

BEPA

Boletim Epidemiológico Paulista

PUBLICAÇÃO MENSAL SOBRE AGRAVOS À SAÚDE PÚBLICA

ISSN 1806-4272

Volume 4 Número 39

março de 2007

Nesta Edição

- Avaliação do hábito alimentar de *Lutzomyia longipalpis* no Estado de São Paulo.** 2
Evaluation of feeding habits of Lutzomyia longipalpis in the State of São Paulo
- Em busca de lipossomas inteligentes para a administração de drogas para a tuberculose** 8
Searching smart liposomes for drug administration in tuberculosis
- Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo – Análise dos dados de 2005.** 18
Nosocomial Infection Surveillance System in State of São Paulo 2005 – Date analysis
- Classificação epidemiológica dos municípios para a leishmaniose visceral americana** 27
Epidemiological classification of the cities for american visceraleishmaniosis
- Instruções aos autores** 40
Author's Instructions



O Boletim Epidemiológico Paulista é uma publicação mensal da Coordenação de Controle de Doenças (CCD), da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, sl. 135
CEP: 01246-902
Tel.: (11) 3066-8823 e 3066-8825
bepa@saude.sp.gov.br

Expediente

Coordenadora

Clélia Maria Sarmento de Souza Aranda

Editora Geral

Clélia Maria Sarmento de Souza Aranda

Editores Associados

Afonso Viviane Junior – SUCEN/SP
Cilmara Polido Garcia – CVE/CCD/SES-SP
Fernando Fiuza – Instituto Clemente Ferreira/CCD/SES-SP
José Carlos do Carmo – CEREST/CCD/SES-SP
Marcos da Cunha Lopes Virmond – ILSL/CCD/SES-SP
Maria Clara Gianna – CRT/DST/Aids/CCD/SES-SP
Maria Cristina Megid – CVS/CCD/SES-SP
Marta Lopes Salomão – IAL/CCD/SES-SP
Neide Yume Takaoka – Instituto Pasteur/CCD/SES-SP

Consultores Científicos

Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza – FM/Unesp/Botucatu - SP
Cristiano Corrêa de Azevedo Marques – CCD/SES-SP
Eliseu Alves Waldman – FSP/USP/SP
José Cássio de Moraes – FCM-SC/SP
Luiz Eduardo Batista – CCD/SES-SP
Luiz Jacintho da Silva – FM/Unicamp
Maria Bernadete de Paula Eduardo – CCD/SES-SP
Vilma Pinheiro Gawyszewsk – CCD/SES-SP

Coordenação Editorial

Cecília Abdalla
Cláudia Malinverni
Letícia Maria de Campos
Sylia Rehder

Núcleo de Comunicação – GTI

Projeto gráfico/editoração eletrônica

Marcos Rosado – Nive/CVE
Zilda M Souza – Nive/CVE

Avaliação do hábito alimentar de *Lutzomyia longipalpis* no Estado de São Paulo. Evaluation of feeding habits of *Lutzomyia longipalpis* in the State of São Paulo

Vera Lucia Fonseca de Camargo-Neves¹, Lillian Aparecida Colebrusco Rodas¹, Almério de Castro Gomes²

¹Grupo de Estudos em Leishmanioses, da Coordenadoria de Controle de Endemias, e Superintendência de Controle de Endemias, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – GEL/CCD/Sucen/SES-SP

²Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública, da Universidade de São Paulo – FSP/USP

Resumo

Avaliou-se o hábito alimentar de *Lutzomyia longipalpis* em áreas de transmissão da leishmaniose visceral americana no município de Araçatuba (SP). De 1999 a 2001, capturas entomológicas mensais foram realizadas em três áreas do município, sendo pesquisadas amostras de 123 residências/área, durante 20 minutos/domicílio. As fêmeas ingurgitadas foram separadas e conservadas a -20°C, até a realização do exame do conteúdo intestinal, pela reação de imunoprecipitação em tubo capilar. Utilizou-se anti-soros de: animais domésticos (cão, cavalo, gato e galinha), roedor e humano. Para a realização da reação, cada fêmea foi colocada em tubo com 0,2mL de solução fisiológica estéril mertiolada a 0,85%, por 12 horas. Posteriormente, foram maceradas e centrifugadas e 30µL do sobrenadante foram transferidos para o tubo capilar e adicionados 30µL de anti-soro. A reação foi dada como positiva quando observado grumo esbranquiçado até duas horas depois de seu início. Coletou-se 1.540 fêmeas de *L. longipalpis*, destas 699 estavam ingurgitadas quando coletadas e 613 (87,7%) foram submetidas ao teste, resultando em 45,6% de amostras reagentes. Das amostras reagentes 91,4% reagiram para sangue canino. Das 25 amostras reagentes para sangue humano 22 (88,0%) também reagiram para cão. Apenas 7,5% dos exemplares reagiram para sangue de ave. Em Araçatuba, *L. longipalpis* mostrou hábito eclético em relação à fonte alimentar, demonstrando alto grau de cinofilia. Embora as aves não tenham representado a principal fonte de alimento, deve-se atentar para o significado epidemiológico que elas representam, na medida em que permitem a domiciliação do vetor. Não foi observada mudança de hábito alimentar decorrente das atividades de controle vetorial.

Palavras-chave: *Lutzomyia longipalpis*; hábito alimentar; epidemiologia; leishmaniose visceral americana.

Abstract

We evaluated the feeding habits of *Lutzomyia longipalpis* in areas in which American visceral leishmaniasis is occurring, in the city of Araçatuba, in the State of São Paulo. During the period comprised between 1999 to 2001, monthly entomologic captures were performed in three areas of the city, and 123 residences/area were researched for samples, spending 20 minutes at each household. Ingurgitated females were separated and preserved at -20°C, until performance of the exam of their intestinal contents, by the immune-precipitate reaction in capillary tubes. We used anti-sera from: pets (dog, horse, cat and hen), rodents and human beings. For the performance of

the reaction, each female was placed in a tube with 0,2mL os sterile physiological solution with merthiolate at 0,85%, for 12 hours. Later, they were macerated and centrifuged and 30µL of the surfacing was transferred for the capillary tube and added 30µL of anti-sera. Reaction was considered positive when a whitish clot up until two hours after the start. We collected 1540 *L. longipalpis* females and, among these, 699 were ingurgitated at collection and 613 (87,7%) were submitted to the test, resulting in 45,6% of reactive samples. Among the reactive samples, 91,4% reacted to canine blood. Among the 25 samples which were reactive to human blood, 22 (88,0%) were also reactive to dog. In Araçatuba, *L. longipalpis* showed eclectic feeding habits regarding feeding source, showing a high cinophilic degree. Even though birds did not represent the major feeding source, it is important to be alert to their epidemiological meaning, since they allow harboring of the vector. No feeding changes were observed that could be linked to vector control activities.

Key words: *Lutzomyia longipalpis*, feeding habits, epidemiology, american visceral leishmaniasis.

Introdução

Lutzomyia longipalpis tem sido descrita como uma espécie que apresenta hábito eclético em relação à sua fonte alimentar, alimentando-se desde aves até seres humanos^{4,5,7,10,12}. Desde sua identificação em zona urbana do município de Araçatuba (SP), em 1997¹, esta espécie vem sendo identificada como a única responsável pela transmissão da leishmaniose visceral americana (LVA) no Estado, sendo encontrada exclusivamente no ambiente domiciliar, principalmente junto a abrigos de animais¹.

Com a identificação dos primeiros casos de LVA canina em 1998 e, no ano seguinte identificada a transmissão em seres humanos, medidas de controle vêm sendo empregadas no município, como a eliminação do reservatório doméstico infectado e aquelas voltadas para o controle da densidade vetorial, com a aplicação de inseticidas de ação residual¹.

Assim, o estudo do hábito alimentar de insetos transmissores vem a ser um excelente indicador para avaliar os possíveis animais que participam do ciclo biológico do vetor, bem como para identificar os possíveis reservatórios da doença.

Neste estudo avaliou-se o hábito alimentar de *L. longipalpis* em áreas de transmissão da LVA no município de Araçatuba (SP), e se houve diferença na sua preferência alimentar frente às medidas de controle empregadas para o controle de sua densidade.

Metodologia

Áreas do estudo

Para o estudo, se procedeu capturas entomológicas em três áreas do município de Araçatuba (Figura 1), sendo a primeira caracterizada pela presença do vetor, enzootia canina e sem a ocorrência de casos humanos; foi a área onde apenas medidas de eliminação de cães sintomáticos e/ou soropositivos foram realizadas, denominada área testemunha. A segunda área foi caracterizada pela presença do vetor, enzootia canina e infecção humana; foi aquela em que as medidas de controle vetorial, pela aplicação de inseticidas de ação residual, associada ao controle do reservatório doméstico, pela eliminação de cães soropositivos, foram implementadas, sendo denominada área tratada. Por último, a terceira área, com presença do vetor, enzootia canina e infecção humana, onde foram aplicadas medidas de manejo ambiental (limpeza de quintais e aplicação de calcário dolomítico), juntamente com atividades sobre o reservatório doméstico, denominada área calagem.

Cabe ressaltar que na área tratada ocorreu o primeiro caso humano de LVA no Estado de São Paulo e onde se concentraram 13,3% dos casos humanos registrados em 1999. A medida de controle químico contra o vetor foi desencadeada, pela primeira vez, em maio de 1999 e, posteriormente, em novembro do mesmo ano, em junho e novembro de

2000 e em março e julho de 2001. O manejo ambiental foi realizado em janeiro, abril, julho e outubro 2000 e em janeiro e julho de 2001.



Figura 1. Áreas do estudo, município de Araçatuba (SP).

Captura de flebotomíneos

As capturas entomológicas foram realizadas, mensalmente, no período de outubro de 1999 a outubro de 2001, em uma amostra aleatória de 123 domicílios, para cada uma das áreas de estudo (testemunha, tratada e calagem). Para o cálculo da amostra considerou-se que a positividade esperada de imóveis para presença de *L. longipalpis* era de 10,0%, nível de significância de 5% e efeito de desenho igual a 2.

As residências pesquisadas foram sorteadas e a ordem de pesquisa obedeceu à mesma do sorteio. Em caso de recusa ou o domicílio ter sido encontrado fechado no momento da pesquisa, outras residências foram sorteadas. Para cada área de estudo utilizaram-se quatro duplas de capturadores, de modo que cada dupla pesquisou, em média, seis casas por noite, sendo necessárias, para cada mês de captura, em média, cinco noites consecutivas – exceto nos meses de inverno, quando foram necessárias de seis a sete noites.

Os capturadores foram previamente treinados e, sempre que possível, as mesmas duplas foram mantidas nas áreas ao longo do estudo.

As pesquisas entomológicas foram realizadas durante 20 minutos no intra e peridomicílio, simultaneamente. Quando o intra e/ou o peridomicílio eram maiores do que 300 metros quadrados, o período de captura foi estendido para 30 minutos de modo a cobrir toda a área do imóvel, sendo obedecida a condição de simultaneidade. O período de uma noite de captura correspondeu a cerca de três horas; o início se deu 30 minutos após o crepúsculo vespertino e o término por volta das 23 horas.

Para a coleta dos exemplares foram utilizados aspiradores elétricos (6V), acoplados a um copo fechado em uma das extremidades com uma tela de malha fina (malha 30 e fio 32 BWG), que foi único para cada local de captura (intra ou peridomicílio) e para cada domicílio.

Os insetos coletados foram acondicionados nas câmaras coletoras. Logo após a captura as fêmeas ingurgitadas foram separadas e conservadas a -28°C , até o momento da realização do exame do conteúdo intestinal. Os demais exemplares foram conservados a -4°C , até sua identificação, realizada no Laboratório de Entomologia do Serviço Regional de Endemias (Sucen). A identificação dos insetos, após sua preparação⁶, seguiu a chave de identificação de flebotomíneos de Young e Duncan¹³.

Identificação do hábito alimentar

A identificação do hábito alimentar das fêmeas de *L. longipalpis* foi realizada pela técnica de precipitina, cujo fundamento baseia-se na reação de precipitação que ocorre no contato do sangue ingerido pelo inseto e o anti-soro total produzido em laboratório⁷. O teste de precipitina foi realizado em tubo capilar, utilizando-se uma bateria de anti-soros produzidos na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP); foram utilizados anti-soros de animais domésticos (cão, cavalo, gato e aves), roedor e humano.

No momento da realização da reação de imunoprecipitação, as fêmeas foram colocadas em tubos eppendorfs isoladamente com 0,2mL de solução fisiológica estéril 0,85%, por 12 horas. Em seguida, foram maceradas e centrifugadas 3.000 rpm/10' (Figura 2). Após uma segunda centrifugação, o tubo capilar foi preenchido com aproximadamente 30 μL do sobrenadante e 30 μL do anti-soro (Figura 3).



Figura 2. Preparação e identificação das fêmeas de *Lutzomyia longipalpis*.

A leitura foi realizada após 30, 60, 90 e 120 minutos do início da reação, e feita por, no mínimo, duas pessoas, em câmara escura (Figura 3). Foi dada como positiva quando observado grumo esbranquiçado até duas horas após o início da reação.



Figura 3. Fases da preparação da reação de precipitação e leitura em câmara escura.

Para a identificação da espécie foi separado o segmento abdominal contendo a espermateca, que foi clarificada e examinada em aumento de 1.000 vezes.

Os dados das coletas e os resultados da identificação das espécies e do hábito alimentar foram registrados no boletim padronizado pela Sucen, *Boletim para a Captura de Flebotomíneos*. Para cada imóvel pesquisado foi preenchido um boletim, mesmo quando a captura foi negativa para a presença de flebotomíneo. Os resultados das capturas foram compilados no programa LVGERAL, desenvolvido pela Divisão de Orientação Técnica – DOT/Sucen. Os dados do hábito alimentar foram compilados em planilha Excel. Para comparar a proporção entre as áreas foi utilizado o teste de Qui-quadrado, para um nível de significância de 5%.

Resultados

Coletou-se 1.540 fêmeas de *L. longipalpis* nas três áreas trabalhadas do município de Araçatuba, das quais 82,0% foram capturadas no peridomicílio. Destas, 699 estavam ingurgitadas quando coletadas e 613 (87,7%) foram submetidas ao teste, resultando em 45,6% de amostras reagentes (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição do número de fêmeas de *Lutzomyia longipalpis* examinadas pela reação de precipitação em tubo capilar, por área. Araçatuba (SP), outubro de 1999 a outubro de 2001.

Área	Número de Fêmeas			
	Coletadas	Ingurgitadas	Examinadas	Não reagentes
Testemunha	998	490	413	242
Tratada	197	95	137	43
Calagem	345	114	133	49
Total	1540	699	683	334
%		45,4	44,4	54,5

Das amostras reagentes, 91,4% reagiram para sangue canino (Figura 4). Das 25 amostras reagentes para sangue humano, 22 (88,0%) também reagiram para cão (Figura 4). Apenas 7,5% das amostras reagiram para sangue de ave (Figura 4).

Também foram testadas: 148 amostras anti-equino, 83 anti-gato e 57 anti-roedor. Todas não reagentes. Não se verificou diferença no padrão alimentar quando comparadas as três áreas (Tabela 2).

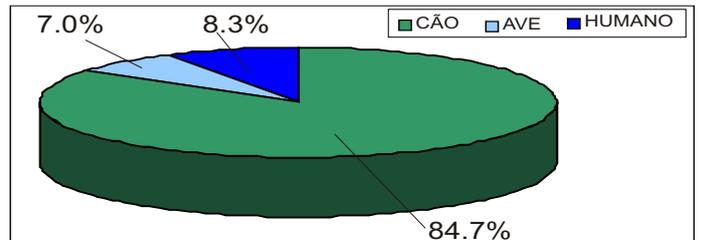


Figura 4. Percentual de fêmeas reagentes por tipo de sangue ingerido, nas três áreas de Araçatuba (SP).

Tabela 2. Distribuição do número e percentual de fêmeas de *Lutzomyia longipalpis* reagentes pela reação de precipitação em tubo capilar, por fonte alimentar e área estudada. Araçatuba (SP), outubro de 1999 a outubro de 2001.

Área	Número de fêmeas									
	Cão		Ave		Humano		Cão/humano		Total	
	Ne	%	Ne	%	Ne	%	Ne	%	Ne	%
Testemunha	149	87,1	12	7,0	0	0,0	10	5,8	171	100,0
Tratada	17	70,8	2	8,3	3	12,5	2	8,3	24	100,0
Calagem	67	79,8	7	8,3	0	0,0	10	11,9	84	100,0
Total	233	83,5	21	7,5	3	1,1	22	7,9	279	100,0
valor (p)	(0,07)		(0,92)		-		(0,24)			

Discussão

O estudo de hábito alimentar de insetos transmissores de doenças faz parte de um conjunto de parâmetros a ser estudado, a fim de ampliar o conhecimento da biologia e avaliar epidemiologicamente o comportamento das espécies vetoras de interesse em saúde pública. Além do mais, vem a ser um indicador dos possíveis vertebrados que estejam participando do ciclo de transmissão.

Em Araçatuba, *L. longipalpis* apresentou hábito eclético em relação à fonte alimentar, como vem sendo descrito em outras áreas de ocorrência da LVA e onde esta espécie é o principal agente transmissor, observando-se que sua preferência alimentar esteve mais voltada para animais domésticos, incluindo as aves, e foram menos antropofílicos^{4,10,11,12}.

Neste estudo, foi observado alto grau de cinofilia e baixa antropofilia, reforçando a atenção sobre o principal reservatório doméstico da LVA. No entanto, este resultado pode ser consequência da maior chance de contacto do vetor com os cães, uma vez que a maior predominância do inseto foi observada

no peridomicílio, assim como 90,5% dos cães das três áreas permaneciam neste local¹. Reforçando essa hipótese, cabe ressaltar que nas três áreas estudadas foi observada uma alta densidade de cães, apresentando média de 0,73 cão/imóvel¹. Os resultados deste trabalho foram concordantes com os observados por outros autores^{11,12}, em que fêmeas de *L. longipalpis* alimentaram-se quase exclusivamente de cães e o ser humano foi um hospedeiro ocasional. Cabe ressaltar que a preferência alimentar também está relacionada ao hábito do vetor e à oferta de fontes disponíveis próximas ao seu criadouro.

Nesse sentido, Morrison e cols¹⁰ observaram, na Colômbia, que o hospedeiro preferencial para a hematofagia das fêmeas desta espécie foi o gado e que cães, como os seres humanos, não foram particularmente atrativos para *L. longipalpis*. E, ainda, que a preferência por outras fontes de alimento estaria ligada ao aumento da densidade do vetor, que ocasionalmente entraria na casa para busca de alimento em humanos e cães, o que explicaria os baixos índices de LVA observados na área estudada. A explicação para este fato poderia ser vista pela atração exercida por determinado hospedeiro e que esta poderia ser em função do seu tamanho relativo, como foi observado em estudo realizado por Quinnell e cols¹².

No presente estudo, os resultados mostraram que no município de Araçatuba a galinha foi o terceiro hospedeiro na preferência alimentar do vetor. A explicação para esse resultado pode estar na baixa abundância desses animais nas áreas nas quais domicílios com galinhas não chegaram a 3% do total de imóveis das três áreas estudadas¹. Também com relação a esse baixo percentual deve-se considerar o desenho do estudo, em que as capturas foram realizadas em domicílios sorteados mensalmente, diferente de alguns autores^{5,9} que direcionaram a coleta para este tipo de abrigo, resultando em um maior número de exemplares ingurgitados para sangue desse animal. Lainson e cols⁹, frente aos experimentos realizados na Ilha de Marajó (PA), atribuem os galinheiros como locais capazes de manter *L. longipalpis* em altas populações, quer seja pela possibilidade de alimento que este hospedeiro oferece ou por fornecer local para abrigo, e, ainda, por não ter sido um local afetado pelo inseticida.

No município de Araçatuba observações anteriores não puderam estabelecer forte relação entre a presença de galinheiro e o vetor², nem da preferência alimentar como já discutido anteriormente. Dias e cols.⁵, utilizando a reação de precipitina para a determinação do hábito alimentar das fêmeas capturadas em duas localidades, uma urbana e outra com feição rural, situada na periferia do município de

Raposa (MA), observaram que *L. longipalpis* tendeu mais a sugar sangue de galinha, sendo que estes animais constituíram o grupo mais atrativo e presente nas duas localidades. Também reforçam que a importância destas aves está no significado epidemiológico que representam, na medida em que permitem a domiciliação do vetor.

Com relação ao desempenho da reação, cabe ressaltar que a de precipitina apresenta baixa sensibilidade na identificação das fontes alimentares dos insetos hematófagos⁶, o que pode ser explicado pela pouca quantidade de sangue ingerido, como observado por Gómez e cols.⁸. Porém, neste trabalho foi obtida uma reatividade de 45,5% sem comprometer os resultados observados. Aqueles autores⁸, estudando o hábito alimentar de *L. ovallesi* e *L. gomezi*, em foco de leishmaniose tegumentar americana, também observaram baixa sensibilidade mesmo utilizando o ensaio imunoenzimático (ELISA), obtendo reatividade de 51,9% do total de fêmeas testadas. Eles destacam entre os fatores que poderiam afetar a sensibilidade dos testes, tanto a reação de precipitina como o ELISA, a temperatura do meio ambiente, que pode afetar a digestão sanguínea e a quantidade de sangue ingerido.

Em Araçatuba, como as capturas foram realizadas em todas as estações do ano, a diminuição da temperatura durante final do outono e no inverno talvez tenha contribuído para a redução da quantidade de sangue ingerido em parte dos exemplares avaliados. Nesse sentido, Gomez e cols.⁸ demonstraram que a positividade do teste foi significativamente maior quando utilizado sangue fresco, e a positividade também foi maior quando as fêmeas estavam totalmente ingurgitadas. Neste estudo, todas as fêmeas ingurgitadas foram examinadas, independente da quantidade de sangue ingerido, o que poderia, portanto, explicar o baixo percentual de reatividade.

Um outro aspecto que também deve ser considerado para explicar a baixa reatividade observada no presente estudo está relacionado aos anti-soros utilizados para a análise. Eles estiveram restritos apenas aos grupos de vertebrados mais observados ou relatados pelos moradores das três áreas estudadas. Mesmo assim, com estes resultados foi possível confirmar a capacidade vetorial de *L. longipalpis* para transmissão da LVA, no município de Araçatuba, sugerindo o cão como a principal fonte de alimento. O ser humano seria o hospedeiro acidental nesta cadeia, nas três áreas estudadas, visto que não houve diferença na preferência alimentar frente às medidas de controle.

Concluindo, *Lutzomyia longipalpis*, no município de Araçatuba, mostrou alto grau de cinofilia e baixa antropofilia. Embora as aves não tenham representado

a principal fonte alimentar do vetor, deve-se atentar ao significado epidemiológico que elas representam, na medida em que permitem a domiciliação do vetor. Nas áreas onde foram empregadas medidas de controle vetorial não foi observada mudança no comportamento do vetor com relação à sua preferência alimentar, quando comparada à área sem intervenção contra o mesmo.

Frente a esses resultados, vem sendo dada continuidade ao estudo, de modo a verificar se há mudança no hábito dessa espécie em razão das medidas de controle químico empregadas para o controle da LVA ou até pela introdução de outras ferramentas, como as coleiras impregnadas com deltametrina³. Assim, recomenda-se que as medidas de controle voltadas para o vetor, por meio de manejo ambiental, sejam intensificadas no peridomicílio, já que neste local concentrou-se o maior número de fêmeas ingurgitadas capturadas.

Referências bibliográficas

1. Camargo-Neves VLF. Aspectos epidemiológicos e avaliação das medidas de controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo, Brasil. São Paulo. [Tese de Doutorado]. Universidade de São Paulo (USP): 225 pp, 2004.
2. Camargo-Neves VLF de, Katz G, Rodas LAC, Poletto DW, Lage LC, Spinola RMF, Cruz OG. Use of spacial analysis tools in the epidemiological surveillance of American visceral leishmaniasis, Araçatuba, São Paulo, Brazil, 1998-1999. *Cad. Saúde Pública* 2001; 17 (5): 1263-1267.
3. Camargo-Neves VLF, Rodas LAC, Pauliquêvis Jr C. Avaliação da efetividade da utilização de coleiras impregnadas com deltametrina a 4% para o controle da leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo: resultados preliminares. **BEPA** 2004 [Boletim *on-line*]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa12_lva.htm.
4. Corredor A, Gallego JF, Tesh RB, Morales A, Ferro CC, Young DG, Kreutzer RD, Boshell J, Palar MY, Caceres E, Pelaez D. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Colombia. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 1989; 40: 480-486.
5. Dias FOP, Lorosa ES, Rebêlo JMM. Fonte alimentar sangüínea e a peridomiciliação de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Psychodidae, Phlebotominae). *Cad. de Saúde Pública* 2003; 19 (5): 1373-1380.
6. Forattini OP. Subgênero *Lutzomyia* França, 1924. In: *Entomologia Médica* 4º vol. Psychodidae. Phlebotominae. Leishmanioses. Bartolense. São Paulo: Editora Edgard Blucher e Editora da Universidade de São Paulo 1973; p. 212-228.
7. Forattini OP, Gomes AC, Natal D, Kakitani I, Marucci D. Preferências alimentares de mosquitos Culicidae no Vale do Ribeira São Paulo, Brasil. **Rev Saúde Pública** 1987; 21 (3): 171-187.
8. Gómez B, Sanchez E, Feliciangeli MD. Man Vector contact of Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in North-Central Venezuela as assessed by blood meal identification using DOT-ELISA. **J. of the American Mosquito Control Association** 1998; 14 (1): 28-32.
9. Lainson R, Shaw JJ, Silveira FT, Fraiha H. Leishmaniasis in Brazil: XIX Visceral leishmaniasis in the Amazon Region, and the presence of *Lutzomyia longipalpis* on the island Marajó, Pará State. *Transactions of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg.* 1983; 77: 323-330.
10. Morrison AC, Ferro C, Tesh RB. Host preference of the sand fly *Lutzomyia longipalpis* at an endemic focus of american visceral leishmaniasis in Colombia. **Am J Trop Med Hyg** 1993; 49: 68-75.
11. Quinnell R J, Dye C. Correlates of peridomestic abundance of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) in Amazonian Brazil. **Medical and Veterinary Entomology** 1994; 8: 219-224.
12. Quinnell R J, Dye C, Shaw J J. Host preferences of the phlebotomine sand fly *Lutzomyia longipalpis* in Amazonian Brazil. **Medical and Veterinary Entomology** 1992; 6: 195-200.
13. Young DG, Duncan MA. Guide to the identification and geographic distribution of *Lutzomyia* sand flies in Mexico, the West Indies, Central e South America (Diptera: Psychodidae). *Memoirs of the American Entomological Institute* 54. 881 pp Associated Press of the Entomological Institute, Gainesville, FL, 1994.

Correspondência/Correspondence to:
Grupo de Estudos em Leishmanioses
Av. Dr. Arnaldo, 351, 1º andar, sala 130
Tel.: (11) 3066-8906
Cerqueira César – São Paulo/SP
CEP: 01246-901
E-mail: veracamargo@saude.sp.gov.br

Artigo Original

Em busca de lipossomas inteligentes para a administração de drogas para a tuberculose

Searching smart liposomes for drug administration in tuberculosis

Tulio Nakazato da Cunha¹, Ida Caramico Soares², Elizabeth N. De Gaspari¹

¹Seção de Imunologia, da Divisão de Biologia Médica, do Instituto Adolfo Lutz, da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – IAL/CCD/SES-SP

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – FCF/USP

Resumo

A tuberculose pulmonar é uma doença infectocontagiosa, cuja transmissão se dá através das vias aéreas. Possui evolução crônica e é causada no homem pelo *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microti*. A tuberculose tem ressurgido nos dias atuais de uma forma mais intensa em decorrência do advento especial do vírus HIV, representando um sério problema em saúde pública. O longo tempo em que o paciente deve receber medicação, associado a um grande número de efeitos adversos, é uma das causas de insucesso do tratamento da doença. Esta situação pede medicamentos de liberação modificada para tratamento de tuberculose, afim de se melhorar a adesão ao tratamento aliada a um maior bem-estar para este paciente. Os lipossomas são modernos veículos da medicina. Quando em vacinas, eles funcionam como uma alternativa às formas de subunidades e aos adjuvantes clássicos, gerando produtos eficazes, de efeito duradouro, sem causar reações de hipersensibilidade e de possível liofilização. Estas formas farmacêuticas são muito específicas, conseguindo atingir até mesmo regiões bem determinadas, como receptores celulares, além de gerarem menos efeitos secundários. Os lipossomas têm menos toxicidade uma vez que necessitam de doses pequenas para cumprirem seu efeito terapêutico. O objetivo deste artigo científico é desenvolver lipossomas contendo em seu interior um importante fármaco anti-tuberculoso, a rifampicina.

Palavras-chave: tecnologia farmacêutica; biotecnologia; lipossoma; anticorpos monoclonais; tuberculose: medicina.

Abstract

The pulmonary tuberculosis is a contagious disease and its transmission happens by air vials. Tuberculosis has a cronical evolution and it is caused by *Mycobacterium tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum* and *M.microti* in humans. The tuberculosis is resurging nowadays harder in special because HIV virus advent and it have represented a serious public healthy problem. The long time when the patient should receive treatments associated to a great number of adverse effects is one cause of unsuccessful of this disease treatment. This situation asks for modified release drugs for tuberculosis treatment to improved the treatment adhesion and to feel good state to patient. Liposomes are modern medicine's vehicles. When in vaccines these liposomes serve as an alternative to subunits forms and to classical adjuvant getting efficacy

products with durable effect and without hypersensitive reactions and with lyophilization method possible. These pharmaceutical forms are very specific getting to target well determined regions as cell receptors and grow less secondary effects. The liposomes have less toxicity because need little doses to get its therapeutically effects. The objective of this scientific paper is to develop liposomes to an important anti-tuberculosis drug, the rifampin.

Key words: pharmaceutical technology; biotechnology; liposome; monoclonal antibody; tuberculosis; medicine.

Introdução

A tuberculose pulmonar é uma doença infectocontagiosa, cuja transmissão se dá através das vias aéreas. Possui evolução crônica e é causada no homem pelo *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* e *M. microti*¹.

A doença continua sendo um sério problema de saúde pública. Os avanços no seu conhecimento e a tecnologia disponível para seu controle e tratamento não têm sido suficientes para controlar significativamente a sua morbidade e a sua mortalidade, principalmente nos países em desenvolvimento².

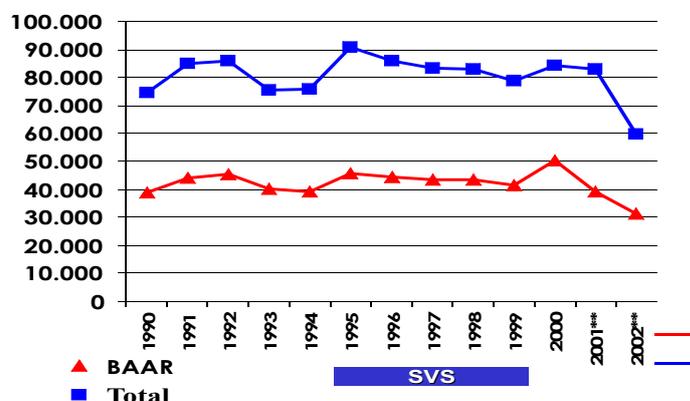
Devido à gravidade da situação e à facilidade de proliferação, já que o bacilo se dissemina pelo ar, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou, em abril de 1993, emergência global contra a tuberculose e, desde então, vem desenvolvendo políticas para conter o crescimento de casos. De acordo com o relatório publicado, que também criticou a falta de estratégias para o controle das doenças, mais da metade dos novos casos registrados em 1997 ocorreu em países do Sul da Ásia, África e América Latina.

A revisão e a atualização de normas técnicas, incorporando os avanços na profilaxia e tratamento, fizeram-se necessárias. O Brasil elaborou um plano emergencial para o controle da tuberculose, objetivando que 100% dos municípios tenham ações de diagnóstico e tratamento da tuberculose, 80% dos centros de saúde desenvolvam essas ações, 90% dos casos existentes sejam diagnosticados e 85% dos casos tratados sejam curados².

Apesar desse esforço, a tuberculose persiste como importante problema de saúde pública no País, representado por cerca de 90.000 casos novos e mais de 5.000 mortes anuais. A redução da taxa de

incidência de casos, embora sustentada, é pouco expressiva (2% ao ano para a forma pulmonar positiva). Há um relatório da OMS falando da situação preocupante da doença no Brasil².

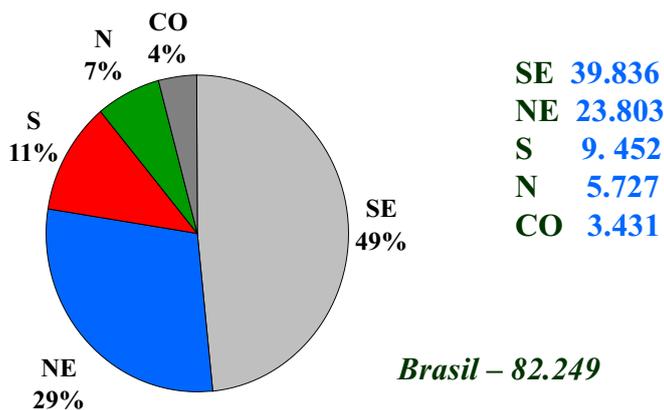
Esse panorama tende a se agravar por várias causas, destacando a crise econômica, a deterioração dos serviços de saúde e a epidemia do vírus HIV². Piorando a situação, a tuberculose ainda é pertencente a um grupo intitulado de “doenças negligenciadas”, pelo fato de que atingem principalmente os países em desenvolvimento ou chamados subdesenvolvidos. Segundo Yves Champey, presidente do conselho da organização não-governamental Drogas para Doenças Negligenciadas, isso faz com que dos 70 bilhões de dólares investidos anualmente pela indústria farmacêutica mundial apenas 10% sejam direcionados para o estudo de doenças que acometem 90% da população global, tendo a tuberculose dentre elas, e que de todos os novos fármacos desenvolvidos no período de 1975 a 1999 apenas 1% se destina às doenças tropicais.



Fonte: Sinan – GTSinan/Cenepi Funasa – MS e SES (2002)

** 2001 e 2002 dados parciais.

Tendência 1990 – 2002. Número de casos novos – Brasil

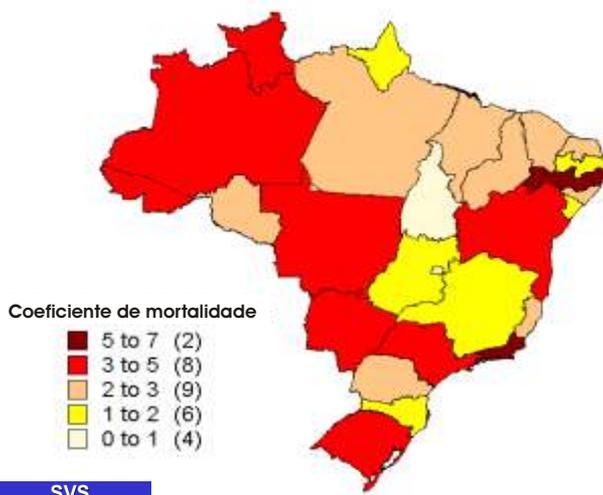


Tuberculose casos novos – 2000

Segundo a OMS, o número de casos novos registrados no Brasil em 2000 foi de aproximadamente 116 mil.

O Estado de São Paulo é responsável pelo maior número absoluto de casos novos (19.000 a 20.000) notificados anualmente no País, com um coeficiente de incidência de 50/1000.000 habitantes. A incidência tem-se mantido estável nos últimos anos, porém estão sendo registrados 1.500 óbitos por ano em território paulista, com aumento de gravidade dos casos por ocasião do diagnóstico³.

A taxa de mortalidade sofre flutuações, segundo as diversas faixas etárias: alcança valores elevados entre 0 e 4 anos, decresce a partir dessa idade, tornando a se elevar dos 10 aos 14 anos, para chegar ao pico máximo entre idosos a partir dos 60 anos^{2,3,4}.



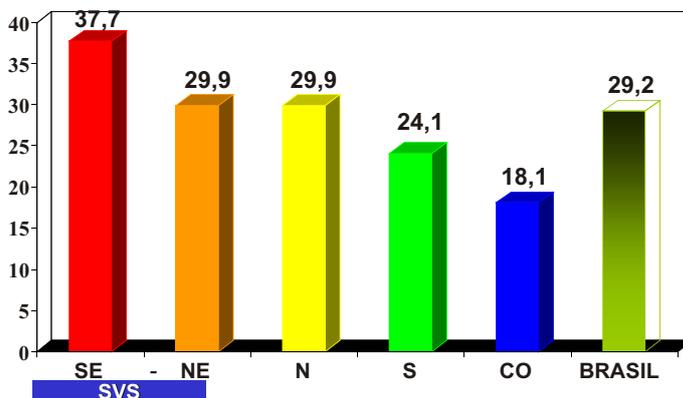
Fonte: SIM/Datasus/Óbitos por 100 mil habitantes.

Coeficiente de mortalidade por tuberculose Brasil – 2000

Os alcances atuais do programa são: 1) vacinação de 90% dos menores de 1 ano, 2) descoberta de 75% da estimativa de casos e 3) resultados favoráveis de 75% dos pacientes que iniciam tratamento. Estas

ações governamentais têm colaborado para a redução do problema da tuberculose no Brasil².

COEF. INC. / 100.000



Fonte: Sinan/CRPHF/Cenepi/Funasa – ATPS/SPS/MS.

Coeficientes de incidência de tuberculose pulmonar +. Brasil – 2000

Sem mudança no quadro atual, a situação se compara a de uma bomba relógio e, segundo estimativas alarmantes da própria OMS, surgirão no mundo mais de um bilhão de novos casos de tuberculose até 2020.

Patogenia

A tuberculose pode ser causada por várias espécies de micobactérias, sendo o principal agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo aeróbio obrigatório de caráter álcool-ácido resistente. As micobactérias são caracterizadas pelo alto teor de lipídios em seu envelope, o que confere grande resistência às condições ambientais adversas, podendo sobreviver por semanas em meio completamente seco e resistir a alguns antimicrobianos utilizados como antissépticos e desinfetantes⁴. O *M. tuberculosis* faz parte de um pequeno grupo de espécies capazes de sobreviver no interior de células fagocíticas do hospedeiro animal. É provável, portanto, que seu envelope apresente propriedades de defesa contra processos microbicidas⁴.

O modo mais comum de aquisição da tuberculose se dá pela inalação de bacilos que são expelidos pela tosse, fala ou espirro de portadores da doença em sua forma ativa³. Um espirro pode produzir mais de um milhão de núcleos infecciosos, que são muito estáveis e se mantêm suspensos no ar por um longo período de tempo; e partículas com diâmetro de até 5µm, contendo de 1 a 3 bacilos, atingem os espaços alveolares. O número de bacilos inalados necessários para se estabelecer a infecção não é exatamente definido, por depender da virulência do bacilo e da resistência do hospedeiro. Porém, estudos indicam que este número esteja entre 10 e 50 unidades, cerca de 6% dos bacilos inalados⁴.

Os métodos disponíveis para diagnóstico da tuberculose compreendem exames radiológico, imunológico e bacteriológico, aplicáveis de acordo com a forma e estágio da doença. O exame radiológico é indicado para indivíduos sintomáticos com baciloscopia negativa. A prova tuberculínica é utilizada como método auxiliar de diagnóstico de TB em pessoas não vacinadas com BCG. Realiza-se a cultura do bacilo para indivíduos suspeitos de tuberculose pulmonar, negativos ao exame direto, e para diagnóstico de formas extra-pulmonares. A baciloscopia direta no escarro é o método de escolha por ser simples, de baixo custo, seguro e, principalmente, por permitir identificar casos bacilíferos, fontes de propagação da doença⁴.

De modo geral, a patogênese da tuberculose pode ser dividida em estágios que ocorrem seqüencialmente durante a evolução da doença, sem intervenção terapêutica. O primeiro estágio se inicia com a inalação do bacilo da tuberculose e sua subsequente instalação em um alvéolo pulmonar, onde é capturada por macrófagos alveolares⁴.

A evolução para o próximo estágio é dependente de três fatores: virulência do microrganismo, carga bacilífera e resistência do hospedeiro. Se os macrófagos alveolares falharem em destruir o bacilo, este se multiplica até que o macrófago se rompa, liberando uma nova geração de bacilos que serão então fagocitados por outros macrófagos alveolares e por macrófagos imaturos provenientes da corrente sanguínea⁴.

Inicia-se, então, o segundo estágio da patogênese, caracterizado por relacionamento simbiótico no qual o macrófago não ativado é incapaz de destruir ou inativar o bacilo, que, por sua vez, não agride o macrófago, pois o hospedeiro ainda não desenvolveu hipersensibilidade tuberculínica⁴. Na primo-infecção, como o hospedeiro apresenta-se destituído de resistência específica, os bacilos proliferam-se com desenvolvimento de lesão com reação inflamatória aguda ou subaguda.

Quando a multiplicação logarítmica dos bacilos no interior dos macrófagos cessa, se inicia o terceiro estágio da doença, o que se dá de 2 a 3 semanas após a inalação do bacilo. O hospedeiro se torna tuberculina-positivo e as lesões apresentam necrose caseosa. O bacilo é capaz de sobreviver em material caseoso sólido, mas aparentemente não pode multiplicar-se devido a condições desfavoráveis, como falta de oxigênio, pH reduzido e presença de ácidos graxos inibitórios⁴. Se o número de bacilos for pequeno, a probabilidade de regressão da lesão é maior. Porém, se a carga bacilífera for maior, ocorre aumento das lesões que se convertem em tubérculos, caracterizados por formações nodulares consti-

tuidas por uma região central onde se encontram células gigantes tipo Langhans, uma região média de células epitelióides e uma camada periférica de fibroblastos, linfócitos e monócitos⁴.

Em indivíduos imunologicamente debilitados o quarto estágio da doença é caracterizado pela fagocitose de bacilos oriundos dos cáseos por macrófagos não ativados ou fracamente ativados, que permitem sua multiplicação intracelular, resultando em crescimento da área de necrose caseosa e migração, através dos canais linfáticos e sistema circulatório, para vários órgãos, em especial aqueles de maior oxigenação⁴. Este tipo de disseminação hematogênica pode causar tuberculose miliar, caracterizada pela ocorrência de vários pequenos tubérculos de tamanho uniforme, ocorrendo simultaneamente nos pulmões ou fígado, baço e rins. Em indivíduos resistentes, os macrófagos capazes de inibir a multiplicação dos bacilos se acumulam em grande quantidade em torno do centro caseoso, resultando em redução ou interrupção dos danos teciduais⁴.

O quinto estágio é caracterizado pela liquefação do cáseo e formação de cavidade. O material liquefeito constitui-se em excelente meio para proliferação dos bacilos que se multiplicam extracelularmente. As paredes de brônquios adjacentes se tornam necróticas, formando uma cavidade que ao se romper descarrega bacilos e material caseoso liquefeito, atingindo outras regiões do pulmão. Ao tossir, falar ou espirrar, o doente dissemina este material infeccioso para o meio externo. A ruptura de vasos localizados na parede ou lúmen da cavidade é a causa mais comum da hemoptise, presente em estágios avançados da doença⁴.

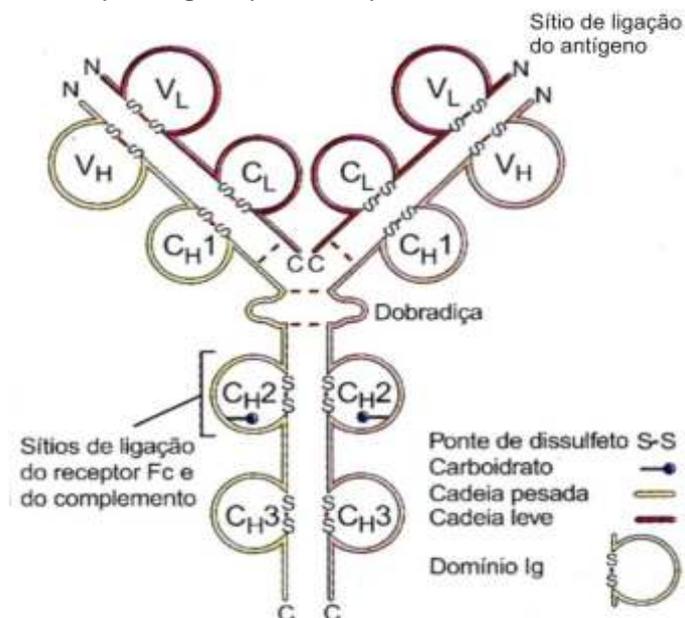
Anticorpos monoclonais

“É possível hibridizar células produtoras de anticorpos de origens diversas. Esses híbridos podem ser cultivados *in vitro*, em grandes quantidades e produzir anticorpos específicos, o que poderia ter importância na medicina e na indústria.” O trabalho no qual foram baseadas essas palavras deu a C. Milstein e G. Köhler o Prêmio Nobel de Medicina, em 1984, e significou um salto no desenvolvimento das mais diversas áreas das ciências biológicas.

Qualquer estrutura molecular capaz de ativar linfócitos B pode ser usada para a geração de hibridomas, por uma metodologia original básica muito simples na sua concepção, ainda que laboriosa. Animais, principalmente camundongos, são imunizados com a molécula ou a célula ou o microrganismo de interesse. Quando o teste específico do soro do animal imunizado torna-se positivo, as células do baço são retiradas e fusionadas com células de

mieloma, o que lhes confere imortalidade. Cultivados em meio de cultura seletivo em clonagens subsequentes os hibridomas são analisados em relação ao anticorpo que produzem, garantindo especificidade. A metodologia dos anticorpos monoclonais, inicialmente praticada por imunologistas, tornou-se rapidamente um instrumento essencial para pesquisadores de diferentes áreas.

Além do impacto óbvio que o uso de anticorpos monoclonais exerce na geração de conhecimento, a obtenção de hibridomas secretando anticorpos monoclonais com alta especificidade e afinidade revolucionou a área de diagnóstico ao permitir a diferenciação entre patógenos, tarefa impossível para os soros policlonais em função da reatividade cruzada causada por antígenos comuns dominantes. O uso de padrões conhecidos possibilita a quantificação, importante no caso da dosagem de hormônios e marcadores celulares, cuja frequência delimita o estado patológico, por exemplo, câncer^{5,6,7,8,9}.



Fonte: Abbas AK & Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*. Quinta edição. 2003.

Figura 1. Representação da estrutura da molécula da imunoglobulina IgG.

Tratamento e profilaxia

BCG e quimioprofilaxia

As medidas de caráter profilático incluem a vacinação e a quimioprofilaxia, sendo a segregação do paciente recomendada apenas em casos severos por curtos períodos.

A vacina BCG, sigla para Bacilo de Calmette-Guérin, é produzida a partir de subcepas vivas e atenuadas, derivadas de *Mycobacterium bovis*. Parte integrante de programas nacionais de controle, a

vacina confere imunidade a indivíduos não infectados, diminuindo o risco de desenvolvimento da doença ao estimular resposta imunológica mais rápida e intensa à infecção pelo bacilo. A imunidade conferida pela vacina, porém, é de caráter temporário e variável de 70% a 80%¹⁰.

No Brasil, a vacinação é obrigatória para crianças menores de 1 ano e, prioritariamente, indicada para crianças de 1 a 4 anos. As recomendações de vacinação abrangem recém-nascidos que tenham peso igual ou superior a dois quilos, mesmo os HIV positivos, desde que não apresentem sintomas da síndrome, bem como para trabalhadores da área de saúde em contato com possíveis infectantes. A revacinação deve ser realizada para todas as crianças por volta de 6 anos de idade¹⁰.

A quimioprofilaxia visa à prevenção do desenvolvimento de tuberculose pela administração de quimioterápicos a indivíduos infectados com *Mycobacterium tuberculosis* que não desenvolveram a doença e a indivíduos sob alto risco de contágio. Além dos benefícios diretos pela proteção individual, a grande importância da quimioprofilaxia está na interrupção da propagação do bacilo a partir de doente bacilífero¹⁰. A isoniazida tem sido recomendada para este procedimento devido à sua comprovada capacidade de reduzir o desenvolvimento da doença¹⁰.

O esquema quimioprofilático recomendado pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (PNCT/MS) consiste na administração diária de isoniazida na dosagem de 10 mg/Kg de peso, com dosagem máxima de 400 mg, por período de seis meses. O tratamento é indicado para comunicantes intradomiciliares de bacilíferos, adultos e menores de 5 anos ainda não vacinados, recém-nascidos coabitantes de foco bacilífero, comunicantes soropositivos para HIV ou imunodeprimidos¹⁰.

Quimioterápicos

A quimioterapia para doenças micobacterianas foi iniciada em 1944, quando, pela primeira vez, administrou-se estreptomicina, com resultados notáveis, em um paciente com tuberculose pulmonar progressiva que não respondia aos meios curativos disponíveis na época. Até então, os procedimentos adotados visando à cura da doença eram baseados em isolamento, repouso do paciente, dieta reforçada, ar puro e, em casos muito avançados, procedimentos cirúrgicos, como a toracoplastia¹⁰.

O advento da quimioterapia inaugurou uma nova era no tratamento da tuberculose, reduzindo dramaticamente as taxas de morbi-mortalidade e dando fim ao prolongado período de tratamento que, por vezes, se estendia por toda vida do doente.

O objetivo da quimioterapia é erradicar os bacilos nos vários ambientes em que se encontram no organismo do hospedeiro. A maior carga bacilífera é representada pelos bacilos extracelulares que se multiplicam nas paredes das cavidades e meio líquido necrótico. Mas ainda se faz necessário combater os bacilos extracelulares encontrados em material caseoso e os bacilos no interior dos macrófagos, ambos de crescimento lento. Os bacilos em estado latente não podem ser atacados pela quimioterapia convencional até que iniciem processo de multiplicação¹⁰.

Esta necessidade de combater o bacilo da tuberculose em diferentes ambientes, em parte, explica a utilização de mais de um fármaco no tratamento da doença, uma vez que cada um deles tem um espectro de ação específico. Porém, a razão principal consiste na prevenção da emergência de cepas resistentes a um ou mais fármacos, pois a ação combinada de dois ou mais destes agentes resulta em rápida destruição dos bacilos em seus vários estágios evolutivos¹⁰.

Os fármacos correntemente utilizados no tratamento de TB são divididos em dois grupos, de acordo com a eficácia e a toxicidade apresentadas. Os fármacos de primeira linha, também chamados de fármacos de escolha, são a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida, a estreptomina e o etambutol. O grupo de fármacos de segunda linha é formado por etionamida, ácido p-amino-salicílico, canamicina, amicacina, ciclosserina, capreomicina, tioacetazona e ofloxacino¹⁰.

A isoniazida (INH), principal fármaco do arsenal antituberculose, surgiu da observação de atividade antimicobacteriana da nicotinamida e subsequente avaliação de seus análogos¹⁰. Seu mecanismo de ação não está completamente esclarecido, porém sabe-se que envolve a inibição da síntese de ácidos micólicos, componentes essenciais da parede celular do bacilo. Outros mecanismos de ação foram propostos, incluindo a ação como antimetabólito para NAD ou piridoxal fosfato¹⁰. A INH é um bactericida efetivo contra bacilos em crescimento do complexo *M. tuberculosis*, tendo atividade variável *in vitro* contra micobactérias não causadoras de tuberculose e nenhuma atividade contra *M. avium*¹⁰.

A isoniazida é bem absorvida, atingindo concentrações plasmáticas entre 3 e 5 µg/ml de 1 a 2 horas após uma dose oral de 300 mg. É metabolizada pelo fígado à acetilhidrazida, ácido nicotínico e isonicotinil glicina. Aproximadamente 75% a 95% da dose administrada é excretada na urina após 24 horas, como INH e seus metabólitos. O efeito adverso mais comum é a neuropatia periférica, causada pelo aumento da excreção de piridoxina (vitamina B6) induzida pela INH¹⁰.

A pirazinamida (PZA) também é um análogo da nicotinamida, cujo mecanismo de ação não é conhecido. Possui espectro restrito de ação, apresentando atividade bacteriostática contra *M. tuberculosis*, porém é inativa contra *M. bovis*. A importância da utilização de pirazinamida reside em sua capacidade de destruir bacilos no interior dos monócitos. Estudos sugerem que PZA seja um pró-fármaco do ácido pirazinóico, sendo este último responsável pela atividade. A maior importância do emprego de PZA está em sua aplicação em terapias de curto prazo, complementando a atividade da isoniazida e rifampicina. Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados à hepatotoxicidade e hiperuricemia¹⁰.

A rifampicina (RMP), sintetizada pela primeira vez em 1965, é resultante de modificações moleculares efetuadas em compostos com atividade antimicrobiana, as rifamicinas. É um fármaco bactericida importante no tratamento de doenças causadas por micobactérias em geral, apresentando boa atividade contra *M. tuberculosis* intra e extracelular, atividade mediana contra o complexo *M. avium* e baixa atividade contra *M. fortuitum*¹⁰. O mecanismo de ação da RMP parece ser a inibição de β -subunidade de RNA polimerase DNA-dependente. De grande importância para o desenvolvimento dos regimes de curta duração, combinado à isoniazida permitiu a redução do tratamento de 18-24 meses para 6-9 meses¹⁰. A rifampicina é metabolizada no fígado por deacetilação, sendo o metabólito eliminado na urina. A administração de doses elevadas, acima de 15 mg/Kg, tem sido associada à ocorrência de anemia, falha renal aguda e leucopenia¹⁰.

Antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, a estreptomina (SM) tem atividade bactericida contra micobactérias extracelulares. O mecanismo de ação parece ser a inibição de síntese protéica por ligar-se à subunidade 30 S ribossômica, o que resulta em danos à membrana do bacilo. É administrada por via parenteral por ser escassamente absorvida a partir do intestino. Distribui-se amplamente pelos fluidos orgânicos, acumulando-se nos tecidos, com liberação lenta. Entre os efeitos adversos, pode causar dano ao oitavo nervo craniano, nefropatia e ototoxicidade¹⁰.

O etambutol (EMB) é um tuberculostático desenvolvido a partir de um programa de *screening*, no qual vários análogos de N, N'-diisopropil-etilenodiamina foram sintetizados e testados, resultando o etambutol como o composto mais ativo¹⁰. Quase todas as cepas de *M. tuberculosis* e *M. kansasii*, e muitas cepas do complexo *M. avium*, são sensíveis a este fármaco. A importância de seu emprego reside em sua capacidade de suprimir o crescimento da maioria dos bacilos resistentes à isoniazida e estreptomina.

Embora o mecanismo de ação não esteja completamente esclarecido, o EMB parece inibir a incorporação de ácido micólico na parede celular micobacteriana. A dose usual de 15 mg/Kg é bem tolerada, com raros relatos de neurite retrobulbar, seu mais importante efeito adverso, relacionado à dose e duração da terapia. A acuidade visual deve ser acompanhada durante o tratamento¹⁰.

A tioacetazona (TZA) é uma tiosemicarbazona de baixa atividade antimicobacteriana, porém indicada para utilização com isoniazida e estreptomicina por não apresentar resistência cruzada em relação a estes fármacos. Seu uso clínico apresenta limitações devido a sérios efeitos adversos, como perturbações gastrointestinais e anemia. Seu mecanismo de ação é desconhecido¹⁰.

Esquemas de tratamento

Em linhas gerais, o tratamento da tuberculose é dividido em duas fases. Uma intensiva ou de ataque, durante a qual o objetivo é destruir a população de bacilos que estão se multiplicando; outra, de manutenção ou continuação, que visa destruir os bacilos que se encontram em estado latente e aqueles não atingidos pela primeira fase. Um número maior de fármacos é usado na primeira fase, que pode variar de 1 a 2 meses, do que os empregados na de manutenção, cuja duração varia de 4 a 10 meses. Nos regimes para tratamento de casos novos são usados fármacos de primeira linha: isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Em alguns países subdesenvolvidos emprega-se a tioacetazona por seu baixo custo¹⁰.

Os regimes de tratamento de TB são expressos utilizando-se um código padrão composto de números e letras, no qual os números indicam a duração do tratamento, em meses, e as letras representam o fármaco utilizado, a saber: H para isoniazida, T para tioacetazona, R para rifampicina, S para estreptomicina, E para etambutol e Z para pirazinamida. Um número subscrito após a letra que designa o fármaco indica o número de vezes por semana em que este deve ser administrado¹⁰.

Na década de 1960, o regime padrão 2STH/10-16TH, utilizado em muitos programas nacionais de controle, demandava de 12 a 18 meses de tratamento. Este prazo foi reduzido para seis meses em 1993, com o regime de curta duração 2HRZE/4HR, recomendado pela OMS e pela American Thoracic Society. Apesar dos custos elevados dos fármacos utilizados netes regimes, comparados ao aplicado anteriormente, a sua adoção resultou em benefícios evidentes, índices de cura mais elevados, maior aderência do paciente ao tratamento e notável redução do surgimento de resistência micobacteriana.

Além destas vantagens, a quimioterapia de curto prazo demonstrou melhor relação custo-benefício¹⁰.

Existem várias combinações de fármacos para elaborar diferentes regimes adequados ao orçamento e ao sistema de saúde de cada país. Em situações especiais os esquemas não se aplicam, sendo necessária prescrição individualizada¹⁰.

Lipossomas

Diante do exposto, temos que um dos mais modernos representantes do mecanismo de liberação prolongada consiste nos chamados vetores medicamentosos. Dentre estes, podemos citar como exemplos os lipossomas, estruturas vesiculares e microscópicas formadas, basicamente, por fosfolípidios organizados em bicamadas concêntricas que circundam compartimentos aquosos. Devido a suas propriedades anfífilas, os lipossomas podem incorporar substâncias tanto no compartimento aquoso como na bicamada lipídica. Eles são formados espontaneamente, quando lípidios anfífilos são dispersos em água.

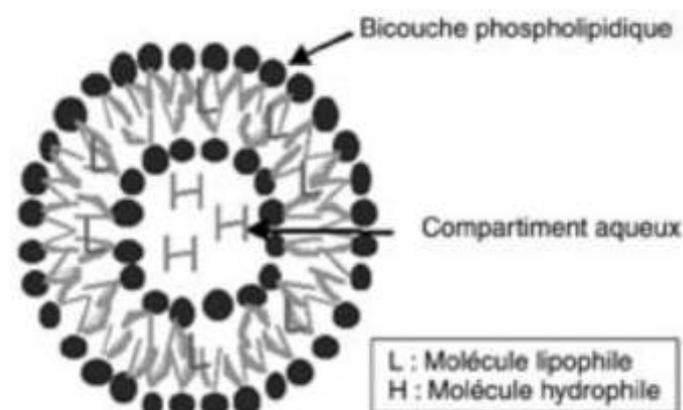
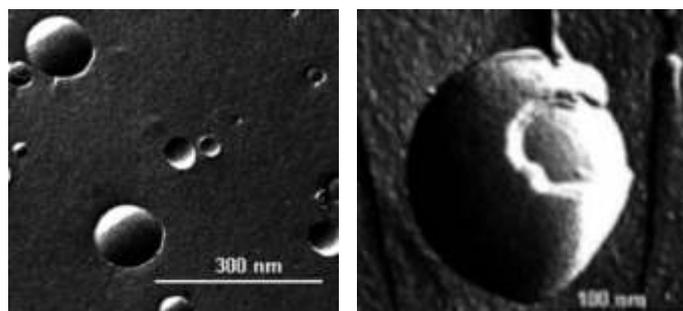


Figura 2. Aspecto de lipossomas em criofratura. J Fr Ophthalmol. 2003; 26(9):981-5.

Os componentes formadores dos lipossomas se agregam, formando, assim, as bicamadas que se fecham sobre si mesmas e as estruturas esféricas, onde uma ou mais camadas lipídicas englobam parte

da solução de fármaco no seu interior. Eles possuem inúmeras vantagens em relação a outras formas farmacêuticas, entre as quais podemos ressaltar a sua grande especificidade, o que possibilita o exercício de sua atividade farmacológica, com diminuição de efeitos secundários. Como conseguem atingir um alvo bem determinado, até mesmo receptores celulares específicos, os vetores medicamentosos tornam-se bem menos tóxicos e necessitam de posologia menor para realizarem o mesmo efeito terapêutico, o que leva, também, a uma diminuição drástica no tempo total do tratamento.

A primeira descrição sobre os lipossomas foi feita pelo cientista britânico Alec Bangham, na década de 1960. Desde então, eles têm sido usados como carreadores de fármacos em uma série de aplicações farmacêuticas. Várias formulações envolvendo lipossomas e fármacos convencionais, como a anfotericina B e a doxorubicina, assim como proteínas, oligonucleotídeos e genes, encontram-se atualmente em estágios avançados de desenvolvimento, sendo que alguns já estão sendo comercializados.

Os numerosos estudos pré-clínicos e clínicos mostram que, quando veiculados em lipossomas, os fármacos exibem toxicidade reduzidas a tecidos normais, enquanto retêm ou melhoram a sua eficácia. Sistemas lipossomais com materiais fusogênicos (ex.: polietilenoglicol), atualmente em desenvolvimento, têm o potencial de liberar fármacos intracelularmente, melhorando e muito a sua atividade terapêutica. Quando em vacinas, estes lipossomas funcionam como uma alternativa às formas de subunidades e aos adjuvantes clássicos, gerando produtos eficazes, de efeito duradouro, sem causar reações de hipersensibilidade e de possível liofilização^{11,12,13,14}.

Os lipossomas podem ter em sua composição várias combinações lipídicas que resultam em diversas propriedades relacionadas com estabilidade em diferentes temperaturas, grau de rigidez de suas camadas e carga de superfície das vesículas formadas. Além disso, podem ser produzidos em uma vasta gama de tamanhos e terem a sua superfície modificada de modo a permitir o direcionamento específico e a liberação controlada do material encapsulado. Tais características devem ser consideradas, de acordo com a aplicação desejada, e a escolha das partículas é capaz de garantir, em grande parte, o sucesso esperado.

De uma maneira geral, o desenvolvimento de lipossomas como veículo eficiente para liberação sistêmica de fármacos implica a correta escolha dos compostos lipídicos que irão compô-lo e quais características (presença de carga na sua superfície ou

não, maior ou menor fluidez, presença de promotores de especificidade, como os anticorpos monoclonais, enzimas etc.) lhe serão adequadas tanto em relação ao fármaco que irá transportar quanto o sítio de ação que irá atingir.

Além da administração por via intravenosa, os lipossomas possuem flexibilidade de composição, de modo a permitir, também, sua administração por todas as vias conhecidas. Na via pulmonar, por exemplo, podem ser usados lipossomas tanto convencionais como os do tipo *stealth*, com composição adequada, produzindo diferentes taxas de liberação do material encapsulado.

Várias metodologias usando diversos princípios físicos e bioquímicos vêm sendo propostas para examinar o desenvolvimento de sistemas com um grau terapêutico aceitável para alvos específicos^{15,16}. O uso de imunolipossomas usando anticorpos monoclonais ligados ao lipossoma, para carrear tanto drogas hidrofóbicas quanto hidrofílicas, tem recebido muita atenção. Tem sido demonstrado que o específico direcionamento de fármacos para células-alvo é bem mais eficiente quando se trabalha com imunolipossomas do que com lipossomas desprovidos de anticorpo¹⁷ e essa eficiência dependeria da densidade de anticorpos adsorvidos na superfície¹⁸.

Lipossomas vêm sendo extensivamente testados em animais. O maior desenvolvimento nos últimos anos tem sido o dos vetores com um prolongado tempo de circulação no sangue, comumente chamados lipossomas de circulação longa. Lipossomas contendo monosialogangliosídeo GM₁¹⁹, polietilenoglicol ou derivado de fosfatidiletanolamina^{20,21} não são rapidamente englobados por macrófagos do sistema retículo-endotelial e permanecem na circulação por muito mais tempo que os lipossomas ditos convencionais.

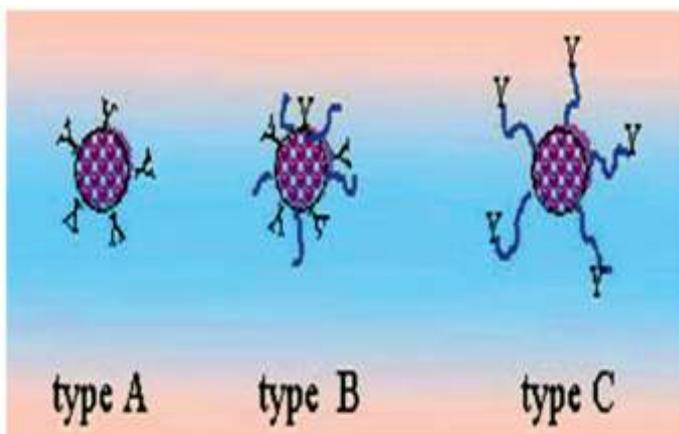


Figura 3. Preparo de diferentes tipos de lipossomas inteligentes. Anticorpos monoclonais são ligados em lipossomas contendo antibiótico em seu interior. J. Cell. Mol. Med. 2002; 6:465-474.

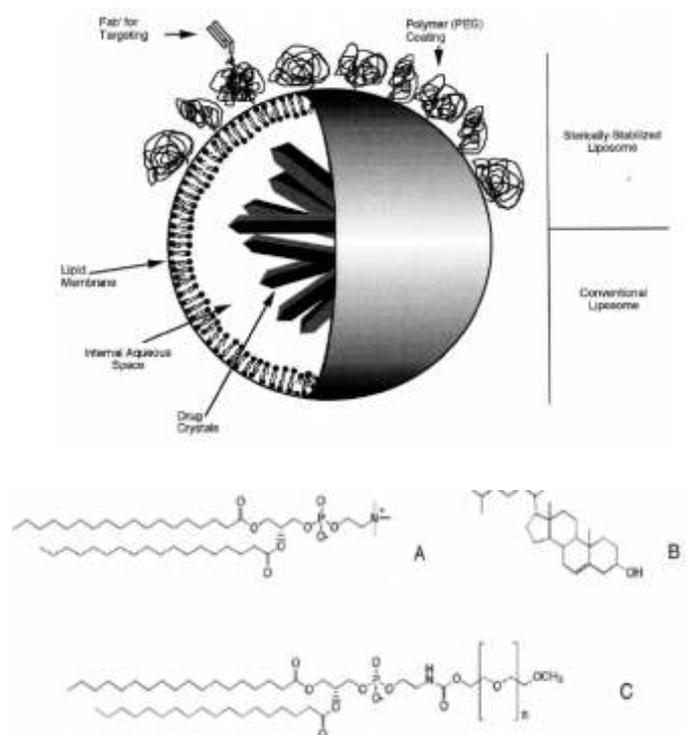


Figura 4. Diagrama de um lipossoma transportador de fármacos, ambos com SSL e sem CL envolvidos por PEG. Os lipossomas possuem uma membrana lipídica que engloba um espaço aquoso interno usado para transportar quimioterápicos (no caso). Tais fármacos podem ser encapsulados em uma concentração que exceda sua solubilidade em água, formando, assim, cristais no interior do lipossoma. Uma outra alternativa seria o transporte destes fármacos no meio das bicamadas lipídicas. Outras modificações em sua bicamada, como a ligação de porções Fab, podem gerar lipossomas que serão capturados e endocitados pelas células, por exemplo cancerígenas, através da ligação com receptores específicos presentes nestas mesmas células (ex.: HER2 de câncer de mama). A estrutura química dos três principais componentes lipídicos dos lipossomas é também apresentada DSPC (A) ou equivalente, HSPC, o lipídeo mais usado, assim como o Chol (B). PEG-DSPE é incorporado em concentrações que variam de 4-6 mol%. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:114604.

O objetivo do presente projeto é a produção de anticorpos monoclonais específicos para antígenos de superfície do *M. tuberculosis*. Estes anticorpos serão ligados à bicamada lipídica de lipossomas e, assim, veicularão fármacos de primeira escolha na terapêutica tuberculosa (rifampicina). O produto assim obtido contribuirá imensamente, diante de tudo que foi exposto, com uma terapêutica mais eficaz, específica, rápida e menos tóxica para o tratamento da tuberculose pulmonar. Representa, ainda, uma enorme contribuição para a contenção dessa patologia, que só aumenta em números de casos, mesmo diante de todo o arsenal terapêutico, em todo o mundo, indo de encontro a anseios tanto da OMS quanto do governo

brasileiro, que hoje vem incentivando cada vez mais pesquisas de desenvolvimento e melhoramento de fármacos nesta área²².

Para a realização deste trabalho, de grande importância social e em saúde pública, contaremos com a valiosa colaboração e experiência acumuladas durante vários anos de trabalho em lipossomas e sistemas inteligentes de transporte e liberação de fármacos do nosso colaborador Tulio Nakazato da Cunha, que utilizou em sua dissertação de mestrado técnicas de produção, controle e otimização de processos envolvendo lipossomas para o transporte de fármacos tuberculostáticos, no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. O trabalho, agora, tem prosseguimento em seu doutorado, sob a orientação da Dra. Elizabeth N. De Gaspari (Programa Interunidades em Biotecnologia USP), gerando diversas contribuições em diferentes áreas do conhecimento. Tese de mestrado "Preparação e avaliação de sistemas lipossomais para transporte da rifampicina". São Paulo, 2004, 120p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP) –, sob a orientação da Prof. Dra. Ida Caramico Soares. Há dois anos estamos trabalhando em colaboração neste projeto, aprovado pelo CCD/BM/Cepial do IAL, sob a coordenação da Dra. Elizabeth N. De Gaspari, da Seção de Imunologia.

Objetivos

- Produção de anticorpos monoclonais.
- Otimização da terapêutica contra a tuberculose através da preparação de vetores dirigidos para o alvo específico (anticorpos monoclonais ligados a lipossomas transportando fármacos tuberculostáticos).

Agradecimentos

À pesquisadora Emy Takemota, da Seção de Óleos e Gorduras e Condimentos, da Divisão de Bromatologia e Química, do Instituto Adolfo Lutz, pelo suporte técnico e laboratorial durante a preparação de lipossomas. À aluna de mestrado Tatiane Ferreira, do Programa de Pós-graduação Interunidades em Biotecnologia, USP, pelo apoio técnico, sob a orientação da Dra Elizabeth De Gaspari, e à pesquisadora Regina T. Kimura, pela assessoria e apoio no processo de liofilização de nossas partidas, ambas da Seção de Imunologia do IAL.

* Dados atuais sobre a tuberculose no estado de São Paulo, sobre indicadores de morbimortalidade e indicadores de desempenho pode ser consultados no sup 4, vol.3, 2006 do Bepa.

Referências bibliográficas

1. Reichman L.B. e Hershfield E.S. (ed). Tuberculosis: a comprehensive international approach. Nova York: Marcel Dekker, Inc., 1993.
2. CVE. Centro Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Tuberculose São Paulo: Secretaria do Estado da Saúde, 1998.
3. Campinas LLSL, Ferrazoli L, Telles MAS, Tatsumoto NF, Biagolini REM, Ferraz SMP, Arpiani SO. Manual de orientação para coleta de amostras de escarro, e outros materiais para baciloscopia e cultura para diagnóstico e controle da tuberculose. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Divisão de Tuberculose, 2002.
4. MS. Ministério da Saúde. Manual de Normas para o Controle da Tuberculose, 1995.
5. Ansell PR. Hybridoma technology: a view from the patent arena. **Immunol Today** 2000; 21:357-8.
6. Borrebaeck CA. Antibodies in diagnostics From immunoassays to protein chips. **Immunol Today** 2000; 21:379-82.
7. Glennie MI, Johnson PW. Clinical trials of antibody therapy. **Immunol Today** 2000; 21:403-10.
8. Little M, Kipriyanov SM, Le Gall F, Moldenhauer G. Of mice and men: hybridoma and recombinant antibodies. **Immunol Today** 2000; 21:364-70.
9. Milstein C. With the benefit of hindsight. **Immunol Today** 2000; 21:359-64.
10. Assis MA. Resolução de (+/-)-2-amino-1-butanol: precursor para obtenção de etambutol. [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2001. 91p.
11. Frezard F. Liposomes: from biophysics to the design of peptide vaccines. **Braz J Med Biol Res** 1999; 32:181-189.
12. Green S, Fortier A, Dijkstra J, Madsen J, Swartz G, Einck L, Gubish E, Nancy C. Liposomal vaccines. *Advanced and Experimental Medical Biology* 1995; 383:83-92.
13. Gregoriadis G. Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems. *Trends in Biotechnology* 1995; 13:527-537.
14. Gregoriadis G, McCormack B, Obrenovic M, Saffie R, Zadi B, Perrie Y. Vaccine entrapment in liposomes. **Methods** 1999; 19:156-162.
15. Beatty WL, Rhoades ER, Ullrich HJ, Chatterjee D, Heuser JE, Russell DG. Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages. **Traffic** 2000; 1:235-247.
16. Armstrong JA, Hart PD. Response of cultured macrophages to *Mycobacterium tuberculosis*, with observations on fusion of lysosomes with Phagosomes. **J. Exp. Med.** 1971; 134:713-740.
17. Crowle AJ, Dahl R, Ross E, May MH. Evidence that vesicles containing living, virulent *Mycobacterium tuberculosis* or *Mycobacterium avium* in cultured human macrophages are not acidic. **Infect. Immun.** 1991; 59:1823-1831.
18. Bruyn De, Bosmans JR, Nyabenda J, Van Vooren JP. Effect of zinc deficiency on the appearance of two immunodominant protein antigens (32 kDa and 65 kDa) in culture filtrates of mycobacteria. **J Gen Microbiol** 1989; 135:79-84.
19. Fifis T, Costopoulos C, Radford AJ, Bacic A, Wood PR. Purification and characterization of major antigens from a *Mycobacterium bovis* culture filtrate. **Infect Immun** 1991; 59:800-807.
20. Frehel C, Chastellier C, Lang T, Rastogi N. Evidence for inhibition of fusion of lysosomal and prelysosomal compartments with phagosomes in macrophages infected with pathogenic *Mycobacterium avium*. **Infect Immun** 1986; 52:252-562.
21. Fukui Y, Hirai T, Uchida T, Yoneda M. Extracellular proteins of tubercle bacilli. IV. Alpha and beta antigens as major extracellular protein products and as cellular components of a strain (H37Rv) of *Mycobacterium tuberculosis*. **Biken J** 1965; 8:189-199.
22. Horwitz MA, Lee BW, Dillon BJ, Harth G. Protective immunity against tuberculosis induced by vaccination with major extracellular proteins of *Mycobacterium tuberculosis*. **Proc Natl Acad Sci** 1995; USA 92:1530-1534.

Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo – Análise dos dados de 2005

Nosocomial Infection Surveillance System in State of São Paulo 2005 – Data analysis

Denise Brandão de Assis¹, Geraldine Madalosso¹, Sílvia Alice Ferreira¹, Ana Livia Geremias²

¹Divisão de Infecção Hospitalar, do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo DIH/CVE/CCD/SES-SP

²Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde EPISUS-SP

Resumo

A vigilância epidemiológica (VE) das infecções hospitalares (IH) pretende medir a ocorrência do fenômeno e determinar seus níveis endêmicos. Com o objetivo de produzir dados por meio dos quais ações imediatas e planejamento de programas possam ser elaborados e avaliados, a Divisão de Infecção Hospitalar do CVE apresenta a análise dos dados do Sistema de VE das IH do Estado de São Paulo, implantado em 2004, objetivado nas unidades críticas e cirúrgicas. Os indicadores específicos selecionados avaliaram as principais síndromes infecciosas nas populações de maior risco. A adesão ao sistema de notificação, 60% dos hospitais cadastrados (534/896), foi superior quando comparada a 2004. A notificação foi constante ao longo do ano, com média de 398 hospitais notificantes por mês. A notificação de dados ocorreu de acordo com a característica de atendimento das instituições: 456 (85,4%) hospitais notificaram a planilha 1, com dados de cirurgia limpa, 275 (51,5%) notificaram a planilha 2, com dados de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Adulto, Pediátrica e Coronariana e 124 (23,2%) notificaram dados de UTI Neonatal (planilha 3). Para cada um dos indicadores foi realizada distribuição das taxas em percentis. Concluiu-se que houve melhora na adesão ao Sistema de Vigilância de Infecções Hospitalares. Contudo, há necessidade de melhorias no que se refere à qualidade da informação.

Palavras-chave: sistemas de vigilância; vigilância epidemiológica; infecção hospitalar.

Abstract

Epidemiological surveillance (VE) of nosocomial infections (IH) intends to measure the occurrence of this event and to assess its endemical levels. With the objective of producing data by means of which immediate actions and program planning could be established and evaluated, the Division of Nosocomial Infection of the Center for Epidemiological Surveillance (CVE) presents the data analysis from the Epidemiological Surveillance System of the IH of the State of São Paulo, established in 2004, which was set up in critical and surgical unities. Selected specific indicators evaluated the major infectious syndromes in populations at higher risk. Adhesion to the notification system, in 60% of the cadastred hospitals (534/896) was higher, in comparison to the levels of 2004. Reporting was constant throughout the year, with an average of 398 reporting hospitals per month. Data reporting occurred according to the characteristic of the attention offered by each unit: 456 (85,4%) of the hospitals reported the chart 1, with data from clean surgeries;

275 (51,5%) reported chart 2, with data from Adults, Pediatrics and Coronary Intensive Care Units (UTI) and 124 (23,2%) reported data from Newborn Intensive Care Units (Chart 3). For each of the indicators, percental distribution of rates was performed. We concluded there was an improvement of the adherence to the Nosocomial Infection Surveillance System, though there us the need to improve the quality of the information.

Key words: surveillance systems; nosocomial infection surveillance system.

Introdução

As infecções hospitalares (IH) constituem um sério problema de saúde pública na atualidade. Estima-se que aproximadamente 1 em cada 10 pacientes hospitalizados terá infecção após sua admissão, gerando custos elevados, resultantes do aumento do tempo de internação e de intervenções terapêuticas e diagnósticas adicionais. Em 2002, os gastos com IH chegaram a 6,7 bilhões de dólares nos Estados Unidos e a 1,06 bilhões de libras (cerca de 1,7 bilhões de dólares) no Reino Unido¹.

A magnitude das IH no Brasil foi investigada por meio de estudo de prevalência realizado, em 1994, em hospitais terciários das cinco regiões. O estudo mostrou taxa de IH de 15,5% no País². Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cabe às autoridades de saúde desenvolver um sistema para monitorizar infecções selecionadas e avaliar a efetividade de intervenções³.

O Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo, proposto em 2004, valorizou, após sua reestruturação, a vigilância de infecções objetivada em unidades críticas e pacientes cirúrgicos, baseada na adequação da notificação às características básicas dos hospitais e na seleção de indicadores que permitissem avaliar a qualidade dos processos de atendimento à saúde.

Métodos

Com a instituição do novo sistema de vigilância de IH e de novos indicadores epidemiológicos, os hospitais do Estado passaram a notificar ao Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE) – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) – suas taxas de IH, por meio de planilhas encaminhadas mensalmente por via eletrônica.

As planilhas foram preenchidas de acordo com a complexidade do hospital: planilhas 1, 2, 3 e 5 para hospitais gerais e planilha 4 para hospitais especializados (psiquiátrico e longa permanência). Foram

disponibilizados no site do CVE documentos de orientação para a coleta de dados referentes aos indicadores selecionados, contendo os critérios diagnósticos para IH, baseados nos propostos pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de Atlanta (EUA), e para preenchimento das planilhas.

Os indicadores epidemiológicos selecionados para hospitais gerais foram os seguintes:

- Taxa de infecção em cirurgias limpas.
- Densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção de corrente sanguínea associada à cateter central e infecção urinária associada à sonda vesical, além das taxas de utilização destes dispositivos em Unidade de Terapia Intensiva (Adulto, Pediátrica e Coronariana).
- Densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção de corrente sanguínea associada a cateter central, além das taxas de utilização destes dispositivos em UTI Neonatal, em cada faixa de peso.

Os dados foram consolidados e analisados por meio do programa Excel, base das planilhas, quanto à distribuição dos hospitais notificantes e taxas de IH. Os indicadores foram analisados utilizando-se os dados agregados do período, isto é, a soma do número de IH no período dividida pela soma dos denominadores (número de cirurgias limpas, pacientes-dia, dispositivos invasivos-dia) no período, para cada indicador, multiplicada por 1.000, no caso das infecções em UTI e em hospitais especializados, ou multiplicados por 100, no caso das infecções de ferida cirúrgica (IFC). As taxas de IH dos hospitais gerais notificantes foram distribuídas em percentis (10, 25, 50, 75 e 90).

Com o objetivo de evitar a inclusão de hospitais com denominador extremamente pequeno para o período (janeiro a dezembro de 2005), foram adotados os seguintes critérios de exclusão:

- Infecções em cirurgias limpas: excluídos hospitais que notificaram <250 cirurgias limpas no período.

- Infecções em UTI Adulto, Pediátrica e0, Coronariana: excluídos os hospitais com <500 pacientes-dia no período.
- Infecções em UTI Neonatal: excluídos os hospitais com <50 pacientes-dia, para cada faixa de peso determinada; nas situações em que o hospital apresentou <50 pacientes-dia no período somente em uma determinada faixa de peso foram excluídos apenas os dados desta faixa.
- Para a planilha 5, que solicita a notificação dos microrganismos isolados em hemoculturas, não foi utilizado critério de exclusão por tratar-se de uma análise qualitativa.

Resultados

1. Adesão ao Sistema

Enviaram pelo menos uma planilha de infecção hospitalar, no período, 534 hospitais, correspondendo a 59,6% do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES)⁴. A taxa de resposta em 2005 foi superior a de 2004, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição do número de hospitais notificantes ao Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo e taxa de resposta, segundo Direção Regional de Saúde (DIR) e cadastro no CNES, 2004 e 2005.

DIR	Hospitais cadastrados no CNES	Hospitais notificantes 2004		Hospitais notificantes 2005	
		N	%	N	%
São Paulo	182	48	26,4	52	28,6
Santo André	43	37	86,0	32	74,4
Mogi das Cruzes	31	8	25,8	24	77,4
Franco da Rocha	7	2	28,6	2	28,6
Osasco	25	6	24,0	3	12,0
Araçatuba	30	27	90,0	32	106,7
Araraquara	26	20	76,9	20	76,9
Assis	21	12	57,1	13	61,9
Barretos	15	17	113,3	16	106,7
Bauru	44	33	75,0	35	79,5
Botucatu	19	20	105,3	22	115,8
Campinas	90	43	47,8	41	45,6
Franca	18	0	0,0	1	5,6
Marília	32	26	81,3	22	68,8
Piracicaba	30	25	83,3	25	83,3
Presidente Prudente	31	28	90,3	28	90,3
Registro	7	2	28,6	1	14,3
Ribeirão Preto	30	26	86,7	25	83,3
Santos	24	13	54,2	18	75,0
São João da Boa Vista	28	13	46,4	20	71,4
São José dos Campos	31	27	87,1	27	87,1
São José do Rio Preto	56	18	32,1	36	64,3
Sorocaba	50	0	0,0	29	58,0
Taubaté	26	6	23,1	10	38,5
Total	896	457	51,0	534	59,6

A média e mediana de hospitais notificantes por mês foram 398 e 403 hospitais, respectivamente (variação: 367-418 hospitais). A Figura 1 mostra o número de hospitais notificantes por mês nos anos de 2004 e 2005.

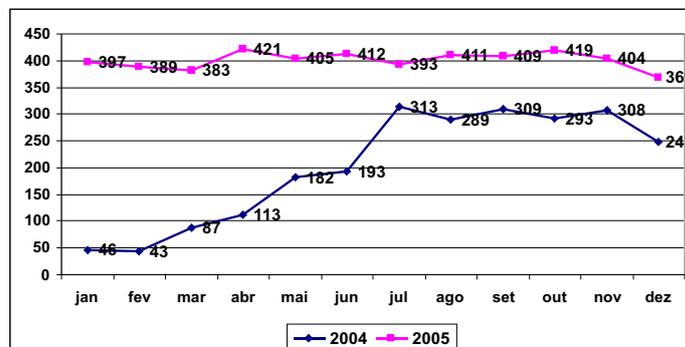


Figura 1. Número de hospitais notificantes ao Sistema de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo por mês, 2004 e 2005.

2. Infecções cirúrgicas

Do total de hospitais notificantes a maioria, 85,4% (456/534), enviou dados de infecção cirúrgica por meio da planilha 1 e 58,8% (268/456) destes hospitais informou que realiza vigilância pós-alta (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição do número de hospitais notificantes ao Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo que enviaram planilha 1 e realizam vigilância pós-alta, segundo DIR, 2005.

DIR	Hospitais notificantes 2005	Hospitais que enviaram planilha 1		Hospitais que realizam vigilância pós-alta	
		N	%	N	%
São Paulo	52	39	75,0	19	48,7
Santo André	32	27	84,4	15	55,6
Mogi das Cruzes	24	22	91,7	6	27,3
Franco da Rocha	2	2	100,0	1	50,0
Osasco	3	2	66,7	1	50,0
Araçatuba	32	28	87,5	18	64,3
Araraquara	20	18	90,0	12	66,7
Assis	13	12	92,3	7	58,3
Barretos	16	15	93,8	10	66,7
Bauru	35	31	88,6	21	67,7
Botucatu	22	19	86,4	14	73,7
Campinas	41	37	90,2	14	37,8
Franca	1	1	100,0	0	0,0
Marília	22	15	68,2	11	73,3
Piracicaba	25	20	80,0	15	75,0
Presidente Prudente	28	24	85,7	9	37,5
Registro	1	1	100,0	0	0,0
Ribeirão Preto	25	24	96,0	21	87,5
Santos	18	17	94,4	7	41,2
São João da Boa Vista	20	15	75,0	12	80,0
São José dos Campos	27	24	88,9	16	66,7
São José do Rio Preto	36	34	94,4	26	76,5
Sorocaba	29	22	75,9	10	45,5
Taubaté	10	7	70,0	3	42,9
Total	534	456	85,4	268	58,8

No período foram notificadas 431.446 cirurgias limpas. As Figuras 2 e 3 mostram o número de cirurgia limpas notificadas e de hospitais notificantes, segundo especialidade cirúrgica.

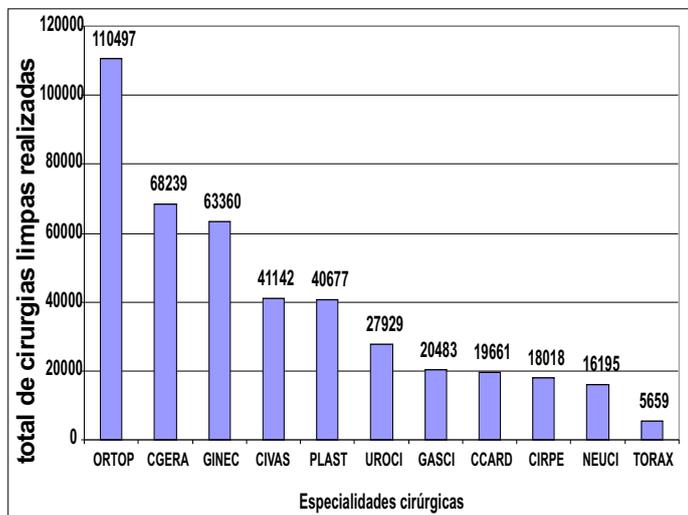


Figura 2. Distribuição do número de cirurgias limpas notificadas ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo por especialidade cirúrgica, ano 2005.

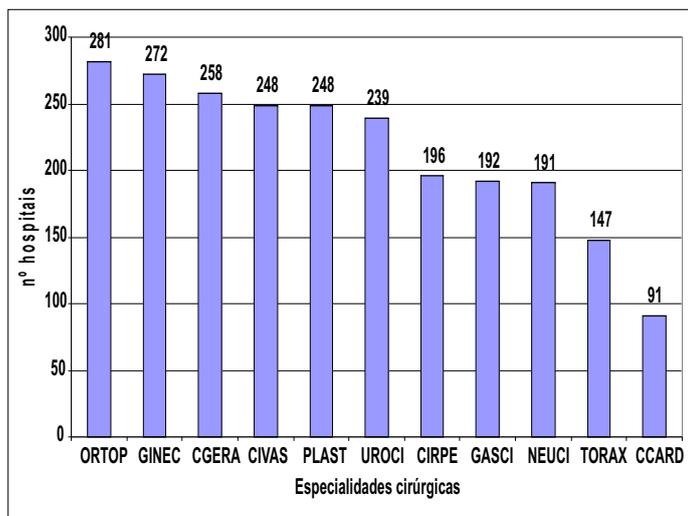


Figura 3. Distribuição do número de hospitais notificantes ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo por especialidade cirúrgica, ano 2005.

Na análise das taxas de infecção cirúrgica foram incluídos 300 hospitais que notificaram mais de 250 cirurgias limpas no período. As Tabelas 3 e 4 apresentam a distribuição das taxas de infecção cirúrgica global e por especialidade cirúrgica em percentis. Para algumas regionais não foi realizada a distribuição de taxas em percentis, uma vez que possuíam menos de dez hospitais com o critério de inclusão adotado para análise. Entretanto, os dados referentes a estas Regionais foram utilizados na análise de percentis do Estado.

Tabela 3. Distribuição das taxas de infecção cirúrgica em percentis dos hospitais que notificaram mais de 250 cirurgias limpas ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo, segundo DIR, 2005.

DIR	Hospitais que realizaram >250 cirurgias	Percentil					Valor máximo
		10	25	50	75	90	
São Paulo	32	0,24	0,52	0,94	1,74	5,01	8,49
Santo André	22	0,16	0,36	0,52	0,78	2,63	4,72
Mogi das Cruzes	14	0,00	0,13	0,36	0,93	1,52	5,64
Franco da Rocha	1						
Osasco	1						
Araçatuba	13	0,00	0,00	0,00	0,22	0,31	0,79
Araraquara	12	0,01	0,52	1,54	2,43	2,81	3,01
Assis	8						
Barretos	6						
Bauru	17	0,00	0,00	0,38	0,81	1,10	1,84
Botucatu	8						
Campinas	25	0,00	0,05	0,53	1,03	2,20	4,70
Franca	1						
Marília	9						
Piracicaba	19	0,00	0,19	0,42	1,37	1,98	3,04
Presidente Prudente	14	0,00	0,00	0,27	1,05	1,66	4,01
Registro	0						
Ribeirão Preto	12	0,01	0,55	1,37	1,62	2,21	2,58
Santos	15	0,00	0,05	0,41	1,23	1,76	3,83
São João da Boa Vista	10	0,00	0,14	0,26	1,87	3,34	4,76
São José dos Campos	19	0,00	0,00	0,66	1,10	1,54	2,70
São José do Rio Preto	17	0,00	0,00	0,11	0,84	1,16	2,38
Sorocaba	19	0,07	0,27	0,68	1,17	1,63	9,36
Taubaté	6						
Total	300	0,00	0,07	0,57	1,25	2,59	9,36

Tabela 4. Distribuição das taxas de infecção cirúrgica por especialidade cirúrgica em percentis dos hospitais que notificaram mais de 250 cirurgias limpas ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo, segundo DIR, 2005.

Taxas IFC	Número de hospitais analisados	Percentil				
		10	25	50	75	90
CCARD	91	0,00	0,00	1,91	6,56	10,14
CGERA	258	0,00	0,00	0,00	1,27	3,16
CIRPE	196	0,00	0,00	0,00	0,00	1,01
CIVAS	248	0,00	0,00	0,00	0,61	2,90
GASCI	192	0,00	0,00	0,00	0,73	2,93
GINEC	272	0,00	0,00	0,00	0,65	1,88
NEUCI	190	0,00	0,00	0,00	3,23	5,95
ORTOP	281	0,00	0,00	0,00	1,10	2,61
PLAST	248	0,00	0,00	0,00	0,00	0,98
TORAX	147	0,00	0,00	0,00	0,00	2,39
UROCI	239	0,00	0,00	0,00	0,00	2,11

3. Infecções em UTI

Em todo o Estado, 275 hospitais enviaram dados de infecção em UTI Adulto, Pediátrica e Coronariana, correspondendo a 51,5% do total de hospitais notificantes em 2005. As Tabelas 5 e 6 mostram o número de hospitais que enviaram planilha 2 e o número dos que enviaram dados de infecção em UTI Adulto, Pediátrica e Coronariana por DIR.

Tabela 5. Distribuição do número de hospitais que enviaram planilha 2 ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo, segundo DIR, 2005.

DIR	Hospitais notificantes 2005	Hospitais que enviaram planilha 2*	
		Nº	%
São Paulo	52	47	90,4
Santo André	32	25	78,1
Mogi das Cruzes	24	20	83,3
Franco da Rocha	2	1	50,0
Osasco	3	3	100,0
Araçatuba	32	8	25,0
Araraquara	20	8	40,0
Assis	13	6	46,2
Barretos	16	6	37,5
Bauru	35	15	42,9
Botucatu	22	3	13,6
Campinas	41	31	75,6
Franca	1	1	100,0
Marília	22	6	27,3
Piracicaba	25	11	44,0
Presidente Prudente	28	7	25,0
Registro	1	0	0,0
Ribeirão Preto	25	13	52,0
Santos	18	12	66,7
São João da Boa Vista	20	6	30,0
São José dos Campos	27	13	48,1
São José do Rio Preto	36	11	30,6
Sorocaba	29	16	55,2
Taubaté	10	6	60,0
Total	534	275	51,5

* UTI Adulto, UTI Pediátrica, UTI Coronariana.

Tabela 6. Distribuição do número de hospitais que enviaram planilha 2 ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo por tipo de UTI, segundo DIR, 2005.

DIR	Tipo de UTI		
	UTI Adulto	UCO	UTI PED
São Paulo	43	10	28
Santo André	25	0	6
Mogi das Cruzes	20	1	8
Franco da Rocha	1	0	1
Osasco	3	0	2
Araçatuba	8	1	1
Araraquara	8	1	4
Assis	6	0	1
Barretos	6	0	1
Bauru	15	2	4
Botucatu	3	0	1
Campinas	31	3	6
Franca	1	0	1
Marília	6	0	1
Piracicaba	11	2	2
Presidente Prudente	7	1	1
Registro	0	0	0
Ribeirão Preto	13	1	4
Santos	12	2	5
São João da Boa Vista	6	0	0
São José dos Campos	12	1	4
São José do Rio Preto	11	2	2
Sorocaba	15	0	5
Taubaté	6	0	2
Total	269	27	90

Foram incluídos na análise das taxas de infecção em UTI Adulto, Pediátrica e Coronariana 213 (79,2%), 64 (71,1%) e 21 (77,8%) hospitais, respectivamente, segundo critério adotado para análise.

Em UTI Adulto a média foi de 2.877 pacientes-dia e mediana de 1.961 pacientes-dia (variação: 567 a 49.769 pacientes-dia), no período. Já em UTI Pediátrica a média foi de 1.521 pacientes-dia e a mediana de 1.286 (variação: 501 a 7.346 pacientes-dia). Finalmente, em UTI Coronariana a média foi de 1.502 pacientes-dia e a mediana 1.315 (variação: 571 a 2.910 pacientes-dia).

As Tabelas 7, 8 e 9 apresentam a distribuição das taxas de infecção em percentis em UTI Adulto, Pediátrica e Coronariana e as Tabelas 10, 11 e 12 as taxas de utilização de dispositivos invasivos em percentis para estas unidades.

Tabela 7. Distribuição das taxas de infecção associadas a dispositivos invasivos, em percentis, em UTI Adulto. Estado de São Paulo, 2005.

Infecção sob vigilância	Densidade de incidência (por 1.000 dispositivos - dia)					Variação
	Percentil					
	10	25	50	75	90	
Pneumonia associada à ventilação mecânica	0,37	10,79	19,40	27,70	43,60	0,0-48,67
Infecção de corrente sanguínea associada a cateter central	0,00	1,08	4,97	4,97	9,19	0,0-28,28
Infecção de trato urinário associada à sonda vesical	0,00	2,96	7,27	7,27	18,75	0,0-32,18

Tabela 8. Distribuição das taxas de infecção associadas a dispositivos invasivos, em percentis, em UTI pediátrica. Estado de São Paulo, 2005.

Infecção sob vigilância	Densidade de incidência (por 1.000 dispositivos - dia)					Variação
	Percentil					
	10	25	50	75	90	
Pneumonia associada à ventilação mecânica	0,00	3,26	7,43	13,53	19,35	0,0-46,63
Infecção de corrente sanguínea associada a cateter central	0,00	2,34	9,58	16,42	22,62	0,0-39,06
Infecção de trato urinário associada à sonda vesical	0,00	0,00	2,58	8,64	21,85	0,0-28,57

Tabela 9. Distribuição das taxas de infecção associadas a dispositivos invasivos, em percentis, em UTI Coronariana. Estado de São Paulo, 2005.

Infecção sob vigilância	Densidade de incidência (por 1.000 dispositivos - dia)					Variação
	Percentil					
	10	25	50	75	90	
Pneumonia associada à ventilação mecânica	5,38	12,20	20,65	28,17	47,17	0,0-80,15
Infecção de corrente sanguínea associada a cateter central	0,00	0,00	0,93	2,23	8,11	0,0-11,13
Infecção de trato urinário associada à sonda vesical	1,05	3,27	4,66	10,20	12,58	0,0-12,21

Tabela 10. Distribuição das taxas de utilização de dispositivos invasivos em percentis em UTI Adulto. Estado de São Paulo, 2005.

Dispositivos invasivos	Taxa de utilização (%)				
	Percentil				
	10	25	50	75	90
Ventilação mecânica	19,60	30,83	42,04	54,18	64,31
Cateter central	20,67	31,89	48,21	64,54	75,89
Sonda vesical	41,01	56,45	67,70	79,29	86,16

Tabela 11. Distribuição das taxas de utilização de dispositivos invasivos em percentis em UTI pediátrica. Estado de São Paulo, 2005.

Dispositivos invasivos	Taxa de utilização (%)				
	Percentil				
	10	25	50	75	90
Ventilação mecânica	18,24	28,74	40,93	53,20	64,67
Cateter central	10,72	23,57	36,41	46,22	65,12
Sonda vesical	2,19	7,22	12,05	19,66	30,92

Tabela 12. Distribuição das taxas de utilização de dispositivos invasivos em percentis em UTI Coronariana. Estado de São Paulo, 2005.

Dispositivos invasivos	Taxa de utilização (%)				
	Percentil				
	10	25	50	75	90
Ventilação mecânica	9,66	12,89	18,56	26,22	30,43
Cateter central	18,33	27,95	34,28	44,66	50,71
Sonda vesical	24,18	33,97	42,41	55,40	61,44

4. Infecções em UTI Neonatal

O número de hospitais que enviou planilha 3 foi de 124, que corresponde a 23,2% do total de hospitais notificantes ao Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo (Tabela 13).

Tabela 13. Distribuição do número de hospitais que enviaram planilha 3 ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo, segundo DIR, 2005.

DIR	Hospitais notificantes 2005	Hospitais que enviaram planilha 3	
		Nº	%
São Paulo	52	19	36,5
Santo André	32	12	37,5
Mogi das Cruzes	24	13	54,2
Franco da Rocha	2	1	50,0
Osasco	3	3	100,0
Araçatuba	32	1	3,1
Araraquara	20	4	20,0
Assis	13	2	15,4
Barretos	16	1	6,3
Bauru	35	4	11,4
Botucatu	22	1	4,5
Campinas	41	15	36,6
Franca	1	1	100,0
Marília	22	2	9,1
Piracicaba	25	5	20,0
Presidente Prudente	28	5	17,9
Registro	1	0	0,0
Ribeirão Preto	25	7	28,0
Santos	18	9	50,0
São João da Boa Vista	20	1	5,0
São José dos Campos	27	5	18,5
São José do Rio Preto	36	5	13,9
Sorocaba	29	4	13,8
Taubaté	10	4	40,0
Total	534	124	23,2

De acordo com o critério adotado para análise dos dados para este tipo de unidade, 110 hospitais foram incluídos para cálculo das taxas de IH por faixa de peso. É importante destacar que um mesmo hospital pode ter sido incluído na análise de taxas de mais de uma faixa de peso. A Tabela 14 apresenta a distribuição do número de hospitais notificantes da planilha 3 incluídos na análise, por faixa de peso.

Tabela 14. Distribuição do número de hospitais que enviaram planilha 3 ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo com mais de 50 pacientes-dia, por faixa de peso, segundo DIR, 2005.

DIR	Hospitais notificantes >50 pacientes-dia			
	Faixas de peso			
	<1.000g	1.001-1.500g	1.501-2.500g	>2.500g
São Paulo	15	18	19	19
Santo André	8	11	11	10
Mogi das Cruzes	7	10	11	10
Franco da Rocha	1	1	1	1
Osasco	2	3	2	3
Araçatuba	0	1	1	1
Araraquara	4	4	4	4
Assis	1	2	2	2
Barretos	1	1	1	1
Bauru	2	4	4	3
Botucatu	1	1	1	1
Campinas	7	9	9	11
Franca	0	1	1	1
Marília	2	2	2	2
Piracicaba	4	4	4	4
Presidente Prudente	2	3	3	4
Registro	0	0	0	0
Ribeirão Preto	4	3	6	5
Santos	7	8	9	9
São João da Boa Vista	1	1	1	1
São José dos Campos	5	5	5	4
São José do Rio Preto	3	5	5	5
Sorocaba	4	4	4	4
Taubaté	2	4	4	4
Total	83	105	110	109

Nas Tabelas 15 e 16 são apresentadas as densidades de incidência de infecção associada a dispositivos invasivos, distribuídas em percentis, por faixa de peso em UTI Neonatal. As tabelas 17 e 18 apresentam a distribuição das taxas de utilização de dispositivos invasivos em percentis por faixa de peso.

Tabela 15. Distribuição das taxas de pneumonia associada à ventilação mecânica, em percentis, em UTI Neonatal, segundo faixa de peso. Estado de São Paulo, 2005.

Faixas de peso	Densidade de incidência de pneumonia associada à ventilação (por 1.000 dispositivos - dia)				
	Percentil				
	10	25	50	75	90
<1.000g	0,00	0,00	7,76	17,73	28,47
1.001-1.500g	0,00	0,00	5,73	23,06	45,13
1.501-2.500g	0,00	0,00	0,00	14,60	59,57
>2.500g	0,00	0,00	0,00	15,00	36,24

Tabela 16. Distribuição das taxas de infecção de corrente sanguínea associada a cateter central, em percentis, em UTI Neonatal, segundo faixa de peso. Estado de São Paulo, 2005.

Faixas de peso	Densidade de incidência de infecção de corrente sanguínea associada a cateter central (por 1.000 dispositivos - dia)				
	Percentil				
	10	25	50	75	90
<1.000g	0,00	0,00	14,29	31,91	49,50
1.001-1.500g	0,00	0,00	13,89	35,29	64,49
1.501-2.500g	0,00	0,00	13,16	36,30	60,29
>2.500g	0,00	0,00	8,67	29,63	55,56

Tabela 17. Distribuição das taxas de utilização de ventilação mecânica, em percentis, em UTI Neonatal, segundo faixa de peso. Estado de São Paulo, 2005.

Faixas de peso	Taxa de utilização de ventilação mecânica (%)				
	Percentil				
	10	25	50	75	90
<1.000g	30,21	44,14	61,05	77,06	84,75
1.001-1.500g	11,50	16,59	29,30	44,90	66,08
1.501-2.500g	4,78	9,66	17,90	33,12	45,29
>2.500g	5,17	9,60	21,43	37,38	56,48

Tabela 18. Distribuição das taxas de utilização de cateter central, em percentis, em UTI Neonatal, segundo faixa de peso. Estado de São Paulo, 2005.

Faixas de peso	Taxa de utilização de cateter central (%)				
	Percentil				
	10	25	50	75	90
<1.000g	25,01	38,17	57,67	76,24	86,51
1.001-1.500g	9,93	20,40	39,32	62,91	74,80
1.501-2.500g	4,77	9,87	24,01	42,87	62,16
>2.500g	4,59	11,46	25,00	42,69	61,33

5. Hemocultura

Na análise da distribuição dos microrganismos isolados em hemoculturas em UTI Adulto e Coronariana não foi utilizado qualquer critério de exclusão, por tratar-se de uma avaliação qualitativa de dados. Desse modo, os dados de todos os hospitais notificantes para estes tipos de unidade foram analisados.

Foram notificados 8.492 pacientes com IH e hemocultura positiva. A Tabela 19 apresenta a distribuição percentual dos microrganismos isolados em hemoculturas e a Tabela 20, o perfil de resistência dos microrganismos.

Tabela 19. Distribuição de pacientes com IH e hemocultura positiva (número e porcentagem), segundo microrganismo isolado. Estado de São Paulo, 2005.

Microorganismo	Pacientes com hemocultura positiva	
	Nº	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> e outros <i>Staphylococcus</i> coagulase negativa	2.540	29,91
Outros Microrganismos	1.622	19,10
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina	856	10,08
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina	833	9,81
<i>Candida</i> sp	477	5,62
<i>Acinetobacter baumannii</i> sensível ao imipenem	366	4,31
<i>Pseudomonas</i> sp sensível ao imipenem	361	4,25
<i>Escherichia coli</i> sensível à cefalosporina de terceira geração	299	3,52
<i>Klebsiella pneumoniae</i> sensível à cefalosporina de terceira geração	286	3,37
<i>Pseudomonas</i> sp resistente ao imipenem	252	2,97
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente à cefalosporina de terceira geração	213	2,51
<i>Enterococcus</i> sp sensível à vancomicina	197	2,32
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente ao imipenem	92	1,08
<i>Escherichia coli</i> resistente à cefalosporina de terceira geração	75	0,88
<i>Enterococcus</i> sp resistente à vancomicina	23	0,27
Total de pacientes com hemoculturas positivas	8492	100,00

Tabela 20. Distribuição do perfil de resistência dos microrganismos isolados em hemocultura de pacientes com IH. Estado de São Paulo, 2005.

Microorganismo	Total	%*
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente ao imipenem	92	1,08
<i>Acinetobacter baumannii</i> sensível ao imipenem	366	4,31
Subtotal	458	
% resistência	20	
<i>Escherichia coli</i> resistente à cefalosporina de terceira geração	75	0,88
<i>Escherichia coli</i> sensível à cefalosporina de terceira geração	299	3,52
Subtotal	374	
% resistência	20	
<i>Enterococcus</i> sp sensível à vancomicina	197	2,32
<i>Enterococcus</i> sp resistente à vancomicina	23	0,27
Subtotal	220	
% resistência	10	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente à cefalosporina de terceira geração	213	2,51
<i>Klebsiella pneumoniae</i> sensível à cefalosporina de terceira geração	286	3,37
Subtotal	499	
% resistência	43	
<i>Pseudomonas</i> sp sensível ao imipenem	361	4,25
<i>Pseudomonas</i> sp resistente aa imipenem	252	2,97
Subtotal	613	
% resistência	41	
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina	833	9,81
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina	856	10,08
subtotal	1.689	
% resistência	51	

*Percentual do total de microrganismos isolados (N=8492)

Discussão

Quando comparado a 2004, em 2005 houve aumento do número de hospitais notificantes ao Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo. Além disso, houve aumento do número de hospitais notificantes por mês com maior regularidade de envio de dados⁵.

Como já verificado em 2004, a maioria dos hospitais do Estado realiza procedimentos cirúrgicos (85,4%). A mediana das taxas de infecção cirúrgica apresentou-se abaixo do esperado, quando considerada a alta taxa de vigilância pós-alta referida pelos hospitais que realizam procedimentos cirúrgicos. Esta ferramenta tem como objetivo diminuir o risco de subnotificação, uma vez que 12% a 84% das infecções cirúrgicas ocorrem após a alta do paciente⁶. A taxa de infecção cirúrgica do Estado sugere subnotificação e que este tipo de vigilância não está sendo realizado.

Taxas de infecção mais elevadas em cirurgia cardíaca podem ser explicadas pelo fato de que os pacientes, geralmente, retornam ao serviço de origem para tratamento de infecção após este tipo de procedimento. Com isso, é mais fácil a recuperação das taxas de infecção.

Os dados solicitados pela planilha 2 foram estratificados em UTI Adulto, Pediátrica e Coronariana e dados de UTI semi-intensiva não foram mais solicitados. A estratificação tinha por objetivo facilitar a notificação e possibilitar a comparação de dados de acordo com o perfil de atendimento das unidades.

Para UTI Neonatal a taxa de utilização de dispositivos invasivos é mais alta quanto menor a faixa de peso ao nascer, indicando maior gravidade dos bebês com menor peso.

Staphylococcus epidermidis e outros *Staphylococcus coagulase* negativa foram os microrganismos mais freqüentemente isolados em pacientes com IH e hemocultura positiva. Este dado deve ser avaliado com cuidado, uma vez que gera dúvidas se estes podem ser realmente considerados como agentes etiológicos das infecções ou se estão ocorrendo falhas nos procedimentos de coleta de hemoculturas.

A análise do perfil de resistência dos microrganismos isolados em hemocultura mostra que este é um problema emergente e que merece atenção, com ações governamentais específicas⁷.

Conclusões

O aumento da adesão ao Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo mostra a efetividade do trabalho

contínuo de sensibilização dos hospitais que vem sendo desenvolvido pela Divisão de Infecção Hospitalar, em parceria com as Regionais de Saúde e municípios.

Entretanto, o estímulo à notificação deve ser sempre mantido para que a notificação seja crescente, aumentando a consistência dos dados. Além disso, treinamentos com enfoque nos critérios diagnósticos e preenchimento das planilhas devem ser realizados para melhorar a qualidade dos dados, permitindo a comparação de dados mais homogêneos.

Referências bibliográficas

1. Graves N. Economics and preventing hospital-acquired infection. **Emerg Infect Dis** [periódico on-line] 2004; 10 (4). Disponível em: <http://www.cdc.gov/eid> [2007 mar 8].
2. Prade SS, Oliveira ST, Rodrigues R *et al.* Estudo brasileiro da magnitude das infecções hospitalares em hospitais terciários. **Rev Controle Inf Hosp** 1995; 2 : 11-25.
3. WHO. World Health Organization Department of Communicable Disease, Surveillance and Response. Prevention of Hospital Acquired Infections. A practical guide. 2nd edition. Disponível em www.who.int [2007 mar 8].
4. Brasil. Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES). Disponível em www.cnes.datasus.gov.br [2005 abril].
5. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Divisão de Infecção Hospitalar. Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares no Estado de São Paulo Dados 2004. **BEPA** 2006; Supl. 3(3): 1-121. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ih/ih_dados04.pdf.
6. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. **Infect Control Hosp Epidemiol** 1999; 20(4): 247-278.
7. WHO. World Health Organization. Maladies émergentes et autres maladies transmissibles; résistance aux antimicrobiens. Disponível em: <http://www.who.int> [2007 mar 8]

Correspondência/Correspondence to:
Divisão de Infecção Hospitalar
Av. Dr. Arnaldo, 351 – 6º andar
Cerqueira Cesar
Cep: 01246-000 – São Paulo/SP
E-mail: deniseba@usp.br

Informe Técnico

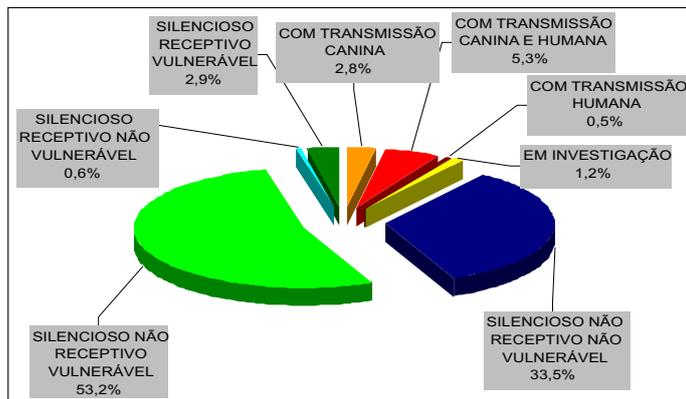
Classificação epidemiológica dos municípios para a leishmaniose visceral americana

Epidemiological classification of the cities for american viscerale leishmaniosis

Grupo de Estudos em Leishmanioses
 Coordenadoria de Controle de Doenças
 Superintendência de Controle de Endemias
 Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/Sucen/SES-SP

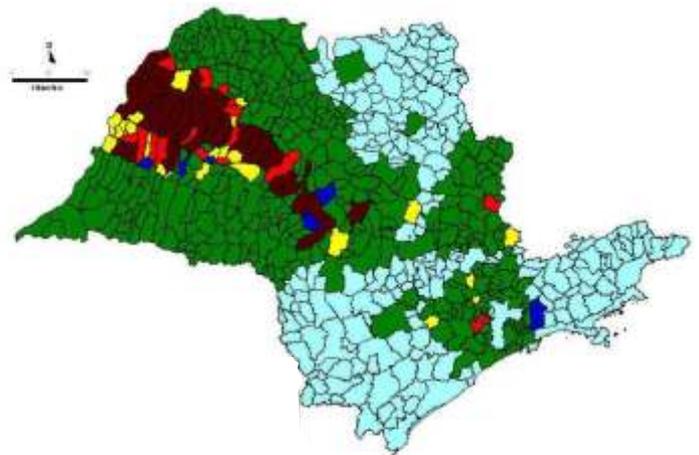
No mês de março 2007, os municípios do Estado de São Paulo foram reclassificados, segundo a situação epidemiológica, para a leishmaniose visceral americana (LVA). Dos 645 paulistas, 55 (8,5%) registraram transmissão da LVA (Figura 1). Verificou-se expansão da doença para outras regiões do Estado, destacando-se a transmissão da Leishmaniose visceral americana canina nas regiões Metropolitana de São Paulo e de São João da Boa Vista, sendo que na primeira ainda não foi registrada a presença do vetor *Lutzomyia longipalpis*. Em maio de 2006 a transmissão humana ou canina havia sido registrada em 49 municípios.

Chama atenção que 53,2% dos municípios encontram-se em situação de vulnerabilidade. Nestes, tem sido priorizada a atividade de levantamento entomológico, conforme preconizado no Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana, descrito no *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo*.



Fonte: GEL/CCD/Sucen.

Figura 1. Percentual de município, segundo a classificação epidemiológica para leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo, março/2007.



CLASSIFICAÇÃO DOS MUNICÍPIOS

COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA	(34)
COM TRANSMISSÃO CANINA	(17)
SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL	(24)
SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL	(347)
SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL	(217)
EM INVESTIGAÇÃO	(6)

Fonte: Gel/CCD/Suden/Divisão de Zoonoses/CVE Camargo-Neves, VLF. 2007.

Figura 2. Distribuição dos municípios do Estado de São Paulo segundo a classificação epidemiológica para leishmaniose visceral americana, março/2007.

Anexo encontra-se a listagem de municípios segundo a classificação epidemiológica para a LVA, por serviço regional (SR) da Sucen e Diretoria Regional de Saúde (DRS).

SR	DRS	MUNICÍPIO	CLASSIFICAÇÃO DO MUNICÍPIO
1	1	ARUJA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	BARUERI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	BIRITIBA MIRIM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
1	1	CAIEIRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	CAJAMAR	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	CARAPICUIBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	COTIA	COM TRANSMISSÃO CANINA
1	1	DIADEMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	EMBU	COM TRANSMISSÃO CANINA
1	1	EMBU-GUACU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	FERRAZ DE VASCONCELOS	EM INVESTIGAÇÃO
1	1	FRANCISCO MORATO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	FRANCO DA ROCHA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	GUARAREMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
1	1	GUARULHOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	ITAPECERICA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	ITAPEVI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	ITAQUAQUECETUBA	EM INVESTIGAÇÃO
1	1	JANDIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	JUQUITIBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	MAIRIPORÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	MAUÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	MOGI DAS CRUZES	EM INVESTIGAÇÃO
1	1	OSASCO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
1	1	PIRAPORA DO BOM JESUS	SILENCIOSO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
1	1	POÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	RIBEIRÃO PIRES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	RIO GRANDE DA SERRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	SALESÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
1	1	SANTA ISABEL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
1	1	SANTANA DO PARNAÍBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	SANTO ANDRÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	SÃO BERNARDO DO CAMPO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	SÃO CAETANO DO SUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	SÃO LOURENÇO DA SERRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	SÃO PAULO	EM INVESTIGAÇÃO
1	1	SUZANO	EM INVESTIGAÇÃO
1	1	TABOÃO DA SERRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
1	1	VARGEM GRANDE PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
2	4	BERTIOGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	4	CUBATÃO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
2	4	GUARUJÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	4	ITANHAÉM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
2	4	MONGAGUÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
2	4	PERUIBE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	4	PRAIA GRANDE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
2	4	SANTOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
2	4	SÃO VICENTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
2	12	BARRA DO TURVO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	CAJATI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	CANANÉIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	ELDORADO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	IGUAPE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL

2	12	ILHA COMPRIDA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	IPORANGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	ITARIRI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	JACUPIRANGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	JUQUIÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	MIRACATU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	PARIQUERA-ACU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	PEDRO DE TOLEDO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
2	12	REGISTRO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
2	12	SETE BARRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	APARECIDA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	ARAPEI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	AREIAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	BANANAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	CACAPAVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	CACHOEIRA PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	CAMPOS DO JORDÃO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	CANAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	CARAGUATATUBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	CRUZEIRO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	CUNHA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	GUARATINGUETÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	IGARATÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	ILHABELA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	JACAREÍ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	JAMBEIRO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	LAGOINHA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	LAVRINHAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	LORENA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	MONTEIRO LOBATO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	NATIVIDADE DA SERRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	PARAIBUNA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	PINDAMONHANGABA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	PIQUETE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	POTIM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	QUELUZ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	REDEÇÃO DA SERRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	ROSEIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	SANTA BRANCA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	SANTO ANTÔNIO DO PINHAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	SÃO BENTO DO SAPUCAI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	SÃO JOSÉ DO BARREIRO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	SÃO JOSÉ DOS CAMPOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	SÃO LUÍS DO PARAÍTINGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	SÃO SEBASTIÃO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	SILVEIRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	TAUBATÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	TREMEMBÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
3	17	UBATUBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	ÁGUAS DE SANTA BARBARA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	6	ANHEMBI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	6	ARANDU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	AREIOPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	6	AVARÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL

4	6	BARÃO DE ANTONINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	BOFETE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	BOTUCATU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	6	CERQUEIRA CESAR	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	CONCHAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	CORONEL MACEDO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	FARTURA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	IARAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	6	ITAI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	ITAPORANGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	ITATINGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	LARANJAL PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	MANDURI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	PARANAPANEMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	PARDINHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	PEREIRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	PIRAJÚ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	PORANGABA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	PRATANIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	6	SÃO MANUEL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	6	SARUTAIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	TAGUAI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	TAQUARITUBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	6	TEJUPA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	ALAMBARI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	ALUMÍNIO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	ANGATUBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	APIAÍ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	ARAÇARIGUAMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	ARAÇOIABA DA SERRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	BARRA DO CHAPÉU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	BOITUVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	BOM SUCESSO DE ITARARÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	BURI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	CAMPINA DO MONTE ALEGRE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	CAPÃO BONITO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	CAPELA DO ALTO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	CERQUILHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	CESÁRIO LANGE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	GUAPIARA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	GUAREI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	IBIÚNA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	IPERO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	ITABERA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	ITAOCA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	ITAPETININGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	ITAPEVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	ITAPIRAPUA PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	ITARARÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	ITU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	JUMIRIM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	MAIRINQUE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	NOVA CAMPINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	PIEDADE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL

4	16	PILAR DO SUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	PORTO FELIZ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	QUADRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	RIBEIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	RIBEIRÃO BRANCO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	RIBEIRÃO GRANDE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	RIVERSUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	SALTO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	SALTO DE PIRAPORA	SILENCIOSO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	SÃO MIGUEL ARCANJO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	SÃO ROQUE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	SARAPUI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	SOROCABA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	TAPIRAI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	TAQUARIVAI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	TATUÍ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
4	16	TIETE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	TORRE DE PEDRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
4	16	VOTORANTIM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	ÁGUAS DE LINDOIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	AMERICANA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	AMPARO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	ARTUR NOGUEIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	ATIBAIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	BOM JESUS DOS PERDÕES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	BRAGANCA PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	CABREÚVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	CAMPINAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	CAMPO LIMPO PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	COSMOPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	HOLAMBRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	HORTOLANDIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	INDAIATUBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	ITATIBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	ITUPEVA	SILENCIOSO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	JAGUARIÚNA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	JARINU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	JOANÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	JUNDIAÍ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	LINDÓIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	LOUVEIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	MONTE ALEGRE DO SUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	MONTE MOR	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	MORUNGABA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	NAZARÉ PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	NOVA ODESSA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	PAULÍNIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	PEDRA BELA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	PEDREIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	PINHALZINHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	PIRACAIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	SANTA BÁRBARA DO OESTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	SANTO ANTÔNIO DE POSSE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	SERRA NEGRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL

5	7	SOCORRO	SILENCIOSO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	SUMARÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	TUIUTI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	VALINHOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	VARGEM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	7	VÁRZEA PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	7	VINHEDO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	ÁGUAS SÃO PEDRO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	ANALÂNDIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	ARARAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	CAPIVARI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	CHARQUEADA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	CONCHAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	CORDEIROPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	CORUMBATAI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	ELIAS FAUSTO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	ENGENHEIRO COELHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	IPEUNA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	IRACEMAPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	ITIRAPINA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	LEME	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	LIMEIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	MOMBUCA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	PIRACICABA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	PIRASSUNUNGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	RAFARD	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	RIO CLARO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	RIO DAS PEDRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	SALTINHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	SANTA CRUZ CONCEICAO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	10	SANTA GERTRUDES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	SANTA MARIA SERRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	10	SÃO PEDRO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
5	14	AGUAÍ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	ÁGUAS DA PRATA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	CACONDE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	CASA BRANCA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	DIVINOLÂNDIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	ESPÍRITO SANTO PINHAL	COM TRANSMISSÃO CANINA
5	14	ESTIVA GERBI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	ITAPIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	ITOBI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	MOCOCA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	MOGI-GUACU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	MOGI-MIRIM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	SANTA CRUZ PALMEIRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	SANTO ANTÔNIO JARDIM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	SÃO JOÃO DA BOA VISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	SÃO JOSÉ RIO PARDO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	SÃO SEBASTIÃO GRAMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	TAMBAU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	TAPIRATIBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
5	14	VARGEM GRANDE DO SUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	AMÉRICO BRASILIENSE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL

6	3	ARARAQUARA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	BOA ESPERANÇA DO SUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	BORBOREMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	CÂNDIDO RODRIGUES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	DESCALVADO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	DOBRADA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	DOURADO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	GAVIÃO PEIXOTO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	IBATÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	IBITINGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	ITÁPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	MATÃO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	MOTUCA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	NOVA EUROPA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	PORTO FERREIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	RIBEIRÃO BONITO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	RINCÃO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	SANTA ERNESTINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	SANTA LUCIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	SANTA RITA DO PASSA QUATRO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	SÃO CARLOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	TABATINGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	3	TAQUARITINGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	3	TRABIJU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	5	ALTAIR	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	BARRETOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	5	BEBEDOURO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	CAJOBI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	COLINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	COLÔMBIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	EMBAUBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	GUAIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	GUARACI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	JABORANDI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	MONTE AZUL PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	OLÍMPIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	SEVERINIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	TAIACU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	TAIÚVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	TAQUARAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	TERRA ROXA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	VIRADOURO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	5	VISTA ALEGRE DO ALTO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	ARAMINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	BURITIZAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	CRISTAIS PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	FRANCA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	GUARA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	IGARAPAVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	IPUA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	ITIRAPUA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	ITUVERAVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	JERIQUARA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	MIGUELOPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL

6	8	MORRO AGUDO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	NUPORANGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	ORLÂNDIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	PATROCÍNIO PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	PEDREGULHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	RESTINGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	RIBEIRÃO CORRENTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	RIFAINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	SALES OLIVEIRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	SÃO JOAQUIM BARRA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	8	SÃO JOSÉ BELA VISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	ALTINOPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	BARRINHA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	BATATAIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	BRODOSKI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	CAJURU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	CÁSSIA COQUEIROS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	CRAVINHOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	DUMONT	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	GUARIBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	GUATAPARA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	JABOTICABAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	JARDINOPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	LUÍS ANTÔNIO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	MONTE ALTO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	PITANGUEIRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	PONTAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	PRADOPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	RIBEIRÃO PRETO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
6	13	SANTA CRUZ ESPERANÇA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	SANTA ROSA VITERBO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	SANTO ANTÔNIO ALEGRIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	SÃO SIMÃO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	SERRA AZUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	SERRANA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
6	13	SERTÃOZINHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO NÃO VULNERÁVEL
8	15	ADOLFO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ALVARES FLORENCE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ÁMÉRICO DE CAMPOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	APARECIDA D'OESTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ARIRANHA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ASPÁSIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	BADY BASSITT	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	BÁLSAMO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	CARDOSO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	CATANDUVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	CATIGUA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	CEDRAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	COSMORAMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	DIRCE REIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	DOLCINÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ELISIÁRIO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ESTRELA D'OESTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	FERNANDO PRESTES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL

8	15	FERNANDÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	FLOREAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	GASTÃO VIDIGAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	GENERAL SALGADO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	GUAPIACU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	GUARANI D'OESTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	IBIRÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ICÉM	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	INDIAPORÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	IPIGUÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	IRAPUÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ITAJOBI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	JACI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	JALES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	JOSÉ BONIFÁCIO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MACAUBAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MACEDÔNIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MAGDA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MARAPOAMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MARINÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MENDONÇA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MERIDIANO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MESÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MIRA ESTRELA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MIRASSOL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MIRASSOLANDIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MONÇÕES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	MONTE APRAZÍVEL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	NEVES PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	NHANDEARA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	NIPOÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	NOVA ALIANÇA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	NOVA CANAÃ PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	NOVA GRANADA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	NOVAIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	NOVO HORIZONTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ONDA VERDE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ORINDIÚVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	OUROESTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PALESTINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PALMARES PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PALMEIRA D'OESTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PARÁISO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PARANAPUÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PARISI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PAULO DE FARIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PEDRANÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PINDORAMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PIRANGI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PLANALTO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	POLONI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PONTALINDA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	PONTES GESTAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	POPULINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL

8	15	POTIRENDABA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	RIOLÂNDIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	RUBINÉIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SALES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SANTA ADÉLIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SANTA ALBERTINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SANTA CLARA D'OESTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SANTA FÉ DO SUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SANTA RITA D'OESTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SANTA SALETE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SANTANA DA PONTE PENSA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SÃO FRANCISCO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SÃO JOÃO DAS DUAS PONTES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SÃO JOÃO DE IRACEMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SÃO JOSÉ DO RIO PRETO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	SEBASTIANÓPOLIS DO SUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	TABAPUÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	TANABI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	TRÊS FRONTEIRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	TURMALINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	UBARANA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	UCHÔA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	UNIÃO PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	URÂNIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	URUPÊS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	VALENTIM GENTIL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	VITÓRIA BRASIL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	VOTUPORANGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
8	15	ZACARIAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	ALTO ALEGRE	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	ANDRADINA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	ARAÇATUBA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	AURIFLAMA	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	AVANHADAVA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	BARBOSA	COM TRANSMISSÃO HUMANA
9	2	BENTO DE ABREU	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	BILAC	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	BIRIGÚI	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	BRAÚNA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	BREJO ALEGRE	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	BURITAMA	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	CASTILHO	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	CLEMENTINA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	COROADOS	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	GABRIEL MONTEIRO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	GLICÉRIO	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	GUARAÇAI	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	GUARARAPES	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	GUZOLÂNDIA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	ILHA SOLTEIRA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	ITAPURA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	LAVÍNIA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	LOURDES	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	LUIZIANA	COM TRANSMISSÃO CANINA

9	2	MIRANDÓPOLIS	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	MURITINGA DO SUL	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	NOVA CASTILHO	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	NOVA INDEPENDÊNCIA	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	NOVA LUIZITÂNIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	PENÁPOLIS	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	PEREIRA BARRETO	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	PIACATÚ	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	RUBIÁCEA	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	SANTO ANTÔNIO DO ARACANGUÁ	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
9	2	SANTÓPOLIS DO AGUAPEÍ	EM INVESTIGAÇÃO
9	2	SUDMENUCCI	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	SUZANÁPOLIS	COM TRANSMISSÃO CANINA
9	2	TURIÚBA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
9	2	VALPARAÍSO	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
10	11	ALFREDO MARCONDES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	ÁLVARES MACHADO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	ANHUMAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	CAIABU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	CAIUÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	DRACENA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
10	11	EMILIANÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	ESTRELA DO NORTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	EUCLIDES DA CUNHA PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	FLORA RICA	EM INVESTIGAÇÃO
10	11	IEPÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	INDIANA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	IRAPURU	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	JOÃO RAMALHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	JUNQUEIRÓPOLIS	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
10	11	MARABA PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	MARTINÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	MIRANTE DO PARANAPANEMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	MONTE CASTELO	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	NANTES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	NARANDIBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	NOVA GUATAPORANGA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	OURO VERDE	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
10	11	PANORAMA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	PAULICÉIA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	PIQUEROBI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	PIRAPÓZINHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	PRESIDENTE BERNARDES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	PRESIDENTE EPITACIO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	PRESIDENTE PRUDENTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	PRESIDENTE VENCESLAU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	QUATÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	RANCHARIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	REGENTE FEIJÓ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	RIBEIRÃO DOS ÍNDIOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	ROSANA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	SANDOVALINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	SANTA MERCEDES	COM TRANSMISSÃO CANINA
10	11	SANTO ANASTÁCIO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL

10	11	SANTO EXPEDITO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	SÃO JOÃO PAU D'ALHO	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	TACIBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	TARABAI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	TEODORO SAMPAIO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
10	11	TUPI PAULISTA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	6	AGUDOS	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	6	AREALVA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	AVAI	COM TRANSMISSÃO HUMANA
11	6	BALBINOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	BARIRI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	BARRA BONITA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	BAURU	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	6	BOCAINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	BORACEIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	BOREBI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	BROTAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	CABRÁLIA PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	CAFELÂNDIA	COM TRANSMISSÃO CANINA
11	6	DOIS CÔRREGOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	DUARTINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	GETULINA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	GUAÍÇARA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	6	IACANGA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	IGARAÇÚ DO TIETÊ	EM INVESTIGAÇÃO
11	6	ITAJU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	ITAPUI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	JAÚ	COM TRANSMISSÃO HUMANA
11	6	LENÇÓIS PAULISTA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	LINS	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	6	LUCIANÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	MACATUBA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	MINEIROS DO TIETE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	PAULISTÂNIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	PEDERNEIRAS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	PIRAJUÍ	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	6	PIRATININGA	COM TRANSMISSÃO CANINA
11	6	PONGAÍ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	PRESIDENTE ALVES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	PROMISSÃO	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	6	REGINÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	SABINO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	TORRINHA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	6	URU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	ADAMANTINA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	9	ÁLVARO DE CARVALHO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	ALVINLÂNDIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	ARCO ÍRIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	ASSIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	BASTOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	BERN CAMPOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	BORÁ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	CAMPOS NOVOS PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	CÂNDIDO MOTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL

11	9	CANITAR	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	CHAVANTES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	CRUZÁLIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	ECHAPORÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	ESPÍRITO SANTO DO TURVO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	FERNÃO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	FLORIDA PAULISTA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	9	FLORINEA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	GÁLIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	GARÇA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	GUAIMBÉ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	GUARANTÃ	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	9	HERCULÂNDIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	IACRI	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	IBIRAREMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	INÚBIA PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	IPAUSSU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	JULIO MESQUITA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	LUCÉLIA	COM TRANSMISSÃO CANINA E HUMANA
11	9	LUPÉRCIO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	LUTÉCIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	MARACÁI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	MARIÁPOLIS	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	MARÍLIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	OCAUÇU	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	ÓLEO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	ORIENTE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	OSCAR BRESSANE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	OSVALDO CRUZ	COM TRANSMISSÃO CANINA
11	9	OURINHOS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	PACAEMBU	COM TRANSMISSÃO CANINA
11	9	PALMITAL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	PARAGUAÇU PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	PARAPUÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	PEDRINHAS PAULISTA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	PLATINA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	POMPÉIA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	PRACINHA	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	QUEIROZ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	QUINTANA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	RIBEIRÃO DO SUL	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	RINÓPOLIS	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	SAGRES	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	SALMOURÃO	SILENCIOSO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	SALTO GRANDE	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	SANTA CRUZ DO RIO PARDO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	SÃO PEDRO TURVO	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	TARUMA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	TIMBURI	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	TUPÃ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	UBIRAJARA	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL
11	9	VERA CRUZ	SILENCIOSO NÃO RECEPTIVO VULNERÁVEL

Instruções aos Autores

O **Boletim Epidemiológico Paulista (Bepa)** publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças, órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) veicula artigos relacionados aos agravos à saúde pública ocorridos nas diversas áreas de controle, assistência e diagnóstico laboratorial do Sistema Único de Saúde de São Paulo (SUS-SP). Além de disseminar informações entre os profissionais de saúde de maneira rápida e precisa, o Bepa tem como objetivo incentivar a produção de trabalhos que subsidiem as ações de prevenção e controle de doenças na rede pública, apoiando, ainda, a atuação dos profissionais do sistema de saúde privado, promovendo a atualização e o aprimoramento de ambos.

Os documentos que podem ser publicados neste boletim estão divididos nas seguintes categorias:

1. **Artigos originais** – destinados à divulgação de resultados de pesquisa original inédita, que possam ser replicados e/ou generalizados. Devem ter de 2.000 a 4.000 palavras, excluindo tabelas, figuras e referências.

2. **Revisão** – Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre assunto relevante à saúde pública. Devem ser descritos os procedimentos adotados, esclarecendo a delimitação e limites do tema. Extensão máxima: 5.000 palavras.

3. **Comunicações breves** – São artigos curtos destinados à divulgação de resultados de pesquisa. No máximo 1.500 palavras, uma tabela/figura e cinco referências.

4. **Informe epidemiológico** – Textos que têm por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas de informação sobre doenças e agravos. Máximo de 3.000 palavras.

5. **Informe técnico** – Trabalhos que têm por objetivo definir procedimentos, condutas e normas técnicas das ações e atividades desenvolvidas no âmbito da saúde coletiva. No máximo 5.000 palavras.

A estrutura dos textos produzidos para a publicação deverá adequar-se ao estilo Vancouver, cujas linhas gerais seguem abaixo.

• **Página de identificação** – Título do artigo, conciso e completo, em Português e Inglês; nome completo de todos os autores; indicação da instituição à qual cada autor está afiliado; indicação do autor responsável pela troca de correspondência; se subvencionado, indicar nome da agência de fomento que concedeu o auxílio e respectivo nome do processo; se foi extraído de dissertação ou tese, indicar título, ano e instituição em que foi apresentada.

• **Resumo** – Todos os textos, à exceção dos

• **Informes técnicos**, deverão ter resumo em Português e em Inglês (*Abstract*), dimensionado entre 150 palavras (**comunicações breves**) e no máximo 250 palavras (**artigos originais, revisões, atualizações e informes epidemiológicos**). Para os artigos originais, o resumo deve destacar os propósitos do estudo, procedimentos básicos adotados (seleção de sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos analíticos e observacionais), principais descobertas e conclusões. Devem ser enfatizados novos e importantes aspectos do estudo ou das observações. Uma vez que os resumos são a principal parte indexada do artigo em muitos bancos de dados eletrônicos, e a única parte que alguns leitores lêem, os autores precisam lembrar que eles devem refletir, cuidadosamente, o conteúdo do artigo. Para os demais textos, o resumo deve ser narrativo, mas com as mesmas informações.

• **Descritores (unitermos ou palavras-chave)** – Seguindo-se ao resumo, devem ser indicados no mínimo três e no máximo dez descritores do conteúdo, que têm por objetivo facilitar indexações cruzadas dos textos e podem ser publicados juntamente com o resumo. Em Português, os descritores deverão ser extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências em Saúde” (DeCS), da Bireme. Em Inglês, do “Medical Subject Headings” (Mesh). Caso não sejam encontrados descritores adequados à temática abordada, termos ou expressões de uso corrente poderão ser empregados.

• **Introdução** – Contextualiza o estudo, a natureza dos problemas tratados e sua significância. A introdução deve ser curta, definir o problema estudado, sintetizar sua importância e destacar as lacunas do conhecimento abordadas.

• **Metodologia (Métodos)** – A metodologia deve incluir apenas informação disponível no momento em que foi escrito o plano ou protocolo do estudo; toda a informação obtida durante a condução do estudo pertence à seção de resultados. Deve conter descrição, clara e sucinta, acompanhada da respectiva citação bibliográfica, dos procedimentos adotados, a população estudada (universo e amostra), instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação e método estatístico.

• **Resultados** – Devem ser apresentados em seqüência lógica no texto, tabelas e figuras, colocando as descobertas principais ou mais importantes primeiro. Os resultados encontrados devem ser descritos sem incluir interpretações e/ou comparações. Sempre que possível, devem ser apresentados em tabelas e figuras auto-explicativas e com análise estatística, evitando-se sua repetição no texto.

- **Discussão** – Deve enfatizar os novos e importantes aspectos do estudo e as conclusões que dele derivam, sem repetir material colocado nas seções de introdução e resultados. Deve começar com a apreciação das limitações do estudo, seguida da comparação com a literatura e da interpretação dos autores, apresentando, quando for o caso, novas hipóteses.

- **Conclusão** – Traz as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho e formas de continuidade. Se tais aspectos já estiverem incluídos na discussão, a conclusão não deve ser escrita.

- **Referências bibliográficas** – A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

- **Citações bibliográficas no texto, tabelas e figuras:** deverão ser colocadas em ordem numérica, em algarismo arábico, sobrescrito, após a citação, constando da lista de referências bibliográficas. Exemplo:

“Os fatores de risco para a infecção cardiovascular estão relacionados à imunocompetência do hospedeiro¹.”

- **Referências bibliográficas:** devem ser numeradas consecutivamente, obedecendo à ordem em que aparecem pela primeira vez no texto, de acordo com o estilo Vancouver. A ordem de citação no texto obedecerá esta numeração. Até seis autores, citam-se todos os nomes; acima disso, apenas os seis primeiros, seguidos da expressão em Latim “*et al*”. É recomendável não ultrapassar o número de 30 referências bibliográficas por texto.

- A) Artigos de periódicos** – As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com o *Index Medicus*, e marcadas em negrito.

Exemplo:

1. Ponce de Leon P; Valverde J e Zdero M. Preliminary studies on antigenic mimicry of *Ascaris Lumbricoides*. **Rev Lat-amer Microbiol** 1992; 34:33-38.

2. Cunha MCN, Zorzatto JR, Castro LLC. Avaliação do uso de Medicamentos na rede pública municipal de Campo Grande, MS. **Rev Bras Cien Farmacêuticas** 2002; 38:217-27.

- B) Livros** A citação de livros deve seguir o exemplo abaixo:

3. Medronho RA. Geoprocessamento e saúde: uma nova abordagem do espaço no processo saúde-doença. Primeira edição. Rio de Janeiro: Fiocruz/CICT/NECT.

- C) Capítulos de livro** – Já ao referenciar capítulos de livros, os autores deverão adotar o modelo a seguir:

4. Arnau JM, Laporte JR. Promoção do uso racional de medicamentos e preparação de guias farmacológicos. *In*: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld

S. Epidemiologia do medicamento: princípios gerais. São Paulo: Hucitec; Rio de Janeiro: Abrasco; 1989.

D) Dissertações e teses:

5. Moreira MMS. Trabalho, qualidade de vida e envelhecimento [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. p. 100.

E) Trabalhos de congressos, simpósios, encontros, seminários e outros:

6. Barboza *et al*. Descentralização das políticas públicas em DST/Aids no Estado de São Paulo. *In*: III Encontro do Programa de Pós-Graduação em Infecções e Saúde Pública; 2004 ago; São Paulo: Rev IAL. P. 34 [resumo 32-SC].

F) Periódicos e artigos eletrônicos:

7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais 2000. [Boletim on-line]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> [2004 mar 5]

G) Publicações e documentos de organizações governamentais:

8. Brasil. Decreto 793, de 5 de abril de 1993. Altera os Decretos 74.170, de 10 de junho de 1974, e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis 5991, de 17 de janeiro de 1973, e 6360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Brasília (DF): Diário Oficial da União; 6 abr 1993. Seção 1. p. 4397.

9. Organización Mundial de la Salud (OMS). Como investigar el uso de medicamentos em los servicios de salud. Indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Ginebra; 1993. (DAP. 93.1).

Casos não contemplados nesta instrução devem ser citados conforme indicação do Committee of Medical Journals Editors (*Grupo Vancouver*) (<http://www.cmje.org>).

Tabelas – Devem ser apresentadas em folhas separadas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto. A cada uma deve ser atribuído um título breve, **NÃO SE UTILIZANDO TRAÇOS INTERNOS HORIZONTAIS OU VERTICAIS**. Notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título.

Quadros – São identificados como tabelas, seguindo uma única numeração em todo o texto.

Figuras – Fotografias, desenhos, gráficos etc., citados como figuras, devem ser numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram mencionados no texto, por número e título abreviado no trabalho. As legendas devem ser apresentadas em folha à parte; as ilustrações devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução. Não são permitidas figuras que representem os mesmos dados.