagem em tamanho aumentado é composta pelos rostos de todos os que estão na minha história mais recente e, principalmente, daqueles que me são muito caros. Recebeu o nome de Athena, figura da mitologia grega que representa a deusa da sabedoria, da civilização e da estratégia em batalha, além de outros atributos. Sinto-me responsável em deixá-lo “no ar” e convido aos interessados em participar com idéias e sugestões. Será uma forma de nos mantermos conectados.

Agradeço aos meus outros irmãos, e em especial ao meu irmão mais velho, Gláucio, que influenciou de forma incontestável sobre minha escolha pela Medicina.

Ao meu orientador professor Oscar Kenji Nihei, esta homenagem especial pela dedicação e inesgotável capacidade de ensinar. Agradeço por me conduzir e introduzir no caminho da pesquisa, ajudando-me a superar dificuldades. Nossa convivência transpôs qualquer expectativa. Obrigada por tudo e pela confiança que depositou em mim.

Meus agradecimentos à Viviane Trevisol pelo estímulo ao ingresso no mestrado e ao Professor Reinaldo Antônio Silva-Sobrinho pela prestimosa orientação e direcionamento, ambos marcaram o começo dessa caminhada. A Nelma, pela recepção gentil na secretaria do mestrado, meu agradecimento.

Agradeço ainda ao Ambulatório de Hepatites; à Vigilância Epidemiológica e ao Centro de Controle de Zoonoses pela disposição e boa vontade, bem como aos cooperadores indiretos, Irene e Eduardo Del Monaco Caiuby, que através de Flávio, meu irmão, foram solícitos em fornecer importantes dados.

Aos meus companheiros de mestrado, especialmente a Fernanda e Cirleine, pela parceria e irretocáveis laços de amizade, bem como à gentileza do convívio com todos os outros colegas, Leonardo, Ademar, Solange, Débora, Rafael, Sara, Rosilene e Fernando, o meu sincero agradecimento pela oportunidade de tê-los conhecido e compartilhado dias muito intensos, tornando minha história muito rica.

Resgatei sentimentos de companheirismo e aprendi muito nos dois últimos anos. Rejuvenesci, compartilhei, revivi momentos de alegria durante esse longo tempo e voltei ao passado. Percebi que apenas o corpo envelhece, não o raciocínio e a percepção. Estes se aguçam se aprendemos a exercê-los, que se associados à experiência, oferecem um resultado ainda melhor.

Se por um lado a introspecção da leitura solitária concorre para o aprofundamento sobre a fragilidade e finitude humanas, por outro, alarga-se a compreensão daquilo que se pode construir em benefício do outro, da comunidade em que se vive. Então, nos eternizamos, permanece viva a consciência e, a morte, seria apenas uma passagem.

Agradeço enfim à Unioeste, um espaço aberto às ideias, à criatividade, ao crescimento pessoal, e que, desprovido de preconceitos, convida a exercitar o pensamento crítico sobre o mundo, sobre as pessoas e a realidade em que vivemos.

Sentirei saudades do ambiente simples e convidativo à reflexão, lugar onde, até as corujas, sabiamente fazem ninho.

A vida irrefletida não vale a pena ser vivida

Sócrates (469-399 A.C.)

SILVA, A. H. V. A. **Análise espacial dos casos das hepatites B e C no município de Foz do Iguaçu-PR: Análise das variáveis associadas.** 116 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública em Região de Fronteira) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Orientador: Prof. Dr Oscar Kenji Nihei. Foz do Iguaçu. 2017.

RESUMO

Este estudo visou analisar a incidência das hepatites B e C, segundo variação espacial, em Foz do Iguaçu, entre 2010 e 2015. É um estudo ecológico, retrospectivo, transversal, utilizando técnicas de análise espacial. Os dados dos casos de hepatites B e C foram obtidos no ambulatório de hepatites de Foz do Iguaçu e as informações de base populacional junto ao IBGE. A análise espacial foi realizada utilizando-se os programas GeoDaTM 1.6.7 e QGIS 2.16. Uma autocorrelação espacial positiva ($I = 0,5953$ e $I = 0,4798$; $p < 0,05$) foi encontrada, indicando a presença de agrupamentos entre os setores censitários em relação às taxas de incidência por hepatite B e C, respectivamente. Foram notificados 525 casos de hepatite B, distribuídos equitativamente quanto ao sexo e predominância da faixa etária de 35 a 49 anos. Quanto à taxa de incidência bruta, a média foi de 52,1 casos por 100.000 habitantes, e foram encontrados 50 setores censitários com padrão Alto-Alto, principalmente nos distritos Leste, Nordeste e Sul do município. Em relação à hepatite C, 177 casos foram notificados, com predominância em homens e faixa etária de 50 a 64 anos. Quanto à taxa de incidência bruta a média foi 18,7 casos por 100.000 habitantes. O padrão Alto-Alto foi encontrado em 35 setores censitários principalmente nos distritos Leste, Oeste, Nordeste e Sul. Os indicadores socioeconômicos relacionados de forma significativa e positiva com a hepatite B foram: outros tipos de moradia, renda do responsável entre até $\frac{1}{2}$ e 2 salários mínimos (SM), renda *per capita* entre 2 e até mais de 10 SM e renda não declarada, lixo em terrenos ou com outra destinação, casas com 5 moradores, utilização de água de poço ou de outras fontes e casas sem banheiro, indicando relação com população mais vulneráveis socioeconomicamente. Para a hepatite C, a relação com o padrão socioeconômico apresentou-se diferentemente, onde houve associação significativa e positiva com: rendas do responsável de 3 a 15 SM e renda *per capita* de 2 a 3 SM a 5 a 10 SM, água de poço, água outros e lixo outros. Associação significativa e negativa foi obtida com as variáveis: casa própria, sem renda declarada, renda do responsável até $\frac{1}{2}$ SM, $\frac{1}{2}$ a 1 SM e 1 a 2 SM, renda *per capita* de $\frac{1}{2}$ a 1 SM e sem renda declarada, água em rede, '3, 5, 8 e 10 moradores' e lixo coletado, indicando que uma população de maior renda e mais diversificada é afetada. Para ambas as infecções, o nível de alfabetização do responsável não foi significativo. A hepatite B atingiu principalmente as populações de setores censitários com padrão socioeconômico mais pobre, o que não ocorreu necessariamente com a hepatite C. Conclui-se que, o município apresenta altas taxas de incidência de hepatite B e C, que suas distribuições apresentaram dependência espacial, determinado por fatores socioeconômicos da população. A pesquisa abre novas possibilidades de investigação epidemiológica sobre as hepatites virais, permitindo uma reflexão a respeito da atenção, prevenção e vigilância das hepatites virais em região de fronteira.

Descritores: hepatite B, hepatite C, distribuição espacial da população, prevalência, iniquidade social.

SILVA, A. H. V. A. **Spatial analysis of hepatitis B and C cases in the municipality of Foz do Iguaçu-PR: analysis of associated variables.** 116 f. Dissertation (Master in Public Health) – State University of Western Paraná. Supervisor: Prof. Dr Oscar Kenji Nihei. Foz do Iguaçu. 2017.

ABSTRACT

This study aimed to analyze the incidence of hepatitis B and C, according to spatial variation, in Foz do Iguaçu, between 2010 and 2015. It is an ecological, retrospective, cross-sectional study using spatial analysis techniques. Data from hepatitis B and C cases were obtained from the hepatitis clinic of Foz do Iguaçu and the population-based information from the IBGE. Spatial analysis was performed using the GeoDaTM 1.6.7 and QGIS 2.16 softwares. A positive spatial autocorrelation ($I = 0.5953$ and $I = 0.4798$; $p < 0.05$) was found, indicating the presence of census tracts clusters in relation to the incidence rates for hepatitis B and C, respectively. A total of 525 cases of hepatitis B were reported, distributed equally among the sex and predominance of the age range of 35 to 49 years-old. Regarding the raw incidence rate, the average was 52.1 cases per 100,000 inhabitants, and 50 High-High type census tracts were found, mainly in the eastern, northeastern and southern districts of the municipality. In relation to hepatitis C, 177 cases were reported, predominantly in men and in the age range of 50 to 64 years-old. Regarding the raw incidence rate the average was 18.7 cases per 100,000 inhabitants. The High-High pattern was found in 35 census tracts, mainly in the East, West, Northeast and South districts. The socioeconomic indicators that were significantly and positively related to hepatitis B were: other types of housing, per capita income between 2 and more than 10 SM and undeclared income, garbage on land or with another destination, houses with 5 inhabitants, use of water from well or other sources and houses without a bathroom, indicating relation with socioeconomically more vulnerable populations. For hepatitis C, the relation with the socioeconomic pattern was different and there was a significant and positive association with: income of the person in charge of 3 to 15 SM and per capita income of 2 to 3 SM at 5 to 10 SM, water from well, other type of water and other garbage. Significant and negative association was obtained with the variables: householder with no declared income, householder income of up to ½ SM, ½ to 1 SM and 1 to 2 SM, per capita income of ½ to 1 SM and without declared income, water in a network, '3, 5, 8 and 10 residents' and collected garbage, indicating that a higher income and more diverse population is affected. For both infections, the level of literacy of the householders was not significant. Hepatitis B reached mainly the populations of census tracts with poorer socioeconomic patterns, which did not necessarily occur with hepatitis C. In conclusion, the city has high incidence rates of hepatitis B and C, its distributions presented spatial dependence determined by socioeconomic factors of the population. The research opens new possibilities for epidemiological research on viral hepatitis, allowing the reflection about the care, prevention and surveillance of viral hepatitis in the border region.

Keywords: hepatitis B, hepatitis C, residence characteristics, prevalence, social iniquity.

SILVA, A. H. V. A. **El análisis espacial de los casos de las hepatitis B y C en el municipio de Foz do Iguaçu-PR: análisis de las variables asociadas.** 116 folhas. Dissertação (Mestría en Salud Pública) – Universidad del Estado del Oeste del Paraná. Orientador: Lider: Prof. Dr Oscar Kenji Nihei. Foz do Iguaçu. 2017.

RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo analizar la incidencia de las hepatitis B y C, según variación espacial, en Foz do Iguaçu, entre 2010 y 2015. Es un estudio ecológico, retrospectivo, transversal, utilizando técnicas de análisis espacial. Los datos de los casos de hepatitis B y C fueron obtenidos en el ambulatorio de hepatitis de Foz do Iguaçu y las informaciones de base poblacional junto al IBGE. El análisis espacial se realizó utilizando los programas GeoDa™ 1.6.7 y QGIS 2.16. Se encontró una autocorrelación espacial positiva ($I = 0,5953$ e $I = 0,4798$, $p < 0,05$), indicando la presencia de agrupaciones entre los sectores censales en relación a las tasas de incidencia por hepatitis B y C, respectivamente. Se notificaron 525 casos de hepatitis B, distribuidos equitativamente en cuanto al sexo y predominio del grupo de edad de 35 a 49 años. En cuanto a la tasa de incidencia bruta, la media fue de 52,1 casos por 100.000 habitantes, y se encontraron 50 sectores censales con patrón Alto-Alto, principalmente en los distritos Este, Nordeste y Sur del municipio. En relación a la hepatitis C, 177 casos fueron notificados, con predominio en hombres y grupo de edad de 50 a 64 años. En cuanto a la tasa de incidencia bruta, la media fue de 18,7 casos por 100.000 habitantes. El patrón Alto-Alto fue encontrado en 35 sectores censales, principalmente en los distritos Este, Oeste, Nordeste y Sur. Los indicadores socioeconómicos relacionados de forma significativa y positiva con la hepatitis B fueron: otros tipos de vivienda, renta del responsable entre hasta $\frac{1}{2}$ y 2 salarios mínimos (SM), ingreso per cápita entre 2 y hasta más de 10 SM y renta no declarada, basura en terrenos o con otro destino, casas con 5 residentes, utilización de agua de pozo o de otras fuentes y casas sin baño, indicando relación con la población más vulnerable socioeconómicamente. Para la hepatitis C, la relación con el patrón socioeconómico se presentó diferentemente, donde hubo asociación significativa y positiva con: rentas del responsable de 3 a 15 SM y ingreso per cápita de 2 a 3 SM a 5 a 10 SM, agua de pozo, agua otros y basura otros. La asociación significativa y negativa fue obtenida con las variables: casa propia, sin renta declarada, renta del responsable hasta $\frac{1}{2}$ SM, $\frac{1}{2}$ a 1 SM y 1 a 2 SM, ingreso per cápita de $\frac{1}{2}$ a 1 SM y sin renta declarada, agua en red, "3, 5, 8 y 10 residentes" y basura recogida, indicando que una población de mayor renta y más diversificada es afectada. Para ambas infecciones, el nivel de alfabetización del responsable no fue significativo. La hepatitis B alcanzó principalmente a las poblaciones de sectores censales con un patrón socioeconómico más pobre, lo que no ocurrió necesariamente con la hepatitis C. Se concluye que el municipio presenta altas tasas de incidencia de hepatitis B y C, que sus distribuciones presentaron dependencia espacial, determinado por factores socioeconómicos de la población. La investigación abre nuevas posibilidades de investigación epidemiológica sobre las hepatitis virales, permitiendo una reflexión acerca de la atención, prevención y vigilancia de las hepatitis virales en la región fronteriza.

Palabras clave: hepatitis B, hepatitis C, distribución espacial de la población, prevalencia; inequidad social.

LISTA DE SIGLAS

AA	Alto-Alto
AB	Alto-Baixo
AHV	Ambulatório de Hepatites Virais
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
Anti HBeAg	Anticorpo contra o antígeno “e” de replicação viral da hepatite B
Anti HBcIgG	Anticorpo contra o antígeno central da hepatite B
Anti HBsAg	Anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
APRI	Razão entre AST e plaquetas para cálculo de fibrose hepática
BA	Baixo-Alto
BB	Baixo-Baixo
cccDNA	<i>Covalently closed circular DNA</i>
CCZ	Centro de controle de zoonoses
CDC	<i>CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION</i>
CHC	Carcinoma hepatocelular
CIA	<i>Chemiluminescence immunoassay</i>
COAS	Centro de testagem e aconselhamento
DAAs	<i>Directly acting antivirals</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EIA	<i>Enzyme Immunoassay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration (US)</i>
GBD	<i>Global Burden of Diseases Project</i>
GPS	<i>Global positioning system</i>
HBIG	Imunoglobulina para hepatite B
HBeAg	Antígeno de replicação viral da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL28B	Interleucina 28 B
IM	Intramuscular
IP-10	Proteína 10 induzida por Interferon- γ
IPARDES	Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
IV	Intravenosa
Kb	Kilobase ou quilobase
LACEN	Laboratório Central do Estado
LISA	<i>Local Indicator of Spatial Association</i>
MS	Ministério da Saúde
MELD	Modelo de doença hepática em estágio final
NTCP	Polipeptídeo co-transportador de Na ⁺ -taurocolato
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OSGeo	<i>Open Source Geospatial Foundation</i>

PAT	<i>Parenteral antischistosomal therapy</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RVS	Resposta virológica sustentada
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SIM	Sistema de informação de mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
+ssRNA	RNA de fita simples de sentido positivo
STA	Serviço de tratamento assistido
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHE	Vírus da hepatite E

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1	Prevalência da Hepatite B no mundo.....	31
Ilustração 2	Prevalência de Hepatite C no mundo.....	41
Mapa 1	Arcos e sub-regiões da Faixa Fronteira do Brasil.....	59
Ilustração 3	Região de Tríplice Fronteira e o Município de Foz do Iguaçu.....	66
Mapa 2	Distritos da cidade de Foz do Iguaçu.....	69
Quadro 1	Variáveis socioeconômicas selecionadas do Censo Demográfico 2010, segundo setor censitário, Foz do Iguaçu.....	70
Gráfico 1	Diagrama de Dispersão de Moran.....	74
Figura 1	Mapa da taxa de incidência média dos casos de hepatite B ocorridos no Município de Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários. A) Mapa de taxa bruta de incidência; B) Mapa da taxa de incidência com suavização bayesiana.....	79
Figura 2	Análise de Moran Global da taxa de incidência média dos casos de hepatite B, com suavização bayesiana, ocorridos no Município de Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários.....	80
Figura 3	Análise de indicadores locais de associação espacial (<i>Local Indicators of Spacial Association</i> - LISA) da taxa de incidência média de hepatite B, com suavização bayesiana, ocorrido no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários, no município de Foz do Iguaçu.....	80
Figura 4	Mapa da taxa de incidência média dos casos de hepatite C ocorridos no Município de Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários. A) Mapa de taxa bruta de incidência; B) Mapa da taxa de incidência com suavização bayesiana.....	82
Figura 5	Análise de Moran Global da taxa de incidência média dos casos de hepatite C, com suavização bayesiana, ocorridos no Município de Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários.....	83
Figura 6	Análise de indicadores locais de associação espacial (<i>Local Indicators of Spacial Associations</i> - LISA) da taxa de incidência média de hepatite C, com suavização bayesiana, ocorrido no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários do município de Foz do Iguaçu.....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Perfil dos casos de hepatite B notificados em Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, Foz do Iguaçu, 2017.....	77
Tabela 2	Perfil dos casos de hepatite C notificados em Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, Foz do Iguaçu, 2017.....	77
Tabela 3	Resultado da análise espacial de Moran Global bivariada entre a taxa de incidência de hepatite B e variáveis socioeconômicas e demográficas, Foz do Iguaçu, 2010-2015.....	86
Tabela 4	Resultado da análise espacial de Moran Global bivariada entre a taxa de incidência de hepatite C e variáveis socioeconômicas e demográficas, Foz do Iguaçu, 2010-2015.....	88

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	22
2.1. OBJETIVO GERAL	22
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
3.1. HISTÓRIA SOBRE O FÍGADO E AS HEPATITES.....	23
3.1.1. O Fígado.....	23
3.1.2. A mitologia e o mito de Prometeu.....	23
3.1.3. O Fígado na Antiguidade	25
3.1.4. O Fígado na Idade Média	26
3.1.5. O Fígado nos Tempos Atuais	27
3.1.6. As doenças do fígado	27
3.2. AS HEPATITES VIRAIS	28
3.2.1. Hepatite viral B	29
3.2.1.1. Biologia do VHB	29
3.2.1.2. Epidemiologia	30
3.2.1.3. Diagnóstico e Evolução clínica	33
3.2.1.4. Tratamento	35
3.2.1.5. Fatores de risco e determinantes sociais.....	35
3.2.1.6. Proteção e prevenção.....	36
3.2.2. Hepatite viral C	37
3.2.2.1. Biologia do VHC.....	37
3.2.2.2. Epidemiologia	38
3.2.2.3. Diagnóstico e Evolução clínica	42
3.2.2.4. Tratamento	45
3.2.2.5. Fatores de risco e determinantes sociais.....	45
3.2.2.6. Proteção e prevenção.....	46
3.3. HEPATITES VIRAIS EM REGIÕES DE FRONTEIRA INTERNACIONAL	47
3.4. EPIDEMIOLOGIA E ANÁLISE ESPACIAL DAS HEPATITES VIRAIS	49

3.4.1. Análise Espacial do VHB.....	52
3.4.2. Análise Espacial do VHC.....	54
3.5 FAIXA DE FRONTEIRA DO BRASIL.....	57
3.5.1. Endemicidade da hepatite B.....	60
3.5.2. Endemicidade da hepatite C.....	61
3.5.3. As hepatites virais em faixa de fronteira do Brasil.....	61
3.6. REGIÃO DE TRÍPLICE FRONTEIRA: BRASIL, PARAGUAI e ARGENTINA.....	62
3.6.1. Localização geográfica de Foz do Iguaçu.....	66
3.6.2. Organização urbana e do sistema de saúde em Foz do Iguaçu.....	67
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	68
4.1. TIPO DE PESQUISA E FONTE DE DADOS.....	68
4.2. TABULAÇÃO DE DADOS.....	68
4.3. REFERENCIAMENTO ESPACIAL DOS DADOS.....	68
4.4. VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	70
4.5. ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS DADOS ESPACIAIS (AEDE).....	71
4.5.1. Análise de Moran Global.....	71
4.5.2. Estimador Bayesiano Empírico.....	72
4.5.3 – Análise dos indicadores locais de associação espacial.....	73
4.5.4. Análise bivariada de Moran Global.....	75
4.6. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	75
5. RESULTADOS.....	76
6. DISCUSSÃO.....	90
7. CONCLUSÃO.....	103
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	103
9. REFERÊNCIAS.....	105

1. INTRODUÇÃO

As hepatites virais continuam despertando interesse e constituem um grande desafio aos estudiosos em todo o mundo.

Globalmente, existem mais de 500 milhões de pessoas infectadas pelos vírus B (VHB), delta (VHD) e/ou C (VHC), os quais podem ocasionar severas doenças hepáticas (WINER et. al., 2016).

Estudos sobre a patogênese e persistência viral foram dificultadas pela escassez de modelos animais para esses agentes, que infectam apenas humanos e chimpanzés. Trabalhos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de superar as barreiras de transmissão das interespecies para compreensão dos ciclos vitais desses vírus hepatotrópicos, VHB, VHC e VHD (WINER et. al., 2016).

A individualização dos vários tipos de hepatite virais emergiu após a segunda guerra mundial. A sua identificação associou-se a uma revolução na medicina e na saúde pública, mudando conceitos e estabelecendo grandes avanços, como a descoberta da vacina contra o vírus B (TREPO, 2013). Atualmente, são conhecidos cinco tipos de hepatites virais, as hepatites A, B, C, D e E (STANAWAY et al., 2016)

A descoberta da vacina contra o vírus da hepatite B (VHB) não surgiu de cultura de células, mas foi originada do plasma, para depois ser produzida por engenharia genética em grande escala. Provou ser uma vacina anticancerígena, uma vez que, também previne o carcinoma hepatocelular (TREPO, 2013; BEASLEY, 1981).

Como exemplo, a vacinação eficaz na população de Taiwan e Cingapura, em menos de duas décadas, evidenciou queda no índice de portadores do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) de 9,1% para 2,7%, e na incidência de câncer hepático de 27% a 17%. Outras vacinas eficazes estão disponíveis, a primeira contra o vírus da hepatite A (VHA) e mais recentemente contra o vírus da hepatite E (VHE) (TREPO, 2013).

A descoberta dos antinucleos(t)ídeos tornou possível um controle da progressão da doença ocasionada pelo VHB apenas com a tomada de um comprimido diário desses análogos nucleotídeo ou antinucleosídeo, cuja nova geração, possibilita uma ótima supressão viral e limitados efeitos colaterais (TREPO, 2013).

Por sua vez, a descoberta do vírus da hepatite C (VHC) em 1989, por biologia molecular, deu origem a uma nova era. Embora ainda sem vacina disponível contra a

infecção, ainda que em fase III, o sucesso do tratamento com o interferon- α como droga única saltou de 6% em 1986, para a marca de 80% em 2013, com as terapias combinadas. A infecção passou a ser uma doença curável. Atualmente, 90% dos portadores alcançam cura com tratamento por via oral, livres do uso do interferon- α (TREPO, 2013).

Nos próximos anos, segundo Trepo (2013), testemunharemos sem dúvida, a cura ou controle total de todas as formas de hepatite aguda ou crônica.

Enquanto isso não acontece, o desafio continua. Em países como o Brasil, cujas dimensões continentais e acessibilidade desigual são acrescidas a graves crises político-econômicas, certamente o período para o alcance do sucesso será ainda mais longo. Graças à colaboração entre as equipes de Michael Houghton na Califórnia e Daniel Bradley em Atlanta, descobrindo características do envelope do VHC em 1989, e seu primeiro epítipo (TREPO, 2013; CHOO, et al.; 1989)

Na década de 1980, quando eu ainda residia na cidade de São Paulo-SP, lidávamos com portadores de doenças hepáticas, e nos chamava a atenção os portadores crônicos das hepatites virais e doenças consequentes. A hepatite B acometia muitos pacientes e através de marcadores sorológicos era possível diagnosticá-los e acompanhá-los.

Já com a hepatite C, na época, por desconhecimento de um marcador sorológico que a identificasse, os infectados eram diagnosticados a partir de uma manifestação aguda de contaminação, como portadores do vírus não-A não-B, ou passavam despercebidos, pois em sua maioria eram assintomáticos (HOUGHTON, 2009).

Finalmente, em 1989, após seis anos de pesquisa em biologia molecular (1982-1988), identificou-se o genoma do agente viral, responsável por 80 a 90% das hepatites pós-transfusionais não-A e não-B, denominado de vírus da hepatite C, através de um teste sorológico por detecção de anticorpos, o Anti-HCV (HOUGHTON, 2009).

Igualmente preocupante, a hepatite C acometia também pacientes que só eram conhecidos a partir da manifestação de hepatite aguda. Os portadores crônicos assintomáticos em geral não eram acompanhados, pois aparentemente saudáveis não estavam infectados, como também não se submetiam à identificação pelo marcador Anti-HCV, conforme observamos em nossos pacientes.

Em 1987, portanto, antes da identificação do vírus C como entidade, me mudei de São Paulo para Foz do Iguaçu, com o objetivo de colocar em prática os conhecimentos que havia adquirido naquela cidade.

Surpreendentemente encontrei vários indivíduos ou famílias contaminadas pelo VHB. Na época, pouco se sabia sobre a endemicidade da doença na região, hoje conhecida como moderada a alta (PARANÁ, 2015).

Desconhecedoras de seu *status* de portadoras do vírus, as pessoas apenas tomavam conhecimento quando adoeciam; lhes era solicitado o marcador sorológico em exames de rotina ou como *screening* nos bancos de sangue.

Ali começava a minha preocupação e empenho no diagnóstico e tratamento da hepatite viral B. No decorrer dos anos seguintes, mais especificamente em 2000, houve um esforço conjunto para centralização de atendimento aos portadores do VHB a partir da notificação, com acompanhamento e tratamento medicamentoso adequados, seguindo sempre as normas vigentes do Ministério da Saúde do Brasil.

Nascia, assim, o Ambulatório de Hepatites Virais de Foz do Iguaçu, para atendimento aos portadores do VHB, que posteriormente passou a acolher, também, os infectados pelo VHC, identificado em 1989. Esse ambulatório atravessou dificuldades em sua implantação e contava com pouca mão de obra e poucos recursos. Alguns anos mais tarde foi reconhecido pelo Ministério da Saúde como de referência em atendimento às hepatites virais no estado do Paraná, agregado ao Centro de Controle e Prevenção de DST/Aids (COAS) pelo Ministério da Saúde, mais tarde departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, do qual fui parte integrante por muitos anos, recebendo desde então verbas direcionadas às hepatites virais.

Atualmente, conta com uma equipe treinada que acolhe anualmente portadores das hepatites virais em suas variadas formas, incluindo a cobertura de surtos de hepatite viral A ocorridas há pouco tempo e finalmente controladas, conforme dados do Ambulatório de Hepatites.

Conhecidas a importância e gravidade da situação a respeito das hepatites B e C nesta cidade de tríplice fronteira, conforme dados coletados do Ambulatório de Hepatites Virais, e base desta pesquisa, destacou-se a necessidade da realização da presente pesquisa, visando compreender sua distribuição espacial no município e identificar as possíveis variáveis relacionadas, caso a distribuição fosse dependente do espaço.

Os achados do presente estudo poderão permitir o melhor direcionamento de recursos, favorecendo o entendimento sobre a distribuição das hepatites e a inter-relação entre o espaço geográfico e população local.

Segundo Fabrini e Dias (2012), as fronteiras se constituem em faixas que podem ou não ser habitadas, possuindo zonas contíguas a elas, enquanto que os limites são como linhas e não podem ser habitadas. Segundo o mesmo autor, as zonas de fronteira densamente povoadas, podem propiciar maior intensidade de fluxos e processos de integração (FABRINI, DIAS, 2012).

O fluxo intenso de pessoas que transitam livremente entre os países da tríplice fronteira entre o Paraguai e a Argentina, tendo Foz do Iguaçu como uma das portas de entrada, poderia se constituir um agente facilitador da transmissão de doenças infectocontagiosas, como ocorrem em outros lugares do mundo, como no México e Manipur (SPRADLING et al., 2013; SAHA, et al. 2014).

Se por um lado, a multiculturalidade e o convívio pacífico entre povos de diferentes origens e lugares enriquecem o aprendizado e conhecimento nesse canto específico do país, por outro, a dinâmica populacional desta fronteira internacional, possibilita o ingresso de agentes infecciosos como os vírus das hepatites virais.

Embora separados por convenções territoriais e políticas públicas diferenciadas, em geral, povos que compartilham zonas de fronteira, vivenciam situações, algumas vezes, semelhantes, embora a territorialidade forneça condições diferentes para o seu enfrentamento (FABRINI, DIAS, 2012).

As ações de cada Estado, as assimetrias de poder dos governos, a cobrança de impostos, os serviços públicos ofertados e a infraestrutura de cada lugar, concorrem para que um mesmo problema, como uma doença infecciosa, escape de uma abordagem e controle mais amplos (FABRINI, DIAS, 2012).

Sob esse enfoque, deseja-se que os resultados da presente pesquisa possam oportunamente subsidiar os gestores na intervenção das ações de atenção, prevenção, tratamento e vigilância das hepatites virais na região.

Potenciais ações preventivas tais como ampliar a cobertura vacinal, promover melhoria nas condições sanitárias da população e diminuir a distância entre as classes socioeconômicas, poderão modificar o atual panorama, pois como se sabe, estas doenças estão intrinsecamente relacionadas às condições de higiene, saneamento básico, nível educacional e conscientização da população, como observado em trabalhos internacionais (SPRADLING et. al., 2013; POUKARIM et. al.; 2014).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar a distribuição espacial dos casos das hepatites B e C no município de Foz do Iguaçu.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a dependência espacial das taxas de incidência das hepatites B e C por setor censitário na cidade de Foz do Iguaçu-PR.

Analisar a correlação entre as taxas de incidência das hepatites B e C e as variáveis demográficas e socioeconômicas.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. HISTÓRIA SOBRE O FÍGADO E AS HEPATITES

3.1.1. O Fígado

O fígado é a maior víscera do corpo humano e corresponde a 1,8% a 3,1% do peso corpóreo. No homem adulto varia entre 1.400 a 1.800 gramas, dependendo do biótipo, e na mulher adulta entre 1.300 a 1.500 gramas (ALVES, 2001). Situado no hipocôndrio direito, juntamente com a árvore biliar e os grandes vasos, veia porta e artéria hepática, ocupa todo o quadrante súperolateral direito do abdome.

Esta víscera tem uma multiplicidade funcional com destaque na produção de energia, no metabolismo e no armazenamento de carboidratos, proteínas, lipídeos, vitaminas, bem como a metabolização e excreção de compostos endógenos e exógenos circulantes (pigmentos biliares, esteroides, diversas drogas), tornando muito complexo o entendimento da sua fisiologia. Além disso, é responsável pela defesa imunológica e como reservatório de sangue, apresentando uma extraordinária capacidade de regeneração (MIES; JUNIOR, 2001).

3.1.2. A mitologia e o mito de Prometeu

Em todas as culturas, há os mitos situados entre razão e fé. Na história das civilizações, fenômenos fundamentais da vida como amor, morte, tempo, ou a própria natureza, conjugam um valor simbólico (AMORIM, 2010).

Ao longo dos séculos, o fígado sempre constituiu objeto de pesquisa e modos de interpretações diversas, que dependiam dos olhares de cada fase evolutiva da humanidade. Por esse motivo, tornou-se um depositário de crenças e conceitos, e durante séculos foi objeto não apenas de pesquisas científicas, como da intuição e mitos que buscavam as saídas e respostas para o enfrentamento de situações desconhecidas (AMORIM, 2010; GILGENKRANTZ; COLLIN de L'HORTET, 2011).

Os principais mitos universais referem-se aos deuses, à origem do mundo e ao fim das coisas. O mito de Prometeu, inseparável da questão do fogo que alimentava e fortalecia

a inteligência e a sabedoria, pertencia à estirpe dos Titãs, e era filho de Urano e Gaia, inimigos dos deuses do Olimpo.

Por se apossar do fogo e entregá-lo aos homens conferindo-lhes a civilização e a arte, os tornando diferentes dos animais, foi severamente punido por Zeus (Júpiter), que o acorrentou a um penhasco, o monte Cáucaso, onde uma águia diariamente devorava seu fígado, que se reconstituía tão rapidamente quanto havia sido devorado. Conta a lenda que Hércules matou a águia e libertou Prometeu (AMORIM, 2010; GILGENKRANTZ; COLLIN de L'HORTET, 2011).

O fígado humano não apresenta tamanha capacidade regenerativa como supõe a mitologia, mas espantosamente, o mito apodera-se do grande potencial do corpo humano em reconstruir-se física e mentalmente de situações de perdas. De fato, o fígado é um dos órgãos com maior capacidade regenerativa no corpo humano. Certamente, se fosse um outro órgão o escolhido, como o coração, por exemplo, o herói mitológico não teria sobrevivido ao seu castigo. Isto demonstra os diferentes potenciais de regeneração dos tecidos (AMORIM, 2010).

Existem boas razões para decifrar a extraordinária capacidade regenerativa do fígado com o mito de Prometeu, mais do que encontrar respostas para nossa fantasia de imortalidade, como a ajuda a pessoas submetidas a grandes ressecções hepáticas ou mesmo melhorar novas abordagens de terapia celular (GILGENKRANTZ; COLLIN de L'HORTET, 2011).

Como o mito de Prometeu, há Tityus, mito menos conhecido da Grécia antiga, que a despeito de receber a mesma punição de Prometeu, apresentava extraordinária capacidade regenerativa (TINIAKOS; KANDILIS; GELLER, 2010)

O fígado relacionou-se com os termos melancolia, cólera ou hipocondria, como o centro das emoções, por séculos. Na língua inglesa, os correspondentes *liver-life-live*, poderiam significar vida, ou fígado. O hebraico *kábe(r) kábe(d) (ou cheber)* justifica a origem etimológica provável do que seria futuramente a palavra grega *hepar*. Interpretações em outras línguas como no idioma germânico, se expandem para esclarecer a origem dos termos que hoje conhecemos na literatura médica. Mas há uma intrínseca aproximação entre a linguagem grafo-simbólica humana, que situou o fígado como o cerne das emoções, para naturalmente passar a ser pesquisado como um órgão complexo pela anatomia, fisiologia e bioquímica, além da grande capacidade de regeneração, com mais intensidade nos tempos atuais (AMORIM, 2010).

3.1.3. O Fígado na Antiguidade

Os *bârus* ou *harúspices* eram homens míticos primevos, cuja consciência mítica operava sob uma lógica diferente da lógica científica, regida pela força da natureza. A hepatoscopia, por sua vez, era uma forma de adivinhação dedutiva utilizada por esses sacerdotes, os *bârus*, especializados na arte do vaticínio. Mediante técnicas específicas eles observavam o fígado de animais sacrificados, geralmente uma ovelha, fazendo previsões para o futuro. Essa prática era comum na Mesopotâmia e em todo o Oriente Próximo (AMORIM, 2010; RIBEIRO JR., 2017).

Na Babilônia, a hepatoscopia tornou-se uma prática sofisticada, com registros no ano 3000 a.C. O modelo anatômico mais antigo foi feito em barro, com base em um fígado de ovelha, cujas inscrições sagradas são datadas de cerca de 2000 a.C., usado pelos *bârus* durante os rituais religiosos. Como não havia a prática da dissecação, o fígado era observado externamente, servindo de mapa topográfico para facilitação, memorização e registros com o objetivo de dar precisão às profecias (RIBEIRO JR., 2017; AMORIM, 2010).

Especialmente no período babilônico, a adivinhação era considerada uma ciência suprema, que servia também como guia para a prática das ações humanas. As interpretações dadas pelos *bârus* aos sinais emanados pelo inventário da víscera, também influenciavam nas questões militares e em todos os níveis em que o rei estivesse envolvido. O sacrifício do animal era uma dádiva humana a algum deus, o oráculo era a resposta da divindade, e quem a consultava, em tese, era retribuído com a revelação do futuro através das alterações observadas no fígado. O *bâru* representava ao mesmo tempo o médico, líder espiritual e protetor da sociedade, aquele que agia sobre a doença do indivíduo, estabelecia contato com o deus e vaticinava sobre o futuro dos governantes e da nação (RIBEIRO JR., 2017; AMORIM, 2010)

A hepatoscopia, ao lado da contemplação dos astros e o estudo de sinais por ocasião do nascimento de crianças e animais, representavam os métodos adivinatórios mais utilizados pelos assírios e babilônios. Para ser tomada uma decisão importante e sob qualquer aspecto, a inspeção do fígado era cuidadosamente observada na época (RIBEIRO JR., 2007; AMORIM, 2010). A hepatoscopia não era aplicada apenas em decisões políticas, mas também ao prognóstico médico e em acontecimentos na vida de pessoas de destaque (RIBEIRO JR., 2017; AMORIM, 2010).

Os físicos, intelectuais gregos conhecidos como filósofos da natureza foram os precursores da explicação sobre o mundo sem recorrerem aos deuses, pois tentavam explicá-lo pela razão (AMORIM, 2010).

Alguns são figuras proeminentes na história antiga, como Sócrates, Pitágoras, um dos fundadores da matemática, e Hipócrates. Os textos compilados no *Corpus Hippocraticum*, a maioria de autores de origem desconhecida, porém com o conjunto da obra sendo atribuído a um só autor: Hipócrates. A descrição da icterícia no *Corpus Hippocraticum* e a regeneração hepática no mito de Prometeu mostram a doença hepatobiliar e a excepcional capacidade regenerativa do fígado, apreciada por milênios (GOESSLING; SADLER, 2015)

A contribuição metabólica à doença hepática gordurosa, foi capitalizada pela produção do *fois gras*, uma apreciada iguaria dos antigos egípcios que alimentavam os gansos à força, enquanto que a doença hepática alcoólica foi reconhecida pelos bizantinos (GOESSLING; SADLER, 2015).

3.1.4. O Fígado na Idade Média

A Idade Média foi considerada por muitos como a *idade das trevas*, pois pouco avançou em conhecimento científico. No entanto, com relação às ciências biológicas, alguns avanços foram observados no período.

O interesse dos renascentistas pelas formas humanas ocorreu como parte da formação de jovens artistas, como Leonardo da Vinci (1452-1519), que além de estudar fisiologia, contribuiu no que se refere à hepatologia, com a descrição da veia porta, o sistema vascular intra-hepático e os ductos biliares de forma magistral (OSLER, W. 1913; AMORIM, 2010).

Nos séculos subsequentes, iniciando-se as primeiras dissecções na Itália, várias descobertas a respeito da fisiologia, circulação hepática, estrutura capilar sanguínea e biliar, fluxo biliar, tecido conjuntivo hepático, trato portal e tantas outras descobertas, foram aos poucos se descortinando. O anatomista francês Marie François Xavier Bichat (1771-1802), tido como um dos fundadores da anatomia geral e histologia animal, considera o parênquima hepático possuindo um tecido especial em função e morfologia (OSLER, W. 1913; AMORIM, 2010).

3.1.5. O Fígado nos Tempos Atuais

No século XX, as pesquisas biomédicas contribuíram para aumentar nosso entendimento sobre o metabolismo dos ácidos biliares e o metabolismo das bilirrubinas, o metabolismo do colesterol e dos lipídeos, os fatores genéticos que contribuem para as doenças hepáticas, as hepatites virais e os danos hepáticos induzidos pelas drogas. No entanto, alguns mecanismos de formação do câncer, fibrose e a doença hepática metabólica continuam como um dos maiores desafios clínicos atuais (GOESSLING; SADLER, 2015)

Nesta primeira metade do século XXI, a investigação bioquímica pôde favorecer o reconhecimento do fígado como um laboratório químico e sede do metabolismo intermediário (AMORIM, 2010).

Muitos são os campos de pesquisa e muitos os pesquisadores, que com a ajuda da biotecnologia multiplicaram nossos conhecimentos. A evolução dos exames de imagem e os produtos oriundos de técnicas de engenharia genética, como as vacinas, por exemplo, marcam definitivamente a rapidez vertiginosa dos avanços científicos (AMORIM, 2010).

Na década de 1950, houve o primeiro transplante hepático realizado em humanos, sendo reconhecidos os consequentes e graves problemas de rejeição. Em 1979, foi descoberta a *ciclosporina A*, droga imunossupressora, que mudou a história do transplante hepático, tornando esse procedimento um dos maiores marcos cirúrgicos para a hepatologia (AMORIM, 2010).

A quantidade de transplantes hepáticos realizados aumentou ao redor do mundo, principalmente nos países emergentes. Houve transformações com relação à alocação de órgãos de doadores por morte cardíaca e doadores vivos (TROTTER, 2017).

No mundo, grande parte dos candidatos a transplante são priorizados seguindo o Modelo de Doença Hepática em Estágio Final (MELD), com *score* entre 18 e 20, com exceção da Alemanha e Estados Unidos. Com ressalva a alguns países europeus, a maior causa de transplante na atualidade é a hepatite C (TROTTER, 2017).

3.1.6. As doenças do fígado

As doenças hepáticas apresentam principalmente duas consequências fisiopatológicas: a diminuição dos números de hepatócitos íntegros (unidade funcional do fígado), e alterações da microcirculação hepática. Nas doenças agudas, há a destruição do

número de hepatócitos com a diminuição de sua capacidade metabólica, não ocorrendo redução da função de cada hepatócito. Nas hepatopatias crônicas, ao contrário, além da redução do número de hepatócitos, há a alteração da microcirculação hepática: diminuição da permeabilidade dos sinusóides (capilarização e colagenização), o que dificulta as trocas entre os hepatócitos e o sangue sinusoidal (BORGES, 2001).

Vários são os fatores etiológicos para as hepatopatias, mas em todo o mundo, os vírus hepatotrópicos são a maior causa de doença hepática, podendo apresentar-se com um largo espectro de sinais clínicos e sintomas. Esta abrangência inclui desde o *status* de portador assintomático, até a hepatite aguda/fulminante ou a hepatite crônica, com o potencial de evoluir para cirrose e suas sequelas como o carcinoma hepatocelular (BLUM, 2016). Assim, as hepatites virais podem estar associadas com significativa morbimortalidade, representando um problema de saúde pública global (BLUM, 2016).

3.2. AS HEPATITES VIRAIS

As hepatites virais são doenças transmissíveis que atingem um grande número de pessoas. Além das complicações clínicas e resultados negativos que essas enfermidades ocasionam, os indivíduos infectados geram uma pesada carga econômica e social ao estado, que associada à morbidade e altas taxas de mortalidade, atingem populações em todo o mundo, incluindo a Região das Américas (BRASIL, 2012).

As hepatites virais são consideradas a maior praga da humanidade. A história da descoberta dos vírus causadores é uma das aventuras científicas mais fascinantes dos últimos 50 anos. A individualização dos vários tipos virais emergiu após a segunda guerra mundial e sua identificação associou-se a uma revolução na medicina e saúde pública (TREPO, 2014).

Entre 1963 e 1989, cinco vírus hepatotrópicos foram descobertos, como causas das hepatites virais em todo o mundo: A, B, C, D e E. Desde então, sua epidemiologia e patogênese têm sido estudadas com maiores detalhes. A estrutura e organização genética do DNA ou RNA virais, incluindo o ciclo vital, experimentam com sucesso uma aplicabilidade clínica no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças hepáticas associadas, como cirrose e carcinoma hepatocelular (BLUM, 2016).

As hepatites virais constituem-se em um grande desafio global para a saúde. As hepatites A e E são endêmicas nos países com recursos escassos e usualmente autolimitadas. Ocasionalmente, evoluem para falência hepática fulminante e, em raros casos, a hepatite E pode cronificar, através de um processo de imunossupressão. Os vírus das hepatites B e C podem produzir doença aguda, mas muito mais frequentemente essas infecções progridem para doença hepática fibrótica e cirrose, contribuindo para um elevado risco de câncer hepático (STANAWAY et al., 2016).

Tanto quanto a síndrome da imunodeficiência adquirida humana (AIDS), tuberculose ou malária, pesquisas revelam que as hepatites virais são causas de morte e incapacidade. As hepatites pelo vírus B (HVB) ou pelo vírus C (HVC), são responsáveis por mais de 90% das mortes por hepatite, e se tornaram o foco de esforços internacionais para combater as hepatites virais, os quais incluem estratégias propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para 2016 a 2021 (STANAWAY et al., 2016).

A prevalência das hepatites virais A a E, agudas ou crônicas, mostram distintas diferenças geográficas. A carga global da doença (prevalência, incidência, morte e incapacidade por anos de vida) têm sido analisadas em vários estudos, que revelam uma significativa queda entre 1990 e 2013 (BLUM, 2016).

No mesmo período, a incidência de cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) relacionadas ao VHB, diminuíram ou aumentaram lentamente, respectivamente, enquanto que a cirrose relacionada ao VHC permaneceu estável e a incidência do CHC relacionada ao VHC mostrou um maior aumento (BLUM, 2016).

3.2.1. Hepatite viral B

3.2.1.1. Biologia do VHB

O VHB é um pequeno vírus de cadeia dupla de DNA circular pertencente à família *Hepadnaviridae*. Seu genoma tem aproximadamente 3,2 kb de comprimento, com quatro sítios de leitura aberta que codificam quatro genes: proteína central (*core protein*), proteína X, polimerase viral e os polipeptídios de superfície, que codificam, por sua vez, três proteínas: o pequeno, o médio e o grande antígeno de superfície. A seção N-terminal do L antígeno (região pré-S1) mostra-se essencial para infecção pelo VHB (WINER et al., 2016).

A identificação do receptor celular específico do VHB no hepatócito, o polipeptídeo co-transportador de Na^+ -taurocolato (NTCP), mediador fundamental para entrada ou endocitose do vírus no hepatócito, tornou possível o desenvolvimento de sistemas de cultura de células e uma melhor compreensão dos passos iniciais do ciclo vital do vírus. Fatores virais e do hospedeiro envolvidos na síntese do DNA circular covalentemente fechado, a estabilidade e a regulação da transcrição também foram identificados e fornecem alvos potenciais para novos tratamentos e erradicação viral (FOURATI e; PAWLOTSKY, 2016).

Variações nas sequências de DNA do VHB, possibilitam a classificação do VHB em 10 diferentes genótipos de A até J. As divergências na sequência com variações acima de 7,5% no genoma total caracterizam diferentes genótipos. Variações dos aminoácidos 120 a 168 do *small* HBsAg, classificam o vírus em nove subtipos diferentes (GUSATTI, 2015).

Segundo Bertolini et al, (2012), o genótipo predominante no Estado do Paraná, é o D (BERTOLINI et al., 2012).

Análises evolutivas demonstraram que pacientes vivendo na costa Nordeste do Golfo Pérsico, no Irã, são principalmente infectados com o VHB subgenótipo D1, subtipo *ayw2*, e que mutações específicas relacionadas a doença hepática avançada, foram encontradas mais frequentemente ligadas a essas cepas, do que em outras encontradas em pacientes assintomáticos de outras regiões do Irã. A análise ainda mostrou que o VHB subgenótipo D1 tem uma distribuição global e que a mobilidade e imigração exercem forte impacto em sua distribuição (POUKARIM et al., 2014)

3.2.1.2. Epidemiologia

A OMS classifica a endemicidade da hepatite B de acordo com a prevalência do marcador sorológico de viremia, o antígeno de superfície do VHB (HBsAg), nas seguintes categorias: baixa (<2%); intermediária/baixa (2 a 4%); intermediária/alta (5 a 7%) e alta (>ou=8%) (SOUTO, 2016). A hepatite B é uma doença de distribuição mundialmente heterogênea. No entanto, são identificadas regiões com alta (>7%), média (2-7%) e baixa (< 2%) endemicidade do VHB.

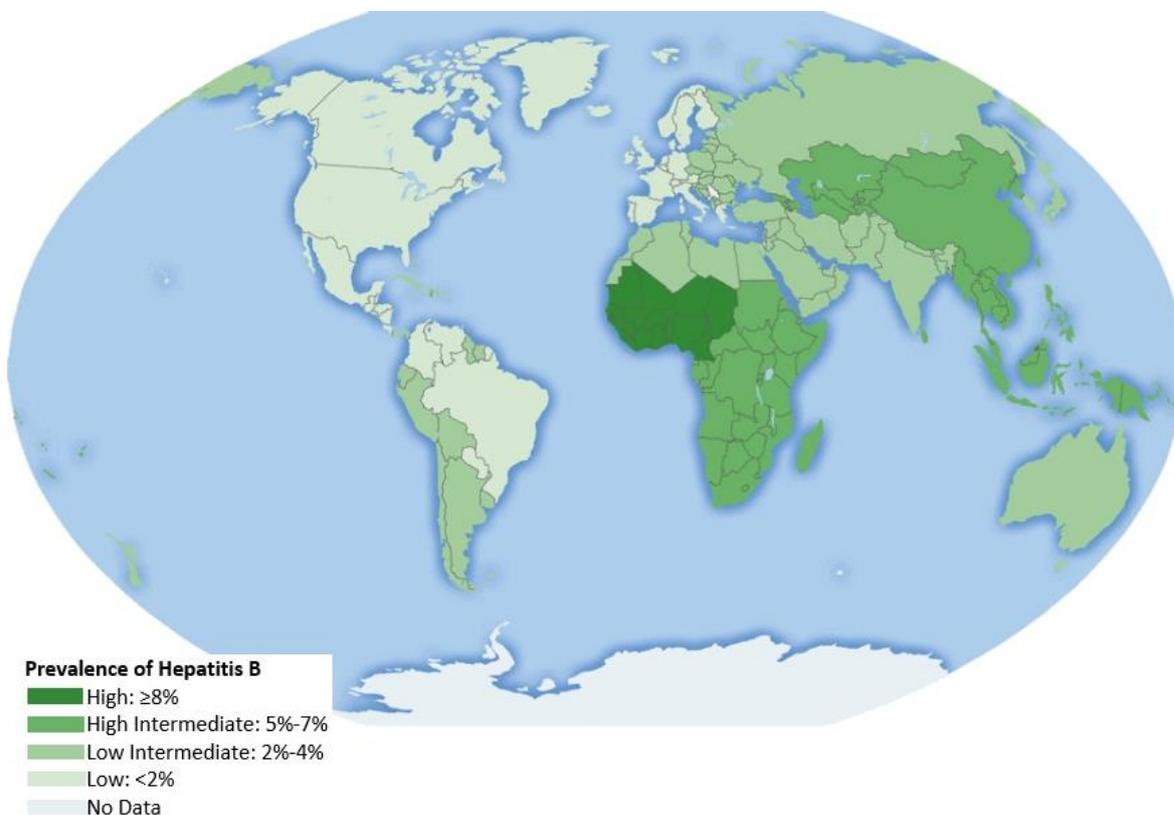
A África Subsaariana e Leste da Ásia representam as regiões de alta prevalência, onde 5 a 10% da população adulta está cronicamente contaminada. A Amazônia, bem como partes do Sudeste e Centro Europeu, também apresentam altos índices de infecção.

No Oriente Médio e Índia Subcontinental com endemicidade intermediária, estima-se que entre 2% a 5% da população esteja cronicamente infectada, enquanto que menos de 1% da população adulta na América do Norte e Oeste Europeu apresentem a infecção e apresentem uma baixa endemicidade, (WORLD HEALTH ORGANIZATION [WHO], 2015), conforme Ilustração 1.

A vasta maioria das novas infecções ocorre em regiões altamente endêmicas como a China, Sudeste da Ásia e África Subsaariana. A transmissão pode ocorrer verticalmente de mãe para filho, de pessoa a pessoa, em crianças (através da contaminação por cortes e arranhões na pele) e em jovens e adultos, por via sexual, nosocomial, ou por contaminação sanguínea no compartilhamento de agulhas infectadas ou materiais para preparação de drogas, dependendo dos grupos de risco do lugar (FOURATI; PAWLITSKY, 2016).

Na última década, vários fatores têm mudado a dinâmica da epidemiologia do VHB em todo o mundo. A massiva migração de pessoas de regiões hiperendêmicas; implementação de estratégias de prevenção; além de políticas de rastreamento e educação pública, têm concorrido para essa mudança.

Ilustração 1. Prevalência da Hepatite B no mundo.



Fonte: *Center of Disease Control (CDC), 2016.*

Em decorrência da implantação profilática da vacinação e melhoria global das condições socioeconômicas em regiões altamente endêmicas, um lento declínio na prevalência dos portadores do HBsAg tem sido observado, a despeito do fato do número absoluto de portadores do VHB ter aumentado (estimada em 233 milhões em 1990, versus 248 milhões em 2010), devido ao aumento da população mundial (FOURATI; PAWLOTSKY, 2016).

Ao final do século XX, o Brasil foi classificado como um país de moderada prevalência. Estudos revelaram heterogeneidade na distribuição do VHB nas diferentes regiões do país, onde a prevalência do VHB aumentou no sentido Sul - Norte (SOUTO, 2016).

Mais recentemente, o Brasil passou a ser considerado de baixa endemicidade, com taxa média de HBsAg positivo de 0,63% e do Anti-HBc positivo de 11,52% na faixa etária entre 20 e 69 anos (BRASIL, 2012). Segundo dados do Ministério da Saúde, o número de casos notificados tem se mantido estável, com taxas de 6,5 casos/100.000 habitantes em 2005 e 6,9 casos/100.000 habitantes em 2010 (BRASIL, 2012).

Segundo o SINAN, 120.343 casos foram notificados no Brasil, entre 2000 e 2011, enquanto que no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), 9.659 óbitos foram relacionados à doença, sendo 5.521 como causa básica e 4.138 como causa associada, sendo a maioria nas regiões Sudeste (47,3%) e Sul do Brasil (20,4%) (BRASIL, 2012; GUSATTI, 2015).

A endemicidade mais alta no Brasil encontra-se na região amazônica, particularmente no Acre, no sul do Amazonas, bem como em Rondônia, Pará, e Nordeste do Mato Grosso. Dados de 1999 classificaram as regiões Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste do país como de endemicidade baixa a intermediária, com exceção do Norte do Mato Grosso e regiões montanhosas do Espírito Santo. Entretanto, em algumas regiões do Sul do país, tido como de baixa prevalência, encontram-se populações com prevalência moderada ou alta, a exemplo do que ocorre na região Oeste dos estados do Paraná e Santa Catarina (SOUTO, 2016).

Para o final do século XX, esperava-se um declínio da endemia da hepatite B no Brasil, considerando a melhoria das condições socioeconômicas por parte da população e pela ampla cobertura vacinal, especialmente entre as crianças. No entanto, esses dados se referiam aos grandes centros urbanos e capitais, subestimando a real prevalência de áreas

remotas com menores recursos econômicos e saúde precária, considerando as grandes distâncias das grandes cidades do país (SOUTO, 2016).

Ao excluir áreas remotas e regiões mais pobres, o estudo não contemplou áreas de prevalência historicamente mais altas para a hepatite B no Brasil, como por exemplo, regiões dos rios Purus e Juruá na bacia amazônica. No Estado do Espírito Santo, o município de Cachoeiro do Itapemirim foi considerado hiperendêmico, como outros municípios no Nordeste do Mato Grosso, próximo ao Estado de Rondônia e Amazonas. A mesma situação foi relatada nos municípios de Cascavel e Francisco Beltrão no Estado do Paraná e em outros do Estado de Santa Catarina e Minas Gerais. Estas regiões encontram-se distantes das capitais, e as melhorias de moradia e condições de higiene são habitualmente implementadas mais lentamente (SOUTO, 2016).

3.2.1.3. Diagnóstico e Evolução clínica

A hepatite B crônica permanece como um dos maiores problemas de saúde pública da humanidade, a despeito da viabilidade da vacina e da disponibilidade de tratamentos antivirais potentes (SCHWEITZER et al., 2015).

O vírus B é responsável pela mais frequente doença hepática crônica no homem, infectando aproximadamente 240 milhões de pessoas em todo o mundo. Cerca de 600.000 mortes ocorrem anualmente por complicações decorrentes do estágio final da doença hepática, como cirrose e carcinoma hepatocelular (FOURATI; PAWLITSKY, 2016).

O risco de desenvolver doença crônica diminui com o avanço da idade. Cerca de 90% dos infectados cronicam quando o contágio ocorre entre o período perinatal até os 6 meses, e esse percentual passa para 20% a 60%, quando o contágio ocorre dos 6 meses aos 5 anos de idade (SCHWEITZER et al., 2015).

Desenvolverão câncer ou cirrose quando adultos, 25% das pessoas que adquirem o VHB quando crianças. Em áreas endêmicas, a contaminação por transmissão perinatal ocorre entre lactentes e crianças, mas entre os jovens e adultos, a rota é horizontal. Nos países industrializados as taxas de doença aguda e de casos novos é predominante entre os jovens, que se contaminam pelo uso de drogas injetáveis ou por comportamento sexual de risco (SCHWEITZER et al., 2015).

A história natural da infecção crônica do VHB não é completamente entendida. Os resultados de uma complexa reciprocidade entre vírus e hospedeiro envolvem sucessivas,

porém não obrigatórias fases durante a vida do paciente, sendo as fases classicamente conhecidos a: 1) Fase de imunotolerância (antígeno da hepatite B [HBe] positivo), que se caracteriza pela aquisição da tolerância ao vírus pela resposta imune do hospedeiro, a despeito da intensa atividade viral; 2) Fase de remoção pelo sistema imune (*immune clearance*); 3) Fase de inatividade, marcado pelo controle imunológico e; 4) Fase de escape imune, com HBeAg negativo (FOURATI; PAWLITSKY, 2016).

Recentes descobertas evidenciaram imunidade experimentada em pacientes imunotolerantes, de forma que as fases de imunotolerância e de *immune clearance*, passam a ser renomeadas como fase não-inflamatória e fase inflamatória, respectivamente. As diferentes fases podem ser individualmente baseadas no *status* dos seguintes marcadores: HBeAg, DNA do VHB e nível da alanina aminotransferase (ALT) (FOURATI; PAWLITSKY, 2016).

O aparecimento e persistência do HBsAg por mais de 6 meses, define a hepatite B crônica, sendo seu principal marcador. O Anti-HBc (anticorpo contra a proteína central do vírus da hepatite B) é o principal marcador de contato; o HBeAg (antígeno da hepatite B) é um marcador sorológico de replicação viral ativa; o Anti-HBe (anticorpo contra o antígeno da hepatite B) é o principal marcador da fase não replicativa da infecção; a ALT é o principal marcador de doença hepática e indica destruição de células hepáticas, sendo que o valor superior normal em até 40 UI/L e o índice APRI (aspartato aminotransferase [AST]/plaquetas) se > 1 , em 75% dos casos correlaciona-se com cirrose (ALLAIN; OPARESEM, 2016).

A hepatite B tem uma grande diversidade genômica, e algumas variantes, estão associadas à resposta viral terapêutica, escape vacinal, falha diagnóstica, fibrose hepática e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. O entendimento da epidemiologia molecular, bem como da relevância patológica e clínica do VHB durante as diferentes fases, pode habilitar uma estratificação mais acurada dos pacientes e os riscos para as sérias sequelas decorrentes da infecção por esse vírus (GAO; DUAN; COFFIN, 2015).

3.2.1.4. Tratamento

As indicações de tratamento são geralmente baseadas em três critérios principais: nível sérico da carga viral, níveis da ALT e severidade da doença, considerando a evolução clínica, e biópsia hepática ou por métodos não invasivos. Devem ainda levar em conta a idade do paciente, estado de saúde, história familiar de carcinoma hepatocelular (CHC) ou cirrose, e manifestações extra-hepáticas (SARIN et al., 2015).

Os pacientes HBeAg positivos, ou os que se apresentam na fase de imunotolerância, representam uma significativa fonte de transmissão horizontal ou vertical, além de sofrerem o risco de desenvolverem hepatite B crônica ativa, mas as opções de terapias atuais são ineficazes. A terapêutica com o interferon peguilado oferece resposta sustentada em uma minoria dos pacientes. Os nucleos(t)ídeos análogos suprimem o vírus, melhoram a lesão histológica, reverte a cirrose na maioria dos casos e melhora a sobrevivência, mas a cura ainda não pode ser alcançada (LAMPERTICO; MAINI; PAPTAEODORIDIS, 2015).

A limitada eficácia da terapêutica vigente requer o desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas para o tratamento da hepatite B crônica. Terapias promissoras têm sido desenvolvidas com o objetivo de atacar diretamente os hepatócitos infectados induzindo a degradação do cccDNA (*covalently closed circular DNA*) ou inibir a entrada ou expressão de proteínas virais (SARIN et al., 2015).

3.2.1.5. Fatores de risco e determinantes sociais

A infecção pelo VHB representa uma pesada carga socioeconômica aos países de renda baixa e intermediária, pela prevalência e associação a complicações. A perda de recursos e limitação tecnológica prejudicam a capacidade de testar, diagnosticar e tratar pacientes com doença hepática crônica severa e prevenir fatalidades relacionadas à cirrose e ao carcinoma hepatocelular (ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

No Brasil, os dados mostram que, com relação ao último século, houve uma mudança epidemiológica devido à melhoria na qualidade de vida e aos programas sistemáticos de vacinação, contribuindo para diminuição nos índices de ocorrência da infecção (SOUTO, 2016).

Recentemente, estudos conduzidos na região Oeste do Paraná e Santa Catarina, revelaram uma melhora na endemicidade observada em comparação ao final de 1990, devido

à identificação de grupos de risco e ampla cobertura vacinal. Estudos na região Sul do Brasil revelam prevalência mais baixa do que as observadas previamente, com exceção de mulheres gestantes em Francisco Beltrão, porém apontam sucesso na cobertura vacinal daquela região (BERTOLINI et. al., 2006; SOUTO, 2016).

A dimensão continental da área geográfica brasileira, bem como a diversidade de recursos, estabelecem uma heterogeneidade entre as regiões do país e acesso desigual. Dados do Nordeste brasileiro são relativamente escassos, talvez porque a hepatite B nunca tenha sido um problema maior como nas regiões Norte ou Sul do país. Entretanto, existem locais no interior do país que necessitam ser melhor pesquisados, como a região do semiárido da Bahia (BERTOLINI et. al.; 2006; SOUTO, 2016).

Grupos de risco tais como prisioneiros, moradores de rua, usuários de drogas, pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e trabalhadores do sexo, como uma significativa minoria da população brasileira, podem representar um potencial reservatório para disseminação da doença (BERTOLINI, et. al.; 2006; SOUTO, 2016).

Embora a implementação da vacinação contra o VHB nas duas últimas décadas tenha modificado o perfil da doença e suas complicações em todo o mundo, várias décadas ainda serão necessárias para o controle da infecção, considerando os escapes das variantes mutantes do vírus. O desenvolvimento de novas terapias ainda é esperado, particularmente no que diz respeito ao cccDNA intra-hepático (ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

3.2.1.6. Proteção e prevenção

É bem estabelecido que a disseminação da hepatite viral B pode se dar por agulhas contaminadas, incluindo o uso de drogas intravenosas, acupuntura, tatuagens e *piercing*. Isto pode ser prevenido pela conscientização e pela educação pública. O uso de agulhas descartáveis e objetos de uso pessoal não compartilhados, é mais difícil de implementar. A importância da implementação de práticas seguras com material perfurocortante no ambiente hospitalar deve ser enfatizada. Mais do que o uso de materiais descartáveis e o descarte adequado de material perfurocortante, a educação e a vigilância concernentes à proibição de reaproveitamento deste material, devem ser reforçadas (SARIN et al., 2016).

Com relação à transfusão sanguínea, tem sido cada vez mais implementada a triagem pelo HBsAg, tanto quanto o anti-HCV bem como o anti-HIV, nos serviços de transfusão na Ásia (SARIN et al., 2016). No Brasil, em 15 relatórios de doadores de sangue totalizando

500.000 doações, não foi possível excluir a dupla participação entre os mesmos. Em nenhum deles mostrou-se prevalência da hepatite B acima de 0,7% e dez estudos relataram prevalência abaixo de 0,4% (SOUTO, 2016).

Entretanto, com o uso de potentes imunossupressores, especialmente os anticorpos anti-CD20, como rituximabe e ofatumumab, que inibe a ativação de linfócitos B e a produção de anticorpos, torna-se cada vez mais importante investigar a hepatite B oculta, através de testes de ácido nucléico que detectam pequenas quantidades de DNA do VHB. O alto custo é um fator limitante, mas em países desenvolvidos torna-se cada vez mais mandatório (SARIN et al., 2016).

A prevenção da transmissão materno-infantil é marcadamente reduzida com a utilização da imunoglobulina para hepatite B (HBIG) e a vacina recombinante. No entanto, se a carga viral materna é maior que $>6 \log_{10}$ cópias/ml, sendo as mães HBe positivas, há grande chance de falência na imunoprofilaxia infantil. Portanto, é aconselhável tratar as mães com terapia antiviral quando o nível do DNA viral está $>6 \log_{10}$ cópias/ml. Doses adicionais de estímulo (*booster*) não são necessárias em indivíduos imunocompetentes, em função da boa resposta anamnésica, mesmo depois de falha nos títulos de Anti-HBs <10 mUI/ml (SARIN et al., 2016).

Além da prevenção contra a hepatite B, a segurança e efetividade da vacina contra esta doença, protege contra a infecção contra o vírus delta (VHD), cuja ocorrência no Brasil atinge 77% na região Norte, e só acomete os previamente portadores do VHB. Os imunizados contra o VHB, portanto, não contraem o VHD (CICERO et al., 2016; WINER et al., 2016).

3.2.2. Hepatite viral C

3.2.2.1. Biologia do VHC

O VHC é um vírus envelopado icosaédrico de 55-65 nm de tamanho. É geneticamente considerado um parente distante para ambos, pestivírus e flavivírus (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

Sete genótipos do VHC e cerca de 100 subtipos foram identificados. O VHC exibe uma complexa estrutura taxonômica e a diversidade entre seus genótipos é de em torno de 30%, enquanto os subtipos diferem em 15% (PRECIADO et al., 2014).

Dentro da família Flaviviridae, o VHC é o único membro conhecido do gênero Hepacivirus que afeta o homem como hospedeiro primário. Este vírus apresenta RNA de cadeia simples, envelopado, e tem sentido positivo (+ssRNA). O genoma tem 9.600 kb de comprimento, dividido em quatro regiões, sendo flanqueado nas suas extremidades 5' e 3' por duas regiões envolvidas no processo de tradução e replicação viral (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

O RNA do VHC codifica uma poliproteína única de cerca de 3000 aminoácidos. Esta poliproteína, por sua vez, codifica pelo menos dez proteínas que são clivadas por proteases virais e do hospedeiro para produzir 3 proteínas estruturais: proteína do núcleo (core) e duas glicoproteínas do envelope (E1 e E2), responsáveis pela fusão e entrada do vírus, por endocitose, mediadas por receptores dos hepatócitos e que são os principais alvos da resposta imune humoral (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

A replicação é altamente dinâmica, com meia-vida viral de 2 a 3 horas, com produção e *clearance* de 10^{12} partículas virais por dia (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

Como vírus RNA, há falta de leitura de prova da polimerase viral NS5B utilizado pelo vírus durante sua replicação, e que contribui para a sua elevada variabilidade genética, gerando estimados 10^{-5} a 10^{-4} erros por nucleotídeo/ciclo de replicação, que geram uma população diversa de variantes virais ou quasispecies dentro de um indivíduo infectado, ao longo do tempo (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

Enquanto o fígado é o principal local para a replicação do VHC, diferentes populações do vírus têm sido encontradas numa variedade de tecidos e tipos celulares, sugerindo a existência de reservatórios extra-hepáticos (PRECIADO et al., 2014).

Há ainda o processo de compartimentalização pouco compreendido e controverso, que implica na persistência, tropismo celular, resistência à droga e desenvolvimento de vacina, que justifica mais pesquisas (PRECIADO et al., 2014). A sua observância em diferentes populações como em imunocomprometidos, imunocompetentes e indivíduos transplantados, dão sustentação ao papel da persistência e patogênese viral.

3.2.2.2. Epidemiologia

Mais de 20 anos se passaram desde a descoberta do VHC, e hoje se conhece a importância de sua distribuição global afetando milhares de pessoas, levando a uma

epidemia preocupante que requer prevenção e controle da doença (LAVANCHY, 2011; BRASIL, 2015).

A situação epidemiológica heterogênea nas várias partes do mundo continua a representar um dos riscos iminentes à sua disseminação, contribuindo para que as ações de prevenção e controle sejam dificultadas. Avaliações epidemiológicas identificam complexos padrões de prevalência com alta variabilidade entre os países e dentro de um mesmo país (LAVANCHY, 2011).

A distribuição global do VHC, no último século, foi atribuída aos modos de transmissão, incluindo o uso de drogas intravenosas, a transmissão nosocomial e a transfusão sanguínea. Genótipos endêmicos do VHC são muito divergentes e limitados a determinadas regiões geográficas. Estes padrões de distribuição facilitam a identificação do local de origem e rastreamento da história genética das diferentes linhagens do VHC (PRECIADO et al., 2014).

Os modos de transmissão, numa dada configuração epidemiológica, afetam a variabilidade genética intra e inter-hospedeiros em uma rede de transmissão. Assim, em populações de grande risco, as taxas de transmissão mais altas ocorrem entre casos agudos levando à disseminação de mais variantes infecciosas. Entretanto, os padrões de transmissão do VHC podem mudar ao longo do tempo, e isso, por sua vez, afeta a transmissibilidade do VHC (PRECIADO et al., 2014).

A transmissão viral do VHC é um processo dinâmico e sua transmissão primariamente ocorre por via parenteral. A epidemia do uso recreacional e inseguro das drogas injetáveis resultou em um grande número de infecções no século XX. Com grande importância, diferentes vias de transmissão têm resultado em prevalências distintas e distribuição distinta de genótipos em todo o mundo (PRECIADO et al., 2014). Outros fatores de risco como comportamento homossexual entre homens, facilitam a transmissão e geram ótimas condições para a rápida evolução molecular do vírus (PRECIADO et al., 2014).

Em muitos lugares os padrões de infecção pelo VHC permanecem os mesmos desde 1997, quando foram inicialmente analisados, atribuindo-se à falta de dados, ou acurácia dos mesmos. A atualização e completude de dados contribuem para que as autoridades priorizem medidas preventivas e de tratamento.

A hepatite C é uma das maiores causas globais de morte e morbidade, e estimativas recentes mostraram um aumento na soroprevalência ao longo da última década para 2,8%, correspondendo a mais de 185 milhões de infectados em todo o mundo. A infecção crônica

pelo VHC está frequentemente associada com o desenvolvimento de cirrose, câncer hepatocelular, falência hepática e morte, especialmente em pacientes HIV-positivos durante a terapia antirretroviral (PETRUZZIELLO et al., 2016)

Tem sido estimado que enquanto a incidência da infecção pelo VHC parece diminuir no mundo desenvolvido, a mortalidade secundária relacionada à infecção pelo VHC continuará aumentando nos próximos 20 anos. Assim, embora muitos dados sugiram que a infecção causada pelo vírus poderia ser eliminada entre 15 e 20 anos, com foco nas estratégias terapêuticas, uma boa compreensão da infecção do VHC deveria requerer estratégias para prevenção de novos casos (PETRUZZIELLO et al., 2016).

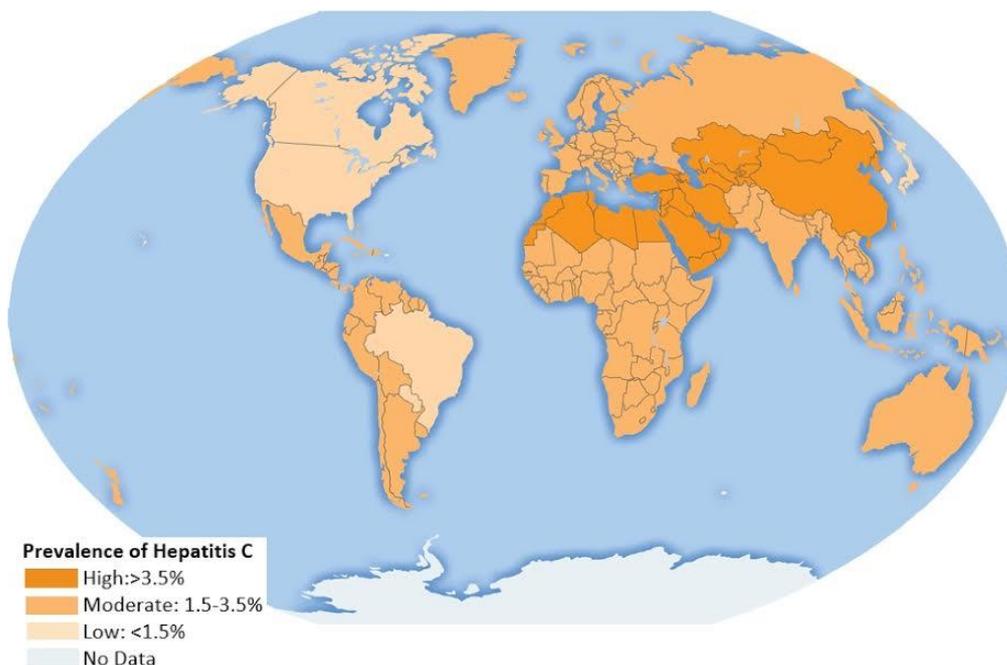
Um estudo sistemático realizou esforço abrangente para quantificar mundialmente a epidemiologia do VHC, usando dados publicados entre 2000 e 2015, de 138 países (cerca de 90% da população mundial), agrupados em 20 áreas geográficas (com exceção da Oceania), definido pelo *Global Burden of Diseases Project* (GBD) (PETRUZZIELLO et al., 2016). A Ilustração 2 apresenta panorama da prevalência de hepatite C no mundo.

No Brasil, um total de 151.056 casos foram notificados entre 2001 e 2012, representando 30,3% de todas as notificações de hepatites. A taxa média bruta foi de 6,7 casos novos/ 100 mil habitantes, com o Sudeste apresentando 8,7 casos novos/100 mil habitantes e o Sul, 13,9 casos novos/100 mil habitantes, as médias mais altas do país. Existiu uma predominância maior entre os homens; indivíduos da raça branca e naqueles residentes em áreas urbanas. A faixa etária com maior incidência, esteve entre 60 e 64 anos e as drogas injetáveis representaram a fonte mais comum da infecção (HANUS et. al., 2015).

Este estudo mostrou que a prevalência total do VHC é estimada em 2,5% (177,5 milhões de adultos infectados), variando de 2,9 % na África e 1,3% nas Américas, com uma taxa de viremia global variando de 64,4% na Ásia a 74,8% na Australásia (Austrália e nova Zelândia). O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo (49,1%), seguido pelo genótipo 3 (17,9%), 4 (16,8%) e 2 (11,0%). Genótipos 5 e 6 são responsáveis pelos <5% restantes. Enquanto genótipos 1 e 3 são comuns em todo o mundo, a maior proporção de genótipos 4 e 5 está em países de baixa renda (PETRUZZIELLO et al., 2016).

Embora os genótipos 1 e 3 do VHC sejam de maior prevalência global (67,0% se considerados juntos), outros genótipos são encontrados mais comumente em países de baixa renda, onde ainda se contabiliza uma significativa proporção de casos de hepatite C (PETRUZZIELLO et al., 2016).

Ilustração 2. Prevalência da Hepatite C no mundo.



Fonte: *Center of Disease Control*, 2016.

Os genótipos apresentam uma característica distribuição geográfica, sendo que os tipos 1, 2 e 3 apontam uma distribuição global. Os genótipos 1 e 2 são endêmicos no Oeste africano, enquanto o tipo 3 é endêmico no subcontinente indiano. Os genótipos 4 e 5 são primariamente encontrados na África e o genótipo 4 é particularmente prevalente no Egito e África Central. O genótipo 6 é endêmico na Ásia enquanto a distribuição do genótipo 7 não foi totalmente elucidada (PRECIADO et al., 2014).

O genótipo 2 representa a linhagem mais antiga, seguido pelos genótipos 3, 5 e 6, enquanto os genótipos 1 e 4 são os que emergiram mais recentemente (PRECIADO et al., 2014).

O sistema de vigilância epidemiológica no Brasil usa o RNA do VHC sérico para definir um caso confirmado de infecção pelo VHC. No Brasil, a notificação compulsória das hepatites virais começou em 1996, e no período de 1999 a 2011, houve 82.041 casos de VHC notificados, sendo 60,1% em indivíduos do sexo masculino e 39,9% do sexo feminino (CASTRO et al., 2015).

Incluindo os casos registrados entre 2012 e 2015, mais de 150.000 casos confirmados de VHC foram identificados pelo sistema de vigilância nacional. Entretanto, uma recente

publicação do Ministério da Saúde do Brasil estimou, usando um modelo matemático, que cerca de 1.450.000 pessoas estão vivendo com o VHC no país (CASTRO et al., 2015).

Estes dados justificam todo o esforço em investimentos em programas de testagem com o objetivo de identificar indivíduos que desconhecem seu *status* VHC positivos, bem como melhorar o acesso aos cuidados desses portadores. A qualidade da informação sobre os pacientes infectados favorecerá as estratégias de testagem reforçando o sistema de vigilância e os investimentos de pesquisa oferecidos aos estudos epidemiológicos sobre a prevalência do VHC no Brasil (CASTRO et al., 2015).

Os escassos dados epidemiológicos sobre o VHC no Brasil constituem um problema que afeta a maioria dos países da América Latina (CASTRO et al., 2015).

O último estudo epidemiológico sobre o VHC, foi conduzido no Brasil usando dados entre 2005 e 2009 das maiores cidades brasileiras. Esta pesquisa apontou uma prevalência de 1,38% em indivíduos entre 10 e 69 anos. Os preditores da infecção foram: idade, usuários de drogas injetáveis, usuários de drogas aspiradas, hospitalização e grupos socialmente vulneráveis pela falta de saneamento básico (CASTRO et al., 2015).

O genótipo mais prevalente foi o tipo 1 no estudo brasileiro, que objetivou avaliar a presença de disfunção cognitiva em pacientes com carcinoma hepatocelular. A prevalência neste estudo do genótipo 1 no Brasil, investigou 283 pacientes e confirmou a presença do genótipo tipo 1 em 57,6%, genótipo 3 em 39,6%, genótipo 2 em 2,5 % e genótipo 4 em 0,35% dos pacientes (CASTRO et al., 2015).

3.2.2.3. Diagnóstico e Evolução clínica

O diagnóstico do VHC se faz pela detecção do anti-HCV e por testes de amplificação para detectar o RNA do VHC. Os testes foram inicialmente aprovados pela *US Food and Drug Administration (FDA)* em 1990 e evoluíram consideravelmente desde aquele ano. O RNA do VHC é detectado precocemente em infectados em aproximadamente 2 semanas, sendo seguido pela soroconversão (produção de anticorpos), dias a semanas mais tarde (aproximadamente 6 semanas), embora o desenvolvimento do anticorpo possa demorar ou mesmo não ocorrer, em pacientes imunocomprometidos, como os HIV positivos (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

Anticorpos Anti-VHC são detectados pelo imunoensaio enzimático (EIA) ou por imunoensaio por quimioluminescência (CIA) e estes são os primeiros testes de triagem. A

presença do Anti-VHC na ausência do RNA do VHC detectável indica infecção passada resolvida espontaneamente ou infecção tratada, e na presença do RNA indica infecção ativa presente (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

Entretanto, todos os testes positivos, podem ser avaliados por um teste sensitivo para o RNA VHC. Na infecção aguda, o RNA deve estar presente sem anticorpos em pacientes imunocomprometidos (como aqueles com HIV) com função hepática anormal. Testes para detectar o RNA do VHC deve ser o teste diagnóstico mais apropriado (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

Os diferentes genótipos do VHC respondem com taxas diferentes de sucesso com interferon e ribavirina. Além disso, os genótipos determinam a duração da terapia necessária para alcançar a resposta virológica sustentada (RVS). Portanto, a acurácia genotípica da infecção crônica pelo vírus é fundamental. Genotipagem precoce pode ser realizada usando-se ensaios específicos para a presença de anticorpos ou por hibridização amplificada do RNA viral de regiões altamente conservadas do vírus (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

No tratamento, a medida de quantificação do RNA do VHC pode permitir o encurtamento do regime com a primeira geração de inibidor de protease (terapia guiada por resposta) ou sua suspensão devido à falta de resposta (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

Ensaio têm se tornado mais sensíveis, com limites de detecção mais baixos e maior sensibilidade da quantificação do RNA do VHC, com consequente melhora na terapia guiada por resposta ou na regra de parada. Testes de resistência podem ser mais importantes do que anteriormente, bem como a atualização da tecnologia diagnóstica.

Estudos da história natural da infecção precoce do VHC têm sido limitados devido à natureza assintomática na maioria dos casos de infecção aguda pelo vírus. De 10 a 14 semanas depois da contaminação, ocorre uma hepatite aguda com elevação correspondente de transaminases (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

Estima-se que entre 15 e 20% dos indivíduos irão resolver a infecção aguda, e destes, a trajetória descendente da carga viral continua, enquanto a evolução para cronicidade está associada com a recrudescência da viremia (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

Múltiplos fatores têm mostrado sua associação com o *clearance* espontâneo da infecção pelo VHC, incluindo: sexo, polimorfismo da interleucina 28 B (IL28B), níveis da

ALT ou presença de icterícia, taxa de declínio do RNA do VHC e níveis séricos do IP-10 (proteína 10 induzida por interferon- γ) (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015)

Tentativas tem sido realizadas para estabelecer um sistema de pontuação que possa discriminar confiavelmente aqueles pacientes com alto potencial para o *clearance* espontâneo, daqueles que poderiam ser tratados precocemente. Esta seria uma decisão difícil, mas o RNA VHC positivo na 12ª semana no curso de uma infecção aguda tem sido considerada uma transição útil da fase aguda para crônica e pode ajudar a guiar a decisão de indicar um tratamento precoce (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

A infecção pelo VHC tem a propensão de causar hepatite crônica que pode levar à cirrose, cirrose descompensada e CHC. O início da fibrose hepática é clinicamente silencioso em estágios precoces da doença, portanto, é difícil identificar com acurácia a progressão da doença para cirrose no paciente. Taxas anuais de fibrose hepática mínima e cirrose têm sido estimadas. A biópsia comprova a cirrose depois de 20 anos de infecção e a prevalência tem variado entre 7%, em estudos retrospectivos, a 18% em estudos clínicos (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015)

O risco de cirrose aumenta em indivíduos que abusam do álcool, naqueles que adquirem a doença numa idade mais tardia, com obesidade concomitante, em pacientes imunocomprometidos com HIV positivo ou na recorrência da infecção após transplante hepático (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

Pacientes com fibrose hepática mínima têm menor risco de desenvolver complicações da doença hepática, nas duas décadas seguintes. Talvez seja necessária a repetição da biópsia nestes pacientes, para determinação da fibrose. Pode-se ainda, alternativamente, e de modo mais prático, indicar os métodos não invasivos como testes sanguíneos, fibroelastografia ou exames de imagem, para identificar pacientes com fibrose avançada com indicação de tratamento (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015)

Manifestações extra-hepáticas com crioglobulinemia ou linfoma esplênico associado ao VHC são também indicações para terapia antiviral. Esta terapia reduz a infectividade e a transmissão em usuários de droga intravenosa (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

3.2.2.4. Tratamento

O principal objetivo do tratamento da hepatite C é a cura, e assim, prevenir a progressão da doença. A resposta virológica sustentada (SVR), isto é, RNA <5iu/ml, 12 a 24 semanas após completar a terapia antiviral, está associada com a melhora de todas as causas e com a mortalidade do VHC. O interferon peguilhado e a ribavirina foram o esteio do tratamento (48 semanas) para todos os genótipos do VHC, e está sendo rapidamente suplantado pelo advento dos agentes antivirais de ação direta (DAAs). Ainda não existe vacina profilática, mas há vários estudos em fase inicial (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

A melhora, a eficácia e a simplificação do tratamento *interferon-free* e para muitos, *ribavirin free*, estão agora disponíveis. Diretrizes detalhadas estarão atualizando os intervalos de tempo de tratamento para os genótipos 1 a 6 (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

Entretanto, a nova geração de DAAs é de grande impacto orçamentário, o que limita o acesso e os benefícios sociais. A estratificação e priorização de pacientes baseadas em custo-efetividade e estágio da doença devem continuar a ser solicitadas. Os preços podem cair para vários medicamentos, oferecendo alta margem de cura, mas a epidemia continua a crescer (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

O tratamento será parte do controle da doença, entretanto o sucesso do tratamento da infecção não tem conduzido à sua erradicação. A pesquisa para uma vacina profilática deve continuar e avanços no campo molecular será o caminho de uma nova era (WEBSTER, KLENERMAN e DUSHEIKO, 2015).

3.2.2.5. Fatores de risco e determinantes sociais

Em todo o mundo a população infectada é composta por grupos de alto risco, como os usuários de drogas injetáveis, pacientes em diálise, hemofílicos ou grupos de minorias étnicas, bem como por grupos de baixo risco, que contraem a doença através do contato com sangue infectado, em infecções nosocomiais ou procedimentos dentários (PETRUZZIELLO et al., 2016).

Recentemente, dados de um estudo de revisão sistemática indicou que imigrantes ou refugiados apresentam prevalência intermediária a alta, representam um importante grupo

de infecção para o VHC. Aqueles provenientes da África Subsaariana, Ásia e Leste Europeu, e os com mais idade, têm maior risco, cuja prevalência varia entre 2,2% e 5,6%. O estudo conclui que, imigrantes adultos originários dessas regiões representam um aumento do risco para o HCV e, sua identificação, poderá beneficiar o rastreamento do VHC (GREENAWAY et al., 2015).

Comportamento de risco em curso, como o uso de drogas injetáveis e as práticas entre homens que fazem sexo com homens, continuam sendo rotas importantes de transmissibilidade do VHC e reinfecção pelo vírus, mesmo após tratamento bem-sucedido. Baseados em dados de pequenos e heterogêneos estudos com o medicamento interferon, a incidência de reinfecção varia entre 2-6 casos/ 100 mil habitantes/ano, a 10-15 casos/ 100 mil habitantes/, após resposta virológica sustentada entre homossexuais masculinos infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (HÁVARD et. al, 2016).

O Brasil, como no restante do mundo, além do uso de drogas injetáveis como meio de disseminação da doença, inclui outras vias, como as terapias invasivas e adicionalmente, infecção perinatal, transmissão sexual e atividades diversas que envolvem potencial exposição ao agente, como tatuagens e *piercings*, contribuindo de forma decisiva para o aumento de casos de pessoas infectadas com o VHC (HANUS et al., 2015)

Além disso, importante é considerar o período da janela imunológica, quando os exames não detectam o vírus e mesmo à despeito do desconhecimento do estado de portador, o contágio representa um risco iminente (HANUS et al., 2015).

3.2.2.6. Proteção e prevenção

O vírus desenvolve estratégias para contornar as respostas imunes, e por sua vez, o hospedeiro desenvolve diferentes respostas imunológicas para impedir a infecção aguda, ou por outro lado, tolerar a infecção crônica por dano ao hepatócito (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

Uma vacina ideal deveria induzir resposta humoral potente (anticorpos protetores) e resposta imune celular, reconhecendo os diversos genótipos do VHC e inibindo a transmissão de célula para célula (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

Atualmente, nenhuma vacina para o VHC está disponível ou licenciada para uso, entretanto, pesquisas nessa área estão em curso (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

A vacina contra o VHC está se aproximando da fase III, nos ensaios clínicos, e este será o melhor caminho contra a infecção pelo VHC. O desenvolvimento de uma vacina profilática ou terapêutica é a grande prioridade médica (ABDELWAHAB; SAID, 2016).

Por outro lado, a prevenção, através da conscientização e cuidados pessoais e o não compartilhamento de materiais perfurocortantes, bem como a não reutilização de seringas e agulhas, além de reduzir o risco de contaminação, evita a morbimortalidade pela infecção pelo VHC. Igualmente pessoas em condições de alta prevalência do VHC, incluindo: hemofílicos que receberam fator de coagulação antes de 1987 ou transfusão sanguínea antes de 1992; hemodializados; imigrantes de países com alta prevalência do VHC; níveis anormais inexplicáveis de transaminases; crianças nascidas de mães HCV-reagentes; trabalhadores da saúde com risco ocupacional; portadores do HIV e parceiro sexual portador do vírus C, deverão ser triadas.

3.3. HEPATITES VIRAIS EM REGIÕES DE FRONTEIRA INTERNACIONAL

Em todo o mundo, contabilizam-se poucos trabalhos de investigação sobre a transmissibilidade e incidência com relação às hepatites virais em regiões de fronteiras.

No entanto, alguns se destacam, como o projeto de vigilância sobre as hepatites virais agudas na fronteira entre o México e os Estados Unidos, cuja combinação entre pobreza, migração, uso de drogas, crime, falta de condições ambientais e sanitárias, aliadas aos limitados recursos público-privado de saúde, favoreceram as altas taxas de doenças infecciosas, diferentemente de outras regiões dos 2 países, segundo (SPRADLING et al., 2013).

O mundo em que vivemos atingiu uma população de cerca de 7,3 bilhões de habitantes em meados de 2015 segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), e projeta um aumento para 8,5 bilhões em 2030, podendo se caracterizar por uma população em rápida expansão, com conexão global sem precedentes. A mudança nos padrões internacionais de migração, com significativo aumento de viagens internacionais; de negócios e lazer crescem no mundo globalizado. Esse fato trouxe à Organização Mundial da Saúde a preocupação com os riscos à saúde dos viajantes em todo o mundo com relação às doenças adquiridas em trânsito e que originou um livro periodicamente editado e atualizado, dividido em 8 capítulos, dos quais, o mais longo se dedica às doenças infecciosas (BRUNETTE, et al., 2016)

Entre os casos de hepatite B aguda entre os mexicanos, o uso de drogas injetáveis representou em torno de 40%, seguidos por tatuagens, acupuntura e *piercing*, enquanto que entre os americanos, as drogas injetáveis representaram 35,6% dos casos, seguidos por viagens através das fronteiras (SPRADLING et al., 2013).

Comparavelmente com relação à hepatite C, os casos agudos no México foram mais relacionados ao uso de drogas injetáveis, enquanto que nos Estados Unidos, a relação foi mais estreita com as viagens nas fronteiras, e um pouco menos com drogas injetáveis (SPRADLING et al., 2013).

Com relação ao VHC, ainda no México, os usuários de drogas masculinos foram predominantes nas províncias próximas à fronteira Norte daquele país (VERA de LÉON et al., 2005).

Outro estudo, publicado em 2014, observou-se que diferenças regionais estão presentes na Holanda. Esse trabalho mostrou que nas zonas rurais de fronteira deste país, a alta incidência da transmissão em curso do VHB ocorre principalmente entre homossexuais masculinos, mais do que se observa nas áreas urbanas. Porém, os casos agudos da doença caíram entre 2004 e 2013, alcançando níveis de 0,8/1000.000 habitantes, comparável aos de outras regiões da União Europeia (SOETENS et al., 2014).

A vigilância sanitária da Índia, estima entre 1,1 e 1,68 milhões de portadores do VHC. Manipur, estado situado no Nordeste do país, é um dos mais atingidos pela epidemia de usuários de drogas injetáveis, sendo considerado um dos mais movimentados tráficos na Índia, além de apresentar prevalência elevada de portadores do HIV (SAHA et al., 2014).

O comércio de drogas teve início na década de 1990, facilitado pela vizinhança com o “triângulo dourado” composto pelo encontro das fronteiras entre Myanmar, Laos e Vietnam, e também por Manipur ser uma fronteira considerada permeável à entrada de drogas ilícitas no país. As drogas se distribuíram não apenas para o país, como para o Oriente Médio e Europa. Os padrões filogenéticos observados nesse estudo revelaram origem do Vietnam, Índia, sul da China e Myanmar (SAHA et al., 2014).

Outro estudo em fronteiras, caracterizou a distribuição de cepas circulantes do VHB na costa Norte do Golfo Pérsico, e sua comparação com a distribuição mundial do VHB, subgenótipo D1. Nessa região, dois fatores contribuíram com a mudança dinâmica sobre a epidemiologia da doença: a mobilidade urbana na atualidade exerce um forte impacto na distribuição de cepas do vírus, bem como as guerras (POURKARIM et al. 2014).

Alguns genótipos e subgenótipos são típicos de uma determinada região e outros, apresentam uma distribuição universal. Este parece ser o primeiro estudo que analisa as cepas do VHB em portadores assintomáticos dessa região específica, revelando a predominância do subgenótipo D1 nesta parte do Irã (POURKARIM et al. 2014).

O Irã é um país de grandes dimensões e variabilidade étnica, localizado ao Norte do Golfo Pérsico, compartilhando atividades econômicas e culturais ao longo dos séculos com países vizinhos, como Kuwait, Bahrain, Qatar, Iraque, Paquistão e Afeganistão. Embora tenha estipulado a vacinação infantil desde 1992, que contribuiu com a queda da prevalência do VHB na região, fatores de empobrecimento e limitação ao acesso à vacinação, como as guerras vivenciadas ao longo dos últimos 25 anos, têm minado a infraestrutura econômica e de saúde pública do país (POURKARIM et al., 2014).

Dessa forma, transfusões sanguíneas emergenciais de doadores não testados; imigração temporária para regiões não afetadas pela guerra, concorrem com a alta prevalência do vírus (POURKARIM et al., 2014).

3.4. EPIDEMIOLOGIA E ANÁLISE ESPACIAL DAS HEPATITES VIRAIS

Epidemiologia é o estudo da distribuição e dos determinantes de estados ou eventos relacionados à saúde em populações específicas, bem como a aplicação desse estudo com controle de problemas ligados à saúde, segundo LAST; SPASOFF e HARRIS (2001), enfatizando epidemias e condições relacionadas à doença.

No entanto, a utilização do espaço geográfico como palco da ocorrência dos eventos, como as doenças infecciosas, é anterior à epidemiologia como disciplina científica. A observação de que determinadas doenças ocorriam em locais espacialmente diferentes é antiga. De Hipócrates aos primeiros epidemiologistas, como John Snow, as doenças estreitaram relação com o espaço geográfico, criando um objeto de interesse (BUCK, et al. 1998; SILVA, 1997).

A história dos mapas das enfermidades é antiga, iniciou-se no final do século XVII, ao se perceber que o local de moradia influenciava no processo de contrair as mesmas (MCLEOD, 2000).

Os primeiros mapas foram feitos em 1798 com a localização dos casos de febre amarela na cidade de Nova Iorque nos Estados Unidos, por Seamon e Pascalis (MCLEOD, 2000).

John Snow, médico e pesquisador inglês, na metade do século XIX, observou a relação que existia entre a epidemia de cólera na cidade de Londres, relacionando as mortes e a distribuição espacial dos casos com os pontos de abastecimento de água contaminada do rio Tâmis (PINA et al., 2010; NUCCI; SOUCCAR; CASTILHO, 2016).

A epidemiologia descritiva, conforme conceituação clássica, compreende o espaço como um conjunto de determinantes de natureza biológica ou natural em sua maioria, como clima, vegetação, latitude e topografia (SILVA, 1997).

Possivelmente, a primeira apreciação teórica do conceito de espaço aplicado à epidemiologia seja atribuída a Pavlovsky, parasitologista russo, que na década de 1930 desenvolveu a teoria da nidalidade, isto é, o desenvolvimento de focos naturais das doenças transmissíveis (SILVA, 1997).

O desbravamento, com o avanço da fronteira agrícola soviética, por grandes áreas de território da então União Soviética, para exploração de recursos naturais e agricultura no início da era Stalin, também veio acompanhado de problemas na saúde pública, como a leishmaniose na Ásia Central e as encefalopatias por arbovírus na Sibéria. Interessante notar que após cinquenta anos, a preocupação da epidemiologia com as novas fronteiras permanece atual (SILVA, 1997).

Pavlovsky desenvolveu uma teoria de notável cunho ecológico, porém seu principal mérito foi o de estabelecer o conceito de que havia uma intrínseca relação entre o agente infeccioso e o cenário onde o mesmo circulava, a patobiocenose, fosse este natural, intocado, ou, ao contrário, alterado pela mão humana (SILVA, 1997).

A teoria dos focos naturais de Pavlovsky foi pouco difundida, principalmente com a deflagração da II Guerra Mundial, que aconteceu logo após.

Com a urbanização crescente, particularmente no terceiro mundo, a teoria foi sendo esquecida, uma vez que, a natureza intocada pela mão humana passou a ser quase inexistente. A teoria se aplicava nas primeiras fases dos focos naturais, embora tenha ressurgido com o aparecimento de surtos de doenças tais como, a febre hemorrágica pelo vírus Ebola e outras doenças emergentes ou reemergentes, fazendo renascer o interesse pelos focos naturais (SILVA, 1997).

A rápida transformação mundial após a II Guerra Mundial observada no terceiro mundo, principalmente nas colônias em emancipação, fez os epidemiologistas adequarem outros modelos teóricos para essas transformações. Surgiu então, a geografia médica,

disciplina científica que data do século XIX, mas que, de fato, nunca se desvinculou da epidemiologia.

Durante o século XIX, houve uma intensa cooperação entre médicos, epidemiologistas e geógrafos, com a intenção de apoderarem e compartilharem os seus conhecimentos (PINA et al., 2010).

Vários autores americanos e europeus recorreram à geografia para entender o novo contexto epidemiológico internacional, mas com cunho antropológico (SILVA, 1997).

Quando se procura a compreensão da epidemiologia de doenças muito ligadas ao meio, como as doenças infecciosas, particularmente as transmitidas por vetor, ou cânceres, por exposição a substâncias existentes no meio, o espaço deve necessariamente entrar como categoria de análise, para não encobrir processos importantes (SILVA, 1997).

A epidemiologia espacial é usada para descrever, quantificar e explicar a distribuição geográfica das doenças, avaliar a associação entre a incidência das doenças e possíveis fatores de risco, e identificar agrupamentos (*agrupamentos*) espaciais das doenças. Baseada na escolha apropriada da unidade de análise geográfica, influencia muitos aspectos da pesquisa (PINA et al., 2010).

Eventos variados relacionados à saúde, como nascimentos, mortes, doenças e exposição a riscos, quando relacionados com o lugar onde ocorrem, conduzem a importantes conclusões (PINA et al., 2010).

Um par de coordenadas, uma direção ou uma área, contribuem de forma decisiva para a compreensão sobre os potenciais locais de risco ou áreas de vulnerabilidade a que determinadas populações estão submetidas. Assim, condições biológicas e genéticas por si só, não explicam totalmente o processo saúde-doença, quando dissociadas do ambiente ou dos determinantes sociais (PINA et al., 2010).

Embora o uso dos mapas não seja tão recente, a análise espacial avançou exponencialmente com a evolução dos programas de computador. Assim, pode-se compreender a distribuição dos dados advindos de fenômenos ocorridos em certa região geográfica, o que é de grande utilidade quando se procura a solução de importantes questões nas mais diversas áreas (PINA et al., 2010).

Nesse contexto, surgiram os Sistemas de Informação Geográfica (SIGs) que têm por objetivo capturar, armazenar, gerenciar, analisar e apresentar informações geográficas. Realizando análises espaciais complexas. Esses sistemas lidam com dados de diversas fontes e em grande volume, também tornando possível a recuperação rápida de informações

armazenadas. Entre os SIGs de maior proeminência, destacam-se os *softwares* GeoDa e QGIS.

O GeoDa é um programa de *software* livre destinado a servir como introdução à análise de dados espaciais o qual inclui múltiplas funções, desde o simples mapeamento para análise exploratória de dados, passando por autocorrelação espacial, até regressão espacial. Uma característica fundamental do GeoDa é o ambiente de interatividade que combina mapas gráficos estatísticos, através de janelas ligadas de forma dinâmica (ANSELIN; SYABRI; KHO, 2005).

O QGIS é um SIG de código aberto licenciado segundo a Licença Pública Geral GNU. O QGIS é um projeto oficial da *Open Source Geospatial Foundation* (OSGeo) e suporta inúmeros formatos de vetores, *rasters* e bases de dados e funcionalidades (QGIS DEVELOPMENT TEAM, 2016).

O estudo sobre as hepatites virais em Foz do Iguaçu, a sua relevância epidemiológica, a comunicabilidade de resultados e a facilidade de acesso aos dados, foram alguns dos critérios utilizados para comparar a distribuição dos casos nos vários setores censitários, unidades de referência para o atual estudo, utilizando-se, para tanto, os programas de computador para geração de mapas.

Este estudo poderá evidenciar a distribuição dos casos de hepatites B e C através da análise espacial e estudar os fatores de risco, bem como se esses fatores estão relacionados à incidência das infecções e de que forma incidem sobre sua distribuição. Adicionalmente, poderá fornecer informações importantes aos agentes públicos, em suas estratégias com vistas ao direcionamento de recursos de prevenção das hepatites na região.

3.4.1. Análise Espacial do VHB

Como se sabe, a hepatite B apresenta grande morbidade e atinge milhares de pessoas em todo o mundo, especialmente em alguns países e regiões onde há grande concentração de pessoas contaminadas, como na China, Senegal, e Tailândia, cuja taxas de infecção são muito altas em recém-nascidos e primeira infância, cuja prevalência do HBsAg alcança cerca de 25% nessa população. No Panamá, Nova Guiné, Ilhas Salomão; Greenland e populações do Alasca, as taxas de infecção entre os recém-nascidos são relativamente baixas, mas crescem rapidamente na primeira infância. Na China, há estimados 120 milhões de pessoas contaminadas, seguida pela Índia e Indonésia com 40 milhões e 12 milhões, respectivamente.

Na América do Norte, Oeste e Norte da Europa, Austrália e partes da América do Sul são consideradas áreas de baixa endemicidade com média de portadores < 2% e com < 20% da população sendo afetada pelo VHB. O restante do mundo está dentro da prevalência intermediária do VHB, 2%-8% com a positividade do HBsAg (NIEDERAU, 2014; YULANG, 2014)

Estudo desenvolvido na China em 2010, abrangeu 2.851 casos de pacientes hospitalizados em Shenzhen, um dos mais importantes centros financeiros e culturais da China atual, cuja abordagem incluiu distribuição espacial, análise dos fatores de risco e acesso aos serviços de saúde, cujos métodos analíticos foram o de interpolação espacial, análise de correlação de Pearson, além do método de captação flutuante (YULANG et al., 2014).

Os resultados mostraram que a distribuição espacial da hepatite B, considerando os fatores de risco e o acesso aos serviços de saúde, é desigual, revelando a maioria dos casos concentrados no Sul e Sudeste daquela cidade. Houve correlação positiva entre quatro tipos de estabelecimentos e fatores de risco: centros de banho, salões de beleza, locais de massagem e pedicure (YULANG et al., 2014). O estudo concluiu que a alocação de recursos médicos para a hepatite B estava adequada e que a maioria dos pacientes podiam ser tratados em hospitais próximos.

Uma outra pesquisa desenvolvida na província de Gansu, também na China, entre 2009 e 2014, identificou agrupamentos com *hot e cold spots*, fornecendo evidência científica para prevenção e controle da hepatite B. Revelou que em uma determinada área (Hexia) houve declínio do número de casos, enquanto que em outras duas, Linxia e Gannan, houve aumento de casos, fornecendo dados aos órgãos responsáveis para fortalecimento do sistema de saúde nessas regiões (GOU et al., 2014).

No Brasil, há poucos estudos, evidenciando-se uma lacuna com relação aos estudos de distribuição geográfica das hepatites virais.

A Amazônia é uma das regiões onde há uma das mais altas taxas da infecção pelo VBH no mundo, sendo considerada de alta endemicidade (VIEIRA et al., 2015).

A doença é considerada um importante problema de saúde pública, com a presença de áreas endêmicas não apenas na região Norte, mas em algumas microrregiões dos Estados de Santa Catarina, Espírito Santo, Mato Grosso e Paraná (VIEIRA et al., 2015), onde se encontra Foz do Iguaçu.

Um estudo sobre análise descritiva e distribuição espacial foi desenvolvido no Estado de Rondônia entre 2002 e 2012, usando os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN) - DATASUS, revelando que os municípios de Monte Negro, Ariquemes e Vilhena, situadas no Oeste e Sul do estado, apresentaram as maiores incidências (VIEIRA et al., 2015).

3.4.2. Análise Espacial do VHC

A infecção pelo VHC representa uma das maiores causas de doença hepática em todo o mundo, incluindo a cirrose. O grande desafio para a saúde pública é a identificação de pessoas contaminadas pelo vírus. Devido à evolução assintomática, uma parcela dessa população desconhece o seu *status* de portador do vírus. Infectadas, porém não diagnosticadas, essas pessoas representam uma importante fonte para posterior contaminação (KAUHL et al., 2015).

O rastreamento de base populacional em grupos de risco comportamental não se mostrou eficaz para identificar as infecções ocultas. No entanto, a utilização dos SIGs e metodologia espacial fornecem uma base exequível para identificar os agrupamentos de infectados, ou *hotspots*, e assim correlacioná-los aos determinantes sociais, objetivando priorizar as intervenções (KAUHL et al., 2015).

O estudo foi realizado na província de Limburg, Holanda, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2008, compreendendo uma população adulta de pouco mais de 500.000 pessoas. Na Holanda, estima-se uma prevalência baixa do VHC na população adulta, em torno de 0,4%. De 23.800 testes realizados, 823 pacientes foram positivos para HCV, segundo método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). A confirmação foi realizada por *immunoblot* ou *polymerase chain reaction* (PCR) (KAUHL et al., 2015)

Destes 823 pacientes com testes positivos, 781 tiveram endereço postal válidos e foram incluídos na análise. Foram aplicados modelos de regressão global para determinar associações entre os determinantes sociais e o risco do VHC (KAUHL et al., 2015).

Os resultados revelaram grande diferença regional não só com relação à prevalência, como evidenciou a associação entre os determinantes socioeconômicos e demográficos para o risco de contaminação pelo VHC. Foram encontrados agrupamentos em áreas urbanas compostos principalmente por pessoas solitárias, com baixa renda e em propriedades com reduzido valor econômico (KAUHL et al., 2015).

A detecção de áreas de alta densidade de casos (*hotspots*), nesse estudo pôde servir como base para futuras intervenções, destacando-se a importância da distribuição espacial, associando os fatores determinantes ao risco de contaminação com o VHC (KAUHL et al., 2015).

Igualmente, outro estudo foi realizado na China entre 2005 e 2011, utilizando-se a análise espacial como ferramenta de pesquisa para infecção pelo VHC, que mostrou haver não apenas aumento no número de casos, como uma tendência de formação de agrupamentos. Mais de 700.000 casos foram identificados durante o período, sendo que cerca de 0,98% foram excluídos pela falta de informação espacial (WANG et al., 2014).

Nesse trabalho observou-se que a infecção não estava distribuída aleatoriamente, e que 11 províncias foram detectadas como *hotspots*, e a maioria situava-se na fronteira e região Central da China. Revelou ainda que o número de agrupamentos segundo casos de VHC entre adultos aumentou no período analisado. Concluindo que intervenções e programas de prevenção devem urgentemente ser direcionados para as áreas epidêmicas na China continental (WANG et al., 2014).

Pesquisa abordando dados espaciais de distribuição da hepatite C em Chongqing, China, foi recentemente publicado, concluindo que a distribuição da infecção, compreendendo o período entre 2010 e 2014, esteve altamente concentrada geograficamente. Os *hotspots* da hepatite C se situaram principalmente nas áreas centrais, economicamente bem desenvolvidas, enquanto que os *coldspots*, áreas de menor densidade de casos, encontravam-se em área de reserva ecológica, menos desenvolvida, no Sudeste do país (TANG et al., 2016).

A urbanização, portanto, teve uma certa influência sobre a distribuição da hepatite C em Chongqing (TANG et al., 2016).

No entanto, nenhum outro estudo foi tão abrangente quanto a “Epidemiologia espacial da infecção pelo vírus da hepatite C no Egito: Análise e Implicações”, publicado em 2014 (CUADROS et al., 2014).

Como se sabe, o Egito apresenta a mais alta prevalência do mundo em hepatite C, da ordem de 14,7%. No entanto, a epidemia não é totalmente compreendida. Os condutores do estudo não explicam integralmente como ocorreu sua distribuição, porém acredita-se que, campanhas em massa de terapia parenteral contra a esquistossomose, (PAT), ocorridas na segunda metade do século XX, tenham contribuído, em parte, para o fenômeno. O clássico

estudo foi realizado identificando *clusters* de alta e baixa prevalência para a terapia anti-esquistossomótica.

Neste estudo, a correlação entre os *clusters* foi estimada segundo as faixas etárias. Assim, a prevalência para o VHC e a terapia parenteral anti-esquistossomótica (PAT) não foram significativamente associados entre os *clusters*, com coeficiente de correlação, $PCC=0,36$ (baixo) e intervalo de confiança de 95%. Enquanto existia uma forte correlação entre os maiores de 30 anos e exposição à terapia parenteral anti-esquistossomótica (PAT), observou-se uma correlação fraca entre os mais jovens de 30 anos sem exposição à terapia, identificados como expostos a riscos iatrogênicos permanentes como procedimentos de saúde formal ou informal, sejam ou não domésticos, como a circuncisão masculina, mutilação genital feminina, cauterizações e injeções, e tratamentos dentários, abastecendo uma infecção apreciável e contínua no país, sendo estas pessoas os grandes reservatórios humanos da infecção.

Foram identificados clusters com prevalência alta para o VHC e PAT; prevalência alta para o VHC e baixa para a PAT; alta para a PAT e baixa para o VHC e baixa prevalência para ambos, VHC e PAT (CUADROS et al., 2014).

A terapia parenteral contra a esquistossomose foi apenas um dos inúmeros riscos de exposição ao vírus, sendo supervalorizada como fator causal único. É provável que a infecção pelo vírus C ainda esteja em curso naquele país, em decorrência de práticas inseguras, explicando sua alta prevalência. A exposição no Egito foi estudada através de mapas espaciais gerados pelos SIGs (sistemas de informação geográfica), a partir de coordenadas dos agrupamentos coletados pelo GPS (sistema de posicionamento global).

Este estudo contribuiu com para o entendimento sobre as formas de transmissão passada e atual e as descrições epidemiológicas de agrupamentos e seus achados, suportam uma análise racional para priorizar as intervenções (CUADROS et al., 2014).

No Brasil, estima-se que a prevalência do VHC seja em torno de 1%, isto é, aproximadamente 3 milhões de pessoas estão contaminadas pelo vírus, sendo que a maioria se encontra na região Norte do país, onde a dificuldade de implementação dos programas sociais e de saúde estão em pior situação (VIEIRA; VENTURA; SOUSA, 2014).

Neste contexto, o Estado de Rondônia se situa em área de alta endemicidade para o VHC e o estudo objetivou avaliar a hepatite C, baseado em dados fornecidos pela Agência de Vigilância Sanitária do estado, analisando o período compreendido entre 2002 e 2012, através do SINAN NET e SINAN W. Porém, houve ausência de dados, com nenhuma

notificação em algumas regiões, o que se atribuiu à incompletude de dados e à subnotificação, levando a estimar que pode haver ainda um número maior de contaminados (VIEIRA; VENTURA; SOUSA, 2014).

Para a criação dos mapas de prevalência em programa TABWIN, foram consideradas variantes como ano do diagnóstico, idade, sexo, doenças associadas, exposição aos fatores de risco e apresentação clínica. Esse estudo evidenciou a interiorização da doença, afetando vários municípios. Além da capital do estado (Porto Velho) o maior número de casos ocorreu em Ariquemes, Ji-Paraná, Vilhena e Cacoal (VIEIRA; VENTURA; SOUSA, 2014).

Segundo esse estudo, a falência nos programas sociais e de vigilância na saúde, como controle pré-natal e de transfusão de sangue; pacientes em hemodiálise, bem como os hábitos da população como elaboração de tatuagens, utilização de drogas intravenosas ou aspiradas, promiscuidade e compartilhamento de utensílios de uso pessoal, contribuíram para o aumento no número de infectados. Houve predominância dos homens sobre as mulheres e também em pessoas acima dos 50 anos (VIEIRA; VENTURA; SOUSA, 2014).

Essa pesquisa mostrou que mais de 90% dos portadores estavam na fase crônica da doença e que 1,8% dos pacientes eram coinfectados com o HIV e 2,1% com outros tipos de doença sexualmente transmissível, e conclui que medidas de controle da doença e medidas de educação pública com o objetivo de conscientizar a população sobre os riscos são necessárias e urgentes (VIEIRA; VENTURA; SOUSA, 2014).

3.5 FAIXA DE FRONTEIRA DO BRASIL

A faixa oficial de fronteira brasileira compreende, segundo a Constituição Brasileira, 150 km a partir do limite internacional, sendo dividida em 3 macrorregiões denominadas “arcos” e composta por 588 municípios, que fazem divisa com 10 países. Já os municípios de linha de fronteira são em número de 121, distribuídos entre os Arcos Norte (39); Central (25) e Sul (57) do qual faz parte deste último, o município de Foz do Iguaçu (CERRONI; CARMO, 2015).

Os 3 grandes arcos, segundo estudos de macrodivisão da Faixa de Fronteira, estão representados abaixo (Mapa 1). O primeiro é o Arco Norte, que abrange a Faixa de Fronteira dos Estados do Amapá, Pará, Amazonas e os Estados de Roraima e Acre (totalmente situados na Faixa de Fronteira). O segundo é o Arco Central, que compreende a Faixa de Fronteira

dos Estados de Rondônia, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, e, por fim, o terceiro, o Arco Sul, que inclui a fronteira dos Estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (BRASIL, 2005).

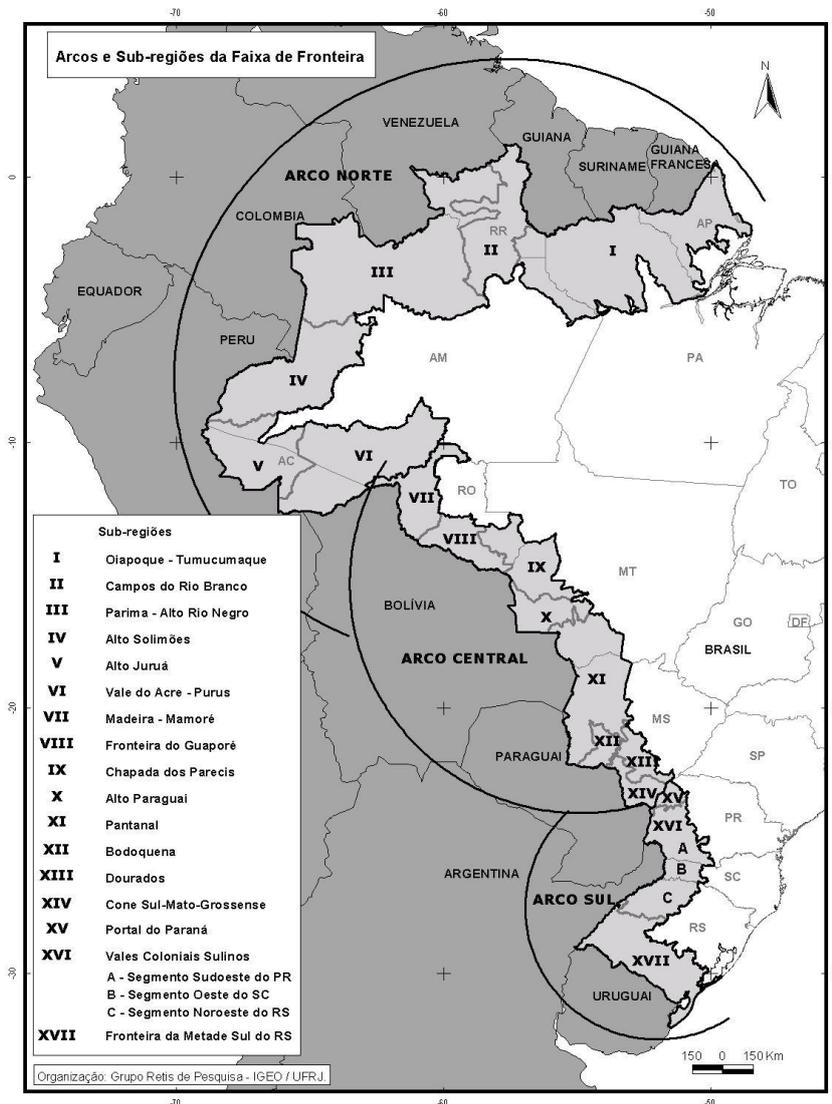
Os arcos apresentam diferenças na base produtiva e identidade cultural, as quais servem de critérios para divisão em 17 sub-regiões, que se estendem do Oiapoque-Tumucumaque à Fronteira da Metade Sul do Rio Grande do Sul.

O Arco Sul, subdivide-se em 3 sub-regiões, o Portal do Paraná, no Noroeste paranaense; os Vales Coloniais Sulinos, subdivididos em três segmentos: Sudoeste do Paraná, Oeste de Santa Catarina e Noroeste do Rio Grande do Sul; e o segmento de fronteira da Mesorregião Metade Sul do Rio Grande do Sul (segmento de fronteira conhecido culturalmente como Campanha Gaúcha) (BRASIL, 2005).

A forte dinâmica transfronteiriça na região, onde está inserida Foz do Iguaçu, é também parte do projeto Mercosul, projetado para integração econômica entre os países: Brasil, Argentina, Paraguai e Uruguai. Nesse espaço, onde as diferenças intra-regionais convivem pacificamente, a influência do legado socioeconômico e cultural europeu influenciam intensamente toda a faixa de fronteira (BRASIL, 2005).

A colonização do arco Sul se deu principalmente por portugueses e espanhóis. Os portugueses chegaram ao atual porto de Rio Grande e se expandiram pela Campanha Gaúcha no século XVIII. Os espanhóis, que chegaram dois séculos antes através das missões jesuíticas, ocuparam o atual Noroeste do Rio Grande do Sul a partir do território das Missões, estendendo-se até o Oeste do atual Estado do Paraná (BRASIL, 2005).

Mapa 1. Arcos e sub-regiões da Faixa Fronteira do Brasil.



Fonte: GRUPO RETIS, [2005].

A imigração europeia, principalmente de alemães e italianos no século XIX, substituiu não só a prática missioneira em meados do século XVIII, como a expansão lusa às áreas de campo do Extremo-Sul, pela estratégica ocupação das áreas de mata, quando surgiu a chamada “Colônia Nova” do Noroeste Gaúcho nas primeiras décadas do século XX (BRASIL, 2005).

A partir daí, seguindo o mesmo processo baseado na pequena propriedade de produção familiar, foram ocupados o Oeste Catarinense e o Sudoeste do Paraná nas décadas de 1940 e 1950 (BRASIL, 2005).

Por sua vez, a ocupação do Noroeste do Paraná representou o encontro da “frente pioneira” vinda do Rio Grande do Sul e do Oeste Catarinense com a “frente cafeicultora” vinda de São Paulo a partir de Londrina e Maringá. Daí a área aqui denominada de Portal do Paraná representar o espaço de passagem da colonização sulista em direção ao Mato Grosso do Sul, no Arco Central. A influência dos sulistas na expansão da soja e os capitais e tecnologias provenientes principalmente do Paraná e de São Paulo na difusão de unidades industriais em Mato Grosso do Sul apontam no sentido de crescente diferenciação entre o Sul e o Norte deste Estado da Federação (BRASIL, 2005).

A migração europeia advinda dos descendentes de italianos e alemães na região, é uma das marcas fundamentais da sociedade e da economia regionais características do Arco Sul. Estes migrantes, conhecidos regionalmente como “*colonos*”, realizaram a ocupação das áreas de mata subtropical em férteis terrenos de terra-roxa, que se estendem desde o Noroeste do Rio Grande do Sul até o Sudoeste do Paraná. A rica e densamente ocupada sub-região faz parte do Planalto Meridional, cuja dissecação pela erosão fluvial foi responsável pela formação de uma série de vales intensamente cultivados (BRASIL, 2005).

A estrutura fundiária moldada por pequenas e médias propriedades, especialmente na Sub-região dos Vales Coloniais, originou uma próspera e relativamente diversificada base produtiva, concentrada na agroindústria, e com forte presença de pequenas propriedades baseadas no trabalho familiar, que se dedicam à criação de aves e suínos, ao cultivo do milho, e à fruticultura (BRASIL, 2005).

Mais recentemente, a expansão territorial do cultivo da soja, com o arrendamento de terras por grandes empresas agroindustriais e o desenvolvimento de uma compacta rede urbana conectada por densa malha rodoviária, explicam a forte imigração da população do campo para as pequenas cidades, apesar da estrutura fundiária ter permanecido relativamente estável (BRASIL, 2005).

Esses aspectos humanos e ambientais caracterizam a região Oeste do Paraná, onde se insere a cidade de Foz do Iguaçu.

3.5.1. Endemicidade da hepatite B

No Brasil, embora a região Sul seja considerada de baixa endemicidade, há cidades como Caxias do Sul (região serrana do Rio Grande do Sul); Chapecó (oeste de Santa Catarina), Foz do Iguaçu, Cascavel e Francisco Beltrão (sudoeste do Paraná), que

apresentam índices que apresentam entre 2 e 10 vezes a média na região (BERTOLINI et al., 2012; MENEGOL; SPILKI, 2013, GUSATTI; 2015).

No estudo de Bertolini et al. (2012), várias amostras de sangue foram coletadas em sete cidades paranaenses, incluindo Foz do Iguaçu, com o objetivo de identificar os genótipos circulantes no estado. O mais prevalente foi o genótipo D, seguido pelo A. A alta prevalência deste genótipo no Sul do Brasil é explicada pela intensa migração de colonos de países europeus. O genótipo C foi encontrado em indivíduos com ancestralidade asiática de Londrina e Maringá (BERTOLINI et al., 2012).

3.5.2. Endemicidade da hepatite C

No Brasil, segundo análise recente realizada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em série histórica, observa-se que o VHC acometeu entre 1,4 a 1,7 milhão de portadores, nível significativamente menor que a divulgada pela Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2015; LAVANCHY, 2011; MARTINS; NARCISO-SCHIAVON; SCHIAVON, 2011).

A condição desigual no cenário nacional é atribuída ao desconhecimento da doença ou falta de exames diagnósticos em portadores assintomáticos (BRASIL, 2010). Assim, pessoas que receberam transfusão sanguínea antes de 1992, ou usuários de drogas injetáveis abrigam um número maior de portadores (BRASIL, 2015).

Concentram-se nas regiões Sudeste e Sul 86% dos casos notificados de hepatite C, segundo os últimos dados do SINAN (BRASIL, 2005).

3.5.3. As hepatites virais em faixa de fronteira do Brasil

As pesquisas sobre as hepatites virais em faixas de fronteira são escassas no Brasil.

A grande extensão das fronteiras brasileiras e a falta de uniformização de recursos disponíveis, contribuem para que barreiras sejam criadas, concorrendo negativamente com a ausência no diagnóstico sorológico e, por conseguinte, na falta de notificação compulsória das doenças e até de programas de prevenção e tratamento clínico.

Segundo Cerroni e Carmo (2015), entre 2007 e 2009, houve 405.484 notificações de doenças de notificação compulsória nos municípios de linha de fronteira, abrangendo 36 agravos, e 3.609 casos eram de hepatites virais, número médio de casos nos 3 anos.

No arco Sul, da faixa de fronteira, onde se insere Foz do Iguaçu, a incidência média por 100.000 habitantes foi de 84,5 casos de hepatites virais (CERRONI; CARMO, 2015).

Os autores concluem que as doenças notificadas apresentam tanto similaridades quanto diferenças nos padrões epidemiológicos, dependendo da região analisada (CERRONI; CARMO, 2015). Com relação às hepatites virais, respeitando a diversidade étnica, econômica e regional, sua distribuição é bastante heterogênea.

A região Norte, representada pela Amazônia, apresenta índices altos de prevalência para a hepatite B, ao contrário da região Sul, com baixos índices. No entanto, observam-se áreas de prevalência elevada no Espírito Santo, Paraná e Santa Catarina, como também há áreas de baixa prevalência na região Norte (CERRONI; CARMO, 2015).

3.6. REGIÃO DE TRÍPLICE FRONTEIRA: BRASIL, PARAGUAI e ARGENTINA

A região da Tríplice Fronteira compreende a região composta pelas fronteiras do Brasil, Paraguai e Argentina, sendo a mais movimentada do país. Sofreu grandes transformações desde 1870, a partir de decisões políticas nacionais e internacionais que marcaram profundamente a história do desenvolvimento desse espaço territorial (WACHOWICZ, 1987).

Durante o período imperial, esta região esteve totalmente esquecida, pois nenhuma estrada ou picada havia sido aberta, provavelmente pelo desinteresse de sua colonização durante todo o século XIX (WACHOWICZ, 1987).

Em meados do século XX, o Brasil assinou tratados de navegabilidade fluvial com a Argentina e o Paraguai, para que os brasileiros pudessem chegar ao longínquo estado do Mato Grosso, utilizando os rios Paraná e Paraguai. Por outro lado, a Argentina navegava pelo rio Paraná desde a foz do Iguaçu até as Sete Quedas. Dessa forma, o adentramento dos argentinos em terras brasileiras negligenciadas pelo poder central, facilitava a exploração da erva-mate da região, que saía do Paraná como contrabando (WACHOWICZ, 1987).

A partir desses acontecimentos, entendendo ser a região de grande importância estratégica, o governo imperial resolveu instalar no local uma colônia militar, adotando uma política de fortalecimento da chamada *fronteira guarani* (WACHOWICZ, 1987).

Enquanto os rios Paraná e Iguaçu constituíam-se os limites geográficos naturais e sua principal linha demarcatória entre a fronteira brasileira e o mundo espanhol, a Colônia Militar do Iguaçu instalada em 1889, tinha como objetivo a garantia e fortalecimento entre

a fronteira entre o Brasil e o Paraguai, comandada pelo Capitão Belarmino Augusto de Mendonça Lobo (CORRÊA, 2015).

A população na região, naquele ano, totalizava 324 habitantes, sendo 58,0% de paraguaios, 28,7% de brasileiros; 10,2% de argentinos, 3,1% de franceses, espanhóis, ingleses e orientais, o que representava para o governo central um elevado risco à soberania brasileira na região, justificando, por isso, a primeira intervenção militar (CORRÊA, 2015).

Durante a abertura de picadas na mata em direção Oeste, era comum encontrar índios paraguaios como trabalhadores a serviço de ervateiros argentinos, na exploração ilegal da erva-mate e predação das terras brasileiras. Isso aconteceu à altura da atual cidade de Céu Azul (WACHOWICZ, 1987).

Em 1910, a colônia militar foi elevada à categoria de Vila Iguassu, distrito do município de Guarapuava, o centro urbano mais próximo e centro das decisões políticas. Dois anos depois, passou à Coletoria Estadual da Vila, emancipada pelo então Ministro da Guerra, passando a pertencer ao governo do Estado do Paraná (CORRÊA, 2015).

Em 14 de março de 1914, foi criado o Município de Vila Iguaçú, com a posse do primeiro prefeito da cidade, Jorge Schimelpfeng e a câmara de vereadores, em 10 de junho do mesmo ano (CORRÊA, 2015).

Mesmo assim, a cidade permanecia pouco desenvolvida, isolada pela distância, tendo em seu entorno os rios Iguaçú e Paraguai e parte da floresta de Mata Atlântica, o que dificultava o contato com a civilização. Os produtos de consumo e mercadorias diversas eram fornecidas pela Argentina, por via fluvial (CORRÊA, 2015).

Os dois tipos de sociedade existentes na região eram as representadas pelos exploradores de erva-mate e madeira, cuja atividade extrativista era conhecida como *obrage*, e os militares. Estes conviviam pacificamente com os primeiros, pois a eles eram imputadas apenas a responsabilidade de garantir a soberania nacional, e não fiscalizar o contrabando praticado abusivamente na região (CORRÊA, 2015).

Esta atividade declinou a partir de 1920, até ser finalmente encerrada nos idos de 1940 (CORRÊA, 2015). Nesse período, a língua falada era a espanhola, e o português se ouvia apenas nas repartições públicas. A moeda circulante era o peso argentino e as taxas e impostos cobrados pela prefeitura era nessa moeda. Outra moeda circulante era uma criada pelos *obrageros*, fruto do total abandono da região (CORRÊA, 2015).

Foz do Iguaçu atravessou, como todo o país, as revoluções, como a conhecida Revolução Esquecida de 1924, cujos rebeldes procedentes de São Paulo e do Rio Grande do Sul refugiaram-se na cidade, sob o comando de Luis Carlos Prestes (CORRÊA, 2015).

Com a revelação ao governo federal da situação de abandono e exploração pelos *obrageros*, em sua maioria argentinos e paraguaios, os quais mantinham em regime de semiescravidão os brasileiros, o General Isidoro Dias Lopes alertava o governo sobre a situação de domínio das terras e atividade ervateira praticada pelos estrangeiros (CORRÊA, 2015).

Embora derrotados, os militares ajudaram a despertar o interesse do governo federal para o território, a partir do golpe de Estado de 1930, com a chegada de Getúlio Vargas ao poder central, configurando-se um novo dinamismo e desenvolvimento para a região.

Vargas uniu o extremo Oeste dos Estados do Paraná e Santa Catarina, ao Sudoeste do Paraná, em um grande projeto de ocupação e nacionalização de fronteiras consubstanciados na campanha denominada “Marcha para Oeste”, formando uma nova unidade da Federação denominada Território Federal do Iguaçu. Este projeto, justificava a nacionalização definitiva do Extremo Oeste Paranaense, contrariando assim os interesses da Argentina, que mantinha o espaço sob sua dependência (LOPES, 2003; CORRÊA, 2015).

Segundo Lopes (2003), a criação da nova unidade da Federação, tendo Foz do Iguaçu como sua capital, durante o governo Vargas, alavancou o desenvolvimento com a abertura de novas estradas, reformas e construção de centros de saúde e escolas, dando grande impulso ao comércio local.

Houve um crescimento exponencial do número de pessoas atraídas pelas oportunidades que ali surgiam, facilitando o escoamento da produção agrícola gerada no local (CORRÊA, 2015).

Porém, o movimento de reintegração pôde ser atribuído à elite oligárquica, que passou a interessar-se pelo resgate do amplo território subtraído do estado do Paraná. O dia 18 de setembro de 1946 marcou a promulgação da Constituição Brasileira, que desfez o antigo tratado e reincorporou Foz do Iguaçu ao Estado do Paraná (CORRÊA, 2015).

O autor relata que a extinção do território foi uma surpresa para os próprios moradores que receberam a notícia com indignação, pois voltavam a depender dos recursos de Guarapuava e Curitiba, pondo fim ao dinamismo da região, com mediata perda da população pela falta de emprego e perspectivas conseqüentes às perdas de recursos públicos e privados (CORRÊA, 2015).

Voltava o abandono da região por parte do governo federal e estadual, situação que assim se manteve até a década de 1960, quando uma intervenção federal através da modernização agrícola, impôs nova dinâmica desenvolvimentista à região (LOPES, 2003).

Nos anos das décadas de 1960 e 1970 houve modernização mecânica e tecnológica da agricultura, facilitada pelo incentivo do governo federal e aos preços favoráveis internacionais das *commodities*, que concentram capital na agricultura brasileira.

Após o incentivo e a revolução agrícola, veio a estagnação econômica decorrente da diminuição das pequenas propriedades rurais, devido à escassez de emprego no campo, em decorrência da mecanização. Foz do Iguaçu e Cascavel foram as únicas cidades a se desenvolverem no período, pois ofereciam diversidade econômica e menor dependência agrícola (CORRÊA, 2015).

Outro fator que concorreu com o crescimento de Foz do Iguaçu foi a proximidade com a fronteira e o oferecimento de terras a baixo custo pelo governo paraguaio, que pretendia tornar aquele país em um grande polo agrícola, substituindo os camponeses paraguaios (a maioria descendentes dos índios guaranis), pela mão de obra de colonos brasileiros (descendentes de alemães e italianos) vindos do sul do Brasil (CORRÊA, 2015).

O governo brasileiro compactuou com essa prática, pois já com vistas à construção da Usina Hidrelétrica de Itaipu, achava que quanto mais brasileiros na região maior seria a proteção aos interesses brasileiros. Até os dias atuais, existem problemas decorrentes como brasileiros sem documentos paraguaios ou brasileiros, ou a perseguição aos brasileiros pelos camponeses paraguaios, cuja estabilidade depende dos humores políticos entre os dois países (CORRÊA, 2015).

Acrescidos à instalação da Hidrelétrica de Itaipu, vieram, em seguida, a inauguração da Ponte da Amizade em 1965 e a pavimentação da BR 277 em 1969, que ligava Foz do Iguaçu ao Porto de Paranaguá, possibilitando a ligação entre o Paraguai e o Oceano Atlântico (CORRÊA, 2015).

Todos esses fatos contribuíram definitivamente para o desenvolvimento da região, através do enorme potencial de geração de energia elétrica do rio Paraná; o domínio técnico brasileiro para construção de barragens e unidades geradoras de energia; a distribuição crescente de energia para o Sudeste brasileiro, principalmente para Região Metropolitana de São Paulo, e o crescimento econômico do país, via consolidação do parque industrial nacional, por meio do Plano Nacional do Desenvolvimento (CORRÊA, 2015).

Em contrapartida, vieram os imensos problemas ambientais e sociais decorrentes de tantas transformações, e que persistem até os dias atuais (CORRÊA, 2015).

Por fim, a exportação e turismo de compras se intensificaram, notadamente com a globalização e abertura dos mercados (CORRÊA, 2015), transformando definitivamente Foz do Iguaçu, em um destino que atrai pessoas com interesses comerciais ou simplesmente que vêm desfrutar de suas belezas naturais.

3.6.1. Localização geográfica de Foz do Iguaçu

O município de Foz do Iguaçu, segundo o Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (IPARDES), situa-se no extremo Oeste Paranaense, em seu 3º planalto, fazendo fronteira com a Argentina e o Paraguai, motivo pelo qual o território é conhecido como Tríplice Fronteira (Ilustração 3). Geograficamente, apresenta relevo levemente ondulado e altitude média de 164 metros (CORRÊA, 2015).

Ilustração 3: Região de Tríplice Fronteira e o Município de Foz do Iguaçu.



Fonte: IBGE, 2017.

Os limites do município são ao Sul, o rio Iguaçu, delimitando fronteira com a Argentina e a cidade de *Puerto Iguazú*; ao Norte, a Usina Hidrelétrica de Itaipu e o grande lago formado pela barragem; a Leste, os municípios paranaenses de Santa Terezinha de Itaipu e São Miguel do Iguaçu e, a Oeste, o rio Paraná, que delimita a fronteira com as cidades paraguaias de Presidente Franco e *Ciudad del Este* (PMFI, 2006).

A altitude máxima está a 321 metros dentro do Parque Nacional do Iguaçu, próximo ao município de São Miguel do Iguaçu, e a mínima, ao nível da foz do rio Iguaçu, que desemboca no rio Paraná (CORRÊA, 2015).

O clima se caracteriza por ser subtropical úmido, mesotérmico, com verões quentes, chuvas distribuídas em todas as estações do ano, sem estação seca definida e geadas pouco frequentes.

A temperatura apresenta grandes variações e pode sofrer grande amplitude térmica, que vai de 0°C no inverno com baixo índice pluviométrico, a 45°C no alto verão, com substancial precipitação de chuvas que aumentam a vazão das Cataratas do Iguaçu, a principal atração turística da cidade (CORRÊA, 2015).

A década de 1940 foi pautada pelas ocupações de terras no extremo Oeste do Paraná, destacando-se o deslocamento de pessoas incentivadas pelo “projeto Marcha para o Oeste”, e formação de loteamentos rurais familiares. Com a ocupação, formam-se os pequenos estabelecimentos de serviços e trocas, esboço do que seria a estruturação da rede urbana (CONTE, 2012).

O advento da Usina Hidrelétrica de Itaipu, na década de 1970, trouxe profundas transformações que alteraram a dinâmica de desenvolvimento da cidade, destacando-se a oferta de bens e serviços, como a saúde, que passou a ser prestada não apenas para a população local, mas para cidades circunvizinhas e aos residentes no Paraguai e Argentina, como mostraram dados de internação dos hospitais (CONTE, 2012).

3.6.2. Organização urbana e do sistema de saúde em Foz do Iguaçu

Atualmente, em Foz do Iguaçu, encontram-se implantadas 38 unidades básicas de saúde (UBS); 13 ambulatórios de especialidades; duas unidades de pronto atendimento (UPA); nove unidades móveis de nível pré-hospitalar-urgência/emergência e 277 leitos da rede SUS, distribuídos em 5 distritos e 327 setores censitários (IPARDES, 2017).

As ações de Vigilância Epidemiológica, Sanitária e Ambiental são atribuídas aos Laboratórios Centrais dos Estados em todo o país (LACEN). O Laboratório da Fronteira, situado em Foz do Iguaçu, representa uma das unidades estratégicas em área de fronteira, com o objetivo de fortalecer as ações de Vigilância Epidemiológica, Sanitária e Ambiental, além de colaborar nos acordos internacionais nas áreas de prevenção e controle de doenças, produtos e serviços (PARANÁ, 2016).

No entanto, não há parceria estabelecida entre os três governos (Federal, Estadual e Municipal), ou seja, a prestação dos serviços de saúde em Foz do Iguaçu, ocorre de maneira espontânea e voluntária aos países vizinhos, tanto na atenção básica quanto no atendimento especializado nos níveis secundário e terciário, incluindo-se dessa forma o Ambulatório de Hepatites do município.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. TIPO DE PESQUISA E FONTE DE DADOS

Pesquisa de natureza ecológica, exploratória e transversal. O processo de georreferenciamento pelos casos de hepatite B e C teve como base os dados dos indivíduos portadores dessas infecções na cidade de Foz do Iguaçu, segundo faixa etária, sexo e ano de notificação.

A fonte utilizada para estudo dos casos das hepatites virais B e C foram originárias do banco de dados do Ambulatório de Hepatites Virais (AHV) do município, em cooperação com o Departamento de Vigilância Sanitária da prefeitura do município, para a construção de tabelas estratificadas por ano de notificação entre os anos de 2010 e 2015.

4.2. TABULAÇÃO DE DADOS

Os dados obtidos foram tabulados em planilhas do programa Excel (versão 2010, Microsoft Corp. EUA) que foram processados segundo a estatística descritiva em números absolutos, percentuais, médias e taxas de incidência.

4.3. REFERENCIAMENTO ESPACIAL DOS DADOS

O georreferenciamento dos casos de hepatite B e hepatite C, no município de Foz do Iguaçu, foi realizado pela obtenção da latitude e longitude das ocorrências, a partir do endereço de cada paciente, registrado no banco de dados do AHV do município. Para tanto,

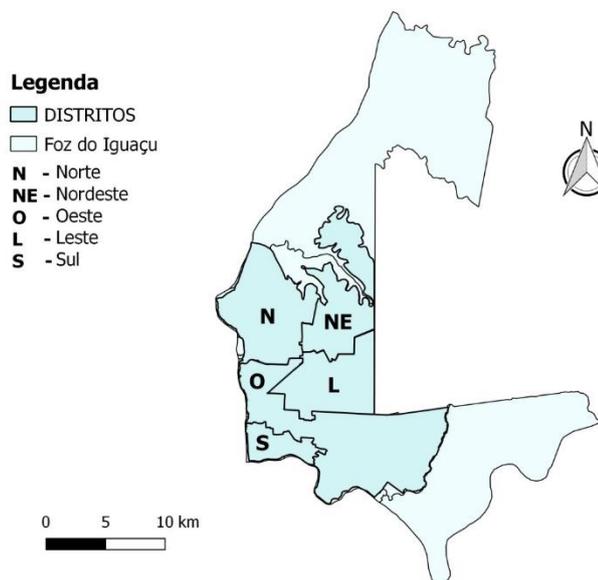
foi utilizada os recursos do endereço <http://www.latlong.net/>, sendo excluídos aqueles que não apresentavam endereço conhecido.

O mapa com a base cartográfica georreferenciada do município de Foz do Iguaçu no formato *shapefile* (SHP) foi obtido no endereço eletrônico: <http://www.ibge.gov.br>.

Os dados demográficos dos 327 setores censitários do município de Foz do Iguaçu, referente ao censo de 2010, foram obtidos por meio da página pública e *online* do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, no <http://www.ibge.gov.br/home/> (IBGE, 2010).

Para a descrição dos dados espaciais, além da divisão pro setores censitários, foi a divisão de Foz do Iguaçu em cinco distritos sanitários (Norte, Nordeste, Leste, Oeste e Sul), obtido, no formato *shapefile*, no Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura (CCZ), com o objetivo de melhor identificar geograficamente as regiões municipais (Mapa 2). Além da identificação do distrito, por meio de arquivo de micro áreas do município, no presente trabalho, foi possível identificar os territórios das localidades com as maiores e menores taxas de incidência de infecções B e C.

Mapa 2. Distritos da cidade de Foz do Iguaçu.



Fonte: Autoria própria

4.4. VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis dependentes da presente pesquisa foram as taxas médias de incidência das hepatites B e C, do período entre 2010 e 2015, por 100 mil habitantes, segundo população do município com idade igual ou superior aos 20 anos e até os 79 anos, baseadas no censo demográfico de 2010, segundo setor censitário do município. Esse recorte específico da população foi definido tendo em vista o baixo acometimento por hepatite B e C dos indivíduos das faixas etárias inferiores aos 20 e superiores aos 79 anos.

As variáveis independentes referentes aos setores censitários do município de Foz do Iguaçu foram condições socioeconômicas e demográficas selecionadas (Quadro 1), tais como: renda do responsável, renda nominal *per capita*, grau de instrução, tipo de habitação, serviços de saneamento básico e coleta de lixo e número de moradores por habitação, segundo a Base de informações do “Censo Demográfico 2010: Resultados do Universo por setor censitário” (IBGE, 2011), pertinentes ao presente estudo.

Quadro 1. Variáveis socioeconômicas selecionadas do Censo Demográfico 2010, segundo setor censitário, Foz do Iguaçu.

Variável	Nome da variável	Variável origem
Condição de ocupação do domicílio	Domicílios particulares permanentes próprios e quitados	V006
	Domicílios particulares permanentes alugados	V008
	Domicílios particulares permanentes em outra condição de ocupação(não são próprios, alugados e nem concedidos)	V0011
Renda média dos responsáveis pelos domicílios	Pessoas responsáveis com rendimento nominal mensal de até ½ salário mínimo	V001
	Pessoas responsáveis com rendimento nominal mensal de até ½ a 1 mínimo salário mínimo	V002
	Pessoas responsáveis com rendimento nominal mensal de 1 a 2 salários mínimos	V003
	Pessoas responsáveis com rendimento nominal mensal de 3 até mais de 20 salários mínimos	Média das V004, V005 até V009
	Pessoas responsáveis sem rendimento nominal	V010
Renda <i>per capita</i> do domicílio	Proporção de domicílios particulares permanentes com renda nominal <i>per capita</i> com mais de ½ a 1 salário mínimo	V01
	Proporção de domicílios particulares permanentes com renda nominal <i>per capita</i> com mais de 1 a 2 salários mínimos	V02
	Proporção de domicílios particulares permanentes com renda nominal <i>per capita</i> com mais de 2 a 3 salários mínimos	V03
	Proporção de domicílios particulares permanentes com renda nominal <i>per capita</i> com mais de 3 a 5 salários mínimos	V04
	Proporção de domicílios particulares permanentes com renda nominal <i>per capita</i> com mais de 5 a 10 salários mínimos	V05
Alfabetização do(a) chefe da família	Pessoas alfabetizadas responsáveis, do sexo feminino	V093
	Pessoas alfabetizadas responsáveis, do sexo masculino	V201

Escolaridade	Proporção de pessoas de dez anos ou mais de idade sem instrução e ensino fundamental incompleto	V11
	Proporção de pessoas de dez anos ou mais de idade com ensino fundamental completo e médio incompleto	V12
	Proporção de pessoas de dez anos ou mais de idade com ensino médio completo e superior incompleto	V13
	Proporção de pessoas de dez anos ou mais de idade com ensino superior completo	V14
Acesso à água	Domicílios particulares permanentes com abastecimento de água da rede geral	V012
Aglomeração	Domicílios particulares permanentes com água de poço ou nascente na propriedade	V013
	Domicílios particulares permanentes com outra forma de abastecimento de água	V015
	Domicílios particulares permanentes sem banheiro de uso exclusivo dos moradores e nem sanitário	V023
	Domicílios particulares permanentes com 3 moradores	V052
	Domicílios particulares permanentes com 5 moradores	V054
	Domicílios particulares permanentes com 8 moradores	V057
	Domicílios particulares permanentes com 10 ou mais moradores	V059
Coleta de lixo	Domicílios particulares permanentes com lixo coletado	V035
	Domicílios particulares permanentes com lixo jogado em terreno baldio ou logradouro	V040
	Domicílios particulares permanentes com outro destino do lixo	V042

4.5. ANÁLISE EXPLORATÓRIA DOS DADOS ESPACIAIS (AEDE)

4.5.1. Análise de Moran Global

A dependência espacial é um aspecto fundamental que explica como os valores estão correlacionados no espaço, ou seja, identifica como o valor observado de um atributo numa região é dependente dos valores desta variável em áreas vizinhas (BRASIL, 2007). No presente estudo, a autocorrelação espacial foi analisada por meio do índice global de Moran I) utilizando-se o programa GeoDa, versão 1.6.7 (*Spatial Analysis Laboratory, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, EUA*).

O índice de Moran é usado como análise dos dados, à priori, porém obedecendo duas restrições para seu uso. Variáveis quantitativas e dados espaciais de área. O índice de Moran permite testar a hipótese de dependência espacial nos dados. • H0 - Não há dependência espacial • H1 - Há dependência espacial (BRASIL, 2007; CÂMARA, 2004; KLOSTERMANN, 2012).

O índice global de Moran I, é a expressão da autocorrelação considerando o primeiro vizinho, com a seguinte fórmula matemática:

$$I = \left(\frac{n}{S} \right) \left[\frac{\sum_i \sum_j (y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y}) w_{ij}}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2} \right]$$

Onde, o n é o número de setores censitários, y_i e y_j são os valores da variável nos setores censitários. \bar{y} é a média de y e $w_{ij}=1$ é um elemento da matriz \mathbf{W} . Nessa matriz, $w_{ij}=1$ se o par ij dos setores censitários estiver dentro de dado de intervalo de distância, indicando setores vizinhos que estão conectados e $w_{ij}=0$ se não estiverem nesse intervalo de distância. S é o número de entradas (conexões) da matriz \mathbf{W} .

A matriz de vizinhança indica a relação de proximidade de uma área com as demais. Áreas com fronteiras em comum, recebem o valor 1 e as que não compartilham fronteiras, valor nulo (BRASIL, 2007). A matriz de vizinhança é denominada W . O elemento W_j^i da matriz assume valor $W_j^i = 1$, caso os polígonos i e j sejam vizinhos, e $W_j^i = 0$, quando ocorre o contrário (BRASIL, 2011b). Para o presente estudo, utilizou-se para a AEDE a matriz de vizinhança na configuração rainha (*Queen*), denominação derivada do xadrez em função do movimento que a peça desenvolve no jogo, podendo deslocar-se para frente ou para trás, para direita ou para a esquerda, ou ainda na diagonal. Em relação a variável que se pretende analisar, foram comparadas a mesma variável dos setores vizinhos localizados verticalmente, horizontalmente e diagonalmente.

4.5.2. Estimador Bayesiano Empírico

Flutuações (instabilidades) dos dados acontecem quando as áreas são pequenas e os eventos são raros. Assim, as taxas brutas que representam a razão entre o número de casos ou óbitos ocorridos na área e o número de pessoas expostas nesta área pode gerar uma taxa irreal, de grande instabilidade (BRASIL, 2007). Para minimizar este possível problema, no presente estudo utilizou-se o estimador bayesiano empírico para o cálculo da taxa de incidência suavizada de hepatite B e C, no período de estudo considerado, recurso disponível no programa GeoDa, versão 1.6.7.

O estimador bayesiano empírico é uma função estatística que suaviza a flutuação em pequenas áreas. O empírico global é a taxa média de toda a região do estudo. O fator de ponderação é tanto menor quanto menor a população em estudo. Regiões com populações

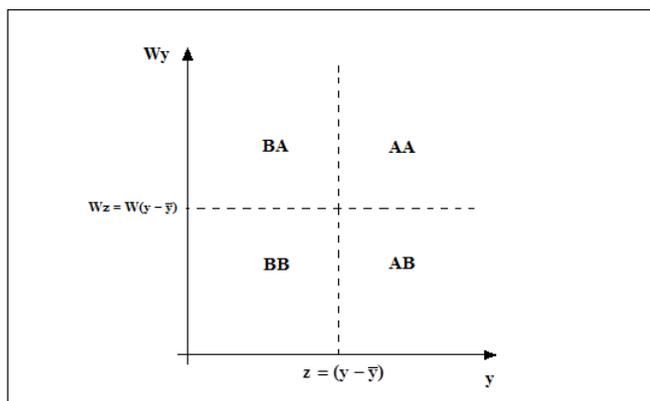
muito baixas terão correção maior e as com populações maiores, sofrerão menos alterações (BRASIL, 2007; CLAYTON, KALDOR, 1997).

4.5.3 – Análise dos indicadores locais de associação espacial

Ao contrário dos indicadores globais como o índice de Moran I, a análise dos indicadores locais de associação espacial (*Local Indicator of Spatial Association - LISA*), presta-se para comparação entre uma área e sua vizinhança. Esta técnica permite visualizar graficamente através do diagrama de espalhamento de Moran, o grau de similaridades entre os vizinhos. **Q1 - AA:** Localiza-se no quadrante superior direito refere-se às regiões que possuem valores altos para as variáveis em análise, rodeados por regiões que possuem também valores acima da média; **Q2 - BB:** Quadrante inferior esquerdo refere-se às regiões que possuem valores baixos para as variáveis em análise, rodeados por regiões que possuem também valores baixos; **Q3 - BA:** Quadrante superior esquerdo. As regiões representadas neste quadrante apresentam valores baixos para as variáveis em análise, rodeados por regiões que com valores acima da média; **Q4 - AB:** Quadrante inferior direito. Diz respeito às regiões que possuem valores altos para as variáveis em análise, cercados por regiões que apresentam valores abaixo da média.

Como se segue, o diagrama de dispersão de Moran é representado por um gráfico, que permite visualizar o grau de similaridade entre os vizinhos. A ideia é comparar os valores normalizados do atributo numa área, com a média dos vizinhos, permitindo analisar o comportamento da variabilidade espacial.

Este gráfico bidimensional separado em quatro quadrantes, tem um dos eixos representado por W_y , ou seja, retrata a média dos vizinhos e o outro, representado por y , os valores normalizados:

Gráfico 1. Diagrama de Dispersão de Moran.

Fonte: KREMPI, 2004.

O diagrama de dispersão de Moran é capaz de mostrar a correlação linear entre y (variável em análise), sendo $y = y - \bar{y}$ e Wy (variável em análise defasada espacialmente), através do gráfico de duas variáveis.

Os quadrantes AA e BB apresentam desta forma, autocorrelação espacial positiva, sendo AA, valores positivos, médias positivas, BB, valores negativos, médias negativas, no sentido de que uma localização possui vizinhos com valores semelhantes. Contrariamente, os quadrantes BA e AB apresentam autocorrelação espacial negativa, no sentido de que uma localização possui vizinhos com valores distintos, indicando pontos de transições entre diferentes padrões espaciais ou pontos de não estacionariedade do atributo (KREMPI, 2004; PEROBELLI, 2008; SILVA, 2014; PAIVA, 20??).

A estatística LISA apresenta a seguinte fórmula matemática:

$$I = \frac{(x_i - \mu)}{\sum (x_i - \mu)^2} \sum_j w_{ij} (x_j - \mu)$$

Onde: x_i é a variável mensurada no município i ; x_j é a variável mensurada no município x_j e μ é a média da variável. W_{ij} é a matriz de vizinhança adotada (SRIDHARAN et al. 2007).

No presente estudo, utilizou-se a estatística LISA para identificação de *agrupamentos*, podendo estes serem do tipo alto-alto (A-A), baixo-baixo (B-B), baixo-alto (B-A) ou alto-baixo (A-B), segundo as associações identificadas (ANSELIN, 1995), utilizando-se o programa GeoDa, versão 1.6.7.

4.5.4. Análise bivariada de Moran Global

Para a análise da correlação entre a variável dependente do polígono e da variável independente dos polígonos vizinhos (Quadro 1), utilizou-se a análise de Moran Global Bivariado, utilizando-se o programa GeoDa 1.6.7TM.

Para a construção final dos mapas foi utilizado o *software* livre Quantun GIS 2.16.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA COM SERES HUMANOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE, segundo parecer 1.450.510 de 14 de março de 2016 (ANEXO A).

5. RESULTADOS

Com base no banco de dados do Ambulatório de Hepatites de Foz do Iguaçu-PR, no período de 2010 e 2015, foram notificados 525 casos de hepatite B no município, destes, 270 (51,4%) casos eram do sexo masculino e 255 (48,6%) do sexo feminino, conforme apresentado na Tabela 1.

O maior número de casos ocorreu em 2013, com 55 (47,4%) casos notificados do sexo masculino e 61 (52,6%) do sexo feminino. A faixa etária mais atingida foi entre 35 e 49 anos, com 235 casos (44,8%), seguida pela faixa etária de 20 e 34 anos, com 141 (26,8%) notificações, e a de indivíduos entre 50 e 64 anos, com 106 notificações (20,2%). A faixa etária com o menor número de casos foi a de 0 a 19 anos, com 9 casos (1,7%). O número total de notificações em 2013 foi de 116 casos, com um aumento de 26,01% com relação ao ano anterior (Tabela 1).

Em 2014, uma redução de 20,7% foi observada, com 92 casos notificados, em relação ao ano anterior e em 2015, nova queda nos índices, com 57 casos notificados, uma redução de 38,0% em relação ao ano anterior e redução de 50,8% em relação a 2013, cujos resultados são atribuídos certamente às campanhas realizadas a partir daquele ano (Tabela 1).

Com relação à hepatite C, no período de 2010 e 2015, houve no total 177 casos notificados, sendo 110 (62,1%) do sexo masculino e 67 (37,9%) do sexo feminino. O maior número de ocorrências se deu em 2014, com 38 casos diagnosticados, significando um aumento de 31,0% com relação ao ano anterior, com 29 casos, conforme a Tabela 2.

A faixa etária mais atingida foi de 50 a 64 anos, com 71 (40,1%) casos notificados, seguida por 59 (33,3%) casos entre 35 e 49 anos. Entre 15 e 19 anos, apenas 1 caso foi encontrado (0,56%), e nenhum caso foi notificado entre 0 e 14 anos. Acima dos 80 anos, 3 casos foram diagnosticados, ou seja, 1,70% do total de notificações (Tabela 2).

A Figura 1A, representa a distribuição espacial da taxa bruta de incidência média dos casos de hepatite B nos anos de 2010 a 2015, com variação entre 0 a 570 casos por 100.000 habitantes nos 327 setores censitários do município de Foz do Iguaçu. Na maioria dos setores censitários, 287 setores, houve uma variação entre 0 e 114 casos por 100.000 habitantes, distribuídos nos Distritos Leste (Território Morumbi I/ Bairro Morumbi D); Oeste (Território do Jardim América, Bairro Jardim América) e Norte (Vila C Nova). Em uma minoria, três setores censitários, foi registrada uma variação entre 342 e 570 casos por 100.000 habitantes, as maiores taxas registradas nesse período (Figura 1A).

Tabela 1. Perfil dos casos de hepatite B notificados em Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, Foz do Iguaçu, 2017.

Variável	2010		2011		2012		2013		2014		2015		Total	
Sexo														
Masculino	48	(56,5%)	35	(42,2%)	45	(49,0%)	55	(47,4%)	52	(56,5%)	35	(61,4%)	270	(51,4%)
Feminino	37	(43,5%)	48	(57,8%)	47	(51,0%)	61	(52,6%)	40	(43,5%)	22	(38,6%)	255	(48,6%)
Faixa etária														
0-4 anos	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(1,1%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(0,19%)
5-9 anos	0	(0,0%)	1	(1,2%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(1,8%)	2	(0,39%)
10-14 anos	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(0,9%)	0	(0,0%)	1	(1,8%)	2	(0,39%)
15-19 anos	1	(1,2%)	1	(1,2%)	1	(1,1%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(1,8%)	4	(0,76%)
20-34 anos	14	(16,5%)	28	(33,7%)	30	(32,6%)	31	(26,7%)	22	(23,9%)	16	(28,1%)	141	(26,8%)
35-49 anos	46	(54,1%)	35	(42,2%)	38	(41,3%)	52	(44,8%)	40	(43,5%)	24	(42,1%)	235	(44,8%)
50-64 anos	19	(22,4%)	13	(15,7%)	19	(20,6%)	22	(19,0%)	22	(23,9%)	11	(19,3%)	106	(20,2%)
65-79 anos	4	(4,7%)	5	(6,0%)	2	(2,2%)	10	(8,6%)	7	(7,6%)	3	(5,3%)	31	(5,9%)
> 80 anos	1	(1,2%)	0	(0,0%)	1	(1,1%)	0	(0,0%)	1	(1,1%)	0	(0,0%)	3	(0,57%)
Total	85	(100,0%)	83	(100,0%)	92	(100,0%)	116	(100,0%)	92	(100,0%)	57	(100,0%)	525	(100%)

Tabela 2 - Perfil dos casos de hepatite C notificados em Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, Foz do Iguaçu, 2017.

Variável	2010		2011		2012		2013		2014		2015		Total	
Sexo														
Masculino	17	(58,6%)	21	(70,0%)	18	(58,1%)	19	(65,5%)	25	(65,8%)	10	(45,5%)	110	(62,1%)
Feminino	10	(34,5%)	9	(30,0%)	13	(41,9%)	10	(34,5%)	13	(34,2%)	12	(54,5%)	67	(37,9%)
Faixa etária														
0 - 4 anos	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0)
5 - 9 anos	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0)
10 -14 anos	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0)
15- 19 anos	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(4,5%)	1	(0,56%)
20 - 34 anos	5	(18,5%)	2	(6,7%)	3	(9,7%)	3	(10,3%)	1	(2,6%)	2	(9,1%)	16	(9,04%)
35 - 49 anos	5	(18,5%)	10	(33,3%)	11	(35,5%)	10	(34,5%)	17	(44,7%)	6	(27,3%)	59	(33,3%)
50 - 64 anos	14	(51,9%)	8	(26,7%)	10	(32,3%)	14	(48,3%)	17	(44,7%)	8	(36,4%)	71	(40,1%)
65- 79 anos	2	(7,4%)	9	(30,0%)	7	(22,6%)	2	(6,9%)	2	(5,3%)	5	(22,7%)	27	(15,3%)
> 80 anos	1	(3,7%)	1	(3,3%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(2,6%)	0	(0,0%)	3	(1,70%)
Total	27	(100,0%)	30	(100,0%)	31	(100,0%)	29	(100,0%)	38	(100,0%)	22	(100,0%)	177	(100%)

No período de 2010 a 2015, a média da taxa de incidência bruta de hepatite B dos setores censitários de Foz do Iguaçu foi de $52,1 \pm 65,2$ (média \pm desvio padrão) casos por 100.000 habitantes, enquanto que a quando suavizada pelo estimador empírico bayesiano, a

média manteve semelhante, passando para $52,0 \pm 24,6$ casos por 100.000 habitantes, mas com menor desvio padrão.

A Figura 1B, representa a taxa de incidência média dos casos de hepatite B com suavização Bayesiana, distribuídos em cinco faixas de distribuição entre 2010 e 2015. Na maioria dos setores censitários, 225 setores, houve uma variação entre 0 e 61,8 casos por 100.000 habitantes. Em 81 setores houve entre 61,8 casos e 92,7 casos por 100.000 habitantes, com taxas intermediárias.

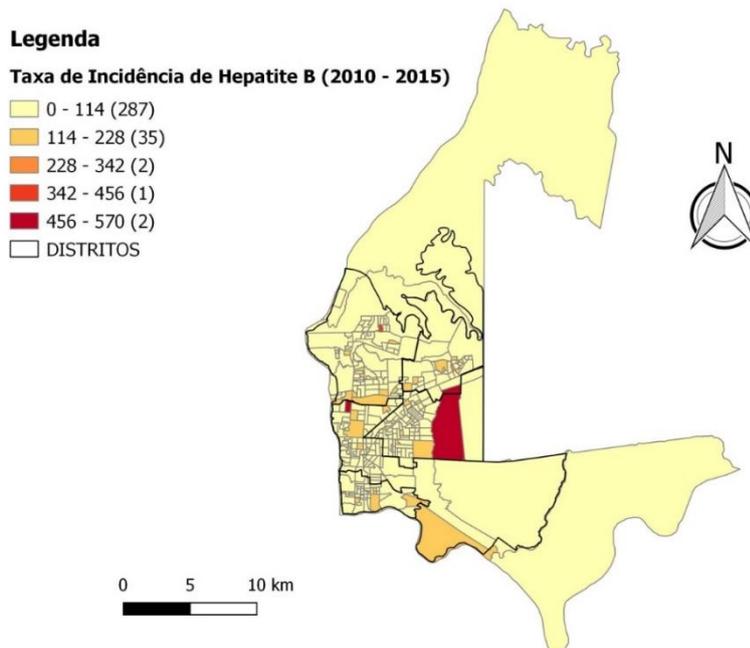
Em sua minoria, 21 setores censitários, houve entre 92,7 casos e 155 casos, registrando as maiores taxas, sendo distribuídos nos distritos: Leste (Território Morumbi I/Bairro Morumbi I); Oeste (Território Jardim América e Vila Iolanda); Norte (Vila C Nova; Jardim Jupira; AKLP; Jardim Lancaster); Nordeste (Bairros Três Lagoas e São João) e Sul (Bairros Padre Monte, Profilurb I e CAIC).

A Figura 2, conforme o diagrama de dispersão de Moran Global, constatou-se autocorrelação espacial positiva significativa, referente à taxa de incidência dos casos de hepatite B segundo setores censitários ($I= 0,595318$, $p=0,001$), revelando que, em relação à taxa de incidência, não houve aleatoriedade no espaço. Em outras palavras, os setores com altas taxas de incidência de casos de hepatite B, apresentaram-se circundados por outros com altas taxas, sendo o oposto verdadeiro, isto é, setores com baixas taxas, tiveram como vizinhos setores censitários com baixas taxas de incidência.

A Figura 3, verifica-se o resultado da análise dos indicadores locais de associação espacial (LISA), onde constata-se a identificação de agrupamentos significativos, baseados na semelhança entre as taxas de incidência de hepatite B dos setores censitários. 214 setores censitários não apresentaram significância para formação de agrupamentos espaciais. O padrão Alto-Alto (A-A), onde há altas taxas de incidência de hepatite B entre os vizinhos de uma mesma área, ocorreu em 50 setores censitários, distribuídos nos seguintes Distritos: Leste (Morumbi I), Nordeste (Jardim Três Bandeiras; Bairro Três Lagoas e Bairro São João); Norte (Jardim Jupira; AKLP e Jardim Lancaster) e Sul (Bairro Carimã; Padre Monte; Profilurb I; Vila Adriana e CAIC).

Figura 1. Mapa da taxa de incidência média dos casos de hepatite B ocorridos no Município de Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários. A) Mapa de taxa bruta de incidência; B) Mapa da taxa de incidência com suavização bayesiana. Os distritos estão representados pela linha em negrito.

A)



B)

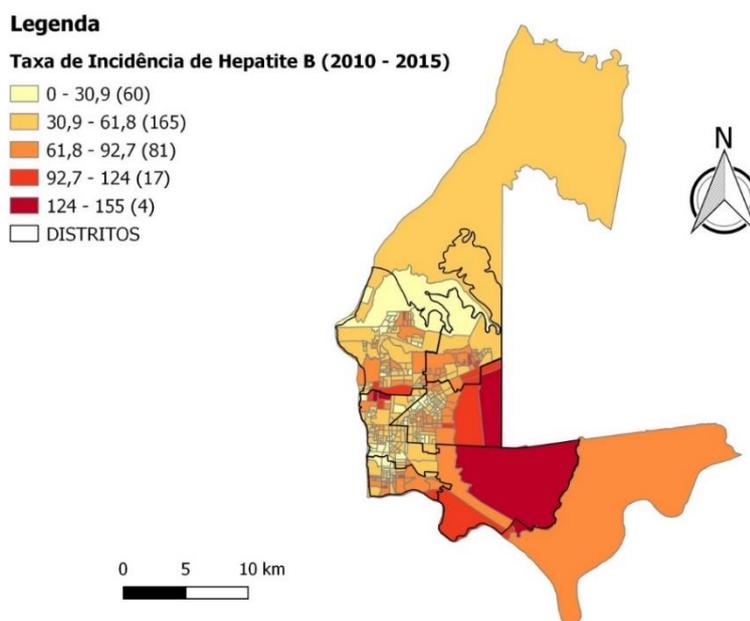


Figura 2. Análise de Moran Global da taxa de incidência média dos casos de hepatite B, com suavização bayesiana, ocorridos no Município de Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários.

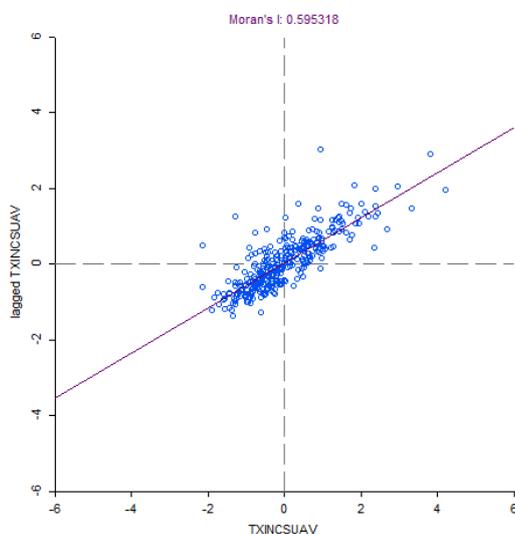
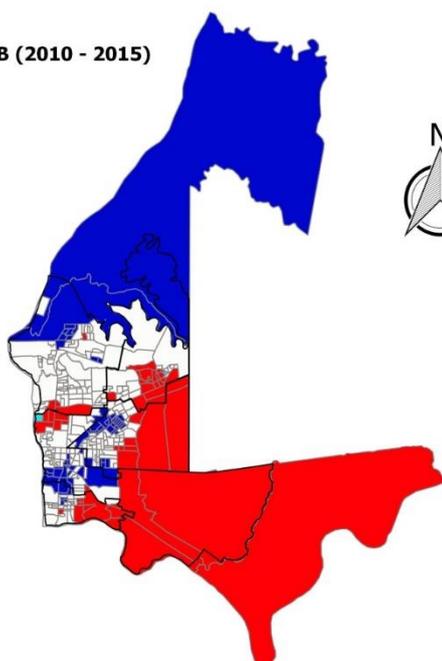


Figura 3. Análise de indicadores locais de associação espacial (*Local Indicators of Spatial Association - LISA*) da taxa de incidência média de hepatite B, com suavização bayesiana, ocorrido no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários, no município de Foz do Iguaçu. Os distritos estão representados pela linha em negrito.

Legenda

Taxa de Incidência de Hepatite B (2010 - 2015)

- Não significativa (214)
- Alto - Alto (50)
- Baixo - Baixo (61)
- Baixo - Alto (2)
- Alto - Baixo (0)
- DISTritos



O padrão Baixo-Baixo (B-B) foi encontrado em 61 setores censitários, assim distribuídos nos Distritos: Norte (Vila C Velha e Cidade Nova); Sul (Profilurb II e Bairro Ouro Verde); Leste (Portal da Foz; Campos do Iguaçu; Morumbi III; Jardim São Paulo I e II); Oeste (Vila Adriana; Vila Iolanda e Parque Presidente); e Nordeste (Bairro Três Lagoas e Zona Rural).

Ainda na análise LISA, na Figura 3, dois setores censitários apresentaram padrão Baixo-Alto (B-A), situados nos seguintes Distritos: Oeste (Jardim América) e Nordeste (Bairro Três Lagoas). Não foram encontrados setores censitários formando agrupamentos do tipo Alto-Baixo (AB).

Quanto à hepatite C, no período de 2010 a 2015, a média da taxa de incidência bruta média de hepatite C dos setores censitários de Foz do Iguaçu foi de $18,7 \pm 37,4$ (média \pm desvio padrão) casos por 100.000 habitantes, enquanto que a quando suavizada pelo estimador empírico bayesiano, a média manteve similar, passando para $19,1 \pm 13,6$ casos por 100.000 habitantes, mas com menor desvio padrão.

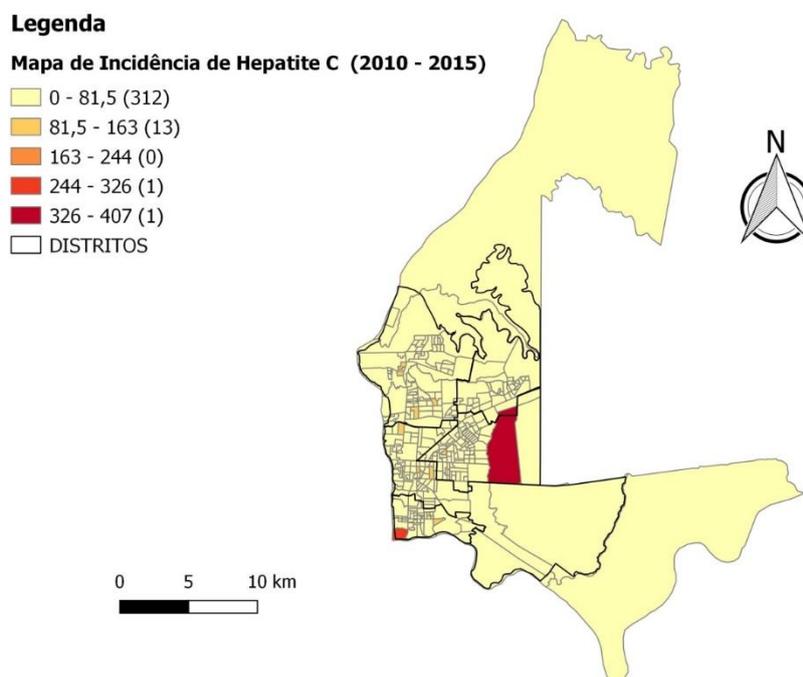
A Figura 4A refere-se à taxa de incidência bruta média dos casos de hepatite C, no período de 2010 e 2015, no município de Foz do Iguaçu, segundo setores censitários. A maioria dos setores censitários, em número de 325, revelaram uma taxa de incidência que variou entre 0 e 163 casos por 100.000 habitantes. Um setor censitário apresentou taxa de 244 a 326 casos por 100.000 habitantes e um setor censitário apresentou taxa de 326 a 407 casos por 100.000 habitantes, constituindo as maiores taxas registradas no período, e localizaram no Distrito Sul (Profilurb I) e Leste (Bairro Morumbi I), respectivamente.

A Figura 4B, representa a taxa de incidência média de casos de hepatite C, com a suavização bayesiana, considerando o período de 2010 e 2015. A maioria dos setores censitários, em número de 286, mostrou taxa entre 0 e 28,5 casos por 100.000 habitantes, localizados nos Distritos Norte (Porto Belo; AKLP; Jardim Lancaster e Jardim Curitiba); Nordeste (Bairro Três Lagoas); e Oeste (Vila Iolanda; Jardim América e Parque Presidente).

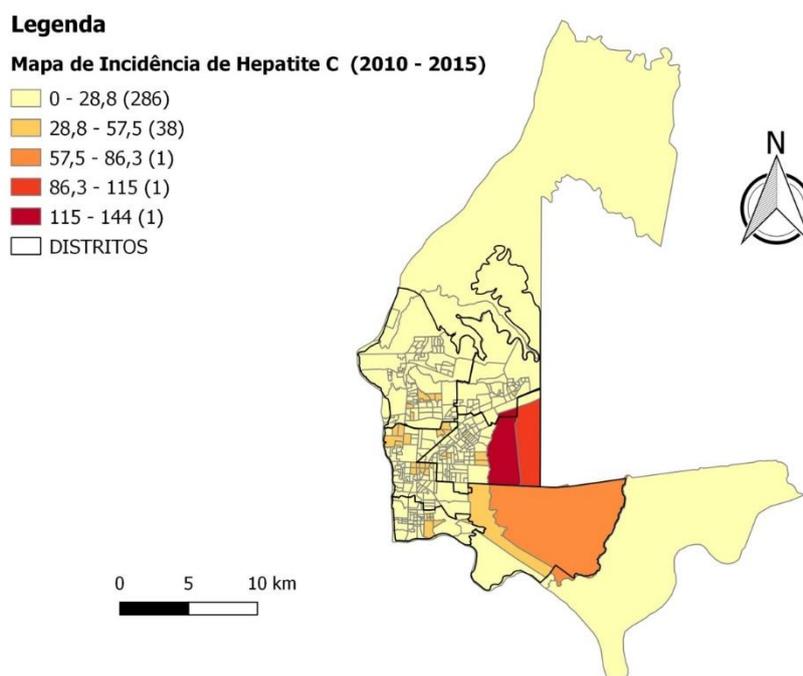
Por sua vez, 39 setores censitários apresentaram taxa variando entre 28,8 e 86,3 casos por 100.000 habitantes, distribuídos nos Distritos Oeste (Território Carimã; Vila Iolanda, Jardim América e Parque Presidente) e Sul (Padre Monte e CAIC) (Figura 4B).

Figura 4. Mapa da taxa de incidência média dos casos de hepatite C ocorridos no Município de Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários. A) Mapa de taxa bruta de incidência; B) Mapa da taxa de incidência com suavização bayesiana.

A)



B)

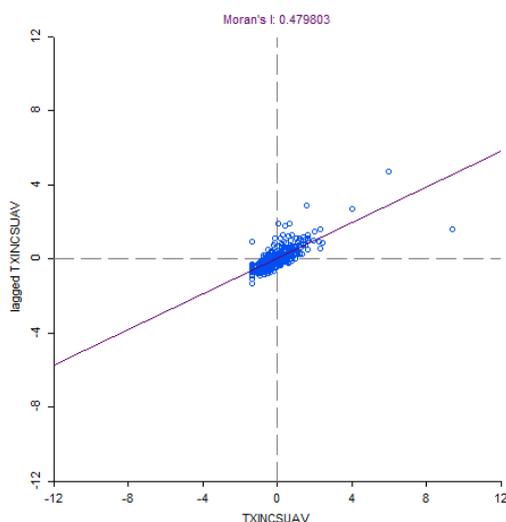


Em dois setores censitários, foram observadas as maiores taxas, entre 86,4 e 144 casos por 100.000 habitantes, localizados no Distrito Leste (Morumbi I) (Figura 4B).

Na análise de Moran Global Univariado, segundo a taxa de incidência média de hepatite C, com suavização bayesiana, representada pelo diagrama de Moran, houve autocorrelação espacial positiva significativa, indicando a não aleatoriedade em sua distribuição no período compreendido entre 2010 e 2015 ($I= 0,479603$; $p= 0,001$).

Depreende-se que os setores com altas taxas de incidência de casos de hepatite C, assemelharam-se aos outros que no seu entorno, apresentaram altas taxas. O inverso também foi encontrado, isto é, setores censitários com baixas taxas de incidência de hepatite C, apresentaram vizinhança semelhante.

Figura 5. Análise de Moran Global da taxa de incidência média dos casos de hepatite C, com suavização bayesiana, ocorridos no Município de Foz do Iguaçu no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários.

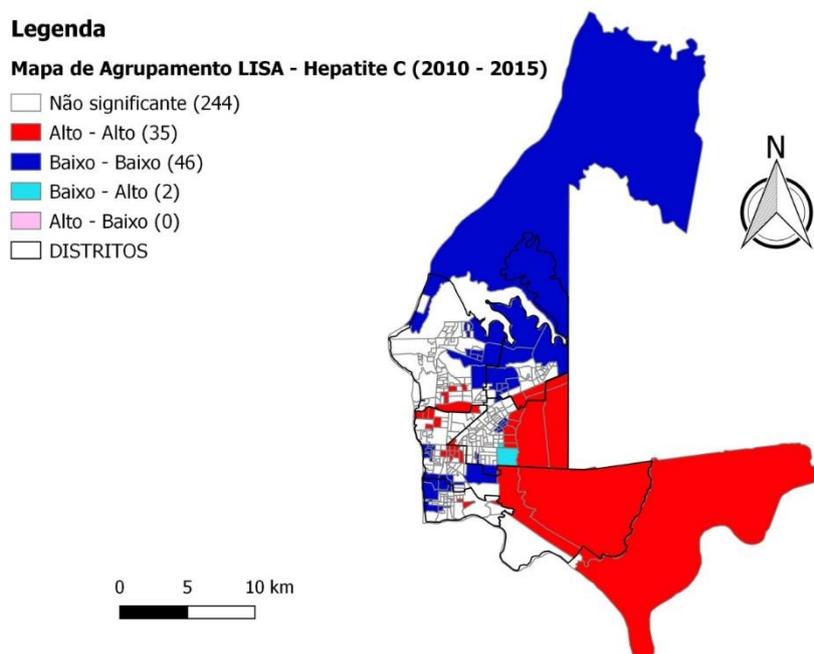


A Figura 6, refere-se ao mapa de agrupamento LISA segundo os padrões: Alto-Alto (AA), Baixo-Baixo (B-B); Baixo-Alto (B-A) e Alto-Baixo (A-B), conforme os indicadores locais de associação espacial, baseados na similaridade entre os vizinhos, entre os anos de 2010 e 2015, para a distribuição de casos de hepatite C.

Foram identificados como não significantes 244 setores censitários e 35 setores censitários apresentaram o padrão Alto-Alto (AA), onde se concentraram as maiores taxas de incidência da hepatite C, localizados nos Distritos Leste (Morumbi I e III); Oeste (Vila Iolanda e Jardim América); Norte (AKLP e Jardim Lancaster); Nordeste (Bairro São João) e Sul (Padre Monte e CAIC).

Apresentaram o padrão Baixo -Baixo (BB), 46 setores censitários, com os menores taxas de incidência da doença distribuídos nos Distritos Leste (Padre Monte; Morumbi I e III); Sul (Padre Monte; Profilurb I e II; Bairro Ouro Verde e CAIC); Oeste (Vila Iolanda e Vila Adriana); Norte (Vila C Nova; Cidade Nova e Jardim Curitiba); e Nordeste Bairro Sol de Maio; Portal da Foz; Bairro Três Bandeiras e Bairro São João) (Figura 6).

Figura 6. Análise de indicadores locais de associação espacial (*Local Indicators of Spacial Associations- LISA*) da taxa de incidência média de hepatite C, com suavização bayesiana, ocorrido no período de 2010 a 2015, segundo setores censitários do município de Foz do Iguaçu.



Revelaram o padrão Baixo-Alto, 2 setores censitários, isto é, setores com baixa taxa de incidência, circundados por setores com alta taxa de incidência, localizados no distrito Leste (Morumbi I). Não foram encontrados setores censitários envolvidos na formação do padrão Alto-Baixo (Figura 6).

Analisou-se, em seguida, por meio da análise bivariada de Moran Global, a correlação entre a taxa de incidência média da hepatite, com suavização bayesiana, e as variáveis socioeconômicas, segundo setores censitários vizinhos.

Conforme Tabela 3, para a hepatite B, observou-se que, houve correlação espacial positiva significativa ($p < 0,05$) entre as taxas de incidência e as variáveis “renda dos responsáveis até $\frac{1}{2}$ SM”, “renda do responsável de $\frac{1}{2}$ a 1 SM”, “renda do responsável 1 a 2 SM” indicando que a população de baixa renda encontra-se mais susceptível à hepatite B. A variável “responsável sem renda informada pelo declarante”, apresentou correlação espacial negativa com a taxa de incidência de hepatite B. As variáveis “renda do responsável de 2 a 3 SM” até “renda do responsável > 20 SM”, não apresentaram associação significativa com as taxas de incidência de hepatite B.

A variável “renda *per capita*” relaciona-se à renda nominal mensal domiciliar de cada morador (Tabela 3). Dessa forma, renda 1 ($p=0,005$); renda 3 ($p=0,05$); renda 4 ($p=0,005$); renda 5 ($p=0,004$); renda 6 ($p=0,01$) e renda não declarada ($p=0,47$), mostraram correlação espacial positiva e significativa com as taxas de incidência de hepatite B, embora a renda 2 não tenha mostrado nenhuma correlação com a infecção (Tabela 3). De forma que, a variável renda *per capita*, apresentou menor sensibilidade para discriminar diferenças entre a variação na renda e a taxa de incidência de hepatite B.

Com relação às variáveis “casa própria e casa alugada” não houve correlação espacial significativa com a doença. No entanto, a variável “outros”, refere-se a outros variados tipos de moradia, tendo apresentado correlação espacial positiva e significante com a taxa de incidência de hepatite B (Tabela 3).

A variável “alfabetização do responsável” não apresentou correlação espacial significativa com a taxa de incidência de hepatite B (Tabela 3).

A variável ‘moradores’ reflete o número de moradores por residência. Nesse caso, apenas a variável ‘5 moradores’ apresentou correlação espacial significativa e positiva com a taxa de incidência de hepatite B. As variáveis ‘3, 8 e 10 moradores’ não apresentaram correlação espacial significativa (Tabela 3).

Para a variável “lixo” apresentada na Tabela 3, aqueles com ‘coleta de lixo’ em suas casas não mostraram correlação espacial significativa com a doença ($p=0,496$). No entanto, aqueles com “lixo em terrenos” e “lixo outros”, respectivamente, referem-se respectivamente aos lixos descartados em terrenos ou com outra destinação, as correlações espaciais foram significativas e positivas (Tabela 3).

Tabela 3. Resultado da análise espacial de Moran Global bivariada entre a taxa de incidência de hepatite B e variáveis socioeconômicas e demográficas, Foz do Iguaçu, 2010-2015.

Variável	I de Moran	Valor de P	Valor de Z
Casa própria	-0,0044344	0,406	-0,2246
Casa alugada	-0,0368828	0,060	-1,5559
Outros	0,0502681	0,027	2,093
Renda responsável até ½ SM	0,0382112	0,043	1,6822
Renda responsável ½ a 1 SM	0,0423629	0,025	1,8827
Renda responsável 1 a 2 SM	0,031688	0,083	1,3981
Renda responsável 2 a 3 SM	-0,0145692	0,295	-0,5386
Renda responsável 3 a 5 SM	-0,021397	0,1840	-0,9009
Renda responsável 5 a 10 SM	-0,0211686	0,1950	-0,8733
Renda responsável 10 a 15 SM	-0,0327551	0,105000	-1,2919
Renda responsável 15 a 20 SM	-0,0225296	0,184000	-0,9320
Renda responsável > 20 SM	-0,0281097	0,113000	-1,1762
Sem renda declarada	-0,0123491	0,286000	-0,5533
Alfabetização do responsável	0,00220036	0,484	0,0581
Abastecimento de água-rede	-0,02403	0,16	-1,0161
Água de poço	0,0895589	0,001	3,8810
Água outros	0,073936	0,003	3,1286
Sem banheiro	0,0674125	0,002	2,9435
3 moradores	0,0308438	0,101	1,3210
5 moradores	0,0834178	0,001	3,5718
8 moradores	0,024871	0,138	1,0957
10 moradores	-0,0117206	0,318	-0,4831
Coleta de lixo	-0,00133919	0,496	-0,0500
Lixo em terreno	0,0574656	0,01	2,4224
Lixo outros	0,109712	0,001	4,9147
Renda <i>per capita</i> ½ a 1SM(1)	0,0578247	0,005	2,4500
Renda <i>per capita</i> 1 a 2 SM(2)	-5.67123e- 0,05	0,484	0,0095
Renda <i>per capita</i> 2 a 3 SM(3)	-0,040344	0,05	-1,6293
Renda <i>per capita</i> 3 a 5 SM(4)	-0,061541	0,004	-2,6806
Renda <i>per capita</i> 5 a 10 SM(5)	-0,061541	0,004	-2,6806
Renda <i>per capita</i> >10 SM(6)	-0,049883	0,018	-2,1086
Sem renda declarada	-0,0385852	0,047	-1,6370

Com relação ao tipo de suprimento de água, verificou-se que a variável “água da rede”, não apresentou associação significativa com a taxa de incidência da hepatite B (Tabela 3). Por outro lado, verificou-se que o acesso à “água de poço e “água outros” apresentaram associação significativa e positiva com a doença (Tabela 3).

Quanto à variável “sem banheiro”, houve correlação significativa e positiva com as taxas de incidência da hepatite B (Tabela 3). Esses dados indicam que quanto às condições

sanitárias e demográficas, os setores censitários onde predominam maiores índices para as variáveis ‘5 moradores por domicílio’, ‘lixos em terrenos’, ‘lixos outros’, ‘água de poço’, ‘água outros’, ‘moradia outros’ e ‘sem banheiro’, relativamente a todos esses atributos, apresentam maiores taxas de incidência de hepatite B.

Na Tabela 4, apresentam-se os resultados da análise espacial de Moran Global bivariado entre a taxa de incidência média de hepatite C, com suavização bayesiana, e as variáveis socioeconômicas e demográficas, segundo setores censitários de Foz do Iguaçu.

A variável “casa própria” apresentou correlação espacial significativa e negativa. Já as variáveis “casa alugada” e “outros” não apresentaram correlação espacial significativa com a taxa de incidência de hepatite C (Tabela 4), cuja hipótese é de que a hepatite C, diferentemente da hepatite B, apresentou uma distribuição dispersa em todos os níveis sócio-econômico-culturais.

Com relação à variável “renda do responsável”, houve correlação espacial significativa e negativa das variáveis “sem renda declarada”, “até ½ SM”, “½ a 1 SM” e “1 a 2 SM” com a taxa de incidência de hepatite C (Tabela 4). Em contrapartida, as variáveis “rendas do responsável” “3 a 5 SM”, “5 a 10 SM” e “10 a 15 SM” apresentaram correlação espacial significativa e positiva com as taxas de incidência de hepatite C, nos setores censitários, indicando que regiões com maiores rendas, em comparação às menores rendas, apresentaram maiores taxas de incidência.

Não houve correlação espacial significativa entre a variável “alfabetização do responsável” com a incidência da hepatite C (Tabela 4).

Quanto ao suprimento de água, a variável “água em rede” apresentou correlação significativa e negativa com a taxa de incidência. Para as variáveis “água de poço” e “água outros” ($p=0,014$ e $p=0,001$), a correlação foi significativa e positiva (Tabela 4).

Para a variável “sem banheiro”, não houve correlação significativa com a taxa de incidência da hepatite C (Tabela 4).

A variável “moradores”, com 3, 5, 8 e 10 moradores por residência, apresentou correlação espacial negativa e significativa com a taxa de incidência de hepatite C. Para a variável “lixo coletado” houve correlação espacial negativa e significativa ($p=0,003$). No entanto, para a variável “lixo em terreno”, não houve correlação espacial e para a variável “lixo outros”, houve correlação espacial positiva e significativa ($p=0,002$) (Tabela 4).

Tabela 4. Resultado da análise espacial de Moran Global bivariada entre a taxa de incidência de hepatite C e variáveis socioeconômicas e demográficas, Foz do Iguaçu, 2010-2015.

Variável	I de Moran	Valor de P	Valor de Z
Casa própria	-0,0823957	0,001	-3,4334
Casa alugada	0,0271855	0,15	1,0753
Outros	0,00180376	0,457	0,0220
Renda responsável até ½ SM(1)	-0,07777792	0,002	-3,1965
Renda responsável ½ a 1 SM(2)	-0,129107	0,001	-5,63612
Renda responsável 1 a 2 SM(3)	-0,0716955	0,001	-3,0366
Renda responsável 2 a 3 SM(4)	-0,013173	0,294	-0,5607
Renda responsável 3 a 5 SM(5)	0,070207	0,006	2,9499
Renda responsável 5 a 10 SM (6)	0,0826697	0,005	3,4268
Renda responsável 10 a 15 SM(7)	0,0578215	0,009	2,5626
Renda responsável 15 a 20 SM(8)	0,0254491	0,136	1,0313
Renda responsável > 20 SM(9)	0,0193729	0,176	0,8234
Sem renda declarada (10)	-0,0769124	0,001	-3,1365
Alfabetização do responsável	-0,0378757	0,055	-1,5428
Abastecimento de água-rede	-0,0881066	0,001	-3,7719
Água de poço	0,0716841	0,014	2,8878
Água outros	0,129236	0,001	5,5167
Sem banheiro	0,0400248	0,061	1,6075
3 moradores	-0,0574276	0,007	-2,4446
5 moradores	-0,043046	0,041	-1,7151
8 moradores	-0,0754921	0,002	-3,2212
10 moradores	-0,00755981	0,001	-3,2673
Coleta de lixo	-0,062486	0,003	-2,6677
Lixo em terreno	-0,0328069	0,06	-1,4270
Lixo outros	0,137479	0,002	5,7687
Renda <i>per capita</i> ½ a 1SM(1)	-0,0972014	0,001	-3,9789
Renda <i>per capita</i> 1 a 2 SM(2)	0,0076298	0,353	0,3787
Renda <i>per capita</i> 2 a 3 SM(3)	0,071543	0,006	3,0698
Renda <i>per capita</i> 3 a 5 SM(4)	0,0613951	0,008	2,4627
Renda <i>per capita</i> 5 a 10 SM(5)	0,0661069	0,008	2,6777
Renda <i>per capita</i> >10 SM(6)	0,0233525	0,149	0,9636
Sem renda declarada(7)	-0,0716852	0,002	-3,1543

Com relação à variável “renda *per capita*” ‘½ a 1 SM’ e “sem renda declarada”, houve correlação espacial negativa e significativa ($p=0,001$ e $p=0,002$). Para as variáveis “renda *per capita* 2 a 3 SM” a “5 a 10 SM” houve correlação espacial positiva e significativa, respectivamente, $p=0,006$; $p=0,008$ e $p=0,008$, em contrapartida, para a variáveis “1 a 2 SM” e “>10 SM” não houve correlação espacial significativa com a taxa de incidência de hepatite C (Tabela 4).

Esses dados indicam que os setores censitários com maiores índices para as variáveis renda do responsável “3 a 15 SM”, renda *per capita* de “2 a 10 SM” apresentaram maiores taxas de incidência de hepatite C, ocorrendo o contrário com as menores rendas, indicando que a taxa de incidência de hepatite C se relacionou com setores censitários onde predominam rendas per capita e do responsável nessas faixas. No entanto, as variáveis “rendas per capita < 10 SM” e “rendas do responsável >15 SM” não apresentaram correlação significativa. Associa-se a esse fato, que a variável “casa própria” apresentou correlação significativa negativa. Esses dados indicam que os padrões socioeconômicos não são bons indicadores para se correlacionarem com a taxa de incidência de hepatite C, devido à variabilidade constatada.

Além disso, as demais variáveis analisadas, relacionados com a água, lixo e número de moradores, indicou pelos resultados apresentados, que populações variadas se encontram susceptíveis à hepatite C.

6. DISCUSSÃO

Este estudo objetivou identificar o comportamento espacial das hepatites virais B e C nesta região fronteiriça, Foz do Iguaçu, recanto do Brasil entre dois países, explorar e analisar as variáveis socioeconômicas que possam interferir na distribuição das doenças e oferecer subsídios aos gestores na distribuição de recursos públicos para prevenção, contenção na disseminação de casos, diagnóstico precoce e tratamento eficiente.

No Brasil, nem todas as regiões brasileiras têm acesso à tecnologia moderna, pessoal qualificado, diagnóstico e tratamento precoces, além de cobertura vacinal ampla. Neste país continental, há ainda enorme iniquidade social, dificultando o acesso à saúde em pleno século XXI. No Brasil, as regiões Sul e Sudeste apresentam-se, social e economicamente, mais desenvolvidos do que outras regiões do país, com possibilidades melhores de inserção e acesso às tecnologias e obtenção de medicamentos de última geração.

Em Foz do Iguaçu, a abertura do ambulatório de hepatites atendeu inicialmente os portadores da hepatite B. De condição de ambulatório mudou para centro de referência, com realização dos exames pelo método *PCR* através do LACEN-PR (Laboratório Central do Estado) em Curitiba, procedimentos de biópsia de fígado e aplicação dos medicamentos injetáveis (interferons) e a implementação do serviço de tratamento assistido (STA). Esses medicamentos requeriam vigilância e assistência médica aos pacientes, pois os inúmeros e, muitas vezes, graves efeitos colaterais impunham internação hospitalar para correção dos mesmos. Atualmente, felizmente, estão limitados a indicações pontuais.

O acompanhamento aos pacientes em meio às dificuldades cotidianas em geral, não foi comprometido, a não ser pelo raro abandono, mudança de cidade ou morte de pacientes, contrariando o que as estatísticas revelam em outras regiões menos privilegiadas do país, onde a aderência ao tratamento depende de uma equipe treinada e integrada.

No presente estudo, os casos de hepatite B, entre 2010 e 2015, ocorreram em maior número quando comparado aos casos de hepatite C, e apresentou uma taxa média de incidência de $52,1 \pm 65,2$ casos (média \pm desvio padrão) por 100 mil habitantes (taxa bruta), não havendo diferença em relação à taxa suavizada. A faixa etária mais acometida foi entre 35 a 49 anos. Houve 270 casos notificados em homens e 255 em mulheres, embora em 2013 tivesse havido uma leve predominância de casos femininos (52,6%), sobre os masculinos (47,4%). Nesse ano, houve uma média de 2,38 casos notificados por semana, segundo dados

do AHV, e no distrito Leste, bairro Morumbi, a taxa de incidência média variou entre 86,4 a 144 casos/100 mil habitantes, bem acima da média.

Segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais do Estado do Paraná de 2015, dos 13.188 casos de hepatite B notificados no Brasil em 2010, 29,6% residiam na região Sul, onde se observou uma taxa de incidência de 14,3 casos de hepatite B por 100 mil habitantes, acima da taxa nacional, cuja média alcançou 6,9 casos por 100 mil habitantes (PARANÁ, 2015).

Comparativamente, as taxas encontradas, alcançaram níveis sete vezes maiores que a média nacional e quatro vezes maiores que as taxas encontradas no estado do Paraná.

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais do Ministério da Saúde em 2015, no Brasil, verificou-se que entre os homens, aqueles com idade entre 55 e 59 anos apresentaram a maior taxa (19,7 casos por 100 mil habitantes). Entre as mulheres, a maior taxa foi observada entre aquelas entre 30 e 34 anos (12,0 casos por 100 mil habitantes) (BRASIL, 2015).

Os índices encontrados em Foz do Iguaçu sugerem que, a despeito da intensificação dos esforços nos últimos anos, através de campanhas de vacinação periódicas, palestras de esclarecimento à população, vacinação infantil obrigatória, imunização de crianças nascidas de mães portadoras do VHB no período imediato pós-parto, conscientização dos médicos quanto à notificação compulsória e encaminhamento ao ambulatório especializado, ainda há uma proporção elevada e preocupante de portadores do VHB na população, que desconhecendo seu *status* de portador, observados ao longo de nossa prática clínica, contribuem para as altas taxas reveladas na pesquisa.

Em relação à análise LISA, em Foz do Iguaçu, 50 setores censitários apresentaram padrão Alto-Alto, presentes nos distritos Leste (Morumbi I), Nordeste (Jardim Três Bandeiras, Bairro Três Lagoas e Bairro São João); Norte (Jardim Jupira, AKLP e Jardim Lancaster) e Sul (Bairro Carimã; Padre Monte, Profilurb I, Vila Adriana e CAIC). Essas localidades sugerem associação entre as taxas de incidência de hepatite B e menor poder aquisitivo, bem como dificuldade de acesso à saúde.

As condições socioeconômicas selecionadas e analisadas no presente estudo foram as anteriormente descritas: renda dos responsáveis, renda *per capita*, saneamento básico (rede de água), destinação do lixo doméstico, número de moradores por domicílio, casa própria ou não, nível de alfabetização e casa com ou sem banheiro.

As variáveis que apresentaram forte correlação com a alta taxa de incidência da infecção B, foram “outros” tipos de habitação, “5 moradores por domicílio”, baixas rendas com ganhos entre “ $\frac{1}{2}$ e 1 salário mínimo”, “abastecimento de água de poço ou por outros meios”, “lixo descartado em terrenos ou com outra destinação” e “moradias sem banheiro”, indicando a frágil situação financeira e sanitária das populações dos setores censitários mais acometidos com maior taxa de incidência de hepatite B.

Embora seja esta uma doença de transmissibilidade variada, quer seja a via parenteral por contato com sangue ou compartilhamento de material cortante infectados, sexual ou vertical quando a mãe infectada transmite o vírus ao filho durante o parto, algumas condições de precariedade como baixos salários, falta de saneamento básico nas casas, dispensação do lixo e tipo de moradia, apresentaram-se associados com as taxas de incidência da infecção, não se determinando explicitamente as formas de transmissão acima descritas. De forma que, não houve aleatoriedade na distribuição espacial das altas taxas de incidência de hepatite B, e estas taxas relacionaram-se significativamente com as piores variáveis socioeconômicas e demográficas analisadas.

Estudos realizados em outras partes do mundo apontam características semelhantes às encontradas no presente estudo, como os que se seguem.

Nas Filipinas, país situado na região da Ásia e Pacífico, existe uma alta taxa de endemia para a hepatite B, que não se modificou nos últimos 20 anos (WONG et al., 2013).

Uma pesquisa recente realizada naquele país, objetivou estudar a prevalência da hepatite B através da soropositividade do HBsAg (antígeno do VHB). O único preditor independente para a soroprevalência do HBsAg foi a renda anual da população. As pessoas que apresentaram renda mais alta, apresentaram menor probabilidade de serem portadoras do VHB, em comparação com os indivíduos com menor renda (WONG et al., 2013).

Dessa forma, a hiperepidemia nas Filipinas permanece presente, com estimados 7,3 milhões de infectados pelo VHB, ao contrário de outros países asiáticos como a China (região Nordeste) e Sul da Coreia que, nas duas últimas décadas, apresentaram declínio de portadores do VHB, devido ao avanço na prevenção e ampla vacinação infantil (WONG et al., 2013).

Outras variáveis como sexo, estado civil, nível educacional e situação de ‘estar ou não empregado’, não foram fatores preditores independentes para a soropositividade do HbsAg nas Filipinas (WONG et al., 2013).

Estudo sobre a soroprevalência da infecção pela hepatite B na Nigéria, em inquérito nacional, revelou alta prevalência da doença em população adulta aparentemente saudável, cujos fatores associados com a testagem positiva foram os procedimentos dentários fora de instalações adequadas, circuncisão local e uvulectomia em condições precárias de higiene e alto risco de contaminação (OLAYINKA et al., 2016).

Uma revisão publicada em 2016, intitulada “Rastreamento e diagnóstico do VHB em países de média e baixa renda”, revelou que o Leste Asiático e a África Subsaariana diferem substancialmente dos países desenvolvidos, pela dificuldade de acesso à tecnologia avançada e pessoal qualificado, que, se estivessem disponíveis, facilitariam o diagnóstico e tratamento precoces. O encaminhamento de amostras coletadas a centros maiores representaram atraso na recepção do material e um hiato no seguimento aos portadores do vírus (ALLAIN; OPARE-SEM, 2016).

Realizado em Shenzhen, China, este foi um estudo epidemiológico de distribuição espacial em uma população de 2.852 portadores do VHB, internados em 2010. Como é de conhecimento, a hepatite B é transmitida através de sangue e fluidos corporais. A análise de autocorrelação com fatores de risco demonstrou a alta morbidade em áreas menos desenvolvidas da cidade, identificando-se locais de forte transmissibilidade em centros de banho, salões de beleza, salões de massagens e pedicures, onde foram observadas precárias condições sanitárias e de higiene, além do desconhecimento sobre contaminação (YULANG et al., 2014).

Em artigo de revisão sobre a infecção pelo vírus B entre 1965 e 2013, as estimativas mundiais revelaram que a prevalência em 161 países é bastante variada, dependendo do continente. A seroprevalência do HBsAg foi de 3,61% em todo o mundo, com a maior endemicidade na África, em torno de 8%, e taxas que alcançaram 24% no Sudão do Sul. Na região Pacífico-Oeste os índices foram em torno de 5%, sendo que houve variação de 0,2% (México) a 13,55% (Haiti) nas Américas (SCHWEITZER et al, 2015).

Em relação à hepatite C, no presente estudo, entre 2010 e 2015, a média da taxa de incidência bruta de hepatite C nos setores censitários foi de $18,7 \pm 37,4$ casos por 100 mil habitantes, e a taxa suavizada foi similar (média de 19,1 casos por 100 mil habitantes).

A faixa etária mais prevalente em nossa pesquisa foi entre 50 e 64 anos, sendo os homens os mais atingidos em todos os anos. O ano com maior número de notificações foi 2014. Um setor censitário apresentou taxas de 244 a 326 casos por 100 mil habitantes, representado pelos Distritos Sul (Bairro Profilurb I) e Leste (Bairro Morumbi), com alta

incidência. A maioria dos setores censitários (286), mostrou taxas entre 0 e 28,5 casos por 100.000 habitantes.

O estado do Paraná apresentou 24,5 casos por 100 mil habitantes em 2010 e 26,1 casos por 100 mil habitantes em 2011, com faixa etária prevalente entre 60 e 69 anos no ano (PARANÁ, 2015).

Nos últimos anos, as taxas de positividade para Anti-HCV e HCV-RNA vêm mostrando uma tendência de aumento no Brasil e em todas as regiões do país. Em quase toda a série histórica, a região Nordeste apresentou a menor taxa de detecção. Entre 2002 e 2009, a região Sudeste apresentou a maior taxa e, a partir de 2010, a região Sul passou a liderar o *ranking*. Em 2015, a taxa de detecção da região Sul foi de 14,1 casos para cada 100 mil habitantes, seguida pelo Sudeste (8,1), Norte (3,5), Centro-Oeste (1,9) e Nordeste (1,2) (BRASIL, 2016).

Os achados do Paraná e os dados desta pesquisa assemelham-se, em relação à faixa etária e à predominância do sexo masculino. No entanto, a taxa de incidência média de hepatite C em Foz do Iguaçu, apresentou-se acima da média nacional, mas um pouco abaixo da média do estado do Paraná, sem estudos suficientes para se saber ao certo a razão para tal fato.

A análise LISA identificou 35 setores censitários com padrão Alto-Alto segundo a taxa de incidência de hepatite C, localizados nos Distritos Leste (Morumbi I e III); Oeste (Vila Iolanda e Jardim América); Norte (AKLP e Jardim Lancaster); Nordeste (Bairro São João) e Sul (Padre Monte e CAIC).

Houve coincidência entre os bairros Morumbi, São João, Lancaster, AKLP e CAIC, com relação às hepatites B e C, revelando padrão Alto-Alto para ambas.

Em relação às variáveis socioeconômicas e demográficas, constatou-se que os setores censitários com maiores índices das variáveis ‘rendas do responsável acima de 3 SM’ e ‘renda *per capita* superior a 2 SM’, apresentaram as maiores taxas de incidência de hepatite C, indicando achado diferente ao da hepatite B, onde verificou-se associação positiva entre as menores rendas e maiores taxas de incidência. As demais variáveis analisadas, como saneamento básico, coleta de lixo e número de moradores, exerceram menor importância com relação à taxa de incidência da hepatite C, do que exerceram sobre a hepatite B, abrangendo uma variação social mais ampla, afetando indiscriminadamente, portanto, aqueles com menor e maior poder aquisitivo.

Apesar disso, em algumas regiões houve uma sobreposição geográfica entre ambas as infecções B e C (Morumbi, Jardim Lancaster, AKLP, São João e CAIC), referente ao padrão Alto-Alto, indicando que há fatores comuns a ambas, destacando-se como populosas e de menores rendas.

O maior acúmulo de casos do VHC ocorridos em faixas etárias de maior idade, possivelmente cujas populações foram expostas a risco parenteral por transfusões sanguíneas inseguras, assim como o uso de injeções intravenosas (IV) ou intramusculares (IM) sem esterilização adequada, podem ser práticas que possivelmente contribuíram com a elevação das taxas quando ainda não havia sido identificado o VHC, segundo observações encontradas em prontuários de pacientes atendidos no município, tanto em nossa clínica privada como no Ambulatório de Hepatites Virais.

Uma força-tarefa de serviços preventivos dos EUA recomendou pesquisar a presença do vírus da hepatite C (VHC) para adultos nascidos entre 1945 e 1965, uma coorte de nascimento conhecida como "baby boomers", cujos resultados mostraram que três-terços da população contaminada era composta por pessoas mais velhas, muitas das quais sem conhecimento de sua infecção (SMITH, 2012).

Esse fato pode ser explicado por essa parcela da população ter sido, provavelmente, mais exposta a fatores de risco como: procedimentos médicos comuns da época, como utilização de seringas não descartáveis e falta de protocolos para detecção do VHC, ocasionando transmissão nosocomial do mesmo (SPAULDING; MILLER, 2016). Essa possibilidade não pode ser descartada de ter ocorrido também no Brasil, e o mesmo raciocínio poderia ser estendido a populações contemporâneas que adotaram práticas semelhantes, embora não seja este o cerne de aprofundamento da presente pesquisa.

Por outro lado, o advento das drogas ilícitas injetáveis ou inaladas, pode ter imprimido crescimento nos índices da incidência viral do município, tanto quanto os fatores de risco identificados anteriormente, no entanto, este tema não foi objeto de pesquisa do presente estudo.

Na presente pesquisa, alguns indicadores socioeconômicos se correlacionaram com as altas taxas de incidência de hepatite B e hepatite C.

No caso da hepatite B, essas taxas correlacionaram-se com os setores censitários onde predominaram populações em condições menos favorecidas, cuja baixa renda e falta de

saneamento básico favorecem a disseminação da doença. Por outro lado, as altas taxas de hepatite C, correlacionaram-se com setores censitários com condições melhores de renda em que houve maior variabilidade em relação às demais variáveis analisadas. Isto sugeriu uma maior amplitude em relação à população atingida, embora tenha havido coincidência geográfica para um setor censitário com altas taxas de incidência para as hepatites B e C, que compartilham das mesmas condições.

Os anos de 2013 e 2014, cujas taxas de incidência foram mais altas, respectivamente às hepatites B e C, poderiam se relacionar a outro relevante acontecimento no município, que foi a implantação dos testes rápidos a partir de 2012, incluídos na tabela SUS. Estes são de fácil execução e não necessitam de equipamentos para leitura, apresentando resultados por meio da formação de linhas coloridas de fácil interpretação em aproximadamente 30 minutos (BRASIL, 2011a).

Os estudos internacionais apontam outras variáveis que podem estar relacionadas com as altas taxas de incidência de hepatite B e C na população, como indicam os estudos a seguir.

De acordo com Castro et al. (2015), embora sejam os usuários de drogas injetáveis o grupo de maior risco para contaminação com o VHC, um inquérito epidemiológico conduzido no Brasil entre 2005 e 2010, nas maiores cidades brasileiras, apontou prevalência de 1,38%, incluindo como preditores da infecção, os usuários de drogas injetáveis e inaladas, a idade acometida e hospitalização, além dos grupos socialmente vulneráveis pela falta de saneamento básico. Este estudo sofreu críticas quanto a não abordagem de cidades situadas em região de risco.

Pesquisa desenvolvida em Farash Town, Islamabad (capital do Paquistão), objetivou estudar as frequências e determinantes das hepatites B e C na população geral (ASAD et al., 2015). Tanto a hepatite B quanto a hepatite C apresentaram-se endêmicas naquele país, com cerca de 180 milhões de habitantes e muitos desafios, alguns dos quais semelhantes aos do Brasil (ASAD et al., 2015).

Naquele país, os 10 mais frequentes determinantes de risco destacados para a hepatite B foram, em ordem decrescente: histórico de injeções, procedimentos terapêuticos, procedimentos dentários, visitas ao barbeiro, uso de drogas ilícitas, histórico familiar de positividade, visitas ao salão, contraceptivos injetáveis, tatuagem e *piercing*, e histórico de imunização (ASAD et al., 2015).

Segundo ASAD et al. (2015), para a hepatite C em ordem decrescente, os 10 principais fatores de risco relacionados foram: histórico de injeções, procedimentos terapêuticos, procedimentos dentários, transfusão sanguínea, visitas ao barbeiro, uso de drogas ilícitas, história familiar positiva, visitas ao salão, tatuagem e piercing e histórico de imunização. Outras causas foram encontradas como variáveis de influência sobre a incidência da infecção, não citadas.

Revisão sistemática publicada em 2013, destacou a prevalência e custo-efetividade de triagem das infecções causadas pelos vírus da hepatite B e C na Europa, e concluiu que há uma larga variação na prevalência naquele continente. Embora o estudo tenha se deparado com algumas limitações, as quais revelaram que os países do Sul e Leste da União Europeia e a Turquia, regiões e países mais pobres, apresentaram altos índices de ambas as infecções, em oposição aos situados na região Noroeste, mais abastada. A prevalência dos marcadores, para ambas as infecções é em sua grande parte maior, entre os usuários de drogas, homossexuais masculinos e imigrantes, do que na população geral (HAHNÉ et al., 2013).

Fatores de risco como os que ocorrem em pessoas que injetam drogas ou entre homens que fazem sexo com homens, destacados em outro estudo, mostrou maior oportunidade de reinfecção pelo vírus da hepatite C após tratamento de sucesso, como consequência de comportamentos de risco em curso. Diferenças na incidência de reinfecção encontradas entre os dados de pequenos e heterogêneos estudos foram atribuídas a dessemelhança das populações em relação a fatores de risco comportamental, e também à metodologia aplicada (HÁVARD et al., 2016).

Estudo semelhante ao anterior foi publicado recentemente a respeito da incidência, fatores de risco e prevenção da reinfecção pela hepatite C com duração média de 5 anos. Os pacientes que eliminaram o vírus e alcançaram resposta virológica sustentada, tiveram uma média de tempo de três anos para reinfecção. Nesse grupo, os coinfectados com o HIV e os usuários de drogas ilícitas representaram os maiores fatores de risco, mais do que qualquer outro, à reinfecção. Entre os usuários de drogas que receberam terapêutica de substituição por opióides e aconselhamento por serviços de saúde, os índices de reinfecção foram significativamente menores (ISLAM, 2017). Apesar de não ter sido o foco deste estudo, os portadores de HIV e usuários de drogas constituem grupo de risco para infecção por HCV, e que merecem atenção em estudos futuros.

Recente publicação revelou o impacto dos determinantes sociais na saúde de veteranos transsexuais nos Estados Unidos. Esta pesquisa concluiu que, apesar de

algumas limitações, os fatores sociais “falta de habitação, dificuldade financeira e violência” apresentam uma forte relação com esta população vulnerável. Regressão logística múltipla foi usada para avaliar a associação de determinantes sociais com as condições médicas e identificou as seguintes variáveis de risco: desordem de humor, estresse pós-traumático, ingestão abusiva de álcool, uso de drogas ilícitas, uso de cigarro, risco de HIV e hepatite C, indicando que a hepatite C é uma das condições que, juntamente com variáveis socioeconômicas, impactam na saúde dessa população (BLOSNICH et al., 2017).

O objetivo de um estudo realizado em Bandar Abbas, sul do Irã, Província de Hormozgan, foi identificar os principais fatores de risco em 149 indivíduos com falência renal crônica submetidos à sessões de hemodiálise, com os vírus da hepatite C e G (VHC; VHG), transmitidos pelo sangue. O período estudado se deu entre janeiro e março de 2015 e o uso de drogas e/ou histórico de transfusão sanguínea e longa duração de hemodiálise, foram os principais fatores de risco determinantes da prevalência do VHC no grupo estudado. Nenhum caso de hepatite pelo HGV (vírus de hepatite G) foi diagnosticado. A hepatite C é a causa mais comum de doença hepática em unidades de diálise, por ser infecção assintomática e pela inexistência de vacina (KHEIRABAD et. al., 2016).

Segundo o Relatório de Desenvolvimento Humano do Programa das Nações Unidas, o Brasil apresentou “alto empenho” nas últimas duas décadas, uma trajetória em que o foco de suas políticas públicas tem sido nas pessoas. Os programas sociais de transferência de renda condicionadas, os investimentos no sistema educacional e a universalização dos serviços de saúde foram alguns dos fatores que contribuíram para aumentar a qualidade de vida da população no país (PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO; INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA; FUNDAÇÃO JOÃO PINHEIRO, 2013).

Neste momento, em decorrência da grave crise político-econômica pela qual o Brasil atravessa, certamente o cenário que se espera é de estagnação orçamentária e menor avanço com relação aos programas de combate as infecções crônicas, como as hepatites virais. Os dados do presente estudo apontam a necessária melhoria nos indicadores municipais relacionados à qualidade de vida e desenvolvimento humano, e na saúde, a necessidade de implementar estratégias de ampliação vacinal e intensificação nas campanhas de conscientização à população.

Em Foz do Iguaçu, a vacinação contra a hepatite B teve início em 1992. No Brasil, a medida beneficiou um público-alvo de 150 milhões de pessoas, 75,6% da população total do

Brasil a partir de 2013, com a abrangência de faixas etárias mais maduras. Nem sempre foi assim, pois houve mudança na estratégia ao longo dos anos. Em 2001, a vacinação passou a incluir os indivíduos com até 19 anos. Em 2010, passou para os indivíduos até os 29 anos; e, finalmente, passou a abranger todos os cidadãos até os 49 anos de idade em 2013, de forma indiscriminada e não apenas os grupos de risco (co-infetados, trabalhadores do sexo, bombeiros, viajantes sem esquema vacinal completo, transplantados, hemodializados, prisioneiros e profissionais da saúde) (BRASIL, 2013; PARANÁ, 2015). Esse protocolo também foi adotado no município de Foz do Iguaçu.

Segundo a OMS, em 2015, a cobertura global com a terceira dose da vacina contra a hepatite B alcançou 84%, e a cobertura global com a dose de vacina ao nascimento, 39%. As Américas e Oeste Pacífico foram as regiões que tiveram maior cobertura (WHO, 2015).

O mês de julho, atualmente conhecido no calendário nacional como “julho amarelo”, representa o mês de luta contra as hepatites virais, quando se intensificam as campanhas de vacinação contra a hepatite B. No dia 28 de julho, comemora-se o ‘Dia Mundial Contra as Hepatites Virais’, bem como aumentam nesse período, as campanhas de conscientização à população sobre o risco da contaminação e a realização de testes rápidos para ambas as infecções.

Particularmente em regiões de fronteira, à complexidade de integração regional e internacional em decorrência dos diversificados sistemas de saúde na fronteira, somam-se a fragilidade e insuficiência dos serviços locais, gerando empecilhos para o sistema de vigilância a doenças infecciosas, incluindo as hepatites virais, embora o fortalecimento das políticas regionais comuns aos países para o desenvolvimento conjunto sejam permanentemente anunciadas (ALBUQUERQUE, 2009; RODRIGUES-JUNIOR; CASTILHO, 2010; CERRONI; CARMO, 2015).

Quando cenário como esse são encontrados, mais uma vez, os princípios de equidade, integralidade e universalidade, alicerces que sustentam o Sistema Único de Saúde, o SUS, são enfraquecidos e não conseguem assegurar aos brasileiros os direitos plenos à saúde (ALBUQUERQUE, 2009; RODRIGUES-JUNIOR; CASTILHO, 2010; CERRONI; CARMO, 2015).

As hepatites virais seguem representando um problema de saúde pública global e no Brasil, afetando milhares de pessoas, onde as autoridades sentem-se permanentemente desafiadas quanto à destinação de recursos.

Especialmente nas regiões onde se destacam elevada incidência para as hepatites B e C, como se observa em Foz do Iguaçu, as doenças, uma vez instaladas, apresentam alto impacto na morbimortalidade, além de atingir uma população produtiva com consequentes danos socioeconômicos, elevando os gastos financeiros, em função dos tratamentos de alto custo e internações hospitalares. Para a hepatite C, segundo dados do MS, os investimentos com medicamentos variam entre R\$ 1.562,00 a R\$ 18.441,00, por paciente por tratamento, e para hepatite B crônica situam-se entre R\$ 1.890,00 e R\$ 5.859,00. Sem incluir exames, consultas, e procedimentos médicos os custos ainda são mais altos com a progressão da doença. Estima-se que o gasto anual para um paciente com cirrose descompensada, seja da ordem de R\$ 22.000,00 e que um transplante alcance aproximadamente R\$ 87.000,00 (KUBOTA, 2010).

Como cidade de fronteira, o município de Foz do Iguaçu acolhe uma população de várias procedências em busca de ajuda aos problemas de saúde, fato que se repete com o ambulatório de hepatites desde sua abertura em 2000, atendendo a todos de forma indiscriminada, sejam brasileiros ou não.

Essa afluência contribui para o inchaço no sistema de saúde local, suplantando a capacidade de atendimento de excelência como se deseja, apesar do esforço por parte dos serviços de saúde (GIOVANELLA et al., 2007). Países como a Coréia do Sul, em recente pesquisa publicada em 2016, contabilizou custos diretos elevados com as hepatites virais A, B e C e demonstrou a necessidade de estabelecer uma efetivo manejo e planejamento futuro para aquele país (CHANGWOO et al., 2016).

Há pacientes que vêm encaminhados de banco de sangue, ambulatórios particulares e públicos, sorologicamente diagnosticados como portadores do vírus B e C, quanto aqueles direcionados como ponto de partida na investigação de enzimas hepáticas elevadas, nem sempre em decorrências das hepatites, buscando auxílio na investigação de doenças.

Não raro, é comum a apropriação indevida e ilícita do endereço de moradores de Foz do Iguaçu, com o objetivo de viabilizar e agilizar o cartão-SUS, que favorece sua via de entrada no atendimento público, como pudemos observar ao longo do tempo em que prestamos atendimento no Ambulatório de Hepatites Virais.

Aparentemente invisível aos olhos dos governantes, a postura acomodada de “vista grossa”, gera uma estatística defeituosa em vários aspectos, concorrendo para insuficiência dos recursos necessários. A situação de inexistência de endereço no território nacional por parte do assistido, por outro lado, impede o contato e resgate em situações cotidianas ou mais

graves quando a internação hospitalar se faz necessária, sem que haja recursos financeiros suficientes para tratá-lo. Sem sua localização e identificação no país, outros setores menos prioritários foram beneficiados pelo encaminhamento equivocado de verbas mal destinadas.

Além de promover uma sobrecarga na tributação das já escassas verbas públicas brasileiras, ocasionada pelo direcionamento de mão única e falta de entrosamento nos sistemas de saúde e apesar de ter ocorrido tentativas, não há uma iniciativa concreta dos governos centrais dos três países em unificar e fortalecer a saúde pública na tríplice fronteira, unificando o atendimento e apontando soluções para a região, não apenas para as doenças infectocontagiosas, mas para outras enfermidades. Assim, as soluções são rusticamente alinhavadas e o atendimento à saúde, parcial e muitas vezes precariamente realizado. Como exemplo, os gastos com o Programa de Hepatites Virais do Ministério da Saúde em 2013, foi da ordem de 35 milhões de reais (BRASIL, 2013).

Estudos internacionais, como: o projeto de vigilância na fronteira entre Estados Unidos e México entre 2000 e 2009 (hepatites B e C); região rural da Holanda (hepatite B); Manipur (hepatite C); Hormozgan (hepatite C); além de recente artigo de revisão que reuniu 28 pesquisas sobre a hepatite C, cuja prevalência foi estimada entre 60 e 80% entre usuários de drogas ilícitas, relacionaram a transmissibilidade contínua em populações vulneráveis que experimentam um misto de pobreza, migração, uso de drogas, doenças crônicas associadas e dificuldade de acesso a diagnóstico e tratamento (SPRADLING et al., 2013; SOETENS et al., 2014; SAHA et al., 2014; KHEIRABAD et al., 2016; RONCERO et al., 2017).

No Brasil, estudo evidenciou a magnitude das doenças de notificação compulsória na linha de fronteira do Brasil entre 2007 e 2009, sendo que as hepatites virais ocuparam o quarto lugar no período. A incidência média por 100 mil habitantes no período esteve assim distribuída: 219 casos no Arco Norte; 74 casos no Arco Central e 84 casos no Arco Sul (CERRONI; CARMO, 2015).

O conhecimento sobre a distribuição das doenças infecciosas em regiões limítrofes entre o Brasil e seus vizinhos na América do Sul é exíguo, requerendo maior empenho por parte de todos os envolvidos nessa complexa engrenagem entre os gestores e os prestadores de assistência à saúde e bem-estar da população. O acolhimento aos que procuram os serviços de saúde sejam públicos ou privados, deveria ser integrado a partir de uma investigação criteriosa e responsável, que abrangesse a solicitação dos marcadores virais, a

notificação obrigatória dos portadores do vírus e seu encaminhamento aos centros de referência para acompanhamento e tratamento adequados.

7. CONCLUSÃO

O município apresenta altas taxas de incidência de hepatite B e C, e suas distribuições apresentaram dependência espacial, determinado por fatores socioeconômicos da população. A pesquisa abre novas possibilidades de investigação epidemiológica sobre as hepatites virais, permitindo uma reflexão a respeito da atenção, prevenção e vigilância das hepatites virais em região de fronteira. Além disso, constata-se que ainda há muito por fazer não apenas com os casos diagnosticados e assistidos, mas com relação às pessoas que desconhecem sua condição de portador da infecção.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na presente dissertação observou-se que em Foz do Iguaçu, a taxa média de incidência média de hepatite B, no período de 2010 a 2015, foram extremamente elevadas, acima das médias paranaenses e nacionais. Enquanto que a taxa média de incidência de hepatite C no município, no mesmo período, também se apresentou elevada, acima da média nacional, mas um pouco abaixo da média do estado do Paraná, indicando um cenário preocupante do ponto de vista epidemiológico.

A análise da distribuição espacial, mostrou que as altas taxas não se encontravam aleatoriamente no espaço, indicando dependência espacial. Em relação aos fatores socioeconômicos, as altas taxas de hepatite B apresentaram associação com setores censitários com maior proporção de população de baixa renda, '5 moradores por residência' e condições de sanitárias mais precárias. Por outro lado, as altas taxas de incidência de hepatite C abrangeram setores censitários com uma população mais diversificada do ponto de vista socioeconômico, atingindo também populações com maior renda.

Os dados deste estudo indicam padrões diferenciados nos fatores que determinam a distribuição espacial dos casos de hepatite B e C em Foz do Iguaçu, no período analisado. Por serem doenças de transmissibilidade parenteral, as hepatites B e C aparentemente poderiam não se correlacionar com alguns determinantes socioeconômicos selecionados, uma vez que se associam diretamente com fatores de risco de contaminação por cortes, por sexo inseguro, perfurações ou transfusões sanguíneas não testadas.

Entretanto, constatou-se que os aglomerados populacionais mais desfavorecidos socioeconomicamente ou mais diversificados podem se encontrar mais vulneráveis às

doenças infecciosas, que muitas vezes se disseminam pelo convívio próximo, pelo compartilhamento no dia-a-dia de objetos de uso comum e, obviamente, pelo desconhecimento sobre a prevenção e sobre as doenças.

O presente estudo contribui para a identificação da distribuição espacial dos casos de hepatite B e C em um município brasileiro de fronteira, abrindo novas linhas de investigação epidemiológica, permitindo uma reflexão a respeito da atenção, prevenção e vigilância das hepatites virais em região de fronteira. Além disso, a ampliação na capacidade de captar os casos de infectados, à luz dos conhecimentos atuais, impõe a necessidade de melhoria na qualidade dos dados coletados e na valorização das competências locais.

9. REFERÊNCIAS

ABDELWAHABE, K. S.; SAID, Z. N. A. Status of hepatitis C vírus vaccination: Recent update. **World J Gastroenterol**, Cairo (Egito), v. 22, n. 2, p. 862-873, 2016.

ALBUQUERQUE, J. L. C. A dinâmica das fronteiras: deslocamento e circulação dos “brasiguaios” entre os limites nacionais. **Horiz Antropol**. Jan-jun; v. 15(31): p.137-55, 2009.

ALLAIN, J. P.; OPARE-SEM, O. Screening and dagnosis of HBV im low income and midde income countries **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, Advance Online Publication- 14 Sep 2016.

ALVES, V. A. F. Anatomia, Embriologia e Histologia. In: GAYOTTO, Luiz Carlos Costa; _____. **Doenças do Fígado e Vias Biliares**. São Paulo: Ed. Atheneu, 2001. p. 5-7.

AMORIM, W. P. D. História da Hepatologia. In: ALVES DE MATTOS, Angelo; BUZAGLO DANTAS-CORRÊA, Esther. **Tratado de Hepatologia**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010. p. 1-7.

ANSELIN, L. Local indicators of spatial association – LISA. **Geographical Analysis, USA**, v. 27, n. 2, 1995.

ANSELIN, L.; SYABRI, I; KHO, Y. GeoDa: An introduction to spatial data analysis. **Geogr. Anal. USA**, v. 38, p. 5-22. 2005

ASAD, M; et al. Frequence and determinants of Hepatitis B and C virus in general population of Farash Town, Islamabad **Pak J Med Sci**, v. 31, n. 6, p. 1394-98, 2015.

BEASLEY, R. P. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. **Lancet** v. 2, p. 1129-33. 1981.

BERTOLINI, D.A. et al. Prevalence of serological markers of hepatitis B virus in pregnant women from Paraná State, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** v.39 n.8 Ribeirão Preto Aug. 2006

<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006000800011>

Braz J Med Biol Res, August 2006, Volume 39(8) 1083-1090

- BERTOLINI, D. A. et al. Hepatitis B virus genotypes from European origin explains the high endemicity found in some areas from Southern Brazil. **Infect Genetic Evol.**, v. 12, n. 1, p. 1295-1304, 2012.
- BLOSNICH, J. R. et al. Impact of Social Determinants of Health on Medical Conditions Among Transgender Veterans, **American Journal of Preventive Medicine**, v. 52. n. 4. p. 491-498, 2017.
- BLUM, H. E. History and Global Burden of Viral Hepatitis. **Dig. Dis. Germany**, v. 34; p. 293-302, 2016.
- BORGES, D. R. Exames Bioquímicos e Hematológicos. In: KALIL, Antônio Nocchi COELHO, Júlio; STRAUSS, Edna. **FÍGADO E VIAS BILIARES - Clínica e Cirurgia**, Rio de Janeiro: Editora RevinteR, p. 11-18, 2011.
- BRASIL. **Blog da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais. Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: < <http://www.blog.saude.gov.br/xuzxkh>>. Acesso em: 26 jun.2017.
- BRASIL. Ministério da Integração Nacional. **Proposta de reestruturação do Programa de Desenvolvimento da Faixa de Fronteira Americana**. Brasília/DF- Brasil, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. (n.d.). Sistema de Informação de Agravos de notificação. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>. Acesso em: 20 jan. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. (n.d.). **Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/AIDS e Hepatites Virais: Recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica**. Brasília, DF, Brasil. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, DF, Brasil. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de treinamento para teste rápido hepatites B (HBsAg) e C (Anti-HCV)**. Brasília. Ago. 2011a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B, C nas capitais do Brasil: dados preliminares. Recife: Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: hepatites virais**. Brasília, Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Transparência e Controladoria-Geral da União-Portal da Transparência- 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais. Agosto, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Série: Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde - **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública**. Brasília-2007.

BRASIL. Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República- IPEA- **Mapeamento de taxas bayesianas, com aplicação ao mapeamento de homicídios**- Texto para discussão 1662. Rio de Janeiro, Set., 2011b.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais. Ministério da Saúde. Brasília. Ago. 2011c.

BRUNETTE, G. et al. BOOK REVIEW - CDC health information for internacional travel 2016. NY: Oxford University Press, 2016. In: **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 95, p. 1219-1221, 2016.

BUCK, C. et al. El Desafio de la Epidemiologia. Problemas e Lecturas Seleccionadas. **Organizacion Panamericana de La Salud. Publ. Cient.** Washington, E.U.A. n. 505, 1988.

CÂMARA, G; et al. Análise Espacial de Áreas. Disponível em: http://www.dpi.inpe.br/gilberto/new_page.php?Im=libros.csv&Ir=livros_right.csv. Acesso em: jan.2017.

CARVALHO; F. M. V. de et al. Padrões de Autocorrelação Espacial de Índices de Vegetação Modis no Bioma Cerrado. **R. Árvore**, v. 2.; p.279-290, 2008.

CASTRO, R. et al. Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective. **International Journal of Hepatology**, v. 2015, Disponível em:< <http://dx.doi.org/10.1155/2015/852968>>. Acesso em: nov. 2016

CERRONI, M. P.; CARMO, E. H. Magnitude das doenças de notificação compulsória e avaliação dos indicadores de vigilância epidemiológica em municípios da linha de fronteira do Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 4, p. 617-628, 2015.

- CHANGWOO, S. et al. Original Article The Economic Burden of Hepatitis A, B, and C in South Korea **Jpn. J. Infect. Dis.**, v.69, p.18–27, 2016
- CHOO, Q.; KUO, G.; WEINER A.; et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-brone non A-non B viral hepatitis genome. **Science**; v. 244; p. 359-62. 1989
- CÍCERO, M. F. et al. Is Hepatitis Delta infections important in Brazil? **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 525, p. 1-10, 2016.
- CLAYTON, D.; KALDOR, J. Empirical Bayes Estimation of Age-standardized Relative Risk for use in Disease Mapping. **Biometrics**, v. 43, p. 671–681, 1987.
- CONTE, C. H. **Foz do Iguaçu na Rede de Cidades: Compreendendo sua importância através dos serviços de saúde**. Dissertação (Mestrado em Geografia) UEM, Maringá, 2013.
- CORRÊA, R. **IDS - FOZ DO IGUAÇU Índice de Desenvolvimento Sustentável**. 21. Ed, Cascavel: Edunioeste, 2015. 205 p. ISBN: 978-85-7644-292-9.
- CUADROS D. F. et al. Spatial epidemiology of hepatitis vírus infection in Egipt: analysis and implications. **Hepatology**, v. 60, n. 4, p.1150-1159, 2014.
- FABRINI, J. E; DIAS, E. S. **Dinâmica territorial e ambiental em espaço de fronteira**. 21.ed. Cascavel: Edunioeste, 2012. 267 p. ISBN: 978-85-7644-274-5.
- FOURATI, S.; PAWLOTSKY, J-M. Recents advances in understanding and diagnosing hepatitis B virus infection. **F1000 Research**, v. 5, p. 2243-2251, 2016.
- GAO, S.; DUAN, Z. P.; COFFIN, C. S. Clinical relevance of hepatitis B virus variantes **World J Hepatol**. v. 7, n. 8, p. 1086-1096, 2015.
- GILGENKRANTZ, H.; COLLIN de L'HORTET, A. New Insights into liver regeneration. **Clinics and Research in Hepatology** v. 35, p.623-629. 2011.
- GIOVANELLA, L. et al. Saúde nas fronteiras: acesso e demandas de estrangeiros e brasileiros não residentes ao SUS nas cidades de fronteira com países do MERCOSUL na perspectiva dos secretários municipais de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, Suppl. 2, p. S251-S266, 2007.
- GOESSLING, W.; SADLER, K. C. Zebrafish: An Important Tool for Liver Disease. **Research Gastroenterology**. Boston, Massachusetts, v. 149, n. 6, p. 1361-1377, Nov. 2015.

GOU, F. et al. Spatial-temporal distribution of hepatitis B in Gansu province, 2009-2014. **Zhonghua Liu Xing Xue Za Zhi**, v. 37, n. 1, p. 85-89, 2016

GREENAWAY, C. et al. The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**. Montreal, Canada, v. 10, p. 12, 2015.

GRUPO RETIS. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Cartografia. Faixa de Fronteira: Arcos e Sub-regiões. 199?. Disponível em: <<http://www.retis.igeo.ufrj.br/pesquisa/limites-e-fronteiras-internacionais/faixa-de-fronteira-arcos-e-sub-regi%C3%B5es/#.WIdCufkrLIU>>. Acesso em: 24 de janeiro de 2017.

GUSATTI, C. S. **Hepatite B: Caracterização genética do vírus e análise dos genes envolvidos na resposta imune**. 2015. 93 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Centro de Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

HAHNÉ, S. J. M. et al. Infection with hepatitis B and C vírus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. **BMC Infections Diseases**. Utrech, Netherlands, v. 13, p. 181, 2013.

HANUS, J. S. et al. Incidence of hepatitis C in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Criciúma, SC, v. 48, n.6, p.665-673, Nov.-Dec., 2015.

HÁVARD, M. et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. **Journal of Hepatology**, Oslo, Norway, v 65, p. 533-545, Oct. 2016.

HOUGHTON, M. Discovery of hepatitis C vírus. **Liver International**, v. 29, S. 1, p. 82-8, 2009.

IBGE. **Base de informações do Censo Demográfico 2010**: Resultados do Universo por Setor Censitário, RJ, 2011.

IBGE. **Paraná, Foz do Iguaçu**. 2017. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/extras/perfil.php?lang=&codmun=410830>>. Acesso em: 02 abr 2017.

IPARDES. **Caderno Estatístico. Município de Foz do Iguaçu**. 2017. Disponível em: <http://www.ipardes.gov.br/cadernos/MontaCadPdf1.php?Municipio=8585_0&btOk=ok>. Acesso em: 24 de janeiro de 2017.

ISLAM, N. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. **THE LANCET Gastroenterology & Hepatology**, v. 2, n. 3, p. 200-210, March, 2017.

KAUHL, B. et al. The spatial distribution of hepatitis C virus infections and associated determinants - An application of a geographically weighted poisson regression for evidence-based screening interventions in hotspots. **Plos One**, v. 10, n. 9, p. e0135656, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135656>>. Acesso em: 22 Nov. 2015.

KHEIRABAD, A. K. et al. Hepatitis C and G Virus Infection Prevalence Among Hemodialysis Patients and Associated Risk Factors in Hormozgan Province of Southern Iran **Hepat. Mon.**, v. 16, n. 10, p. e40375, Oct. 2016.

KLOSTERMANN, G S. Índice de Moran para verificação de dependência espacial com aplicação ao IDH dos municípios paranaenses. Disponível em: <http://www.pet.est.ufpr.br/?p=1573>. Acesso em: 29 mai. 2017.

KREMPI, A. P. **Explorando recursos de análise espacial para análise de acessibilidade na cidade de Bauru**. 2004. 94 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia). Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2004.

KUBOTA, K.; **Análise do tratamento das hepatites virais B e C nos usuários atendidos pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Amapá**. Dissertação (Mestrado). 126f. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

LAMPERTICO, P.; MAINI, M; PAPTAEODORIDIS, G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. **Journal of Hepatology**, v. 63, p. 1238-1253, 2015.

LAST, J. M.; SPASOFF, R. A.; and HARRIS, S. S. A BOOK REVIEWS - Dictionary of Epidemiology, Fourth Edition, NY: Oxford University Press, 2001. In: **American Journal of Epidemiology** v. 154, p. 93-94, 2001.

LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C vírus. Review. **Clin Microbiol and Infectious Diseases**, v. 17: p.107-115, 2011.

- LOPES, S. **O Território do Iguaçu no contexto da “Marcha para Oeste”**. Cascavel: Edunioeste, 2003. 263 páginas
- MARTINS, T; NARCISO-SCHIAVON, J. L.; SCHIAVON L. L. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p.107-112, 2011.
- McLEOD, K. S. Our sense of Snow: the myth of John Snow in medical geography. **Soc Sci Med**, New Haven, EUA, v. 50. n. 7-8, p. 923-35, 2000.
- MENEGOL, D.; SPILKI, F. R. Seroprevalence oh hepatitis B and C markers at the population level in the municipality of Caxias do Sul, Southern Brazil. **Braz j microbiol.**, v. 44, n. 4, p.1237-1240, 25 Feb., 2014.
- MIES, S.; JUNIOR, F. A. Anatomia e Fisiologia do Fígado. In: KALIL, A. N.; COELHO, J.; STRAUSS, E. **FÍGADO E VIAS BILIARES - Clínica e Cirurgia**. Rio de Janeiro: Editora Revinter, p. 3-18, 2001.
- NIEDERAU, C. Chronic hepatitis B in 2014: Great therapeutic progress, large diagnostic deficit. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 33, p. 11595-2014. Sept. 7, 2014.
- NUCCI, L. B.; SOUCCAR, P. T.; CASTILHO, S. D. Spatial data analysis and the use of maps in scientific health articles. **Rev. Assoc Med Bras.**, v. 62, n. 4, p.336-341, 2016.
- OLAYINKA, A.T. et al. Seroprevalence of Hepatitis Infection in Nigeria: A National Survey. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 95, n. 4, p. 902-907. Oct. 5, 2016.
- OSLER, W. The evolution of modern medicine. Disponível em: [http://www.askam.com/cgi-bin/as_web6.exe?Command=DocName&File=Osleriana&Name=The%20Evolution%20of%20Modern%20Medicine] Acessado em: 01/10/2017.
- PAIVA, C. Estatística Espacial como Ferramenta do Planejamento Urbano. 20??. Disponível em: https://www.sinaldetransito.com.br/artigos/estatistica_espacial.pdf. Acesso em: 20 Out. 2017.
- PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais do Estado do Paraná**. Curitiba: SESA, p.1-33. 2015.
- PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. Conselho Estadual de Saúde. **Plano Estadual de Saúde Paraná 2016-2019**. Curitiba: SESA, 2016.

PEROBELLI, F. S. et al. Estrutura de comércio inter-regional no Brasil: uma análise espacial de insumo-produto para o período 1996 e 2002, In: XXXIV. Encontro Nacional de Economia, Salvador: **ANPEC**, v. 36, 2008.

PETRUZZIELLO, A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. **World J. Gastroenterol**, Naples, Italy, v. 22, n. 34, p. 7824-7840, Sep. 14, 2016.

PINA, M. F. et al. Epidemiología espacial: nuevos enfoques para viejas preguntas. **Univ Odontol.**, Porto, Portugal, v. 29, n. 63, p. 47-65, Jul-Dec, 2010.

PMFI. Prefeitura Municipal de Foz do Iguaçu. **Lei Complementar n.º 115**, de 9 de outubro de 2006. Institui o Plano Diretor-PDMFOZ/2006, define princípios, objetivos, diretrizes e instrumentos para a realização das ações de planejamento no Município de Foz do Iguaçu. Foz do Iguaçu:2006.

POURKARIM, M. R. et al. Molecular Characterization of Hepatitis B Virus(HBV) Strains Circulating in the Northern Coast of Persian Gulf and Its Comparison with Worldwide Distribution of HBV Subgenotype D1. **Journal of Medical Virology**, v. 86, p. 745-757, 2014.

PRECIADO, M. V. et al. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. **World Journal of Gastroenterology**, México, v. 20, n. 43, p 15.992-16.013, Nov, 21, 2014.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO; INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA; FUNDAÇÃO JOÃO PINHEIRO. **Atlas do Desenvolvimento Humano do Brasil**, 2013. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_m/foz-do-iguacu_pr>. Acesso em 05 Julho 2017.

QUANTUM GIS DEVELOPMENT Team. QGIS- A Free and Open Source Geographic Information System. 2016. Disponível em: <http://www.qgis.org/en/site/>. Acesso em 23 de julho de 2016.

RODRIGUES-JÚNIOR, A. L.; CASTILHO, E. A. de. AIDS e doenças oportunistas transmissíveis na faixa de fronteira Brasileira. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 5, p. 542-547, out. 2010.

RIBEIRO J. R., W.A. A ciência grega. Portal Graecia Antiqua, São Carlos. URL: greciantiga.org/arquivo.asp?num=0005. Consulta: 01/10/2017.

RONCERO, C. et al. Chronic hepatitis C and individuals with a history of injecting drugs in Spain: population assessment, challenges for successful treatment. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 29 p. 629-623, 2017.

SAHA, K. et al. Transmission dynamics of hepatitis C vírus among intra venous drug users in the border state of Manipur, India. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 24, p. 57-69, India, 2014.

SARIN, S. K. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update **Hepatol Int**, v. 10; p. 1-98, 2016.

SCHWEITZER, A. et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B vírus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. **The Lancet**, v. 386, n. 10003, p. 1546- 1555, Oct. 17, 2015.

SRIDHARAN, S. et al. An exploratory spatial data analysis approach to understanding the relationship between deprivation and mortality in Scotland. *Social Science & Medicine*. v. 65, p. 1942-1952, 2007.

SILVA, L. C. Hepatites Virais- Aspectos Gerais. In: GAYOTTO L. C. C; ALVES V. A. F- **Doenças do Fígado e Vias Biliares**. São Paulo: Editora Atheneu, 2001, p.423-424.

SILVA, L. J. O conceito de espaço na epidemiologia das doenças infecciosas. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 13 n. 4, p. 585-593, 1997.

SPAULDING, A.C.; MILLER, L.S. Apportioning blame in the North American hepatitis C virus epidemic. **LANCET INFECTIOUS DISEASE**, março, 2016.

SMITH, B. D. et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. Centers for Disease Control and Prevention. **MMWR Recomm Rep**. Aug v. 17; n. 61(RR-4), p.1-32. 2012

SOETENS, L. C. et al. Ongoing Transmission of Hepatitis B Virus in Rural Parts of the Netherlands, 2009-2013. **PLOS ONE**. DOI: [10.1371/journal.pone.0117703](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117703), 2014. Feb. 23, 2015.

SOUTO, F. J. D. Distribution of Hepatitis B Infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 49, n.1, Uberaba, Jan./Feb., 2016.

SPRADLING, P. R. et al. Acute Viral Hepatitis in the United States-Mexico Border Region: Data from the Border Infectious Disease Surveillance (BIDS) Project, 2000-2009. Atlanta, USA. **J. Immigrant. Minority Health**, v. 15, p. 390-397, 2013.

STANAWAY, J. D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 **The Lancet**, England, v. 388, n. 10049, p.1081-1088, 10 Sept, 2016.

TANG, L. et al. Spatial data based study of distribution of hepatitis C in Chongqing 2009-2014. **Chinese Journal of epidemiology**, China, v. 37, n. 1, p.80-4, Jan. 2016.

TINIAKOS, D. G.; KANDILIS, A.; GELLER, S. A. Tityus: A forgotten myth of liver regeneration. **Journal of Hepatology** v. 53, p. 357-361, 2010

TREPO, C. A brief history of hepatitis milestone. **Liver International**. Lyon. 2013.

TROTTER, J. F. Liver Transplantation around the world. *Current Opinion in Organ Transplantation*, USA, February 1, 2017.

VERA de LÉON, L. et al. Epidemiologic and situation panorama of hepatitis C in Mexico (Panorama epidemiológico y situacional de la hepatitis C em México). **Revista de Gastroenterologia de Mexico**, v. 70. N. 1 p.25-32, 2005.

VIEIRA, G. de D. et al. Hepatitis B in Rondônia: descriptive analysis and spatial distribution. **Arq Gastroenterol**, Porto Velho-RO, v. 52, n. 1, p. 18-20, jan./mar., 2015.

VIEIRA, G. de D.; VENTURA, C. G.; SOUSA, C. M. Occurrence and Spatial distribution of Hepatitis C in a Western Brazilian Amazon State. **Arq. Gastroenterol**, Porto Velho-RO, v. 51, n. 4, Oct/Dec, 2014.

WACHOWICZ, R. C. **História do Paraná**. 6^a Ed., Ponta Grossa, Editora Vicentina, 275 p, 1988.

WALLACE, J.; et al. More than a virus: a qualitative study of the social implications of hepatitis B infection in China. **International Journal for Equity in Health**. v. 16, p.137, 2017

WANG, L. et al. Spatial Analysis on Hepatitis C Virus Infection in Mainland China: From 2005 to 2011. **PLOS ONE**, v. 9, Issue 10, p. e110861, 2014.

WEBSTER, P. D; KLENERMAN, P.; DUSHEIKO, G M. *Hepatitis C*. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p. 1124-1135, March 21, 2015.

WHO. **Hepatitis B** (*Fact sheet Number 204*). Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>>. Acesso 24 em janeiro de 2017.

WHO. Media Centre. **Hepatitis B** (*Fact sheet Updated April 2017*). Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>>. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Acesso em 25 junho de 2017.

WHO. The global burden of viral hepatitis: better estimates to guide hepatitis elimination efforts. **Global Hepatitis Programme**, 2016.

WINER, B. Y. et al. In vivo models of hepatitis B and C virus infection. **FEBS Letter**, v. 590, n. 13, p. 1987-1999, Jul. 26, 2016.

WONG, S. N. et al. Hepatitis B infection among adults in the Philippines: A national seroprevalence study. **World J Hepatol.**, v. 5, n. 4, p. 214-219, Apr. 27, 2013.

YULANG XI, Y. R. F. et al. Spatial Analysis of Distribution, Risk Factors and Access to Medical Resources of Patients with Hepatitis B in Shenzhen, *China*. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, China, v. 11, n.11, p. 11505-11527, 22 Sept. 2014.

ANEXO

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ/
UNIOESTE - CENTRO DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Epidemiologia espacial dos casos de hepatite B e C no Município de Foz do Iguaçu e no Estado do Paraná: análise das variáveis associadas.

Pesquisador: Oscar Kenji Nihei

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53222915.1.0000.0107

Instituição Proponente: hospital universitario do oeste do parana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.450.510

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa ecológica, quantitativa, descrita e transversal que abrangerá o município de Foz do Iguaçu e o Estado do Paraná. Serão utilizados o banco de dados do Ambulatório de Hepatites do município de Foz do Iguaçu-PR, o banco de dados público do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN-NET) do Ministério da Saúde (MS), banco de dados público do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE; censo de 2010) e banco de dados público do Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (IPARDES). O objetivo é de avaliar a taxa de incidência das hepatites virais B e C no período de 2010 a 2015; obter a distribuição espacial dos casos por setor censitário no município de Foz do Iguaçu e a distribuição espacial das taxas de incidência por município do estado do Paraná, e identificar as possíveis variáveis dependentes (demográficas, socioeconômicas, educacionais, biológicas [sexo, faixa etária] e co-morbidades) relacionadas com as altas taxas de incidência, tanto no âmbito municipal de Foz do Iguaçu como no âmbito do estado do Paraná. As metodologias adotadas serão o de análise

espacial dos dados (georreferenciamento e estatística espacial) e análise uni e bivariada das variáveis dependente e independentes utilizando-se os programas gratuitos GEODA e QGIS. Espera-se com o presente estudo compreender o padrão dos mapas de risco epidemiológico em

Endereço: UNIVERSITARIA

Bairro: UNIVERSITARIO

UF: PR

Telefone: (45)3220-3272

Município: CASCABEL

CEP: 85.819-110

E-mail: cep.prppg@unioeste.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ/
UNIOESTE - CENTRO DE



Continuação do Parecer: 1.450.510

relação à incidência de hepatite B e C, no município de Foz do Iguaçu e no estado do Paraná, e identificar as variáveis associadas, contribuindo com elementos ecológicos para a reflexão sobre medidas preventivas e de promoção da saúde da população

Objetivo da Pesquisa:

Identificar os agrupamentos de setores censitários no município de Foz do Iguaçu e de municípios do Estado do Paraná que apresentam altas taxas e as que apresentam baixas taxas de incidência dos casos de hepatite B e hepatite C.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos na proposta.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância científica e social já que as hepatites virais é uma morbidade que ainda preocupa as autoridades de saúde pública quanto a sua disseminação e dificuldade de controle.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os termos obrigatórios.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado. O projeto não necessita adequações.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_637721.pdf	09/12/2015 21:22:57		Aceito
Outros	termo_de_uso_de_dados_em_arquivo.pdf	09/12/2015 20:49:18	Oscar Kenji Nihei	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_nao_ter_iniciado_coleta_dados.pdf	09/12/2015 20:48:51	Oscar Kenji Nihei	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Ana_e_Oscar_Final.pdf	09/12/2015 18:49:35	Oscar Kenji Nihei	Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DE_DADOS.pdf	09/12/2015 18:46:27	Oscar Kenji Nihei	Aceito

Endereço: UNIVERSITARIA

Bairro: UNIVERSITARIO

CEP: 85.819-110

UF: PR

Município: CASCAVEL

Telefone: (45)3220-3272

E-mail: cep.prppg@unioeste.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
OESTE DO PARANÁ/
UNIOESTE - CENTRO DE



Continuação do Parecer: 1.450.510

Outros	CV_Lattes_Oscar_Kenji_Nihei.pdf	09/12/2015 17:49:36	Oscar Kenji Nihei	Aceito
Outros	CV_Lattes_Ana_Heloisa_Veras_Ayres_da_Silva.pdf	09/12/2015 17:47:41	Oscar Kenji Nihei	Aceito
Outros	Termo_de_ciencia_departamento_de_dist_aids_e_hepatites.pdf	09/12/2015 17:40:56	Oscar Kenji Nihei	Aceito
Outros	Termo_de_ciencia_ambulatorio_de_hepatites.pdf	09/12/2015 17:40:12	Oscar Kenji Nihei	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinado.pdf	09/12/2015 17:36:57	Oscar Kenji Nihei	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCADEL, 14 de Março de 2016

Assinado por:
João Fernando Christofolletti
(Coordenador)

Endereço: UNIVERSITARIA
Bairro: UNIVERSITARIO
UF: PR **Município:** CASCADEL
Telefone: (45)3220-3272
CEP: 85.819-110
E-mail: cep.prppg@unioeste.br