



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

ÍTALO JOSÉ MESQUITA CAVALCANTE

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL
DE 2001 A 2011, NO ESTADO DO CEARÁ DE 2007 A 2011 E PERFIL DA
ADENOSINA DESAMINASE EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA DOENÇA.**

FORTALEZA

2014

ÍTALO JOSÉ MESQUITA CAVALCANTE

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL DE 2001
A 2011, NO ESTADO DO CEARÁ DE 2007 A 2011 E PERFIL DA ADENOSINA
DESAMINASE EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA DOENÇA.

Tese de Doutorado submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisitos parcial para obtenção do Grau de Doutor em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Raimundo Vale.

FORTALEZA

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- C364a Cavalcante, Ítalo José Mesquita.
Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral no Brasil de 2001 a 2011, no estado do Ceará de 2007 a 2011 e perfil da adenosina desaminase em pacientes acometidos pela doença. / Ítalo José Mesquita Cavalcante. – 2014.
185 f.: il. color., enc.; 30 cm.
- Tese (doutorado). – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Doutorado em Farmacologia, Fortaleza, 2014.
Área de Concentração: Farmacologia.
Orientação: Prof. Dr. Marcus Raimundo Vale.
1. Leishmaniose Visceral. 2. Epidemiologia. 3. Adenosina Desaminase. I. Título.

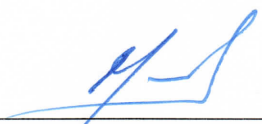
CDD 616.9364

ITALO JOSÉ MESQUITA CAVALCANTE

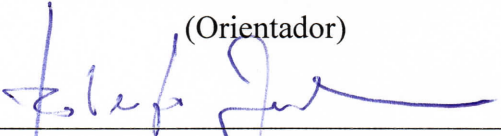
**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL
NO BRASIL DE 2001 A 2011, NO ESTADO DO CEARÁ DE 2007 A 2011
E PERFIL DA ADENOSINA DESAMINASE EM PACIENTES
ACOMETIDOS PELA DOENÇA.**

Tese de Doutorado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia, da
Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do Grau
de Doutor em Farmacologia.


Aprovada em: 25 de abril de 2014



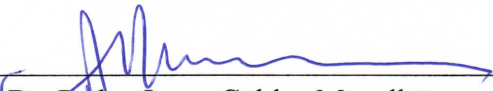
Prof. Dr. Marcus Raimundo Vale
Universidade Federal do Ceará-UFC
(Orientador)



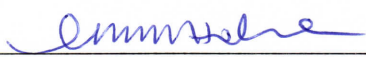
Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto
Universidade Federal do Ceará-UFC



Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coêlho
Universidade Federal do Ceará-UFC



Prof. Dr. Pedro Jorge Caldas Magalhães
Universidade Federal do Ceará-UFC



Profa. Dra. Cecília Maria de Carvalho Xavier Holanda
Universidade Federal do Rio Grande do Norte-UFRN

À Deus,

por tudo que fez na minha existência.

Aos meus pais,

César e Socorro,

por todo carinho e empenho dedicado na minha existência, cujo os passos tomei como exemplo para caminhar na vida.

Aos amores da minha vida,

Salene, Guilherme e Maria Júlia,

Por todo amor e carinho, por todos os momentos em que passamos juntos que fazem valer a pena cada segundo do dia, cada momento da vida.

AGREDECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcus Vale, por ter me acolhido em seu laboratório, pela amizade, paciência e todo o empenho o qual possibilitou com que este trabalho pudesse ser finalizado, bem como por todos os conhecimentos transmitidos como orientador.

À CAPES, pelo auxílio financeiro através da concessão de bolsa.

Ao Governo do Estado do Ceará, por intermédio do Hospital São José (HSJ) e do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará (HEMOCE), nas pessoas do Dr. Anastácio de Queiroz Sousa, Diretor Administrativo (HSJ) e Me. Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes, Diretora da Divisão de Ensino e Pesquisa (HEMOCE), pelo auxílio ao acesso às instituições para a coleta das amostras.

À Profa. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar, por ter me acolhido em seu laboratório e pela valiosa convivência durante esses últimos oito anos.

À Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves e ao Prof. Dr. Alexandre Havt Bindá, por todo auxílio e por ter tão gentilmente aberto as portas de seu laboratório para a execução de alguns experimentos. À Prof^a. Dra. Cecília Holanda pelas dosagens de ADA em crianças.

Ao Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto, ao Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coelho, ao Prof. Dr. Pedro Jorge Caldas Magalhães e à Prof^a. Dra. Cecília Maria de Carvalho Xavier Holanda por terem aceitado participar de minha banca de Tese.

Ao Prof. Dr. Fernando Schemelzer e ao Prof. Dr. Pedro Magalhães, por terem aceitado participar de minha banca de qualificação onde puderam tecer valiosos comentários para correção e aprimoramento deste trabalho.

À farmacêutica Livia Galvão e à Patrícia Sâmara, por toda ajuda e companheirismo durante os momentos de trabalho.

A todos os colegas do Laboratório de Biquímica-Farmacologia, da Pós-Graduação e do Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Aos farmacêuticos e funcionários do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital São José.

A todos os pacientes que possibilitaram que este trabalho fosse realizado.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.”

“Procure ser um homem de valor, em vez de ser um homem de sucesso.”

(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: A leishmaniose visceral (LV) é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida por insetos flebotomíneos. O Brasil é uma das mais importantes áreas endêmicas para a doença, sendo necessário o acompanhamento da ocorrência dos casos através de uma vigilância epidemiológica ativa. A adenosina desaminase (ADA) é uma enzima que catalisa a desaminação da adenosina produzindo inosina e amônia. Em humanos, está presente como duas isoenzimas e três isoformas (ADA1, ADA1-CD26 e ADA2), sendo fundamental para o funcionamento do sistema imunológico, uma vez que a deficiência genética da ADA1 provoca uma imunodeficiência severa e combinada (SCID), bem como o vírus HIV é capaz de promover uma diminuição na contagem dos linfócitos T via interação com a ADA1-CD26.

Objetivos: Descrever o perfil epidemiológico da LV no Brasil (de 2001 a 2011) e no Ceará (de 2007 a 2011), bem como a atividade de ADA em pacientes acometidos pela LV. **Metodologia:** Realizou-se um estudo observacional descritivo da LV no Brasil e no estado do Ceará utilizando os dados secundários disponibilizados pelo SINAN/MS, sendo categorizadas as áreas de transmissão; faixa etária, sexo e escolaridade dos casos; incidência, prevalência e evolução da doença; co-infecção HIV-LV e casos em gestantes. A ADA e suas isoenzimas foram determinadas em plasma de pacientes acometidos por LV utilizando o método de Giusti, EHNA e por eletroforese. Os valores de *cutoff* para a ADA foram determinados utilizando a curva ROC. **Resultados:** A LV é endêmica no Brasil, presente em 26 dos 27 estados, com uma média anual de ~3.600 casos, incidência de ~1,79 casos/100.000hab e prevalência de ~1,96 casos/100.000hab. No Ceará, está presente em ~88% dos municípios, com média anual de ~600 casos, incidência de 6,1casos/100.000hab e prevalência de 7,1casos/100.000hab. A ADA está significativamente aumentada na LV, com uma atividade média de $106,8 \pm 4,5$ U/L (vs controle $21,1 \pm 0,6$ U/L). Este aumento ocorre com ambas isoenzimas, contudo a ADA2 é a principal isoenzima presente em pacientes acometidos por LV, com um valor de *cutoff* de 47,6 U/L para ADA total e 29,6U/L para a ADA2, utilizando adenosina. **Conclusão:** A LV é uma doença endêmica presente em todos os estados brasileiros, a exceção do Acre. Os estados do Ceará, Maranhão e Minas Gerais apresentaram a maior quantidade de casos e o estado de Tocantins a maior incidência e prevalência. O Ceará é uma área endêmica para a LV e a cidade de Fortaleza é o município que registrou a maior quantidade de casos no país. A ADA pode ser utilizada como um marcador da resposta inflamatória na LV, e a determinação da isoenzima ADA2 pode ser utilizada para avaliar a ativação ou participação de monócitos e macrófagos no processo infeccioso.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Epidemiologia. Adenosina desaminase.

ABSTRACT

Introduction: Visceral leishmaniasis (VL) is a disease caused by protozoa of the genus *Leishmania* and transmitted by sandflies. Brazil is one of the most important endemic areas for the disease, being necessary monitoring of the occurrence of the disease through active epidemiological surveillance. Adenosine deaminase (ADA) is an enzyme that catalyzes the deamination of adenosine to produce inosine and ammonia. In humans, it is present as two isoenzymes and three isoforms (ADA1, ADA2 and ADA1-CD26) and is pivotal to immune system function, since ADA1's genetic deficiency causes a severe combined immunodeficiency (SCID), as well as HIV is able to promote a decrease in the count of T lymphocytes via interaction with ADA1-CD26. **Objectives:** To describe the epidemiology of VL in Brazil (2001-2011) and Ceará (2007-2011); and the ADA activity in patients suffering from VL. **Methods:** We conducted an observational descriptive study of VL in Brazil and in the state of Ceará using secondary data provided by SINAN/MS, being categorized the transmission areas, age, sex and education of cases, incidence, prevalence and evolution of disease, co-infection HIV-VL and cases among pregnant women. The ADA and its isoenzymes were determined in plasma of patients suffering from LV using the method of Giusti, EHNA and electrophoresis. The cutoff values for the ADA were determined using the ROC curve. **Results:** VL is endemic in Brazil and is present in 26 of 27 states, with an annual average of ~ 3,600 cases, incidence of ~1.79 cases/100.000 inhabitants and prevalence of ~1.96 cases/100.000 inhabitants. In Ceará, it is present in ~88 % of the municipalities, with an annual average of ~ 600 cases, incidence of 6.1 cases/100.000 inhabitants and prevalence of 7.1 cases/100.000 inhabitants. The ADA activity is significantly increased in LV, with an average activity of 106.8 ± 4.5 U / L (vs. control 21.1 ± 0.6 U / L). This increase occurs with both isoenzymes, but the ADA2 is the major isoenzyme present in patients suffering from LV, with a cutoff value of 47.6 U / L for total ADA activity and 29.6 U/L for ADA2 activity, using adenosine. **Conclusion:** LV is an endemic disease present in all Brazilian states, with the exception of Acre. The states of Ceará, Maranhão and Minas Gerais had the highest number of cases and the state of Tocantins a higher incidence and prevalence. Ceará is an endemic area for VL and the city of Fortaleza is the municipality that the highest number of cases in the country. ADA can be used as a marker of the inflammatory response in VL, and the determination of isoenzyme ADA2 can be used to evaluate the activation or participation of monocytes and macrophages in the infectious process.

Keywords: Visceral leishmaniasis. Epidemiology. Adenosine deaminase.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Catabolismo dos nucleotídeos purínicos.....	22
Figura 2	– Mecanismo de ação proposto para a ADA.....	24
Figura 3	– A. Coordenação tetrahédrica do zinco (cofator) na ADA murina. B. Sítio ativo da ADA murina ligada a um análogo de adenosina (1-deazaadenosina; 1DA).	25
Figura 4	– A. Estrutura em 3D da ADA1. B. Localização do gene que codifica a isoenzima ADA1.....	27
Figura 5	– A. Interação da ADA1 com o CD26. B. Estrutura em 3D do complexo da isoforma ADA1–CD26.	28
Figura 6	– Representação esquemática das interações proteicas e transdução de sinal do CD26 na resposta imunológica em linfócito T.	30
Figura 7	– A. Estrutura em 3D da ADA2. B. Localização do gene que codifica a isoenzima ADA2.....	32
Figura 8	– Os possíveis locais de ação da ADA em humanos.	33
Figura 9	– Distribuição dos casos de LV no mundo.	38
Figura 10	– A. Mosquito palha (<i>Lutzomyia longipalpis</i>). B. <i>Leishmania chagasi</i> (forma promastigota). C. <i>L. chagasi</i> (forma amastigota). D. forma amastigota da <i>L. chagasi</i> infectando macrófago.	39
Figura 11	– Ciclo biológico da <i>Leishmania sp.</i>	41
Figura 12	– Divisão geopolítica do Brasil.....	51
Figura 13	– Divisão geopolítica do estado do Ceará.....	52
Figura 14	– Sistema de eletroforese.	58
Figura 15	– Representação esquemática da Reação de Berthelot.	64
Figura 16	– A. Série temporal de casos de LV no Brasil. B. Letalidade da LV no país.	69
Figura 17	– A. Distribuição dos casos de LV por faixa etária. B. Nível de escolaridade dos doentes distribuído por faixa etária.	70
Figura 18	– A. Distribuição dos casos por gênero (masculino e feminino). B. Distribuição dos casos por gênero e estratificada por faixa etária.....	71
Figura 19	– Evolução dos casos de LV.	72
Figura 20	– A. Avaliação da cura na LV conforme faixa etária. B. Análise da letalidade da LV segundo faixa etária.	73

Figura 21	– A. Disposição dos casos de coinfeção HIV–LV no Brasil. B. Série temporal de casos de coinfeção HIV–LV no país. C. Distribuição dos casos de coinfeção HIV–LV nos municípios brasileiros.	75
Figura 22	– A. Casos de coinfeção HIV–LV estratificado por faixa etária e sexo. B. Casos de coinfeção HIV–LV distribuídos por gênero (masculino, feminino).....	76
Figura 23	– A. Evolução dos casos de LV em indivíduos apresentando coinfeção HIV–LV. B. Avaliação da cura na coinfeção HIV–LV conforme faixa etária.	77
Figura 24	– A. Letalidade em pacientes portadores de coinfeção HIV–LV. B. Distribuição dos casos estratificados por faixa etária.	78
Figura 25	– A. Óbitos por LV em pacientes portadores de HIV. B. Grau de instrução dos doentes apresentando coinfeção HIV–LV.....	79
Figura 26	– A. Ocorrência de casos de LV notificados em gestantes. B. Casos de LV notificados em gestantes estratificados por tempo de gestação.	81
Figura 27	– A. Casos de LV em gestantes classificados por faixa etária. B. Evolução dos casos de LV em gestantes.	82
Figura 28	– A. Casos de LV em gestantes por nível de escolaridade. B. Casos de LV com gestação ignorada.....	83
Figura 29	– A. Casos de LV por estado. B. Incidência/ 100.000 habitantes. C. Prevalência/ 100.000 habitantes.....	86
Figura 30	– A. Incidência de LV nos estados brasileiros e Brasil por 100.000 habitantes. B. Prevalência da LV nos estados brasileiros e Brasil por 100.000 habitantes.	87
Figura 31	– Série temporal de casos de LV por estados brasileiros.....	88
Figura 32	– Diagrama de controle.....	89
Figura 33	– Áreas de transmissão de LV no Brasil.	90
Figura 34	– A. Casos por município. B. Registro de óbitos por município.	92
Figura 35	– Série temporal de casos distribuídos por estados e estratificados por sexo.	93
Figura 36	– A. Ocorrência de casos por municípios. B. Áreas de transmissão de LV no Ceará.	95
Figura 37	– A. Incidência da LV no Ceará. B. Prevalência da LV no Ceará.....	97
Figura 38	– A. Incidência por microrregiões cearenses. B. Prevalência por microrregiões cearenses.	98
Figura 39	– Diagrama de controle da LV nas mesorregiões cearenses.....	99

Figura 40	– A. Distribuição dos casos de LV por faixa etária no Ceará. B. Sexo dos pacientes.....	101
Figura 41	– A. Série temporal dos casos de LV distribuídos por faixa etária (crianças x adultos) no Ceará. B. Distribuição dos casos por faixa etária e escolaridade..	102
Figura 42	– A. Evolução dos casos de LV no Ceará.....	103
Figura 43	– A. Percentual de cura da doença distribuído pela faixa etária e gênero. B. Percentual da letalidade da doença distribuída pela faixa etária e gênero.....	104
Figura 44	– A. Letalidade da LV por municípios cearense. B. Série temporal da letalidade no estado do Ceará.....	106
Figura 45	– A. Série temporal de casos de coinfeção HIV–LV no Ceará. B. Distribuição dos casos de coinfeção HIV–LV no estado do Ceará.....	107
Figura 46	– A. Casos de coinfeção HIV–LV estratificado por faixa etária e sexo. B. Casos de coinfeção HIV–LV distribuídos por gênero (masculino, feminino).....	108
Figura 47	– A. Evolução dos casos de LV em indivíduos apresentando coinfeção HIV–LV no estado do Ceará. B. Avaliação da cura na coinfeção HIV–LV no estado do Ceará conforme faixa etária.....	109
Figura 48	– A. Letalidade da LV em pacientes portadores de HIV no Ceará. B. Distribuição dos casos estratificados por faixa etária no Ceará.....	110
Figura 49	– Grau de instrução dos doentes apresentando coinfeção HIV–LV no Ceará..	111
Figura 50	– A. Curva padrão de amônia. B. Correlação de proporcionalidade da Abs vs nmol de amônia.....	113
Figura 51	– Curva de amônia na presença ou ausência de ácido perclórico.....	114
Figura 52	– Remoção da hemoglobina na reação da ADA.....	116
Figura 53	– A. Curva de Michaelis–Menten. B. Atividade de ADA1 na ausência ou presença de EHNA (inibidor específico de ADA1).....	117
Figura 54	– Avaliação da variação da concentração de adenosina 0,5 e 20 mmol/L) e do pH 6,5 na atividade das isoenzimas da ADA. A. Atividade de ADA1. B. Atividade de ADA2.....	119
Figura 55	– Avaliação da variação da concentração de adenosina (0,5 e 20 mmol/L) e do pH (6,5 e 7,2) na atividade das isoenzimas da ADA. A. Atividade de ADA1. B. Atividade de ADA2.....	120
Figura 56	– Avaliação da variação do pH (6,5 e 7,2) na atividade das isoenzimas da ADA. A. Atividade da isoenzima ADA1. B. Atividade da isoenzima ADA2.	121

Figura 57 – Atividade de ADA na leishmaniose visceral.	122
Figura 58 – Isoenzimas da ADA na LV.	123
Figura 59 – Isoenzimas da ADA plasmática por eletroforese.	124
Figura 60 – Curva ROC para ADA plasmática utilizando Ado em indivíduos acometidos por LV.	126
Figura 61 – Curva ROC para ADA plasmática utilizando dAdo em indivíduos acometidos por LV.	127
Figura 62 – Curva ROC para ADA2 plasmática utilizando Ado em indivíduos acometidos por LV.	129

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tratamento e acompanhamento da LV em pacientes com coinfeção LV– HIV.	47
Quadro 2 – Conduta após 7 dias de abandono do tratamento.	47
Quadro 3 – Soluções.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Média anual de casos, casos novos, incidência e prevalência da LV no país e distribuídas por estados no período de 2001-2011.	85
Tabela 2	– Média anual de casos, casos novos, incidência e prevalência da LV no país, no estado do Ceará e distribuída pelas microrregiões cearenses.	96
Tabela 3	– <i>Cutoff</i> , sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN) para a atividade de ADA na LV.	125
Tabela 4	– <i>Cutoff</i> , sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN) para a atividade de ADA2 na LV.	128

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

~	Aproximadamente
1DA	1-dezaadenosina
5'-NT	5'-nucleotidase
A ₁	Receptor para adenosina tipo A ₁
A _{2A}	Receptor para adenosina tipo A _{2A}
A _{2B}	Receptor para adenosina tipo A _{2B}
A ₃	Receptor para adenosina tipo A ₃
Abs.	Absorbância
ADA	Adenosina desaminase
ADA1	Isoenzima ADA1
ADA2	Isoenzima ADA2
ADAGF	ADA-related growth factors
Ado	Adenosina
ADP	Adenosina difosfato
ADRs	Receptores celulares de adenosina
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AMP	Adenosina monofosfato
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ANOVA	Analysis of Variance
Asp	Aspartato
ATP	Adenosina trifosfato
BCG	Bacilo de Calmette-Guerin
C	Carbono
CD	Cluster of differentiation
CECR	CES (Cat eye syndrome) critical region
dAdo	Deoxi-adenosina
dATP	Deoxi-adenosina trifosfato
DENERu	Departamento Nacional de Endemias Rurais
DP	Desvio padrão
DPPIV	Dipeptidil peptidase IV
E.P.M.	Erro padrão da média
E-5'NT	Ecto-5'-nucleotidase

EDTA	Ethylenediamine tetraacetic acid
EHNA	Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
E-NTPDase1	ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase 1
EV	Endovenoso
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
Gi	Proteína G inibitória
Glu	Glutamato
Gly	Glicina
GPCR	Receptor de membrana acoplado à proteína G
Gs	Proteína G estimulatória
hab.	Habitantes
His	Histidina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSPG	Heparan sulphate proteoglycan
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IDM	Índice de Desenvolvimento Municipal
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
INF- γ	Interferon-gama
IP-10	Proteína-10 induzida por IFN- γ
IPECE	Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará
K ⁺	Potássio
kDa	Quilo Dalton
K _M	Constante de Michaelis-Menten
<i>L.</i>	Gênero <i>Leishmania</i>
LV	Leishmaniose visceral
MHC	Major histocompatibility complex (complexo principal de histocompatibilidade)
MIG	Monocina induzida por IFN- γ
MS	Ministério da Saúde
N	Nitrogênio

n	Quantidade de casos, tamanho população/ amostra.
NASA	National Aeronautics and Space Administration
nm	nanometro
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	Nível de significância
p.	Página
P ₁	Receptor purinérgico tipo 1
P ₂	Receptor purinérgico tipo 2
P _{2x}	Receptor purinérgico tipo 2x
P _{2y}	Receptor purinérgico tipo 2y
PEG-ADA	pegademase bovina
ROC	Receiver Operating Characteristic
RPM	Rotações por minuto
RVN	Razão de verossimilhança negativa
RVP	Razão de verossimilhança positiva
Sb ⁵⁺	Antimônio
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SER	Secretaria Executiva Regional
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificações
SUCAM	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th	T helper
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
UF	Unidade Federativa
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	ADENOSINA	20
1.2	ADENOSINA DESAMINASE (ADA)	21
1.2.1	<i>Mecanismo de ação</i>	23
1.3	DEFICIÊNCIA DE ADA	34
1.4	LEISHMANIOSE VISCERAL	36
1.4.1	<i>Reservatórios e Vetor.....</i>	37
1.4.2	<i>Agente etiológico</i>	39
1.4.3	<i>Ciclo biológico.....</i>	40
1.4.4	<i>Mecanismo de infecção do protozoário e resposta imunológica</i>	42
1.4.5	<i>Tratamento.....</i>	45
1.5	JUSTIFICATIVA.....	48
2	OBJETIVOS	49
2.1	GERAL	49
2.2	ESPECÍFICOS	49
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
3.1	MATERIAIS:.....	50
3.1.1	<i>Perfil epidemiológico da LV.....</i>	50
3.1.2	<i>Amostras biológicas.....</i>	50
3.1.2.1	<i>Critérios de inclusão</i>	53
3.1.2.2	<i>Critérios de exclusão.....</i>	53
3.1.3	<i>Soluções</i>	53
3.2	MÉTODOS	55
3.2.1	<i>Perfil epidemiológico da LV.....</i>	55
3.2.1.1	<i>Estudo.....</i>	55
3.2.1.2	<i>Áreas de transmissão da doença</i>	55
3.2.1.3	<i>Faixa etária, sexo e escolaridade.....</i>	55
3.2.1.4	<i>Evolução da doença</i>	56
3.2.1.5	<i>Gestantes e coinfeção LV-HIV</i>	56
3.2.1.6	<i>Casos, casos novos, incidência e prevalência.....</i>	56
3.2.1.7	<i>Coleta de dados e análise estatística dos dados epidemiológicos</i>	57
3.2.2	<i>Eletroforese.....</i>	58

3.2.3	Obtenção de eritrócitos.....	59
3.2.3.1	<i>Lisado de eritrócitos.....</i>	59
3.2.4	Curva de amônia.....	59
3.2.4.1	<i>Curva padrão</i>	59
3.2.4.2	<i>Curva de amônia na presença de ácido perclórico</i>	60
3.2.5	Avaliação da atividade da adenosina desaminase (ADA).....	61
3.2.5.1	<i>Atividade de ADA plasmática.....</i>	61
3.2.5.2	<i>Atividade de ADA no gel de agarose.....</i>	61
3.2.5.3	<i>Atividade de ADA eritrocitária</i>	61
3.2.5.4	<i>Quantificação da amônia: reação de Berthelot.....</i>	63
3.2.6	Curva de atividade da ADA: influência do pH e concentração de adenosina...	64
3.2.7	Determinação da atividade de ADA para a prática clínica.....	64
3.2.8	Exames complementares.....	66
3.2.8.1	<i>HIV</i>	66
3.2.8.2	<i>Calazar</i>	66
3.2.9	Análise estatística	67
3.2.10	Comitê de ética.....	67
4	RESULTADOS.....	68
4.1	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LV NO BRASIL	68
4.1.1	Aspectos gerais da doença no país.....	68
4.1.1.1	<i>Panorama da coinfeção HIV-LV.....</i>	74
4.1.1.2	<i>Casos de infecção em gestantes</i>	80
4.1.2	Epidemiologia da LV por regiões, estados e municípios.....	84
4.2	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LV NO ESTADO DO CEARÁ NO PERÍODO DE 2007 A 2011.....	94
4.2.1	Cenário da coinfeção HIV-LV no Ceará.....	105
4.3	CURVA DE AMÔNIA	112
4.3.1	Curva padrão	112
4.3.2	Curva de amônia na presença de ácido perclórico	112
4.4	ATIVIDADE DE ADA ERITROCITÁRIA.....	115
4.4.1	Retirada da interferência da hemoglobina.....	115
4.4.2	Efeito do EHNA sobre a ADA1.....	115
4.5	ISOENZIMAS DA ADA.....	118
4.5.1	Influência do pH e concentração de substrato na atividade enzimática.....	118

4.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE ADA NA LEISHMANIOSE VISCERAL.....	122
4.6.1	<i>Atividade de ADA total.....</i>	122
4.6.2	<i>Isoenzimas da ADA na LV.....</i>	123
4.6.3	<i>Isoenzimas da ADA na LV por eletroforese</i>	124
4.6.4	<i>Utilização da ADA como marcador da resposta inflamatória na LV.....</i>	125
4.6.4.1	<i>Curva ROC para Ado.....</i>	126
4.6.4.2	<i>Curva ROC para dAdo.....</i>	127
4.6.5	<i>Utilização da isoenzima ADA2 como marcador da resposta inflamatória na LV.....</i>	128
4.6.5.1	<i>Curva ROC para ADA2.....</i>	129
5	DISCUSSÃO	130
6	CONCLUSÕES	145
	REFERÊNCIAS	147
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	157
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO DE REPRESENTANTE LEGAL.....	159
	APÊNDICE C – DISTRIBUIÇÃO DA LV POR MUNICÍPIOS BRASILEIROS	160
	ANEXO A – FICHA DE NOTIFICAÇÃO PARA LV UTILIZADA PELO SINAN	181
	ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – UFC.....	183
	ANEXO C – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – HSJ.....	185

1 INTRODUÇÃO

1.1 Adenosina

A adenosina (Ado) é um nucleosídeo purínico que age como sinal extracelular mediando um grande número de respostas via interação com receptores de membrana acoplados à proteína G (GPCR) (RODEN, 2005; RODWELL, 1998), sendo encontrada sob a forma livre no citosol de todas as células e transportada aos tecidos por um transportador de membrana, onde poderá estar presentes, também, pelo conteúdo de adenosina trifosfato (ATP) ou adenosina difosfato (ADP) liberados (RANG *et al.*, 2004).

A produção de adenosina pode ocorrer pela defosforilação da adenosina monofosfato (AMP) através da ação da enzima 5'-nucleotidase (5'-NT) citosólica; pode ser formada no meio extracelular através da 5'-NT da membrana ou como produto da hidrólise da S-adenosil homocisteína, um produto da via da transmetilação da S-adenosil metionina. A adenosina pode também ser refosforilada pela adenosina quinase e formar, por consequência, a AMP ou pode, diferentemente, ser catabolizada pela adenosina desaminase (ADA), formando a inosina e na sequência, a hipoxantina, xantina e ácido úrico ou alantoína, dependendo do tecido e da espécie animal (MOHANNATH *et al.*, 2014; SILVA; FERNANDES, 2012; UNGERER *et al.*, 1992).

Foram caracterizadas duas grandes famílias de receptores purinérgicos. Na classe P1 estão os receptores de membrana acoplados à proteína G (GPCR), depois subdivididos em: A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃. Os receptores A₁ e A₃ são acoplados à proteína G_i e estão associados à inibição da adenilato ciclase e à ativação de fosfolipase C. Os receptores A₂ ativam proteínas G_s que estimulam a adenilato ciclase (MARTINS, 2007; RODEN, 2005). Os receptores P₂ apresentam os subtipos P_{2x} e P_{2y} que respondem ao ATP e/ ou ADP. Os receptores P_{2x} são do tipo ionotrópicos multiméricos, enquanto que os receptores P_{2y} são GPCR acoplados à adenilato ciclase ou ao metabolismo dos fosfoinositídeos (RANG *et al.*, 2004).

Entre os efeitos fisiológicos da adenosina podemos citar a vasodilatação, inclusive dos vasos coronarianos, via receptor A₂ (exceto nos rins onde temos uma vasoconstrição via receptor A₁), inibição da agregação plaquetária (receptor A₂), bloqueio da condução atrioventricular cardíaca (receptor A₁), broncoconstrição, particularmente em indivíduos asmáticos (receptor A₁), liberação de mediadores dos mastócitos (receptor A₃), estimulação de neurônios nociceptivos aferentes, particularmente no coração (receptor A₂) onde provavelmente atua no mecanismo da dor anginosa, dentre outros (RANG *et al.*, 2004).

A adenosina é um importante agente anti-inflamatório, devido sua potente ação supressora em, virtualmente, todas as células do sistema imunológico (HASKO; CRONSTEIN, 2004). Bloqueia a adesão de neutrófilos (CRONSTEIN *et al.*, 1986), maturação e quimiotaxia de monócitos (FISCHER *et al.*, 1976), produção de íons superóxido pelos neutrófilos (CRONSTEIN *et al.*, 1985), citotoxicidade das células “killers” e “natural killers” (GREVER *et al.*, 1982), liberação de citocinas (BOUMA *et al.*, 1996), inibição da síntese de leucotrieno B4 (LTB4) (KRUMP *et al.*, 1996) e a liberação de histamina pelos basófilos (MARONE *et al.*, 1979).

A adenosina também é utilizada como medicamento devido as suas propriedades cardiovasculares, sendo utilizada para induzir hipotensão controlada em alguns procedimentos cirúrgicos e no diagnóstico de doenças na artéria coronária. Sua ação ocorre através da ativação da corrente de K^+ sensível à acetilcolina no átrio e nos nódulos atrioventricular e sinusal, resultando em encurtamento da duração do potencial de ação, hiperpolarização e retardamento da automaticidade normal (RODEN, 2005).

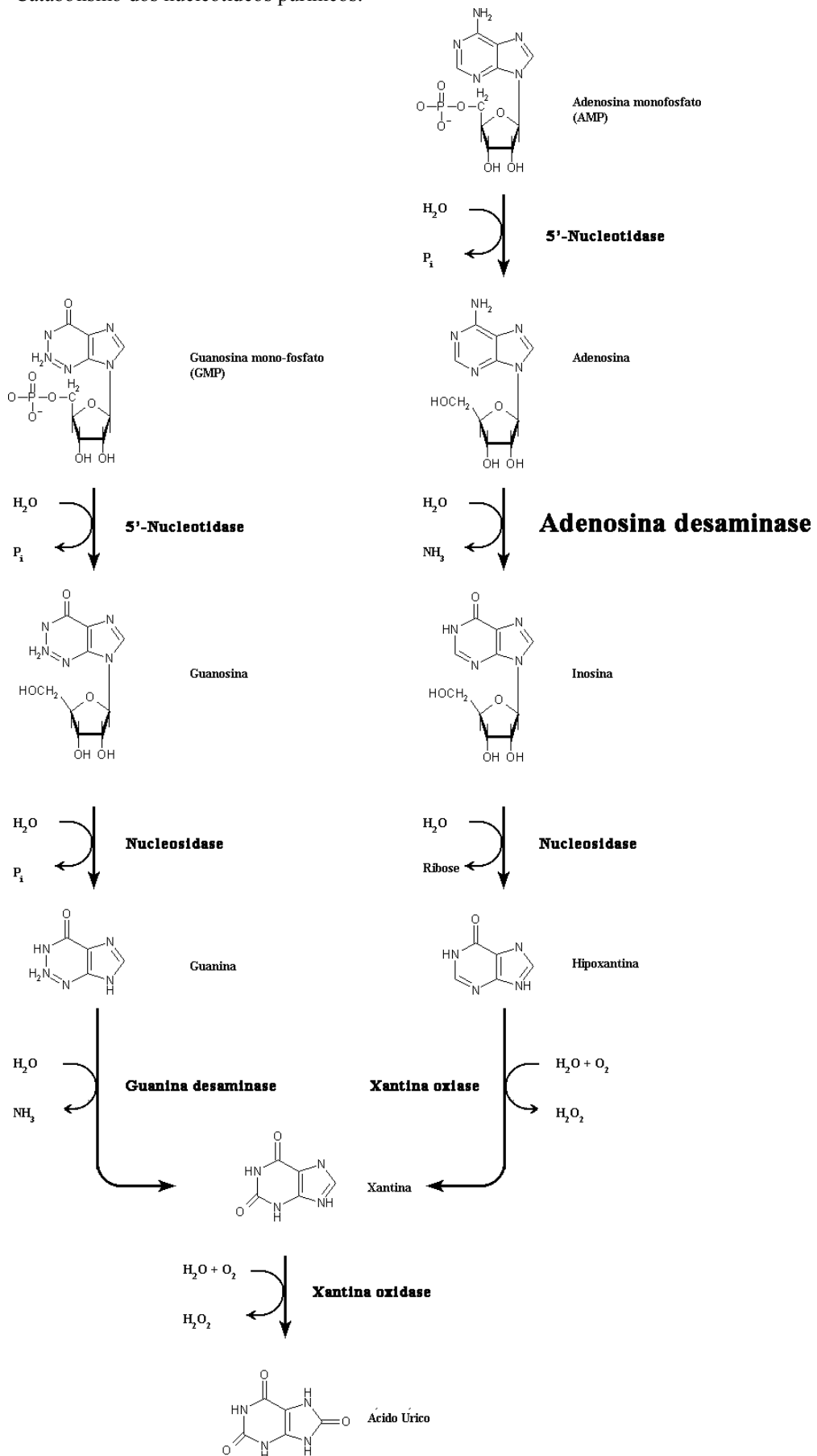
Seus níveis são modulados por intermédio de enzimas especializadas, dentre as quais a mais importante é a adenosina desaminase (ADA).

1.2 Adenosina desaminase

A adenosina desaminase (adenosina aminohidrolase; ADA; E.C. 3.5.4.4), é uma enzima amplamente distribuída nos tecidos animais e em micro-organismos. Em plantas, a presença da enzima foi referida em preparações comerciais de malte diástase e em raízes de cevada desidratada (BRADY; HEGARTY, 1966).

Em humanos, a ADA é expressa por duas isoenzimas (ADA1 e ADA2) distribuídas em três isoformas (ADA1, ADA1-CD26 e ADA2) (UNGERER *et al.*, 1992; WEYDEN; KELLEY, 1976). A ADA é uma enzima que participa da degradação das purinas, catalisando a desaminação da adenosina [ou deoxi-adenosina (dAdo)] formando inosina (ou deoxi-inosina) e amônia (**figura 1**).

Figura 1 – Catabolismo dos nucleotídeos purínicos.



Fonte: NELSON; COX, 2002 [adaptado] *apud* CAVALCANTE (2010).

1.2.1 Mecanismo de ação

A ADA catalisa a desaminação da adenosina ou deoxi-adenosina para formar inosina ou deoxi-inosina, respectivamente, com a liberação de amônia e água. Esta reação é exergônica e ocorre sem a necessidade de ATP, contudo não é espontânea. Segundo o mecanismo proposto por Evans (2013), a desaminação da adenosina pela ADA murina ocorre através dos seguintes passos (conforme visto na **figura 2**):

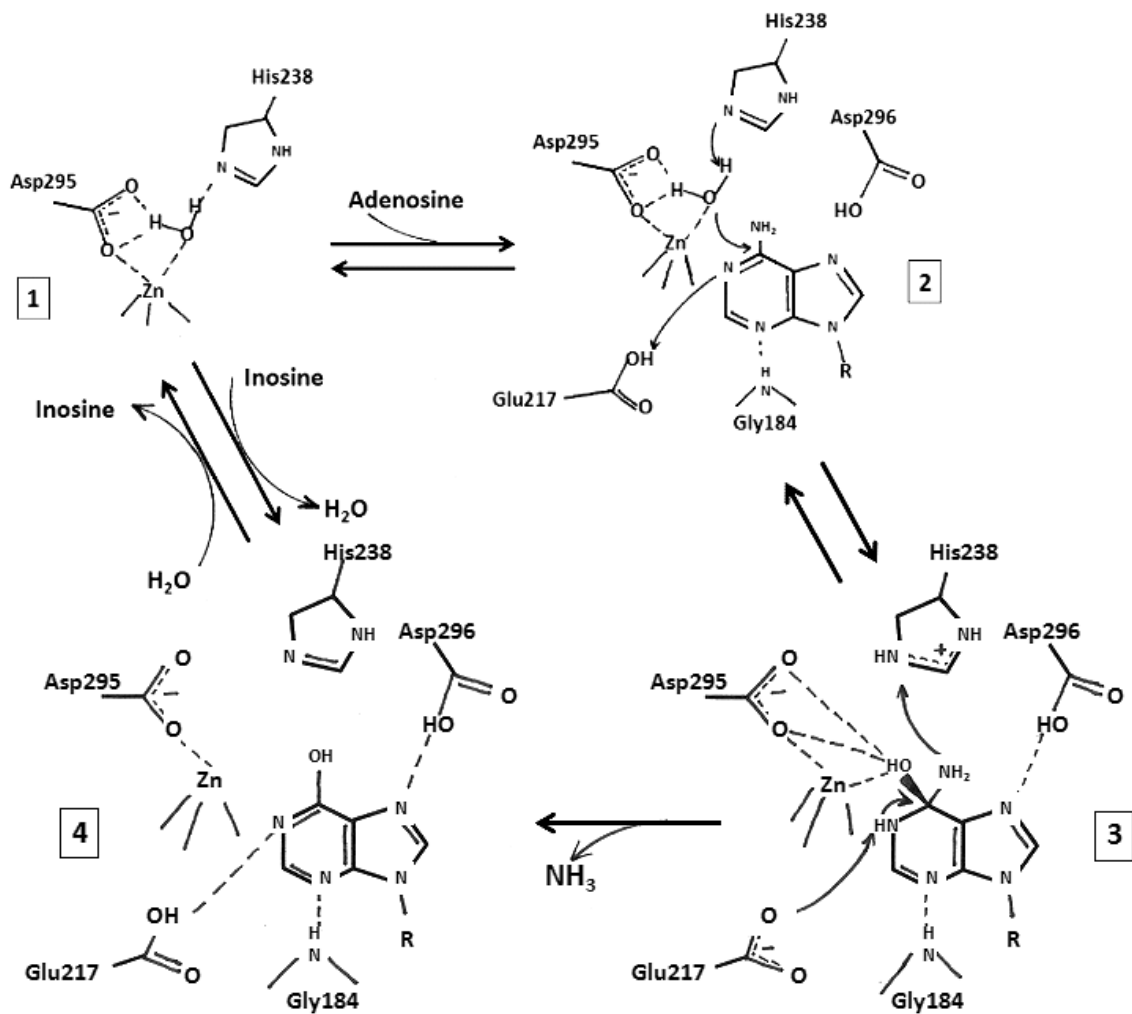
- [1] O zinco (Zn) é coordenado com 3 moléculas de histidina (não mostrado na figura), aspartato (Asp295) e água;
- [2] Com a adição do substrato, a histidina (His238) abstrai um próton da água e a hidroxila ataca o carbono (C6) do anel purínico e o nitrogênio (N1) é protonado pelo glutamato (Glu217);
- [3] O intermediário tetrahédrico colapsa quando o grupo amino é protonado e libera a amônia;
- [4] O produto (inosina) é visto na forma de enol, coordenado ao sítio ativo.

Inicialmente, o zinco (cofator), em coordenação tetraédrica (**figura 3A**), polariza uma molécula de água a partir da qual a histidina (His238) é capaz de extrair um próton. Em seguida, há a formação de um íon hidroxilado, orientado pelo aspartato (Asp295), histidina (His238) e zinco para atacar o carbono (C6) do substrato (tanto na adenosina quanto na deoxi-adenosina). O glutamato (Glu217), posicionado no mesmo plano do anel purínico, doa um hidrogênio ligado ao nitrogênio (N1) do substrato que reduz a dupla ligação em N1-C6, deixando o sítio susceptível ao ataque nucleofílico pela hidroxila ligada ao zinco. Este ataque é facilitado pela coordenação geométrica do aspartato (Asp295) ao zinco e hidrogênio ligados à hidroxila, formando um intermediário tetrahédrico em C6 (**figura 3B**).

O aspartato (Asp296) e a glicina (Gly184) estabelecem ponte de hidrogênio com o nitrogênio em N7 e N3 do substrato, o qual reduz a aromaticidade do anel purínico e permite o ataque nucleofílico ao carbono (C6). A inclinação para a formação, em oposição à deterioração deste intermediário parece ser o passo limitante da reação.

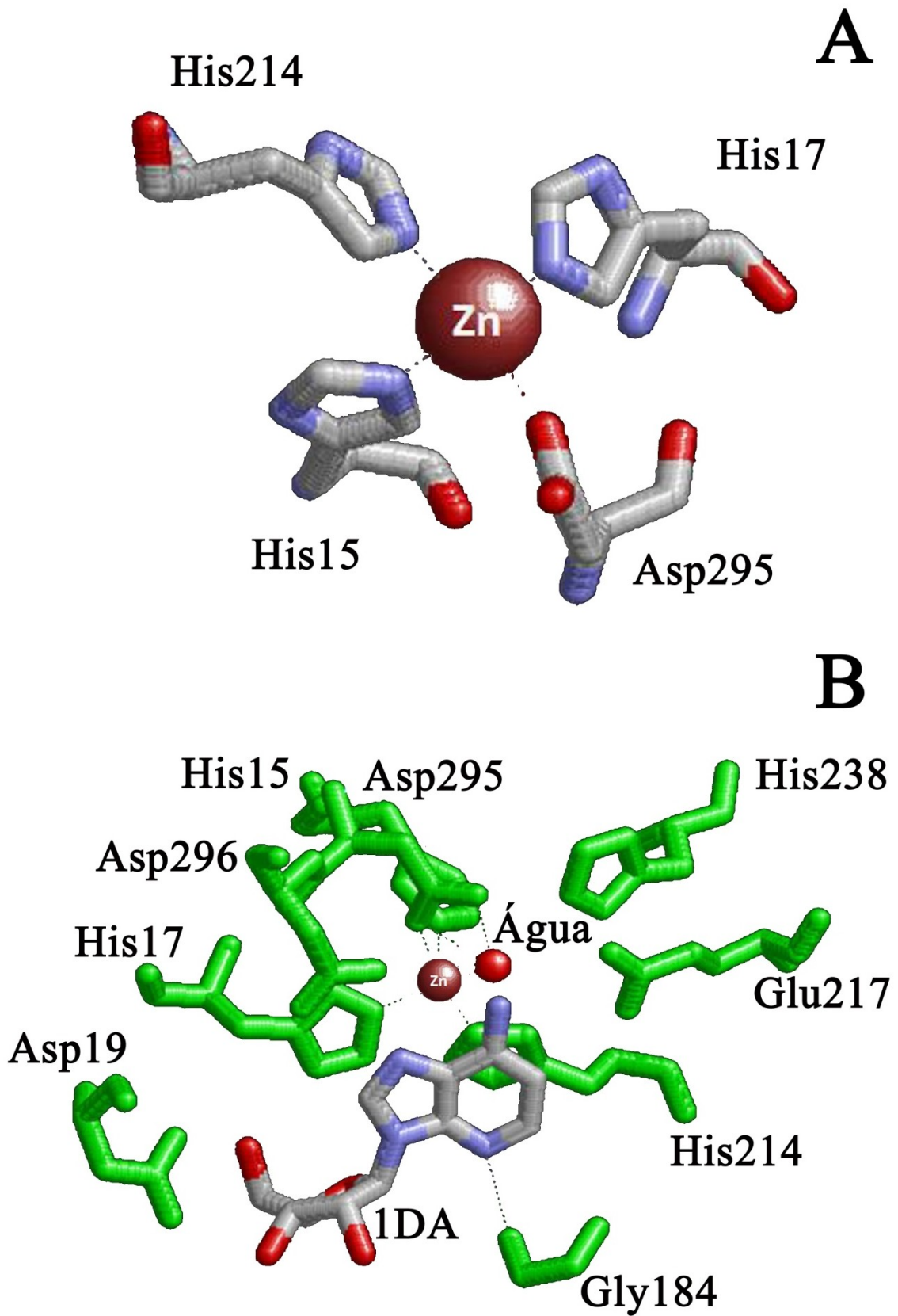
O carbono (C6) do grupo amino retira um próton para liberar a amônia e o intermediário tetrahédrico é desfeito. O glutamato (Glu17) aniônico então recupera o próton e a aromaticidade é retomada ao anel purínico. O produto formado (tanto inosina quanto deoxi-inosina) está coordenado através de pontes de hidrogênio com a glicina (Gly184), glutamato (Glu217) e aspartato (Asp296) até ser deslocada pela adição de água.

Figura 2 – Mecanismo de ação proposto para a ADA.



Fonte: EVANS (2013). As linhas tracejadas representam interações não covalentes. [1] – Zn está coordenado com três histidinas (não mostrado), Asp295 e H₂O. [2] – Com a adição do substrato, His238 retira um próton da água e a hidroxila ataca o C6 do anel purínico. O N1 é protonado pelo Glu217. [3] – O intermediário tetraédrico é desfeito quando o grupo amino é protonado e é liberado como amônia. [4] – O produto (inosina) é mostrado na forma de enol e coordenado no sítio ativo.

Figura 3 – A. Coordenação tetrahédrica do zinco (cofator) na ADA murina. B. Sítio ativo da ADA murina ligada a um análogo de adenosina (1-dezaadenosina; 1DA).



Fonte: Adaptado de EVANS (2013). As linhas pontilhadas indicam ligações não covalentes.

A ADA1 (**figura 4A**) é uma proteína monomérica com massa molecular de aproximadamente 36 kDa, codificada no cromossomo 20, na região da banda 20q13.12 (**figura 4B**, NCBI, 2014; PETERSEN *et al.*, 1987; PHILLIP *et al.*, 1980; UNGERER *et al.*, 1992), sendo encontrada em todos os líquidos e tecidos humanos. A ADA1 desamina eficientemente a Ado, com um K_M de $5,2 \times 10^{-5}$ mol/L, e dAdo, apresentando uma razão dAdo/Ado de 0,75, funcionando como agente modulador dos níveis, intra e extracelulares de Ado e dAdo (GAKIS, 1996).

A isoforma ADA1 pode formar um complexo proteico com a enzima dipeptidil peptidase IV (DPPIV ou CD26), apresentando massa molecular de aproximadamente 280 kDa, sendo codificada nos cromossomos 2 e 6 (SHAROYAN *et al.*, 2006; UNGERER *et al.*, 1992), estando envolvida diretamente na ativação dos linfócitos T (DONG *et al.*, 1996).

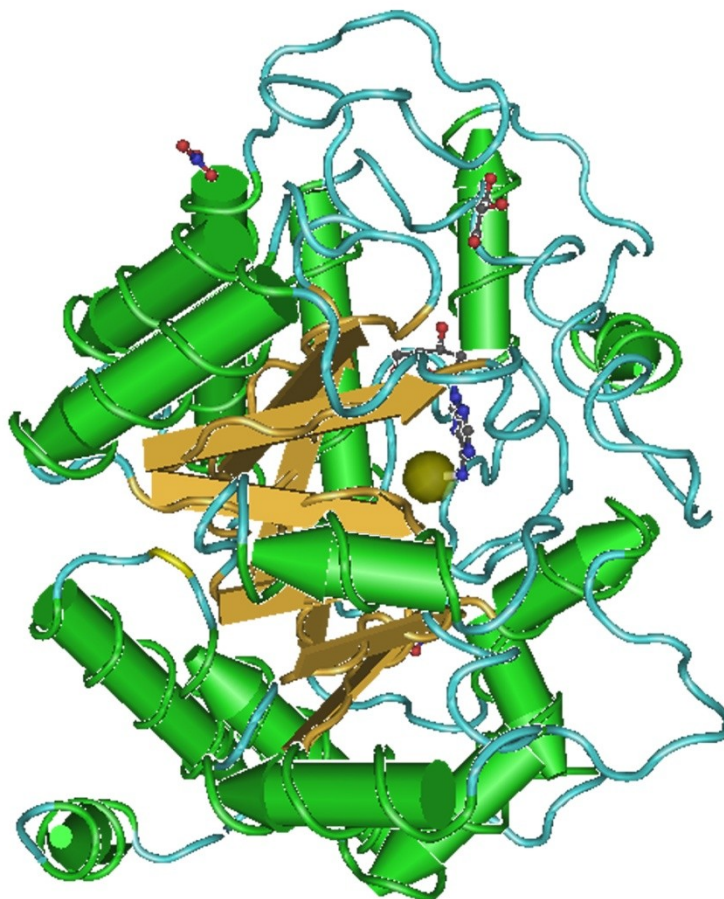
A enzima DPPIV (E.C. 3.4.14.5) é uma glicoproteína multifuncional que tem sua forma solúvel amplamente distribuída no soro, fluido seminal, líquido pleural, bile e nos rins. É expressa como um homodímero de 210 kDa ligado não covalentemente na superfície de praticamente todos os tecidos de mamíferos. Ela é definida como o antígeno CD26 em linfócitos T ativados e timócitos, desenvolvendo um papel importante nos sistemas imunológico e endócrino, mobilização da medula óssea, crescimento de câncer e adesão celular. Os substratos para a DPPIV são várias quimiocinas e neuropeptídeos, o peptídeo *glucagon-like* e o peptídeo insulínico dependente de glicose (SHAROYAN *et al.*, 2006).

A função da enzima DPPIV pode ser exemplificada através da observação que os análogos do *glucagon like peptídeo-1* (GLP-1) apresentam efeitos protetores na resistência à insulina induzida por dieta com alto teor de gordura, inflamação e infarto do miocárdio, têm suas meia-vidas reduzidas drasticamente pela atividade da enzima DPPIV, sendo avaliado o efeito protetor de inibidores da DPPIV na doença cardiovascular, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (MIYOSHI *et al.*, 2014).

Sharoyan *et al.* (2006) demonstraram que a interação entre a ADA e a DPPIV gera interferência estérica bem como não modula os sítios ativos de ambas as enzimas nem afeta a sua atividade enzimática (SHAROYAN *et al.*, 2006).

A cada dois monômeros da enzima DPPIV apresenta uma estrutura composta de uma hélice β e um domínio α/β -hidrolase. A análise por crio eletromicroscopia do complexo ADA1-CD26 utilizando uma resolução de 22Å confirmou a localização do sítio de ligação da ADA à hélice β da DPPIV. Utilizando uma resolução de 3 Å, observa-se uma interação altamente anfífilica a qual contribui para estabilizar a formação do complexo ADA-CD26 (SHAROYAN *et al.* 2006; **figura 5**).

Figura 4 – A. Estrutura em 3D da ADA1. B. Localização do gene que codifica a isoenzima ADA1.



A

B

Location: 20q13.12
Sequence: Chromosome: 20; NC_000020.11 (44619519..44651735, complement)

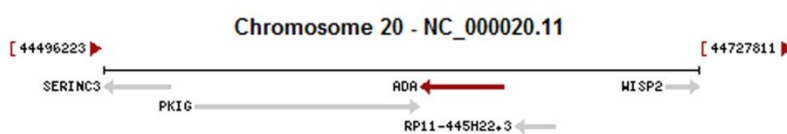
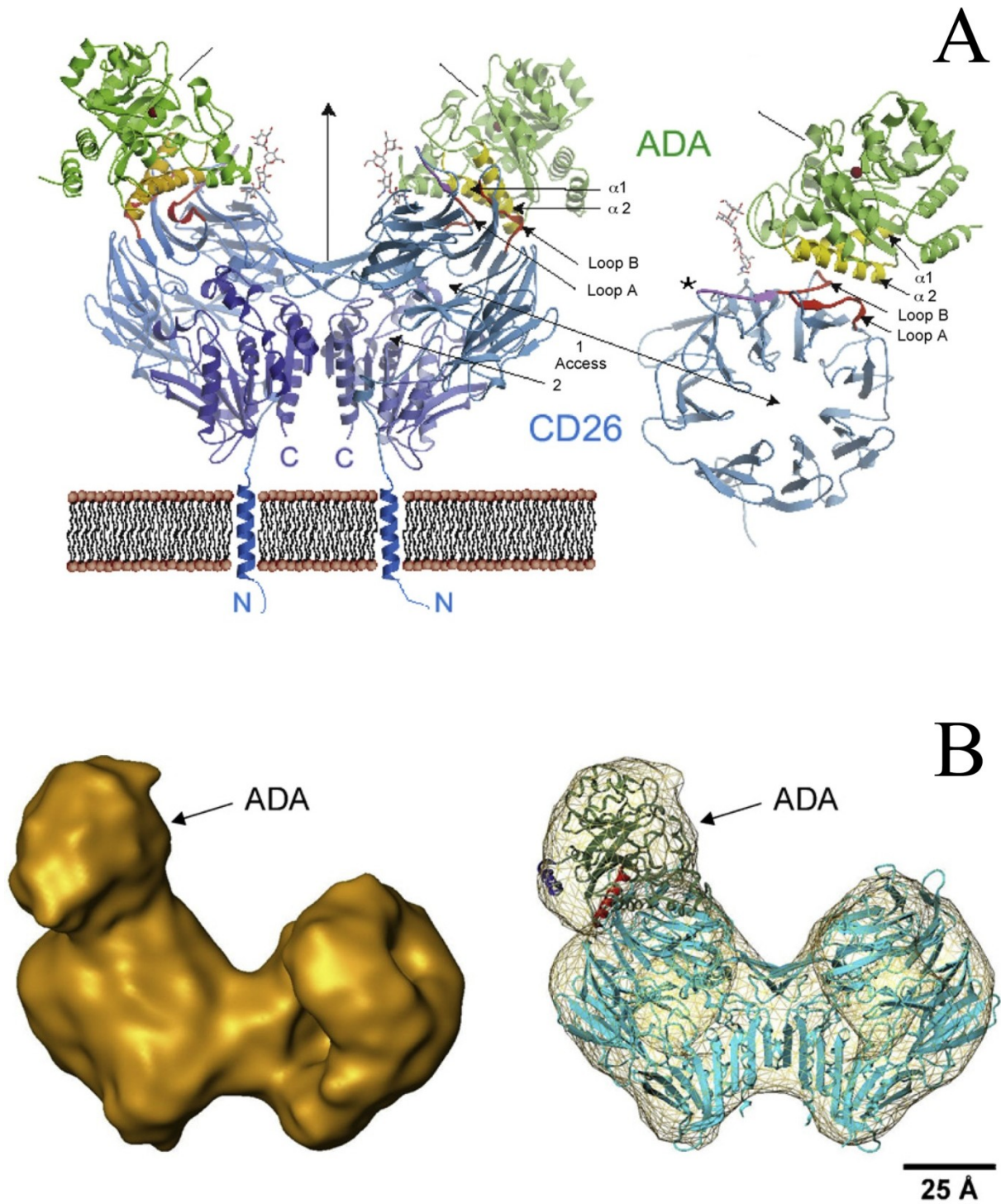


Figura 5 – A. Interação da ADA1 com o CD26. B. Estrutura em 3D do complexo da isoforma ADA1-CD26.



Fonte: Adaptado de SHAROYAN *et al.* (2006). Na figura, é possível observar a interação do CD26 com a membrana celular e com a molécula de ADA1. Na cor violeta, observa-se o domínio α/β hidrolase, em azul têm-se a hélice β . Em verde, temos a enzima ADA1. Na seta 1 (1 Access), têm-se o sítio de entrada para o substrato.

A interação ADA1-CD26 apresenta um papel de destaque no funcionamento do sistema imunológico, uma vez que a adenosina extracelular inibe a proliferação de células T, e, a presença da ADA1 ligada à DPPIV na superfície dos linfócitos é capaz de regular a atividade do sistema imunológico pela redução da concentração local de adenosina (FAN *et al*, 2012).

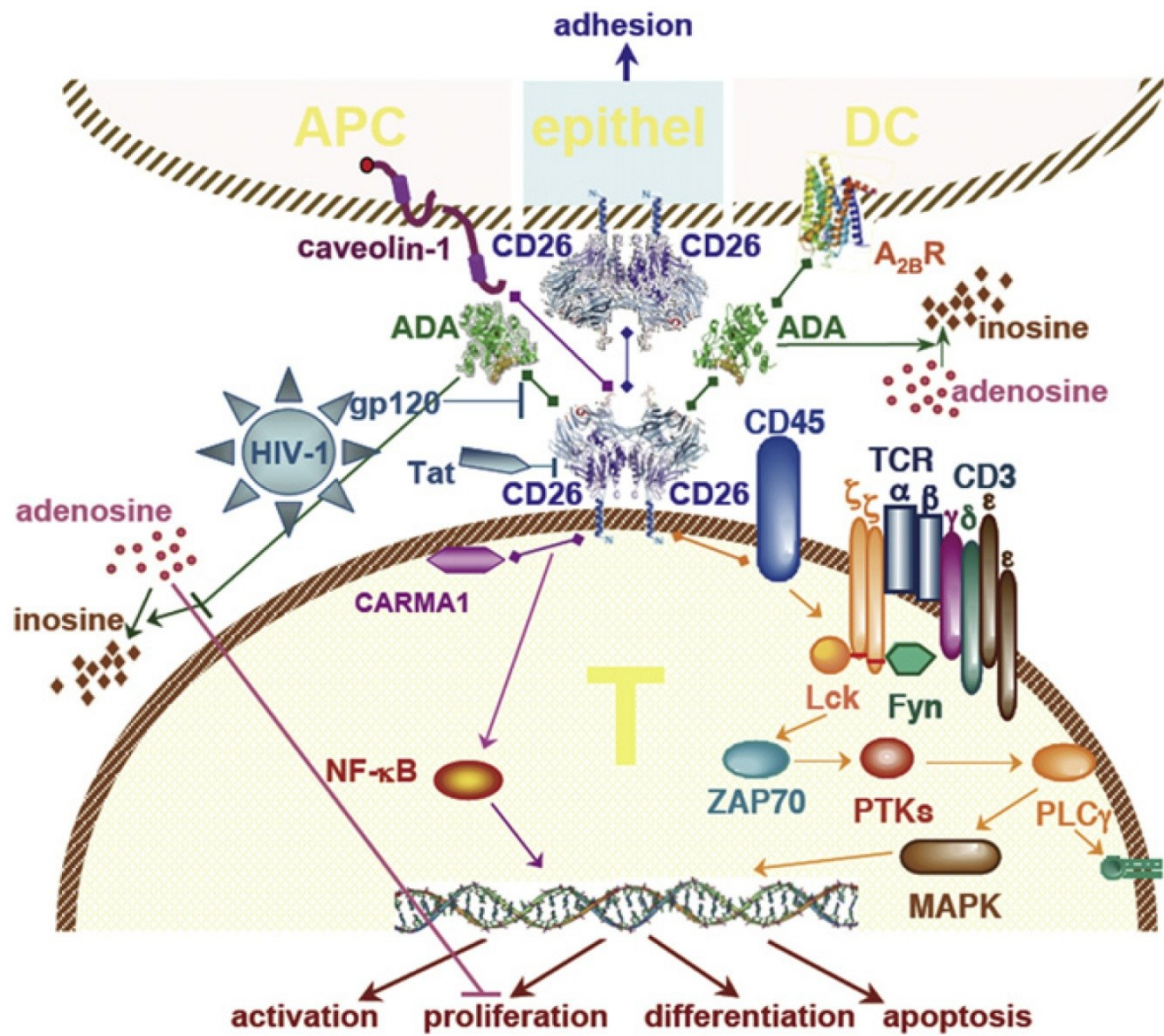
Os sinais regulatórios para a ativação e diferenciação das células T também podem ser desencadeados durante a apresentação de antígenos pelas células dendríticas, onde a ADA, em uma via independente da atividade de desaminase, pode interagir com DPPIV na superfície dos linfócitos CD4⁺ e os receptores A_{2B} na superfície das células dendríticas (FAN *et al*, 2012).

A importância da regulação dos níveis de adenosina mediada pela ADA1-CD26 no sistema imunológico pode ser demonstrada através da observação da fisiopatologia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS), onde é possível observar que a proteína GP-120 do vírus HIV é capaz de inibir a interação ADA1-CD26 na membrana de linfócitos T, retirando, assim, o efeito regulador da ADA sobre os níveis de adenosina, o que, conseqüentemente reduz proliferação dos linfócitos T circulantes (conforme visto na **figura 6**; FAN *et al*, 2012).

Já a ADA2 (**figura 7A**) é uma isoenzima sintetizada apenas em monócitos e macrófagos, com uma massa molecular de aproximadamente 100 kDa. Apresenta baixa afinidade pela Ado, com um K_M de 200 x 10⁻⁵ mol/L, e pela dAdo, apresentando uma razão dAdo/Ado de 0,25 (GAKIS, 1996; UNGERER *et al.*, 1992; WEYDEN; KELLEY, 1976). Em contraste com o que ocorre com a ADA1, os indícios demonstram que a ADA2 atua especificamente no ambiente extracelular, já que a enzima apresenta ligações dissulfeto, sítios de glicosilação e uma sequência de peptídeo sinal (ZAVIALOV *et al*, 2010b).

Durante muitos anos, várias incertezas pairavam sobre a enzima ADA2, não tendo sido determinado suas propriedades bioquímicas nem seu real papel fisiológico. Em decorrência de todos os mistérios sobre esta isoenzima, chegou-se a ser cogitado se o papel de desaminase era a principal função desta enzima ou se ela era capaz de desaminar a adenosina apenas *in vitro* (na presença de excesso de substrato), bem como outras especulações. Apesar de todas as dúvidas e mistérios sobre a ADA2, a mesma ainda se apresentava como uma ótima ferramenta para o diagnóstico laboratorial de tuberculose (principalmente da forma extrapulmonar), sendo a sua determinação muitas vezes utilizada para fechar o diagnóstico da doença.

Figura 6 – Representação esquemática das interações proteicas e transdução de sinal do CD26 na resposta imunológica em linfócito T.



Fonte: FAN *et al* (2012). ◆—◆ Indicam interações proteína–proteína; —| Indicam inibição; → Indicam as cascatas de sinalização e efeitos resultantes.

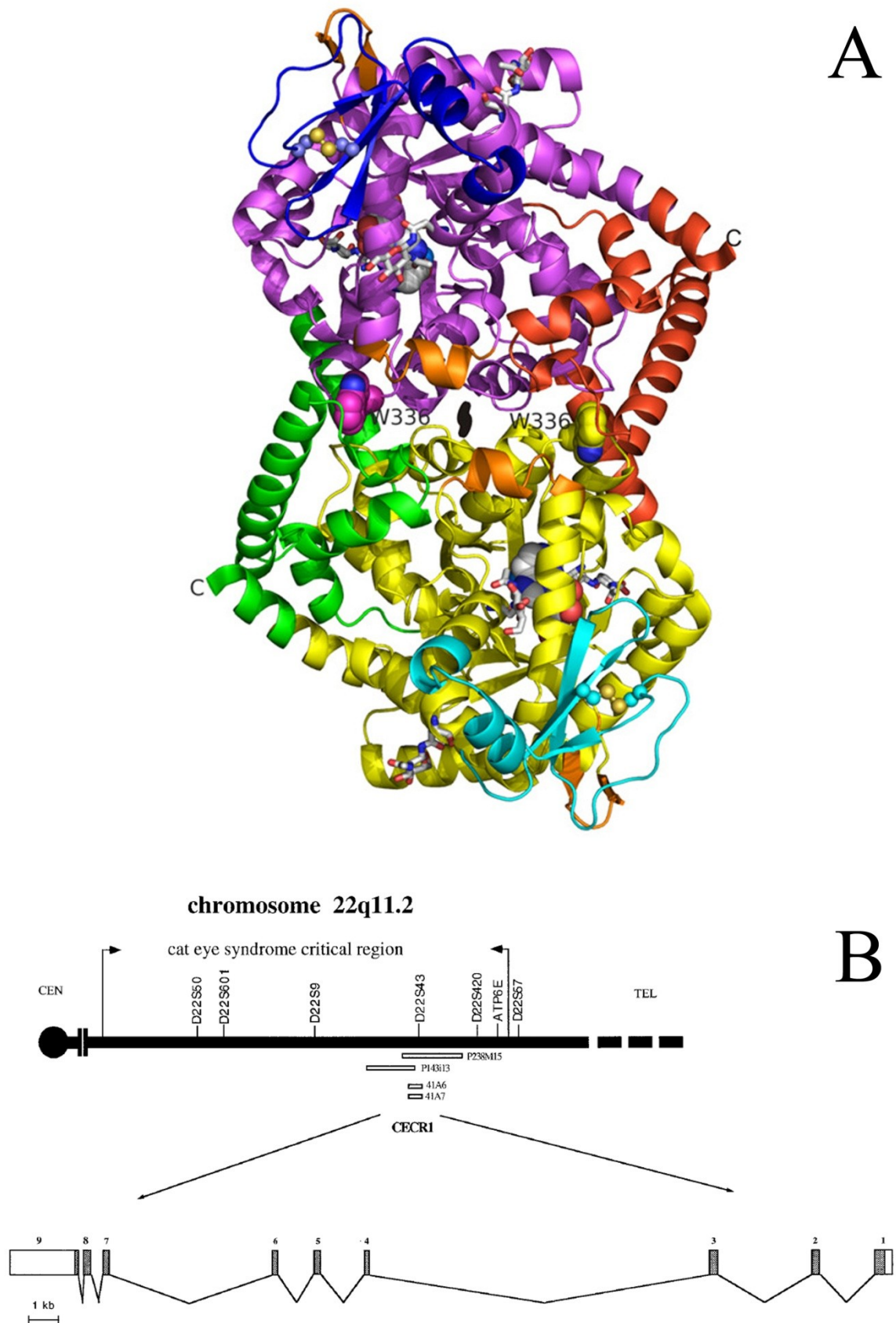
Estas incógnitas decorriam devido ao fato de a ADA2 apresentar um alto valor de K_M para a adenosina, sendo necessário atingir níveis e pH não fisiológicos de substrato para que ela desempenhe a sua função. Outra circunstância que reforçava essa teoria residia no fato de que mesmo findada a codificação do genoma humano com o “Projeto Genoma” por volta do início da década de 2000, ainda não se tinha descoberto onde esta enzima era codificada.

Após várias tentativas de identificar a presença da isoenzima ADA2 em diversos animais, Iwaki-Egawa *et al* (2004) publicaram um trabalho demonstrando a presença desta enzima em fígado de galinhas. A partir do trabalho de Iwaki-Egawa *et al* (2004) e da observação de que os resíduos que formam o sítio catalítico da ADA e os aminoácidos circundantes estão altamente conservados na proteína CECR1 (RIAZI *et al*, 2000), foi que Zavialov e Engström (2005) conseguiram identificar o gene que codifica a isoenzima ADA2 em humanos como sendo um produto do gene CECR1 (CES *critical region candidate 1*, onde CES significa *cat eye syndrome*).

Codificada pelo cromossomo 22 e identificada como um produto do gene CECR1 (**figura 7B**), a ADA2 pertence a uma nova família de fatores de crescimento para ADA (ADGFs – *ADA-related growth factors*) e provavelmente desempenha alguma função no desenvolvimento, pois o excesso de produção de ADA2 devido à triplicação parcial do cromossomo 22q11.2 resulta em muitas anormalidades no desenvolvimento associadas à síndrome do olho de gato (ZAVIALOV; ENGSTRÖM, 2005; ZAVIALOV *et al*, 2010a; ZAVIALOV *et al*, 2010b). Apesar das incertezas e mistérios que ainda remanescem sobre o papel da ADA2 na fisiologia e homeostase do sistema imunológico, Zavialov *et al* (2010b) demonstraram que a enzima é secretada por células apresentadoras de antígeno e pode participar na sinalização intracelular através da interação com os receptores celulares de adenosina (ADRs) e proteoglicanos (**figura 8**).

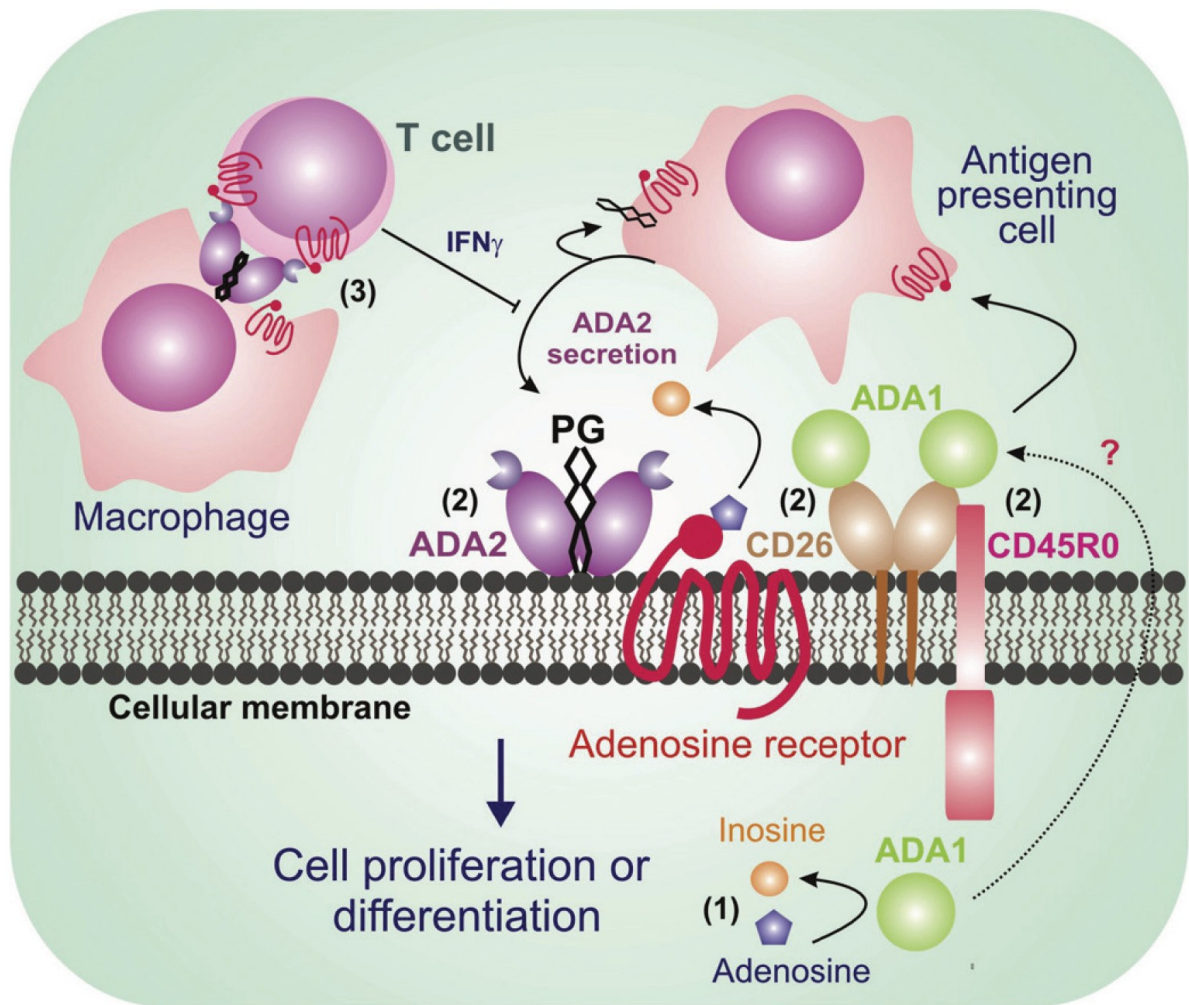
A ADA2 é sintetizada como uma pré-proteína com um sinal peptídico e é secretada na forma de homodímero, o qual é necessário para a ligação da enzima aos receptores de superfície celular, como por exemplo, aos proteoglicanos de heparan sulfato (HSPG – *heparan sulphate proteoglycan*), o que possibilita a enzima estar concentrada nos sítios inflamatórios ligada à superfície celular, conforme visto na **figura 8** (ZAVIALOV *et al*, 2010a). Regulados por citocinas e fatores de crescimento, os monócitos em diferenciação e os macrófagos secretam continuamente ADA2, a qual, juntamente com a ADA1, induz a proliferação de linfócitos T $CD4^+$, sendo necessária apenas a presença de monócitos, em uma ação independente da atividade de ADA e da presença de antígenos (ZAVIALOV *et al*, 2010a).

Figura 7 – A. Estrutura em 3D da ADA2. B. Localização do gene que codifica a isoenzima ADA2.



Fonte: A. ZAVIALOV *et al* (2010b); B. RIAZI *et al* (2000).

Figura 8 – Os possíveis locais de ação da ADA em humanos.



Fonte: ZAVIALOV *et al* (2010a). (1) Diminuição da concentração intracelular de adenosina (ADA1) para remover os derivados tóxicos da adenosina (ou deoxi-adenosina) e extracelular (ADA1 e ADA2) para desativar os receptores para ADA (ADRs). (2) Ligação direta aos receptores ADRs e CD26 para ADA1 ou ADRs, proteoglicanos (PG) e outros receptores para ADA2. (3) Ajudando a ponte celular durante a formação das “sinapses imunológicas”.

1.3 Deficiência de ADA

A deficiência de ADA é um raro distúrbio hereditário no metabolismo das purinas que leva ao aparecimento de anormalidades na função e desenvolvimento do sistema imunológico e vários defeitos sistêmicos (GASPAR *et al.*, 2006). Foi identificada em 1972, como sendo uma causa para a Imunodeficiência Severa Combinada (*Severe Combined Immunodeficiency - SCID*), representando aproximadamente 17% de todos os casos de SCID. Aproximadamente 50% de todos os casos de SCID autossômica recessiva por deficiência de ADA são causadas por mutações no cromossomo 20q13.2-q13.11, resultando em acúmulo de Ado, dAdo e 2'-o-metil-adenosina. Estes produtos levam, diretamente ou indiretamente, à apoptose de linfócitos, resultando em ausência de linfócitos T, B e células *Natural Killer*, ou comprometendo as suas funções (ÖZDEMIR, 2006).

O mais famoso caso de SCID foi a história do garoto David Vetter, o qual teve sua vida retratada no cinema pelo ator John Travolta no filme “o menino da bolha de plástico” (título original: “*The Boy in the Plastic Bubble*”). David Vetter nasceu com uma doença hereditária rara e ficou conhecido como o “menino bolha” porque apresentava uma forma de imunodeficiência tão grave que precisava ficar isolado do mundo em uma bolha estéril ou em um traje especial desenvolvido pela “*National Aeronautics and Space Administration*” (NASA)

Em aproximadamente 85 – 90% dos pacientes com SCID, os sinais clínicos iniciam antes do primeiro ano de vida, enquanto que 15 – 20 % dos pacientes podem apresentar um atraso da sintomatologia entre a idade de 1 a 8 anos. Tem sido visto ainda casos mais tardios da doença, com início após os 10 anos de idade, com a função imunológica completamente normal. Os indivíduos que apresentam deficiência genética de ADA, mas mantêm as funções imunológicas normais, são descritos como portadores de deficiência parcial (ÖZDEMIR, 2006).

A fisiopatologia da síndrome causada pela deficiência de ADA parece estar relacionada com o acúmulo dos substratos e sua subsequente metabolização a ATP e dATP. O acúmulo de nucleotídeos e nucleosídeos podem mediar vários eventos celulares, tais como; inibição da ribonucleotídeo redutase, a qual impede a proliferação de células imunocompetentes; depleção dos depósitos de pirimidina, devido à redução na síntese de 5-fosforibosil-1-pirofosfato; sequestro de homocisteína, como a S-adenosil homocisteína, que levará ao comprometimento das reações de metilação; modificação dos níveis celulares de

adenosina monofosfato cíclico (AMPc); e bloqueio da ativação linfocitária pela adenosina (FRANCO *et al.*, 1990).

A ausência de ADA leva a um acúmulo de dAdo nos compartimentos intracelular e extracelular. No interior da célula, a dAdo é convertida em dATP através da enzima deoxicitidina quinase levando a um aumento dos depósitos de dATP. O acúmulo de dATP e dAdo têm efeitos deletérios no desenvolvimento e função dos linfócitos, sendo a principal causa dos defeitos no sistema imunológico (GASPAR *et al.*, 2009).

Os pacientes com deficiência de ADA apresentam o sistema imunológico bastante debilitado, apresentando infecções graves recorrentes, diarreia e deficiência no desenvolvimento. Os sinais clínicos desta doença são: linfopenia profunda; anormalidades esqueléticas; toxicidade metabólica sistêmica, com alterações em alguns órgãos não-linfóides; anormalidades neurológicas como distúrbios de movimento, nistagmo, surdez, anormalidades comportamentais cognitivas; e, em autópsias, apresentam esclerose mesangial renal, adrenal e na glândula pituitária (ÖZDEMIR, 2006).

A deficiência hereditária de ADA tem um curso fatal devido a múltiplas infecções. A conduta inicial destes pacientes deve ser reposição endovenosa de imunoglobulinas e a quimioprofilaxia com sulfametoxazol e trimetoprima. O estado de imunodeficiência é tão grave que se os pacientes receberem a vacinação com o Bacilo de Calmette-Guerin (vacina BCG), então a terapia anti-micobacteriana deve ser indicada. Todas as imunizações com organismos vivos devem ser evitadas (ÖZDEMIR, 2006).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas entre doadores compatíveis apresenta uma boa resposta bioquímica e imunológica, com uma taxa de sobrevivência maior que 85%. Embora o tratamento de escolha para a SCID seja o transplante de medula óssea, menos de um terço dos pacientes tem acesso a um doador apropriado. Um tratamento alternativo é a reposição da enzima utilizando a ADA bovina (11-17-adenosina desaminase) ligada à molécula de succinimidil monometoxipolietileno glicol (PEG-ADA).

O custo com o tratamento com PEG-ADA (ADAGEN®, pegademase bovina) é bastante elevado, tendo sido estimado, na década de 1990, um valor anual de US\$ 100.000,00 a 350.000,00 por paciente (THE PINK SHEET, 1991). Atualmente, no mercado americano, o preço de uma ampola 250U/mL custa em torno de US\$ 4.200,00, sendo o tratamento realizado em dose variando de 10 a 30 U/Kg por semana (WERX, 2013; ADAGEN, 2013). Apesar do alto custo, o uso desta medicação é a principal alternativa para salvar a vida de pacientes que não conseguem doadores de medula óssea. A reposição com PEG-ADA reconstitui parcialmente a função imunológica da maioria dos pacientes com SCID, sendo que somente

poucos pacientes não respondem bem ao tratamento (GASPAR *et al.*, 2006; ONODERA *et al.*, 1998).

Por outro lado, uma superatividade da ADA está relacionada à anemia hemolítica hereditária devido ao aumento do catabolismo dos substratos que resulta em uma diminuição global nos depósitos de adenina ribonucleotídeo em eritrócitos, bem como a destruição prematura das células vermelhas (CHOTTINER *et al.*, 1987; FRANCO *et al.*, 1990).

1.4 Leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença transmitida por insetos flebotomíneos e causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Popularmente conhecida por calazar ou febre dundum, é uma zoonose com alta taxa de mortalidade em doentes não tratados, crianças desnutridas e indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). É uma doença sistêmica crônica caracterizada pela febre de longa duração, com perda de peso, astenia, anemia, dentre outros sintomas, os quais, se não tratados, podem progredir para o óbito em até 90% dos casos (BRASIL, 2009b; BRASIL, 2010; MICHALICK; GENARO, 2005; SÃO PAULO, 2006).

Os primeiros relatos da LV no Brasil datam de 1913 em um paciente de Mato Grosso. Em 1934, mais 41 casos foram relatados a partir da autópsia de indivíduos da região Nordeste, suspeitos de serem vítimas de febre amarela. Até o início da década de 1950, apenas 379 casos haviam sido relatados distribuídos em 13 Estados. No mesmo período, na cidade de Sobral, foi demonstrado que dos 177 pacientes examinados, 96% tinham sido infectados em áreas rurais (MICHALICK; GENARO, 2005; ALENCAR, 1983 *apud* MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008).

No Brasil, a infecção canina foi primeiramente estudada pela equipe do Dr. Joaquim Eduardo Alencar, no interior do Estado do Ceará, o qual detectou o primeiro surto epidêmico da doença no país e forneceu uma grande colaboração para a implantação de medidas de prevenção e controle da doença no Brasil (ALENCAR, 1959 *apud* FREITAS, 2011).

Um intenso parasitismo cutâneo foi relatado em cães infectados, o que representou o principal achado que classificou os cães como o principal hospedeiro reservatório doméstico para a infecção humana (DEANE E DEANE, 1962 *apud* FREITAS, 2011).

Na atualidade, estima-se que aproximadamente 350 milhões de pessoas vivem em áreas de risco para leishmanioses, distribuídos em 88 países, dos quais 72 são países em desenvolvimento. Aproximadamente 90% dos casos mundiais de calazar estão concentrados na Índia, Bangladesh, Sudão e Brasil (**figura 9**; BRASIL, 2010; JERONIMO; SOUSA; PEARSON, 2005).

No Brasil, a doença é endêmica nas áreas rurais e muitos surtos epidêmicos têm sido relatados na região nordeste do país. Atualmente, observa-se que a doença tem apresentado uma expansão para áreas urbanas de médio e grande porte, tornando um crescente problema de saúde pública em franca expansão geográfica (BRASIL, 2010; JERONIMO; SOUSA; PEARSON, 2005).

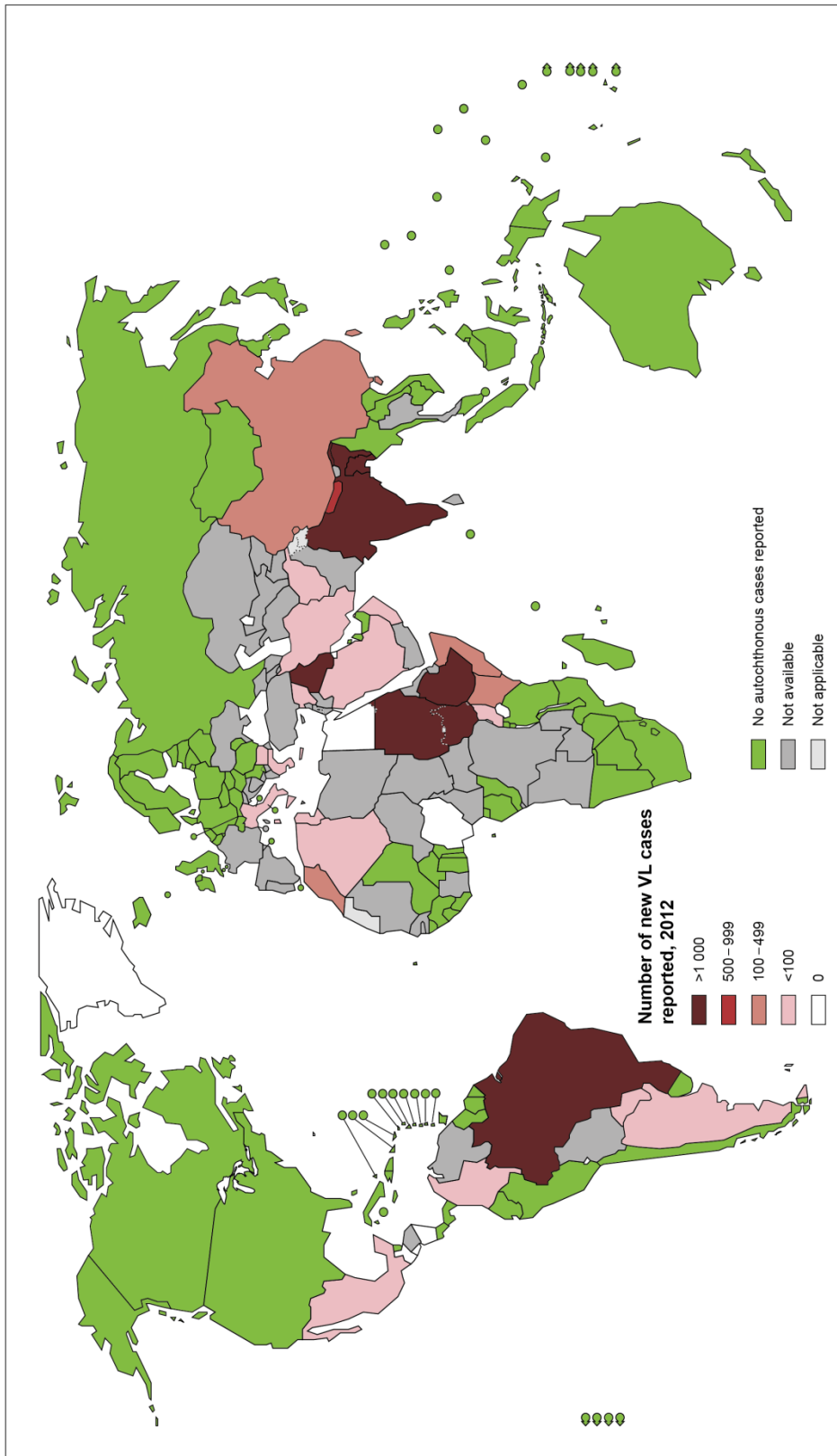
Apesar dos 100 anos que nos separa dos primeiros casos registrados da LV no Brasil, observa-se que esta ainda é uma doença negligenciada e está presente em populações carentes. A pobreza, a migração e ocupação urbana não planejada, destruição ambiental, desnutrição, condições precárias de saneamento e habitação são alguns dos muitos determinantes de sua ocorrência. A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2013) reconhece a inexistência de meios suficientes para sua eliminação, a despeito das iniciativas no subcontinente indiano, onde a doença é transmitida de pessoa a pessoa por meio da picada do vetor. Neste caso o tratamento humano contribui para diminuir a transmissão. Já no Brasil, onde a doença é zoonótica, o tratamento tem papel eminentemente curativo (WERNECK, 2010).

1.4.1 Reservatórios e Vetor

No Brasil, o cachorro (*Canis familiaris*) é o principal reservatório para a LV em áreas urbanas; já no ambiente silvestre, os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (gambás; *Didelphis albiventris*), tendo sido encontrado raposas nas regiões Nordeste, Sudeste e Amazônica e marsupiais didelfídeos no Brasil e na Colômbia (BRASIL, 2006). A LV tem como vetor insetos flebotomíneos fêmeas (**figura 10A**), conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros. No mundo, são conhecidas aproximadamente 500 espécies destes insetos, mas apenas em torno de 30 podem transmitir a leishmaniose. No Brasil, até o momento, duas espécies de flebotomíneos estão relacionadas com a transmissão da doença: *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* (BRASIL, 2006; OMS, 2013).

Figura 9 – Distribuição dos casos de LV no mundo.

Status of endemicity of visceral leishmaniasis, worldwide, 2012



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2013. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization

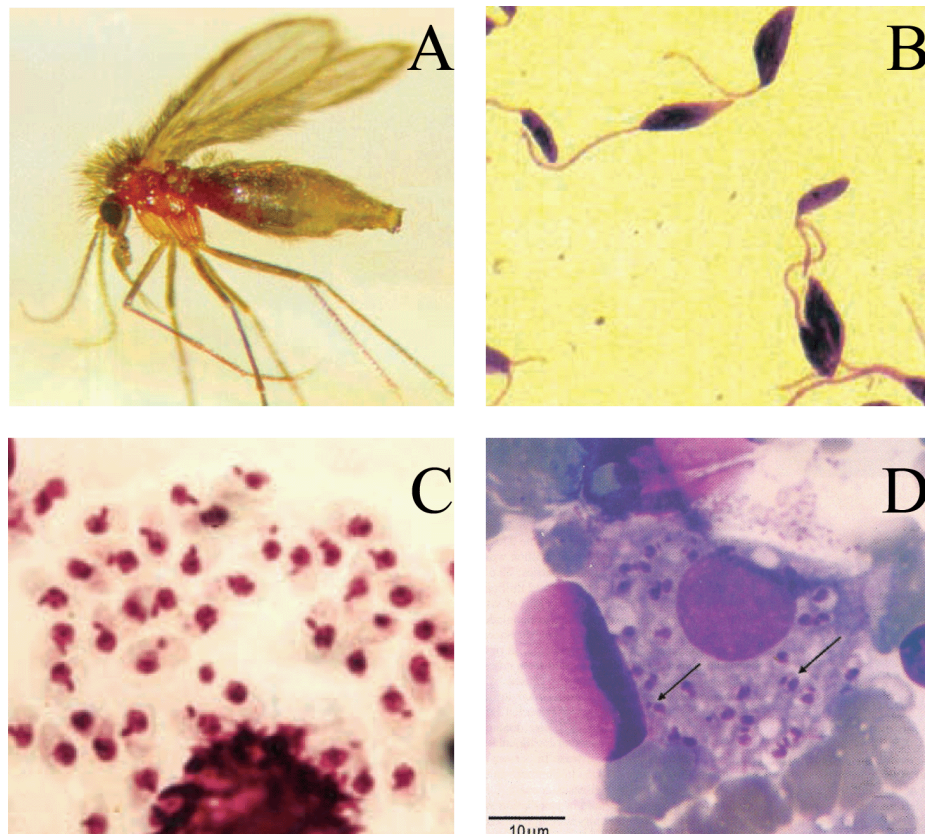


1.4.2 Agente etiológico

Segundo Michalick e Genaro (2005), a LV tem como agente etiológico protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, do complexo *L. donovani*, que inclui três espécies: *Leishmania (Leishmania) donovani*; *Leishmania (Leishmania) infantum* e *Leishmania (Leishmania) chagasi*.

As leishmanias são parasitas intracelulares obrigatórios e encontram-se na forma promastigotas (**figura 10B**) no tubo digestivo do vetor e na forma amastigota (**figura 10C**) nas células do sistema fagocítico mononuclear (**figura 10D**). Nas Américas, a *Leishmania chagasi* é a espécie responsável pelas formas clínicas de LV, tendo sido considerado-a como sinonímia de *L. infantum* (MICHALICK; GENARO, 2005; BRASIL, 2006). Atualmente, tem sido aceito uma nova classificação que denomina a principal espécie responsável pela transmissão da LV nas Américas como sendo *Leishmania (leishmania) infantum chagasi* (LAINSON; SHAW, 2005 *apud* LAINSON, 2010).

Figura 10 – A. Mosquito palha (*Lutzomyia longipalpis*). B. *Leishmania chagasi* (forma promastigota). C. *L. chagasi* (forma amastigota). D. forma amastigota da *L. chagasi* infectando macrófago.



Fonte:BRASIL (2006; A, B e C); JERÔNIMO *et al* (2005; D).

1.4.3 Ciclo biológico

Segundo Genaro e Reis (2005), a leishmaniose visceral é uma doença causada por parasitos digenéticos que tem seu ciclo biológico realizado em dois hospedeiros, um vertebrado (por exemplo, o homem e o cachorro) e um invertebrado (inseto flebotomíneo), conforme observado na **figura 11**.

O ciclo biológico no hospedeiro invertebrado:

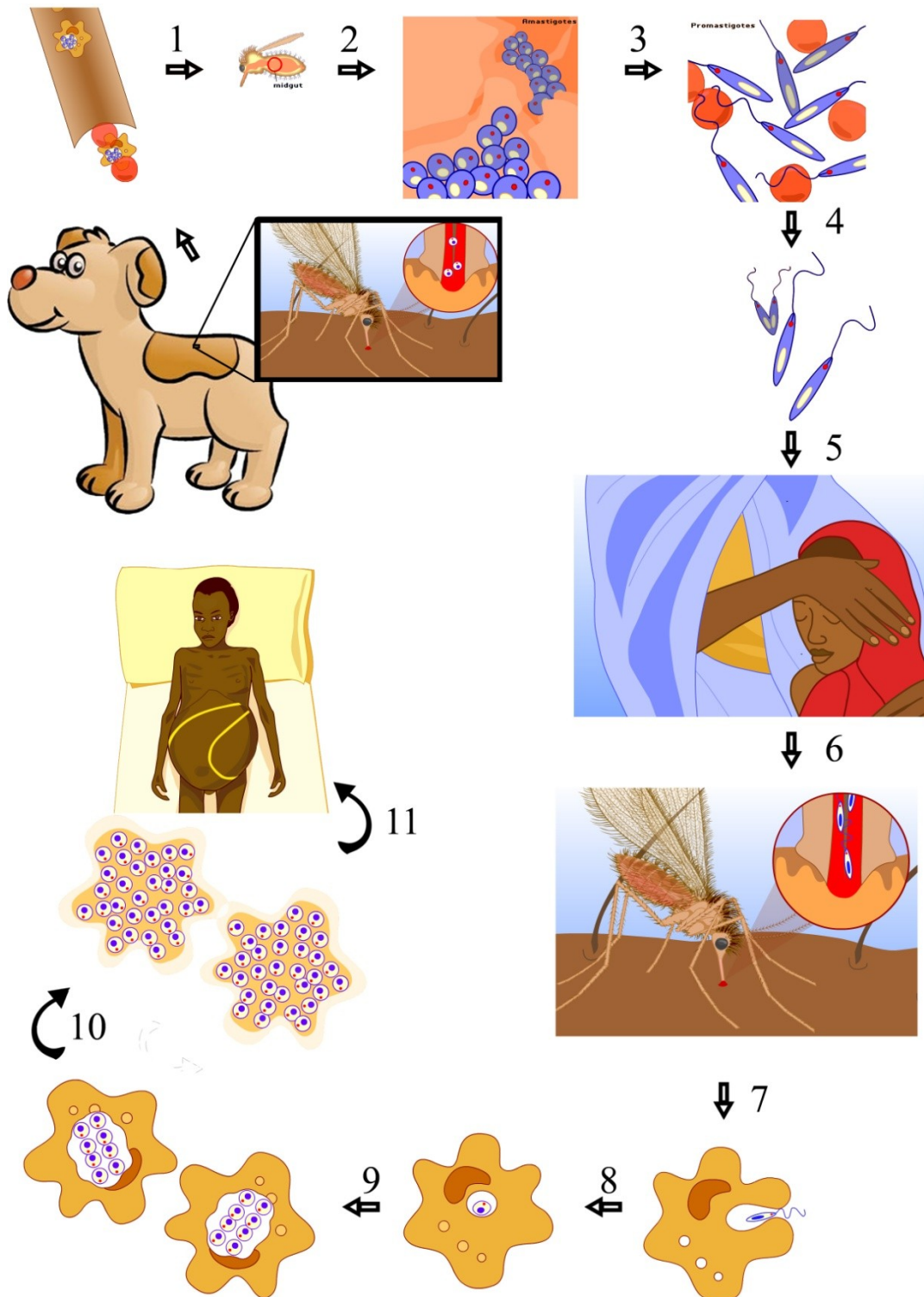
A infecção ocorre quando a fêmea pica o hospedeiro vertebrado para exercer o repasto sanguíneo e, juntamente com o sangue, ingere os macrófagos parasitados por formas amastigotas, as quais sofrem uma divisão binária e se transformam rapidamente em promastigotas, que por processos sucessivos de divisão multiplicam-se ainda no sangue ingerido, que é envolto por uma membrana peritrófica secretada pelas células do estômago do inseto. Após a digestão do sangue entre o terceiro e o quarto dias, a membrana peritrófica se rompe e as formas promastigotas ficam livres e continuam se multiplicando livremente ou aderentes às paredes do estômago (seção suprapilaria). Em seguida, ocorre migração dos flagelados para a região anterior do estômago onde se transformam em paramastigotas, colonizando no esôfago e na faringe, aonde se diferenciam novamente em pequenas promastigotas metacíclicas.

O ciclo no hospedeiro vertebrado:

O hospedeiro invertebrado infecta o hospedeiro vertebrado durante o processo de alimentação do flebotomíneo, onde, na tentativa da ingestão de sangue, as formas promastigotas são introduzidas no local da picada. Dentre quatro a oito horas, os flagelados são fagocitados pelos macrófagos teciduais aonde as formas promastigotas rapidamente se transformam em amastigotas, adaptando-se ao novo meio fisiológico, resistindo à ação dos lisossomas e multiplicam-se até ocupar todo o citoplasma. Esgotando a resistência da membrana à proliferação do protozoário, a membrana do macrófago rompe liberando as amastigotas no tecido, sendo novamente fagocitadas e inicia uma reação inflamatória.

Quando o hospedeiro invertebrado ingere o sangue contendo as formas amastigotas do parasita, reinicia o ciclo biológico.

Figura 11 – Ciclo biológico da *Leishmania sp.*



Fonte: Elaborado pelo autor com imagens de OMS (2013). 1. O flebotomíneo suga o sangue contendo as formas amastigotas do hospedeiro vertebrado. 2. Formas amastigotas no intestino do flebotomíneo. 3. As formas amastigotas transformam-se em promastigotas. 4. As formas promastigotas multiplicam-se no hospedeiro invertebrado. 5. Paciente susceptível. 6. O inseto flebotomíneo infectado suga o sangue do hospedeiro vertebrado e transmite a forma promastigota. 7. A forma promastigota é fagocitada pelos macrófagos. 8. A forma promastigota transforma-se em amastigota no interior dos macrófagos. 9. As formas amastigotas multiplicam-se no interior dos macrófagos e 10. Ocorre a lise celular com a consequente liberação do parasita. 11. Com a progressão da infecção é possível observar o aparecimento dos sintomas (como por exemplo, a hepato-espleno megalia). O ciclo é reiniciado com a ingestão das formas amastigotas durante a alimentação do flebotomíneo.

Do ponto de vista didático a evolução clínica da LV pode ser dividida em três períodos: período inicial, período de estado e período final (BRASIL, 2009b).

O **período inicial** da doença, ou “fase aguda”, caracteriza o início da sintomatologia, podendo variar de paciente para paciente, mas na maioria dos casos inclui febre com duração inferior a 4 semanas, palidez cutaneomucosa e hepatoesplenomegalia (BRASIL, 2009b).

Em áreas endêmicas, uma pequena proporção de indivíduos, geralmente crianças, pode apresentar quadro clínico discreto, de curta duração, aproximadamente 15 dias, o que frequentemente evolui para cura espontânea (forma oligossintomática). A combinação de manifestações clínicas e alterações laboratoriais, que melhor parece caracterizar a forma oligossintomática, é febre, hepatomegalia, hiperglobulinemia e velocidade de hemossedimentação alta (BRASIL, 2009b).

O **período de estado** é caracterizado pela presença de febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutaneomucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. Apresenta um quadro clínico arrastado, geralmente com mais de 2 meses de evolução, na maioria das vezes associado a comprometimento do estado geral (BRASIL, 2009b).

O **período final** ocorre quando não é feito o diagnóstico e tratamento, a doença evolui progressivamente para o período final, com febre contínua e comprometimento mais intenso do estado geral. Instala-se a desnutrição (cabelos quebradiços, cílios alongados e pele seca) e edema dos membros inferiores, que pode evoluir para anasarca. Outras manifestações importantes incluem hemorragias (epistaxe, gengivorragia e petéquias), icterícia e ascite. Nesses pacientes, o óbito geralmente é determinado por infecções bacterianas e/ou sangramentos (BRASIL, 2009b).

1.4.4 Mecanismo de infecção do protozoário e resposta imunológica

Alguns estudos têm identificado que a principal disfunção imunológica observada na LV é a inabilidade das células T em produzir interleucina 2 (IL-2) e interferon gama (INF- γ) a partir da estimulação pelos antígenos de leishmanias. A análise das citocinas associadas às células Th1 e Th2 no sangue periférico de pacientes com LV demonstraram níveis reduzidos de INF- γ e níveis aumentados de IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, proteína-10

induzida por IFN- γ (IP-10), monocina induzida por IFN- γ (MIG) e fator de necrose tumoral (TNF)- α (SILVA; FERNANDES, 2012).

Investigações sobre o mecanismo da imunossupressão observada durante a LV aguda tem demonstrado uma proliferação antígeno específica e resposta de IFN- γ deficientes, o que sugere que o parasita consegue suprimir a resposta microbiciada dos macrófagos e a via de sinalização IFN- γ nos estágios iniciais da infecção (BACELLAR *et al*, 1996; YOON *et al*, 2004).

Tem sido demonstrado um possível papel para a adenosina e adenosina nucleotidases na regulação da resposta imunológica específica para a *Leishmania*, sendo proposto que as ecto-ATP difosfohidrolases e ectonucleotidases estão ligadas às enzimas de membrana com seu sítio catalítico voltados para o ambiente extracelular, podendo desfosforilar a adenosina liberando-a como uma molécula de adenosina livre (MEYER-FERNANDES, 2002; MEYER-FERNANDES *et al*, 2010; SILVA; FERNANDES, 2012).

Durante a inflamação aguda, o ATP liberado pelo derramamento de conteúdo celular pode ser sequencialmente desfosforilado pela ação de ectonucleotidases, promovendo um aumento na concentração extracelular de adenosina. A adenosina exerce efeitos distintos no sistema imunológico quando comparada ao ATP, sendo que a atividade imunossupressiva da adenosina é desencadeada pela ativação dos receptores A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 expressos em diversas células do sistema imunológico. A ativação dos receptores pode ser influenciada pela concentração extracelular de adenosina, sendo que, em concentrações fisiológicas (0,2 a 0,5 $\mu\text{mol/L}$) os receptores A_1 e A_3 são preferencialmente ativados, enquanto que em concentrações maiores (16,2 a 64,1 $\mu\text{mol/L}$), como as que ocorrem durante processos inflamatórios, os receptores A_{2B} são ativados (SILVA; FERNANDES, 2012).

A ativação dos receptores A_{2A} e A_{2B} leva ao aumento de AMPc pela ativação da adenilato ciclase, o que inibe a função das células imunológicas, a maturação dos monócitos e suprime a função fagocítica dos macrófagos. Este efeito regulatório é causado principalmente pela inibição da produção de IFN- γ , IL-2 e TNF- α acompanhados do aumento da produção de IL-10. (RASKOVALOVA *et al*, 2005; KRECKLER *et al*, 2006).

As ectonucleotidases são enzimas presentes na membrana plasmática apresentando o seu sítio catalítico voltado para a face extracelular, o que possibilita a hidrólise de nucleotídeos extracelulares, sendo extremamente importantes para a manutenção da homeostase destes. A hidrólise dos nucleotídeos presentes no ambiente extracelular ocorre de pela ação da ecto-ATPase, ecto-ADPase, ecto-ATPDase e ecto-5-nucleotidase (E-5'NT / CD73) (SILVA; FERNANDES, 2012).

A eliminação das leishmanias pelos macrófagos depende da resposta imunológica celular, envolvendo a apresentação de antígenos pelos macrófagos para células Th através das moléculas de complexo principal de histocompatibilidade (*Major histocompatibility complex - MHC*) II e moléculas co-estimulatórias (B7-1/B7-2 e CD40). A ativação das células Th causa a proliferação de IFN- γ produzindo um aumento de células T CD4⁺. O IFN- γ e TNF- α são as citocinas que definem o padrão Th1 que ativa os macrófagos para gerar óxido nítrico (NO) o qual é o agente oxidante com principal atividade antileishmania (KHAMBU *et al*, 2007).

Desde a década de 1980 as propriedades bioquímicas das membranas das leishmanias têm sido estudadas, sendo observada a ocorrência de nucleotidases localizadas na superfície externa da membrana plasmática do parasita. A partir destes achados foi proposto que um aumento na atividade de ectonucleotidase poderia aumentar a produção de adenosina e, conseqüentemente, ajudar o parasita no processo de infecção através dos mecanismos imunossupressores da adenosina (GOTTLIEB; DWYER, 1981; SILVA; FERNANDES, 2012).

O ATP é um forte agente pró-inflamatório que pode ser liberado no espaço extracelular em resposta à infecção e atua como sinal sensorial e aferente para modular a resposta imunológica. Após a liberação do ATP no espaço extracelular, o CD39 [ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase 1 (E-NTPDase1)] converte o ATP em AMP e em seguida o CD73 (E-5'NT) transforma-o em adenosina, a qual é, então, degradada à inosina pela ação da ADA. (ANTONIOLI *et al*, 2013, RAI *et al*, 2011).

Rai *et al* (2011) relataram que a concentração de adenosina sérica está elevada em pacientes com LV. Os parasitas do gênero *Leishmania* são conhecidos por expressar nucleotidases em sua superfície, o que neutraliza o efeito pró-inflamatório do ATP convertendo-o em adenosina, que, além de ter propriedades anti-inflamatórias, também serve de nutriente para o parasita. A capacidade de hidrolisar ATP \rightarrow ADP \rightarrow AMP \rightarrow Ado tem sido associado à virulência do parasita (MARQUES-DA-SILVA *et al*, 2008; PINHEIRO *et al*, 2006).

Em adição, foi demonstrado que camundongos C57BL/6 tratados com adenosina, ao serem infectados por *L. braziliensis*, apresentaram um aumento no tamanho da lesão, bem como demonstraram uma cicatrização mais deficiente (RAI *et al*, 2011).

1.4.5 Tratamento

No Brasil, o arsenal terapêutico contra a leishmaniose visceral é limitado. Os antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}) antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime[®]) e o estibogliconato sódico (Pentostam[®]) são, na maioria dos países, a primeira opção terapêutica. Até o presente momento, nenhum tratamento oral mostrou ser altamente eficaz no tratamento da leishmaniose. No Brasil, a droga de escolha é o Glucantime[®], que é de distribuição gratuita na rede de saúde pública (TRACY; WEBSTER-JR, 2005; MICHALICK; GENARO, 2005).

O tratamento inicial por via parenteral com antimoniais pentavalentes parece seguro e eficaz na maioria dos casos, mas é necessário o tratamento prolongado e a resistência a esses agentes está aumentando. A anfotericina B e a pentamidina, anteriormente vistos com uma toxicidade inaceitável nas doses terapêuticas, estão resurgindo em novas formulações e esquemas terapêuticos. As formulações lipídicas de anfotericina B são drogas de primeira linha para o tratamento da leishmaniose e podem ser úteis em pacientes que não respondem ao tratamento antimonial ou que não conseguem tolerar os tratamentos prolongados via parenteral (TRACY; WEBSTER-JR, 2005).

A anfotericina B é a droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente, com ação em formas promastigotas e amastigotas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A experiência clínica acumulada com seu uso no tratamento da LV vem aumentando ao longo dos últimos anos, bem como tem sido demonstrado que doses menores do medicamento podem ser utilizadas sem prejuízo da eficácia, com consequente diminuição de sua toxicidade (BRASIL, 2009b).

Atualmente, a anfotericina B é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que tenham apresentado toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes, sendo disponibilizada pelo Ministério da Saúde em duas apresentações: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, com eficácias comparáveis, sendo que esta última apresentou menor toxicidade em trabalhos desenvolvidos na Índia (BRASIL, 2009b).

O desoxicolato de anfotericina B é um antibiótico poliênico com excelente atividade *in vitro* na destruição de *Leishmania* intra e extracelular. Estudos em animais infectados com *L. donovani*, o desoxicolato de anfotericina B foi 400 vezes mais potente que o antimonial pentavalente. Tem sido demonstrado que doses menores do medicamento podem ser utilizadas sem prejuízo da eficácia, com consequente diminuição de sua toxicidade. No Brasil, a dose preconizada é de 1mg/kg/dia (intravenosa) durante 14 a 20 dias consecutivos,

não devendo ultrapassar a dose máxima diária de 50mg. A decisão quanto à duração do tratamento deve ser baseada na evolução clínica, considerando a velocidade da resposta e a presença de comorbidades (BRASIL, 2009b).

Já a anfotericina B lipossomal consiste em uma formulação em que a anfotericina B é incorporada dentro de lipossomas feitos com fosfatidilcolina, colesterol e disterolfosfatidilglicerol, onde a droga pode atingir níveis plasmáticos mais elevados que o desoxicolato de anfotericina B, entretanto, a meia-vida é mais curta, pois a droga é rapidamente sequestrada pelos macrófagos no fígado e baço, onde atinge elevadas concentrações. No Brasil, esta droga está registrada para uso no tratamento da LV, sendo preconizada a dose de 3 mg/kg/dia, durante 7 dias, ou 4 mg/kg/dia, durante 5 dias, por infusão venosa, em 1 dose diária, sendo recomendada em pacientes com insuficiência renal e, conforme protocolo de recomendações clínicas para a redução da letalidade da LV, seu uso é sugerido no tratamento de pacientes com mais de 50 anos de idade, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, embora não existam evidências para essa escolha (BRASIL, 2009b).

O aminoglicosídeo paromomicina vem sendo utilizado como monoterapia para a LV na Índia ou associado aos antimoniais pentavalentes em outros países. A imunoterapia adjunta com interferon γ é derivada das observações que os amastigotas de *Leishmania* que se replicam em macrófagos quiescentes são mortos pela ativação macrofágica e a imunidade celular íntegra desempenha um papel crucial na proteção do organismo, conforme pode ser observado pelas respostas insuficientes e as recidivas que ocorrem em pacientes apresentando coinfeção HIV-LV, os quais realizam o tratamento conforme o esquema terapêutico proposto no **quadro 1** (BRASIL, 2009b; TRACY; WEBSTER-JR, 2005).

Quanto aos tipos de tratamentos estabelecidos pelo Programa de Leishmaniose Visceral, considera-se (BRASIL, 2009b):

- *Tratamento regular* os indivíduos que utilizaram 20 doses de 20mg/Sb⁺⁵/kg/dia de antimonial pentavalente em no máximo 30 dias, não ocorrendo intervalos superiores a 72 horas entre as doses.

- Os casos que ultrapassarem o tempo previsto para o tratamento regular ou em que o tratamento tenha ocorrido em intervalos superiores a 72 horas entre as doses são considerados como *tratamento irregular*.

- As *falhas terapêuticas* são declaradas nos casos em que não ocorreu a cura clínica após a segunda série regular de tratamento com antimonial pentavalente.

- O *abandono de tratamento* ocorre quando o paciente não completar as 20 doses de tratamento com antimonial pentavalente no tempo preestabelecido, ou entre os pacientes

que, não tendo recebido alta, não compareceram até 30 dias após o agendamento, para avaliação clínica. Diante do abandono do tratamento (após 7 dias), deve ser realizada a conduta conforme demonstrado no **quadro 2**.

- A *Recidiva* ocorre com o recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após cura clínica, entretanto, é considerado caso novo se o reaparecimento de sintomatologia ocorrer após 12 meses de cura clínica, desde que não haja evidência de imunodeficiência.

Após o término do tratamento, os pacientes devem ser submetidos ao acompanhamento clínico e laboratorial para a avaliação da resposta e para a detecção de possível recidiva após terapia inicial bem sucedida.

Quadro 1 – Tratamento e acompanhamento da LV em pacientes com coinfeção LV–HIV.

Droga	Dose	Via	Duração	Monitoramento durante tratamento	Acompanhamento após tratamento
Escolha					
Desoxicolato de Anfotericina B	1mg/kg/dia (dose máxima diária de 50 mg)	EV	14 a 20 doses aplicadas em período variável dependendo da tolerância	Diário	Mensal, por 6 meses
Alternativas					
Antimoniato de N-metil glucamina	20mg/kg/dia de Sb ^v	EEV ou IM	30 dias	2 vezes por semana, com ênfase na avaliação da toxicidade pancreática e cardíaca	Mensal, por 6 meses
Isotionato de pentamidina	4mg/kg/dia do sal	IIM ou EV	10 a 20 aplicações em dias alternados	Semanal	Mensal, por 6 meses
Anfotericina B lipossomal^a	3mg/kg/dia a 4mg/kg/dia	EEV	7 dias 5 dias	Diário	Mensal, por 6 meses

a) As indicações de anfotericina B lipossomal correspondem às preconizadas no **Protocolo de recomendações clínicas para redução da letalidade da LV**.

Fonte: BRASIL (2009b)

Quadro 2 – Conduta após 7 dias de abandono do tratamento.

Número de doses	Clinicamente curado	Clinicamente doente
Menos de 10 doses	Reiniciar tratamento	Reiniciar tratamento
10 doses ou mais	Observar	Reiniciar tratamento

Fonte: BRASIL (2009b)

1.5 Justificativa

Devido à importância clínica da LV no País e no estado do Ceará, decidimos realizar um estudo epidemiológico descrevendo o perfil da doença com o propósito de avaliar e reportar o retrato da situação atual da moléstia, podendo auxiliar aos futuros trabalhos desenvolvidos por pesquisadores na área ou aos gestores de saúde pública contribuindo na identificação dos principais óbices no combate da evolução da enfermidade.

Além da avaliação epidemiológica da LV, realizamos uma análise do perfil de atividade da enzima ADA em pacientes acometidos por LV, a fim de possibilitar a aplicação clínica desta enzima no acompanhamento da resposta inflamatória presente na doença.

Para a construção desta tese, aliou-se a descrição epidemiológica da moléstia no estado ao perfil de atividade de ADA nos pacientes acometidos pela doença, uma vez que, segundo o teorema de Bayes, a probabilidade de um exame ter resultado positivo sabendo que a pessoa está doente não depende apenas da relação entre ambos os eventos, mas também da prevalência da doença na região. Deste modo, fez-se importante conhecer a epidemiologia da doença no estado a fim de possibilitar a utilização de um exame laboratorial, segundo define Kawamura (2002, p. 438):

A indicação e a valorização de um exame para fins diagnósticos deverão ser regidas pela relação custo-benefício, levando-se em consideração o valor preditivo pré-teste (igual à prevalência da doença). Assim, a interpretação do seu resultado não pode estar divorciada de uma visão epidemiológica bem alicerçada.

A dosagem de ADA é um exame de rápida execução e de baixo custo, sendo estimado (utilizando um quite “*in house*”) um custo aproximado de R\$ 0,70/teste para determinação da ADA total e de R\$ 5,00/teste para determinação das isoenzimas, apesar de o Ministério da Saúde (BRASIL, 2013) avaliar que os laboratórios brasileiros cobrem entre R\$22,00 a R\$204,50 por exame de ADA total.

No contexto da LV, a avaliação da ADA surge como uma nova alternativa para avaliar a resposta inflamatória na doença, possibilitando ao clínico utilizá-la como uma nova ferramenta laboratorial para o acompanhamento dos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Descrever o perfil epidemiológico da leishmaniose visceral (LV) no Brasil no período de 2001 a 2011 e no estado do Ceará no período de 2007 a 2011, bem como o perfil de atividade de ADA em pacientes acometidos pela doença.

2.2 Específicos

- Descrever o perfil epidemiológico da LV no Brasil;
- Descrever o perfil epidemiológico da LV no Ceará;
- Avaliar a influencia do pH e de diferentes concentrações de adenosina no comportamento das isoenzimas;
- Avaliar o perfil eletroforético da ADA plasmática em pacientes acometidos por LV;
- Descrever o valor de atividade de ADA plasmática em pacientes acometidos por LV;
- Estabelecer o valor de referência (*cutoff*) para a utilização da atividade de ADA como marcador bioquímico da resposta inflamatória na LV.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais:

3.1.1 Perfil epidemiológico da LV

A avaliação do perfil epidemiológico da LV no Brasil e no estado do Ceará foi realizada através da distribuição dos casos por série temporal, série temporal ± 2 x Desvio Padrão (2DP), média anual ou média anual \pm Erro Padrão da Média (E.P.M.) dos parâmetros analisados distribuídos por regiões, estados e/ou municípios, a partir dos dados secundários disponibilizados pelo Ministério da Saúde (MS) através do Sistema Nacional de Agravos de Notificações (SINAN), coletados no período de 02 a 30 de janeiro de 2013 e revisados entre 01 a 31 de janeiro de 2014. Os dados utilizados foram validados pela Gerência Técnica de Leishmanioses/CGDT/DEVEP/SVS/MS e atualizados até 01/08/2013. A quantidade de casos notificados (tamanho da população ou amostra) foi indicada pelo “n”. No **ANEXO A** observa-se a ficha de notificação para LV utilizada pelo SINAN.

Para a construção do perfil epidemiológico no Brasil, utilizou-se a divisão geopolítica do país, conforme descrita pelo IBGE (2013c), onde se observa que o país está dividido em cinco regiões com 27 unidades federativas (UF) e possui 5.564 municípios (**figura 12**).

Para a construção do perfil epidemiológico no Ceará, utilizou-se a divisão geopolítica do estado, conforme descrito pelo IPECE (2007), onde se observa que o estado está dividido em 7 mesorregiões, 33 microrregiões e 184 municípios (**figura 13**).

3.1.2 Amostras biológicas

Foram utilizadas amostras de sangue venoso periférico colhido em tubos contendo EDTA.

As atividades de ADA no grupo de crianças [controles (n=30) e doentes (n=80); faixa etária de oito meses a 16 anos] foram gentilmente cedidas pela Dra. Cecília Maria de Carvalho Xavier Holanda.

As amostras biológicas no grupo de adultos foram coletadas [controles (n=206) e doentes (n=32); faixa etária de 18 a 70 anos] a partir de doadores voluntários no Hospital São

José, o qual é o centro de referência no tratamento de doenças infectocontagiosas no estado do Ceará (grupo doente) ou a partir de doadores de sangue da comunidade cearense, captados no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará (HEMOCE) (grupo controle).

Os doadores foram informados sobre o conteúdo da pesquisa, orientados sobre os possíveis riscos e sobre sua participação no estudo, em seguida, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – **APÊNDICES A e B**), foi realizada a coleta da amostra.

Figura 12 – Divisão geopolítica do Brasil.



Figura 13 – Divisão geopolítica do estado do Ceará.



Fonte: IPECE (2007)

3.1.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas as amostras dos doadores voluntários que aceitaram participar do projeto. Para a composição do grupo controle positivo (doentes) foram incluídos os pacientes que apresentaram sintomatologia ou suspeita clínica para LV, observada a partir da solicitação médica, e que apresentaram reação imunológica reagente para o antígeno K-39. Os pacientes foram incluídos no estudo no momento do diagnóstico da doença, antes do início de qualquer tratamento.

3.1.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas as amostras que apresentaram hemólise após a coleta, bem como as amostras de pacientes apresentando HIV e/ ou outras comorbidades infecciosas (viral, bacteriana ou parasitária), quando detectadas. Foram excluídos os pacientes que receberam qualquer tipo de tratamento para a LV.

3.1.3 Soluções

No **quadro 3** demonstramos as soluções utilizadas na execução dos ensaios experimentais.

Quadro 3 – Soluções.

Soluções	Concentração
Adenosina (Ado)	[] _{inicial} 22 mmols/L ou 0,55 mmols/L ([] _{final} 20 mmols/L ou 0,5 mmol/L), em tampão de uso.
2'deoxi-adenosina (dAdo)	[] _{inicial} 22 mmols/L ([] _{final} 20 mmols/L), em tampão de uso.
Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine (EHNA)	[] _{inicial} 0,11 mmols/L ([] _{final} 0,1 mmols/L) em Ado 22 mmols/L ([] _{final} 20 mmols/L)
Tampão de uso	Fosfato dibásico de sódio 50 mmols/L + fosfato monobásico de sódio 50 mmols/L/ pH 6,5.
Tampão de corrida	Fosfato dibásico de sódio 100 mmols/L + fosfato monobásico de sódio 100 mmols/L/ pH 6,5.
Gel de agarose	1% p/v (10 cm x 4 cm x 3 mm) em tampão de uso.
Fenol + nitroprussiato de sódio	106 mmols/L + 0,17 mmols/L em água destilada.
Hipoclorito de sódio alcalino	Hipoclorito de Sódio 11mmols/L + Hidróxido de Sódio 125mmols/L em água destilada.
Sulfato de amônia	75 µmols/L em tampão de uso.
Ácido perclórico	0,5 mol/L em água destilada.
Hipoclorito de sódio superalcalino	Hipoclorito de Sódio 55 mmol/L + Hidróxido de Sódio 250 mmol/L.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.2 Métodos

3.2.1 Perfil epidemiológico da LV

3.2.1.1 Estudo

Realizou-se um estudo observacional descritivo da LV no Brasil coletando os casos registrados no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2011 (ou de janeiro de 2007 a dezembro de 2011 para o nível de escolaridade, progressão da doença, coinfeção LV-AIDS, óbitos por município e casos por município de residência – devido não haver registros sobre estes parâmetros no período anterior ao ano de 2007) e no estado do Ceará os casos notificados no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2011.

3.2.1.2 Áreas de transmissão da doença

A área de transmissão pode ser definida como o setor, conjunto de setores ou município onde esteja ocorrendo transmissão da doença, sendo avaliada e classificada em categorias. Conforme descrito por Brasil (2009b), classificou-se os municípios de acordo com a média anual de casos dos últimos 5 anos, utilizando os seguintes critérios:

- *Área sem casos ou silenciosa*: municípios sem registro de casos autoctones de LV;
- *Área de transmissão esporádica*: municípios cujo a média de casos de LV é menor que 2,4 casos;
- *Área de transmissão moderada*: municípios cujo a média de casos de LV é maior ou igual a 2,4 casos e menor que 4,4 casos;
- *Área de transmissão intensa*: municípios cujo a média de casos de LV é maior ou igual a 4,4 casos.

3.2.1.3 Faixa etária, sexo e escolaridade.

A fim de traçar o perfil da população atingida pela doença, os casos foram distribuídos por faixa etária, correlacionando-os com o nível de escolaridade e sexo.

Para o nível de escolaridade, os casos foram agrupados em: Não se aplica (idade inferior a 7 anos), Analfabeto, Ensino Fundamental Incompleto, Ensino Fundamental

Completo, Ensino Médio Incompleto, Ensino Médio Completo, Ensino Superior Incompleto e Ensino Superior Completo.

3.2.1.4 *Evolução da doença*

Com a intenção de descrever a evolução da doença, os casos foram divididos em cura, abandono do tratamento, óbito por LV, óbitos por outras causas ou transferência. Com o propósito de avaliar a letalidade da doença, calculou-se o percentual de letalidade, conforme a **equação 1**:

$$\text{Letalidade (\%)} = \frac{\text{óbitos}}{\text{doentes}} \times 100 \quad (1)$$

Calculou-se o percentual de cura da doença correlacionando-as ao sexo e idade do doente, a fim de estimar a influência destes na evolução da doença, segundo **equação 2**, a seguir:

$$\text{Cura (\%)} = \frac{\text{curas}}{\text{doentes}} \times 100 \quad (2)$$

3.2.1.5 *Gestantes e coinfeção LV-HIV*

Objetivando descrever a ocorrência dos casos em gestantes e em indivíduos apresentando coinfeção LV-HIV, estratificaram-se os casos notificados para estes grupos.

3.2.1.6 *Casos, casos novos, incidência e prevalência.*

Os casos representam a ocorrência da doença na área geográfica a ser estudada, sendo composta pelos novos casos somados aos casos do período anterior cujo o estágio da doença ainda não evoluiu para sua resolução (óbito, cura ou transferência para outra área geográfica).

Os casos novos representam apenas os casos que surgiram no período analisado.

A incidência expressa a probabilidade de ocorrência de casos novos em uma determinada população exposta ao risco de adquirir a doença em um período temporal, calculado a partir da **equação 3**, a seguir:

$$Incidência = \frac{\text{casos novos}}{\text{população exposta ao risco de adquirir a doença}} \times 100.000 \text{ hab} \quad (3)$$

A prevalência indica a proporção de pessoas doentes numa determinada população em um período temporal, calculada a partir da **equação 4**, a seguir.

$$Prevalência = \frac{\text{casos conhecidos da doença}}{\text{população exposta ao risco de adquirir a doença}} \times 100.000 \text{ hab} \quad (4)$$

O nível endêmico da doença representa graficamente a distribuição mensal da média e desvio-padrão dos valores de incidência, sendo calculado utilizando um diagrama de controle. A partir do nível endêmico, é possível determinar o limite máximo de casos esperados para cada região por período, conforme descrito por Brasil (2009a). Para o cálculo das taxas de incidência e prevalência, foram usadas as projeções anuais para população de acordo com o IBGE (2013a e 2013b).

3.2.1.7 Coleta de dados e análise estatística dos dados epidemiológicos

A coleta dos dados e a confecção dos mapas foram realizadas utilizando o programa TabWin32 versão 3.6b.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism versão 5.0.

Os dados coletados foram expressos como quantidade de casos, quantidade de casos \pm 2DP, média ou média \pm E.P.M., sendo estatisticamente aceitos como significante quando $p < 0,05$ utilizando o teste-*t* não pareado (análises binárias) ou One-way Analysis of Variance (ANOVA) seguida de Student-Newman-Keuls como *post hoc test* (para múltiplas comparações).

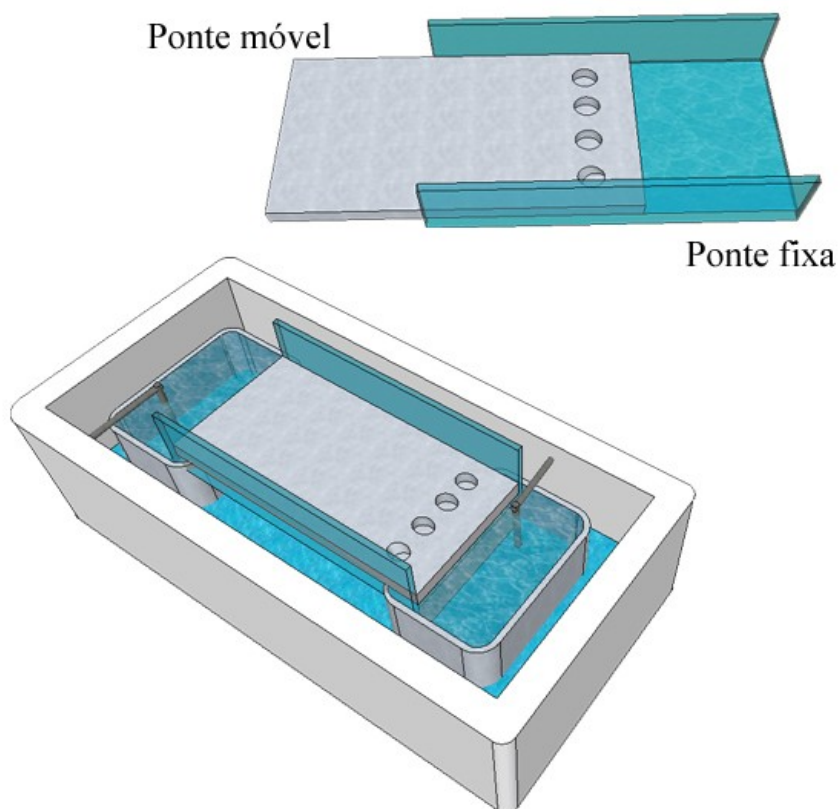
3.2.2 Eletroforese

A execução da eletroforese foi realizada utilizando-se uma cuba eletroforética desenvolvida em nosso laboratório, onde o gel de agarose é moldado sobre uma ponte móvel de polietileno e acomodado na cuba através de uma ponte fixa.

Após a montagem do sistema, a cuba é adaptada em uma câmara úmida que permanece fechada durante todo o experimento (**figura 14**).

O contato entre o gel e o tampão de corrida é realizado através de um papel filtro (medindo 40 x 70 mm), adicionando-se 250 mL de tampão de corrida em cada eletrodo. Após a montagem do gel, a cuba é transferida para um ambiente climatizado (temperatura variando de 4 a 8 °C). A corrida eletroforética foi realizada conforme descrito por Cavalcante (2010), onde as amostras (5 μ L/ poço) foram submetidas a uma tensão elétrica de \sim 80 V e um tempo de corrida de \sim 7 horas.

Figura 14 – Sistema de eletroforese.



Fonte: Elaborado pelo autor. Na figura observa-se o sistema de eletroforese, onde é possível observar a ponte móvel moldada sobre a ponte fixa e o conjunto formado é disposto sobre a câmara úmida.

3.2.3 Obtenção de eritrócitos

Para a separação dos eritrócitos, utilizou-se um pool de amostras de sangue total colhidos com EDTA, onde em cada tubo de Wintrobe de 1 mL (tubo de macro hematócrito), adicionou-se 200 μ L de Histopaque® 1119 e, cuidadosamente, adicionou-se 200 μ L de Histopaque® 1077. Imediatamente após montado o sistema de Histopaque®, adicionou-se uma alíquota de 200 μ L de sangue total. Os tubos foram conduzidos para a centrifuga, submetendo-os a uma força de 700 x g por 30 min.

3.2.3.1 Lisado de eritrócitos

Os eritrócitos foram separados com auxílio de uma pipeta de Pasteur de vidro, sendo transferido para microtubos tipo Eppendorf de fundo redondo. Em seguida, lavaram-se os eritrócitos em solução salina (NaCl 0,9%), onde para cada parte de eritrócitos, adicionaram-se três partes de solução salina gelada. A suspensão de eritrócitos foi homogeneizada por 3 minutos, sendo submetida à centrifugação (700 x g). O sobrenadante foi descartado e o procedimento de lavagem foi repetido por mais 5 ciclos.

Aos eritrócitos obtidos, para cada parte da “papa” de eritrócitos adicionou-se duas partes de água destilada (meio hipotônico), realizando-se uma hemólise osmótica. Após a hemólise osmótica, submeteu-se a amostra a uma hemólise mecânica através de agitação forte em agitador do tipo vórtex por um período de 5 minutos.

A solução de eritrócitos lisados foi submetida a uma centrifugação a 10.000 RPM (7.840 x g) / 20 min. / 4°C. Em seguida, retirou-se a porção superior da solução, descartando-se a porção inferior contendo os restos celulares.

3.2.4 Curva de amônia

3.2.4.1 Curva padrão

A curva padrão representa a relação gráfica entre os valores de absorbância (Abs.) e a quantidade de amônia presente na reação. Segundo a lei de Lambert-Beer, a intensidade da radiação monocromática incidente e emergente pode ser relacionada com as concentrações do cromógeno presente na solução. Com base neste princípio, utilizando uma análise gráfica é

possível correlacionar os valores de Abs. obtidos com a quantidade de amônia presente no meio, sendo utilizada esta curva para determinar a quantidade de amônia formada na reação enzimática da ADA no modelo da eletroforese.

Entretanto, essa relação se mantém até determinado valor de absorbância, onde, esta linearidade é perdida e a variação de absorbância encontrada não reflete mais na variação de concentração do produto formado.

Portanto, é necessário conhecer esta faixa confiável de leitura a fim de possibilitar a adoção de medidas corretivas quando a reação apresentar uma leitura de absorbância fora desta faixa.

A curva padrão foi construída utilizando uma solução de sulfato de amônia, contendo 5; 10; 20; 40; 80; 100; 200; 400; 500; 800 ou 1600 nmols de amônia. Os níveis de amônia foram determinados através da reação de Berthelot (método descrito a seguir), utilizando 200 μ L do produto final em uma placa de 96 poços. A leitura foi realizada em leitor de placas de ELISA, utilizando o comprimento de onda de 620 nm.

3.2.4.2 Precipitação da Hemoglobina: Curva de amônia na presença de ácido perclórico

Objetivando-se avaliar a interferência do ácido perclórico na determinação da amônia pelo método de Berthelot, construiu-se uma curva de amônia utilizando uma solução de sulfato de amônia contendo 1; 5; 10; 100; 1000 ou 10000 nmols de amônia, na presença ou na ausência de ácido perclórico.

A quantidade de amônia foi determinada a partir da reação de Berthelot (conforme descrito a seguir) nos tubos sem ácido perclórico ou conforme descrito na seção “3.2.5.3 Atividade de ADA eritrocitária; Terceira etapa: *Quantificação da amônia*”, nos tubos com ácido perclórico, utilizando 200 μ L do produto final em uma placa de 96 poços. A leitura foi realizada em leitor de placas de ELISA, utilizando o comprimento de onda de 620 nm.

A formação da cor azul, proveniente da reação entre a amônia, fenol e hipoclorito de sódio (para mais detalhes consulte seção “3.2.5.4 *Quantificação da amônia: reação de Berthelot*”) é dependente do pH do meio. A adição do ácido perclórico altera o pH final do meio e não permite a formação da cor azul, caso não haja a correção do pH pelo hipoclorito superalcalino.

3.2.5 Avaliação da atividade da adenosina desaminase (ADA)

3.2.5.1 Atividade de ADA plasmática

A atividade da enzima é determinada utilizando o método descrito por Giusti (1974) com pequenas modificações. O ensaio é baseado na quantificação da amônia produzida pela desaminação da adenosina (Ado) ou 2'-deoxi-adenosina (dAdo).

Ado e dAdo (22mmol/L, 200 µL) foram incubados com a amostra (20 µL) por 60 minutos a 37 °C (primeiro período de incubação). Em seguida, os níveis de amônia são determinados através da reação de Berthelot (conforme descrito a seguir).

Para a discriminação das isoenzimas da ADA, adicionou-se um tubo contendo Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine (EHNA 0,11 mmol/L), um inibidor específico para a isoenzima ADA1.

3.2.5.2 Atividade de ADA no gel de agarose

Após a realização da eletroforese, o gel foi conduzido a um dispositivo para ser fatiado, conforme descrito por Vale (1988/1989). O gel foi cortado em tiras e cada tira foi novamente seccionada em fatias de aproximadamente 3 x 7 x 5 mm (com um volume de aproximadamente 105 mm³).

Cada fatia foi incubada em 200µL de Ado (0,5 ou 20 mmol/L) a 37°C por 20 horas. Em seguida, determinou-se a quantidade de amônia formada por reação enzimática através da reação de Berthelot (conforme descrito a seguir).

A absorbância do produto final foi lida em um leitor de placas utilizando o comprimento de onda de 620 nm, sendo convertidos em quantidade de amônia a partir da curva padrão de amônia.

3.2.5.3 Atividade de ADA eritrocitária

O eritrócito é uma célula que apresenta apenas a isoenzima monomérica ADA1. A determinação da atividade de ADA em eritrócitos apresenta como inconveniente a presença de hemoglobina que, por apresentar uma forte coloração vermelha, interfere na determinação final através da espectrofotometria, além de a hemoglobina reagir com o fenol produzindo um

produto solúvel de coloração variando entre verde a preto, dependendo da concentração de hemoglobina presente na amostra.

Para evitar este interferente na determinação da atividade eritrocitária de ADA, desenvolvemos protocolo que possibilita a desproteinização da amostra, sem, contudo, interferir na atividade enzimática. A determinação da atividade ADA eritrocitária foi realizada em três etapas, conforme descrito a seguir:

Primeira etapa: A reação enzimática

- A amostra (20 µL) foi incubada em Ado, dAdo (200 µL/ 20 mmol/L) ou EHNA (200 µL/ 0,1 mmol/L) por 60 minutos a 37 °C.

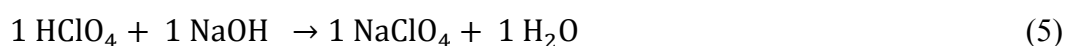
Segunda etapa: A desproteinização

- Adicionou-se 220 µL de ácido perclórico aos tubos, precipitando todas as proteínas e conseqüentemente parando a reação enzimática. Adicionou-se 20 µL de amostra nos tubos branco, padrão e controles (ver detalhes na seção 3.2.5.4 *Quantificação da amônia: reação de Berthelot*) para corrigir o volume final destes tubos. Os tubos foram então centrifugados a 3.000 x g / 5 min. Retirou-se 220 µL do sobrenadante, transferindo-o a outro tubo.

Terceira etapa: Quantificação da amônia

- Aos 220 µL do sobrenadante, adicionou-se 600 µL de fenol e 600 µL de hipoclorito superalcalino (ver detalhes na seção 3.2.5.4 *Quantificação da amônia: reação de Berthelot*). A formação do produto colorimetricamente detectável é dependente do pH do meio, fazendo-se necessário um ajuste na concentração de hipoclorito de sódio alcalino a fim de corrigir o pH acidificado pela presença do ácido perclórico.

De acordo com a relação estequiométrica, observa-se que 1 mol de ácido perclórico é neutralizado por 1 mol de hidróxido de sódio, formando 1 mol de perclorato de sódio e 1 mol de água, conforme visto na **equação 5**, a seguir:



Sabendo que em 200 μL de ácido perclórico tem 1×10^{-4} mol de ácido e que em 600 μL de hidróxido de sódio tem $1,5 \times 10^{-4}$ mol de base, então, após a reação existe um excesso de $0,5 \times 10^{-4}$ de base, suficiente para alcalinizar o meio e permitir a formação da coloração azul de indofenol. No método de Giusti (1974) utiliza-se $7,5 \times 10^{-5}$ mol de base, quantidade inferior à sobra da reação de neutralização acima.

3.2.5.4 Quantificação da amônia: reação de Berthelot

Berthelot foi o primeiro cientista que observou, em 1859, que há a formação de uma coloração azul a partir da reação entre o fenol, hipoclorito e amônia em 1859. Esta reação ganhou uma maior popularidade após a descoberta que o nitroprussiato de sódio [$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$] aumenta significativamente a velocidade da reação (DARIDON *et al.*, 2001).

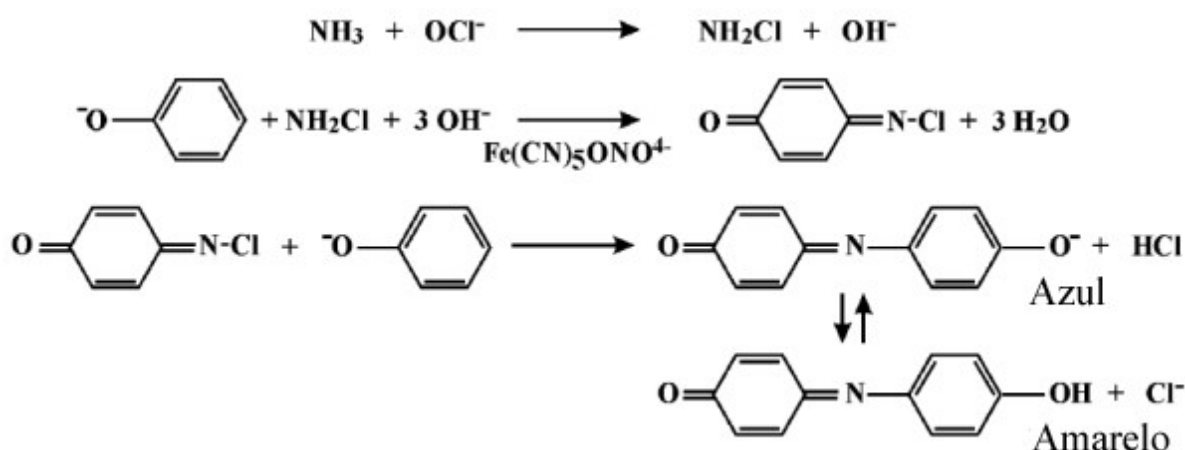
A reação ocorre em três etapas, iniciando com a cloração da amônia, seguida da formação da quinoneclorimina catalisada pelo nitroprussiato e finalizada com a adição do fenol à quinoneclorimina formando o produto colorimetricamente detectável: O *azul de indofenol* (conforme mostrado na **figura 15**) (DARIDON *et al.*, 2001; HARFMANN; CROUCH, 1989).

A fim de excluir a presença de amônia que não seja proveniente da reação enzimática, utilizaram-se tubos brancos, contendo tampão de uso; e tubos controle, contendo Ado, dAdo ou EHNA. Para determinar a quantidade de amônia, utilizou-se uma solução padrão. Todos estes tubos foram submetidos às mesmas condições dos tubos experimentais, exceto pela ausência da amostra durante a primeira incubação.

A quantificação da amônia foi baseada na reação de Berthelot (BERTHELOT, 1859), em que aos 200 (ensaio do gel)/ 220 (ensaio da amostra) μL das reações descritas nas etapas anteriores, são adicionados 600 μL de fenol/nitroprussiato de sódio e 600 μL de hipoclorito de sódio alcalino (ou hipoclorito de sódio superalcalino, na dosagem em eritrócitos).

O ensaio é novamente incubado a 37°C por 30 minutos e a coloração formada é medida em espectrofotômetro no comprimento de 628 nm (ou em leitor de placas a 620 nm, na eletroforese).

Figura 15 – Representação esquemática da Reação de Berthelot.



Fonte: Cavalcante (2010) adaptado de Daridon *et al.* (2001).

3.2.6 Curva de atividade da ADA: influência do pH e concentração de adenosina

Utilizando amostras de lisado eritrocitário como fonte de ADA1 e amostras de plasma humano K39 reagentes como fonte de ADA2 (a reação se processou na presença de 0,1 mmol/L de EHNA, um inibidor específico de ADA1), avaliou-se a influência do pH e da concentração de Ado na atividade enzimática.

Incubou-se 20 μL de cada isoenzima em 200 μL de Ado 20 mmol/L, pH 6,5 ou 200 μL de Ado 0,55 mmol/L pH 6,5 ou 200 μL de Ado 0,55 mmol/L, pH 7,2.

As amostras foram incubadas por até 60 minutos à temperatura de 37 °C. Ao final da reação, determinou-se a quantidade de amônia produzida através da reação de Berthelot.

3.2.7 Determinação da atividade de ADA para a prática clínica

A fim de possibilitar o uso da determinação da atividade de ADA na prática clínica como um marcador da resposta inflamatória induzida pela infecção na LV, estabeleceu-se o valor de *cutoff*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN) para o exame.

O valor de *cutoff* é o valor utilizado para identificar se a amostra apresenta uma atividade enzimática normal e diferenciar as amostras com atividade enzimática alterada.

O valor de *cutoff* para ADA em pacientes com leishmaniose visceral no Ceará obtido no estudo foi estabelecido com o auxílio de uma curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), a qual é uma representação gráfica que ilustra o desempenho de um sistema binário para discriminar o limiar da variável normal vs saudável.

Depois de estabelecido o valor de *cutoff*, calculou-se:

- **Sensibilidade:** É a probabilidade de um teste dar positivo na presença da doença, isto é, avalia a capacidade do teste detectar a doença quando ela está presente. A sensibilidade representa o percentual de indivíduos doentes corretamente identificados como positivo (**equação 6**);

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{Testes verdadeiros positivos}}{\text{Testes verdadeiros positivos} + \text{testes falsos negativos}} \quad (6)$$

- **Especificidade:** É probabilidade de um teste dar negativo na ausência da doença, isto é, avalia a capacidade do teste afastar a doença quando ela está ausente. A especificidade indica o percentual de indivíduos sem a doença corretamente identificados como negativo (**equação 7**);

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{Testes verdadeiros negativos}}{\text{Testes verdadeiros negativos} + \text{testes falsos positivos}} \quad (7)$$

- **Valor preditivo positivo (VPP):** É a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste positivo ter a doença (**equação 8**);

$$\text{VPP} = \frac{\text{Testes verdadeiros positivos}}{\text{Testes verdadeiros positivos} + \text{testes falsos positivos}} \quad (8)$$

- **Valor preditivo negativo (VPN):** É a proporção de verdadeiros negativos entre todos os indivíduos com teste negativo. Expressa a probabilidade de um paciente com o teste negativo não ter a doença (**equação 9**);

$$VPN = \frac{\text{Testes verdadeiros negativos}}{\text{Testes verdadeiros negativos} + \text{testes falsos negativos}} \quad (9)$$

- **Razão de verossimilhança positiva (RVP):** Expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo em pessoas doentes quando comparado com pessoas não doentes (**equação 10**);

$$RVP = \frac{\left(\frac{\text{Testes verdadeiros positivos}}{\text{Testes verdadeiros positivos} + \text{testes falsos negativos}} \right)}{\left(\frac{\text{Testes falso positivos}}{\text{Testes falso positivos} + \text{testes verdadeiros negativos}} \right)} \quad (10)$$

- **Razão de verossimilhança negativa (RVN):** Expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo em pessoas doentes quando comparado com pessoas não doentes (**equação 11**).

$$RVN = \frac{\left(\frac{\text{Testes falsos negativos}}{\text{Testes verdadeiros positivos} + \text{testes falsos negativos}} \right)}{\left(\frac{\text{Testes verdadeiros negativos}}{\text{Testes falso positivos} + \text{testes verdadeiros negativos}} \right)} \quad (11)$$

3.2.8 Exames complementares

3.2.8.1 Diagnóstico do HIV

Para a classificação das amostras em HIV reagentes, realizou-se a pesquisa para a detecção de anticorpos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) HIV-1 e HIV2, e subtipo “O” por cromatografia através de um imunoensaio qualitativo em membrana pré-revestida com antígenos recombinantes do HIV. O método utilizado apresenta uma sensibilidade relativa de 99,99% e especificidade relativa de 99,99%, quando comparado ao ELISA e/ou Western Blot.

3.2.8.2 Diagnóstico do Calazar

Para a classificação das amostras como reagentes para calazar, realizou-se a pesquisa para a detecção de anticorpos para leishmania visceral por cromatografia através de imunoensaio qualitativo em membrana pré-revestida com antígenos recombinante rK39. O

método utilizado apresenta uma sensibilidade relativa de 89,84% e especificidade relativa de 100%, quando comparado à microscopia.

3.2.9 Análise estatística

Os resultados foram expressos como medida simples, quando realizada apenas uma medição de cada variável, como média \pm erro padrão da média (E.P.M.), para múltiplas medidas de cada variável.

Para a comparação dos dados paramétricos utilizando até dois grupos e duas variáveis, utilizou-se o Teste-“*t*” não pareado.

Para a comparação dos dados paramétricos utilizando múltiplos grupos de duas variáveis, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Student Newman-Kuels, como teste *post hoc*.

Para a análise múltipla dos dados paramétricos utilizando três variáveis, utilizou-se a análise variância (Two-way ANOVA), seguida do teste de Bonferroni, como teste *post hoc*.

A análise estatística e a construção da curva “*Receiver Operating Characteristic*” (ROC) foram processadas utilizando o programa GraphPAD Prism versão 5.00.

3.2.10 Comitê de ética

Os protocolos experimentais desenvolvidos neste trabalho foram submetidos à apreciação ética e aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal do Ceará (parecer nº 295.424 – **ANEXO B**) e do Hospital São José (protocolo 029/2010 – **ANEXO C**).

4 RESULTADOS

4.1 Perfil epidemiológico da LV no Brasil

4.1.1 Aspectos gerais da doença no país

A LV é uma doença endêmica, tendo sido notificado casos em 26 das 27 unidades federativas, com apenas o estado do Acre sem notificação de nenhum caso no período analisado. No país, é possível verificar a ocorrência anual de aproximadamente de 3.600 casos, com uma incidência de 1,79 casos/100.000 habitantes (hab.) e prevalência de 1,96 casos/ 100.000 hab.

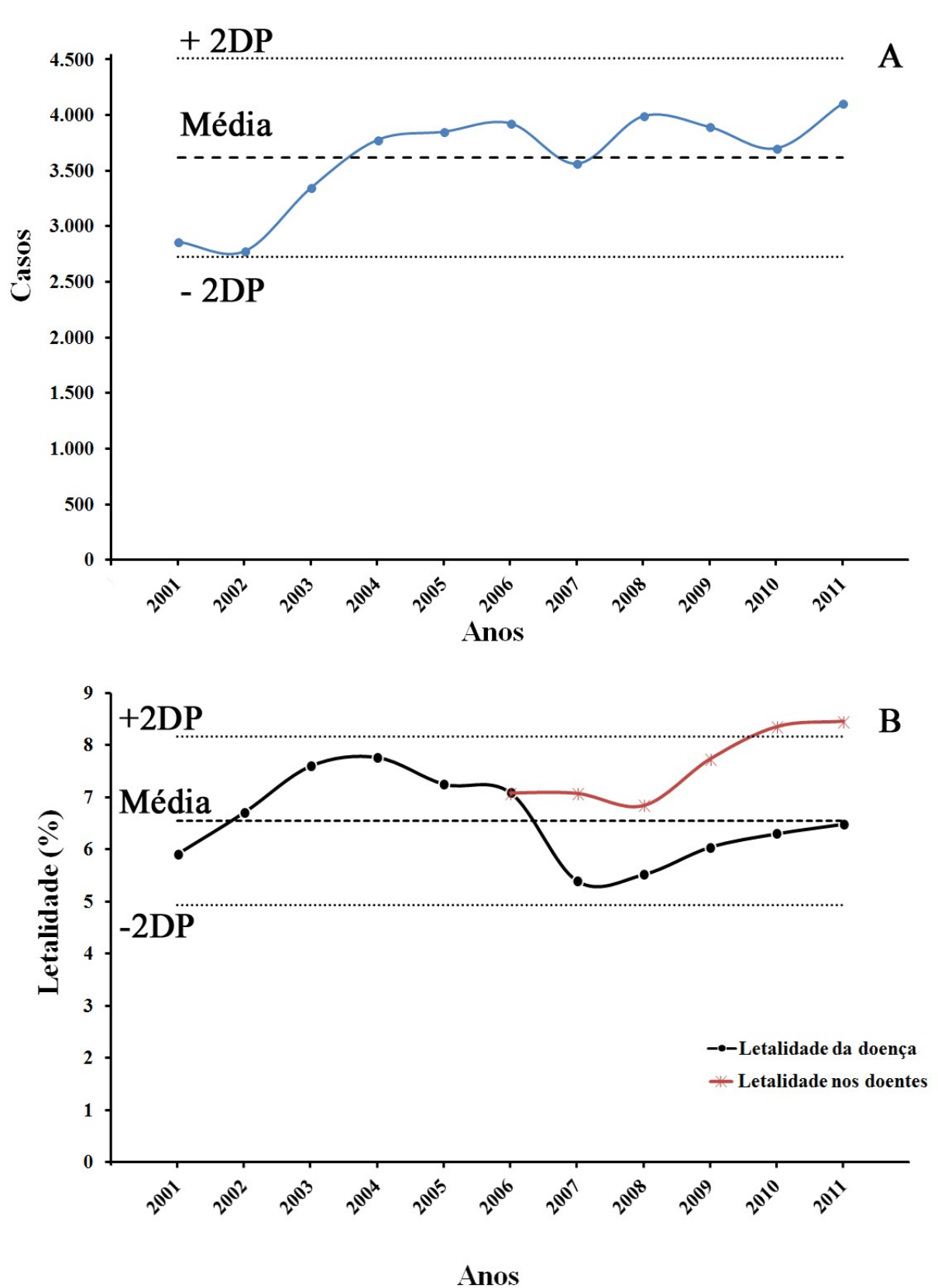
No período do estudo (2001-2011) observou-se um aumento na quantidade de casos (**figura 16A**) e da letalidade (**figura 16B**) até o ano de 2004, quando então houve uma manutenção dos níveis oscilando em torno da média anual para a década. Na **figura 16B** observa-se uma redução na letalidade em decorrência da LV no ano de 2007, entretanto os níveis de letalidade em indivíduos doentes (letalidade decorrente da LV e devido a outras causas) continuam constantes até o ano de 2008, a partir do qual aumenta progressivamente.

A distribuição dos casos de LV no país apresenta um arranjo bimodal, sendo possível dispor a população em dois grupos: **crianças** (0 a 14 anos) e **adultos** (a partir de 15 anos), com a quantidade de casos afetando a população infantil (~ 60%) sendo significativamente maior que na população de adultos (~ 40%). Dentre a população infantil, o principal grupo etário afetado é o da faixa etária de 1 a 4 anos, bem como o de adultos é o de 20 a 39 anos, sendo estes grupos escolhidos como referência para as análises estatísticas envolvendo comparações entre faixas etárias (**figura 17A**).

Quanto ao nível de escolaridade, observou-se que a LV acometeu cerca de 65% de indivíduos com apenas o ensino fundamental incompleto (**figura 17B**).

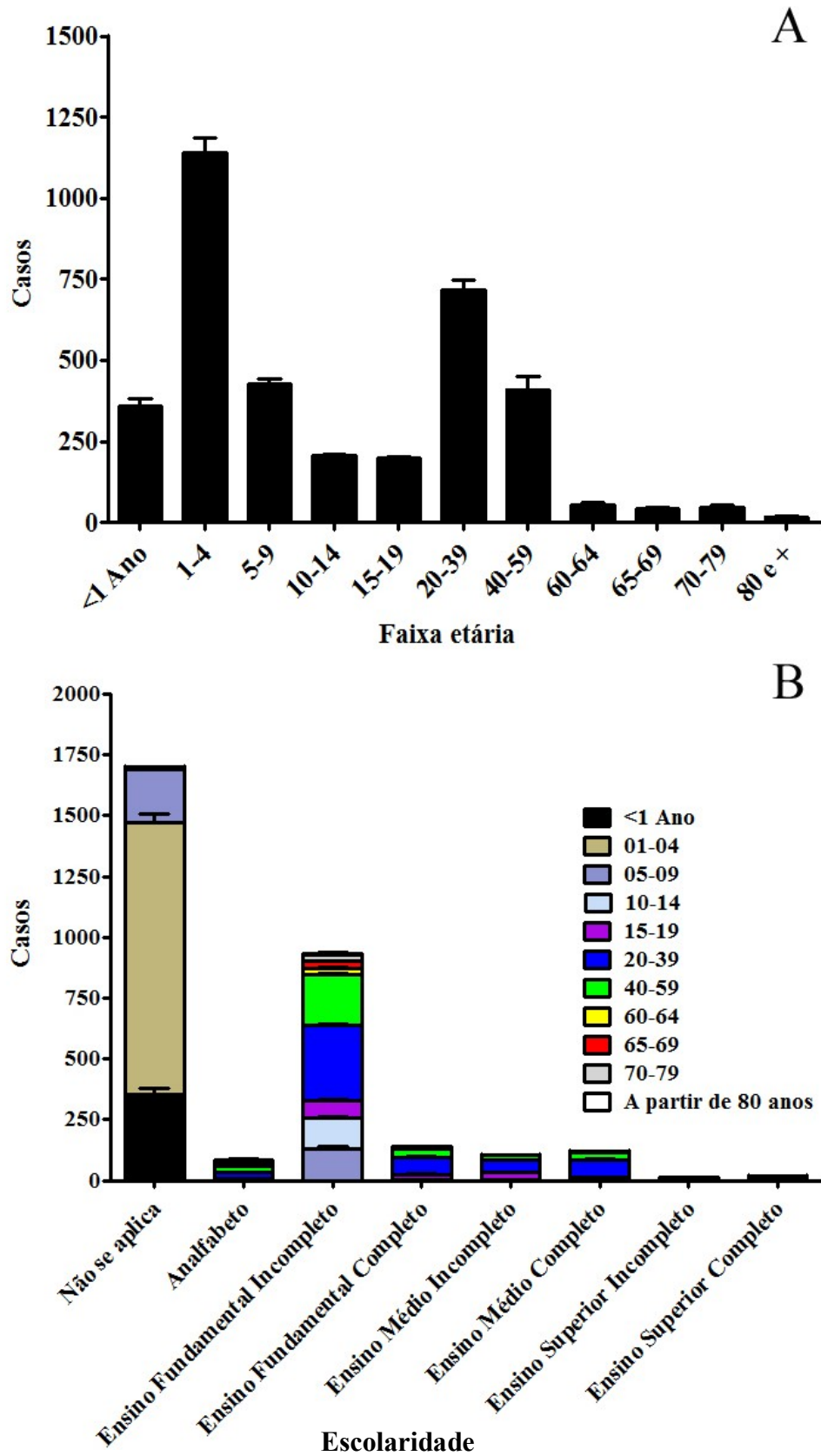
Quanto ao sexo dos doentes acometidos pela LV no país, constata-se que existe uma maior quantidade de casos registrados em indivíduos do sexo masculino (**figura 18A**), sendo essa diferença observada já a partir dos 5 anos de idade (**figura 18B**).

Figura 16 – A. Série temporal de casos de LV no Brasil. B. Letalidade da LV no país.



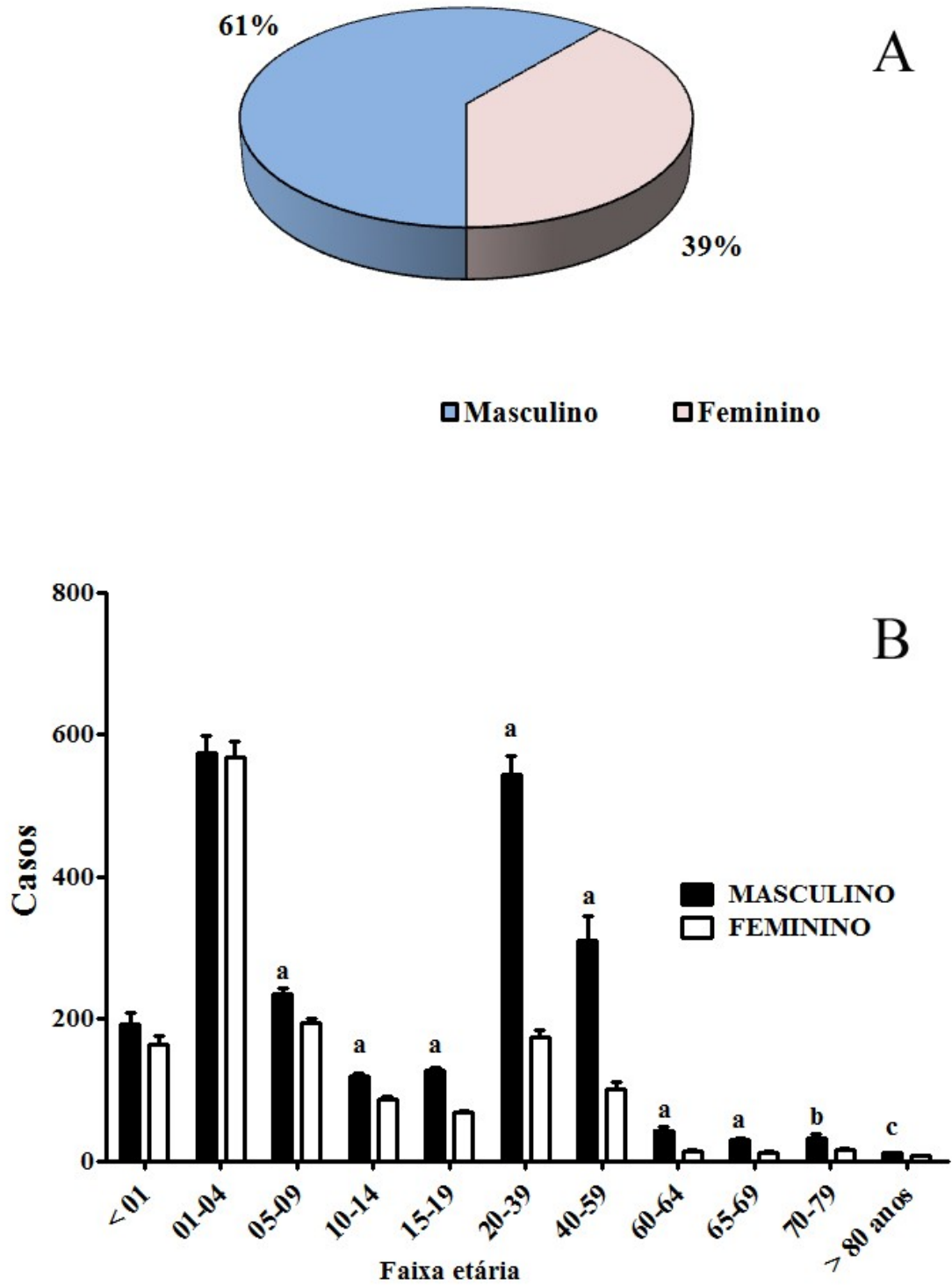
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados indicam a quantidade (A) ou percentual (B) de casos notificados no período. Na figura B, a partir do ano de 2007 é possível observar a letalidade decorrente da LV (linha preta) ou letalidade nos doentes (devido à LV e outras causas – linha vermelha) [(A (n= 39.780); B (n= 34.654)].

Figura 17 – A. Distribuição dos casos de LV por faixa etária. B. Nível de escolaridade dos doentes distribuído por faixa etária.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média ± E.P.M. dos dados analisados no Brasil no período de 2001 a 2011 (A; n= 39.760) ou 2007 a 2011 (B; n= 15.460).

Figura 18 – A. Distribuição dos casos por gênero (masculino e feminino). B. Distribuição dos casos por gênero e estratificada por faixa etária.



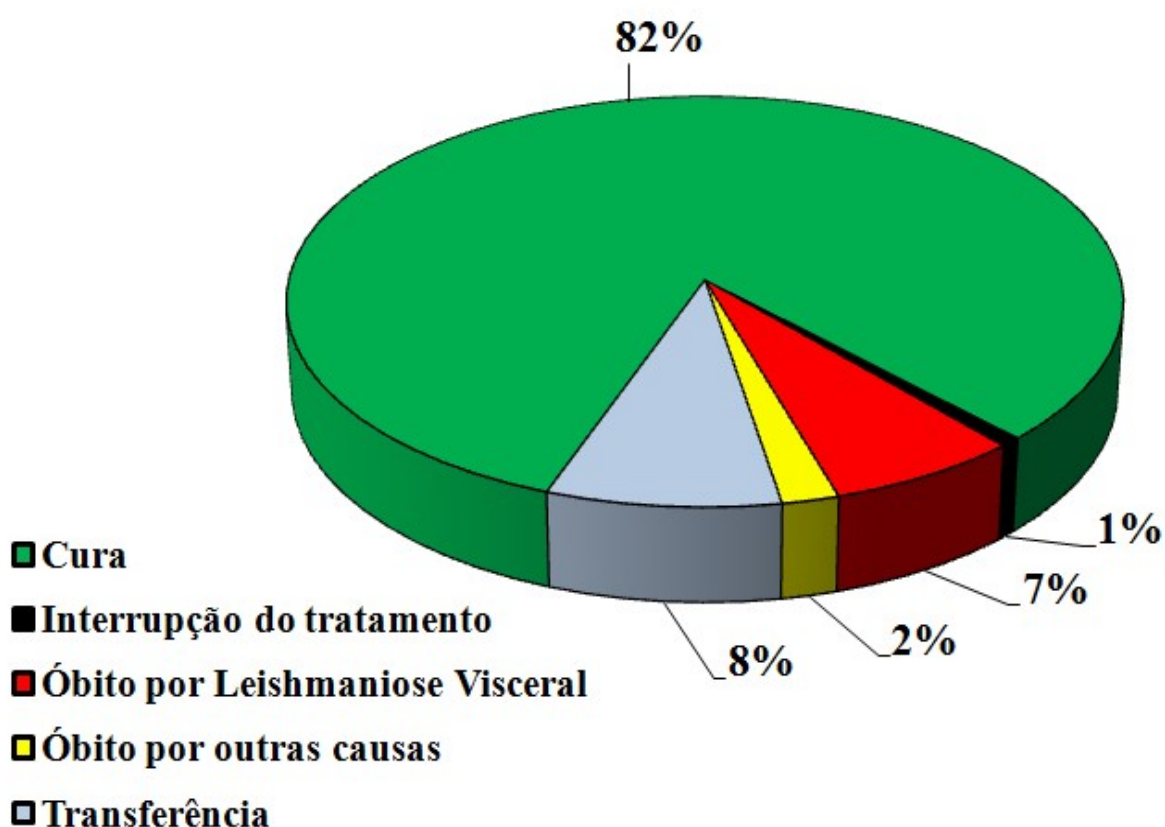
^ap<0,0001; ^bp<0,001 e ^cp<0,01 vs FEMININO. Teste-t não pareado.

Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados são expressos como valor percentual da variável (A) ou como média ± E.P.M. das variáveis analisadas (B) no Brasil no período de 2001 a 2011. [(A (n= 39.757); B (n= 19.236)].

A **figura 19** mostra que 82% dos casos de LV evoluem para a cura, sendo menor em crianças abaixo de 1 ano e em adultos acima de 60 anos (**figura 20A**).

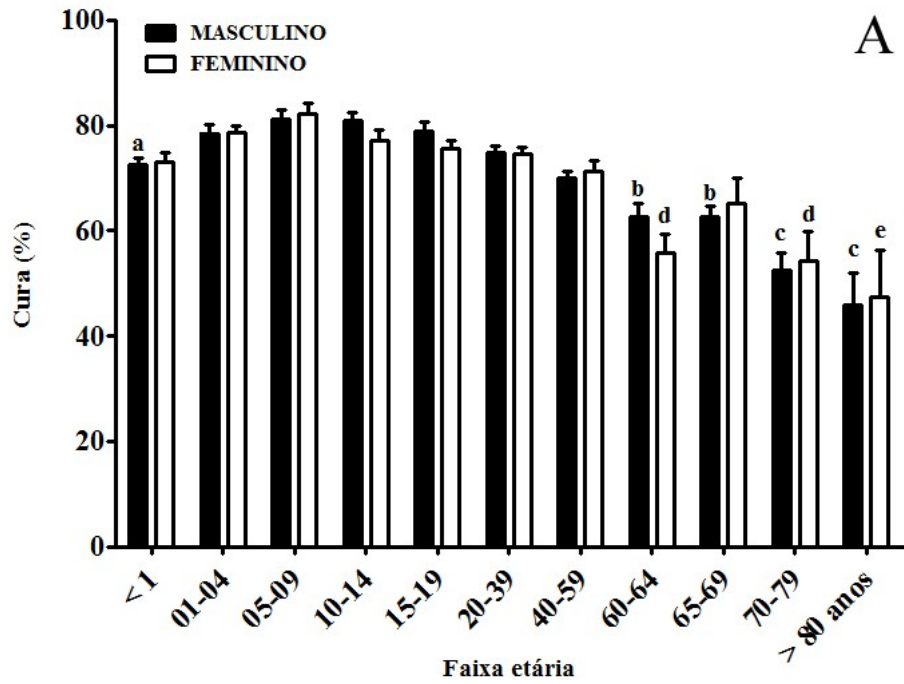
O percentual de letalidade da LV no país manifesta um aumento diretamente proporcional ao aumento da idade nos adultos, mas inversamente proporcional ao aumento da idade no grupo de crianças (**figura 20B**).

Figura 19 – Evolução dos casos de LV.



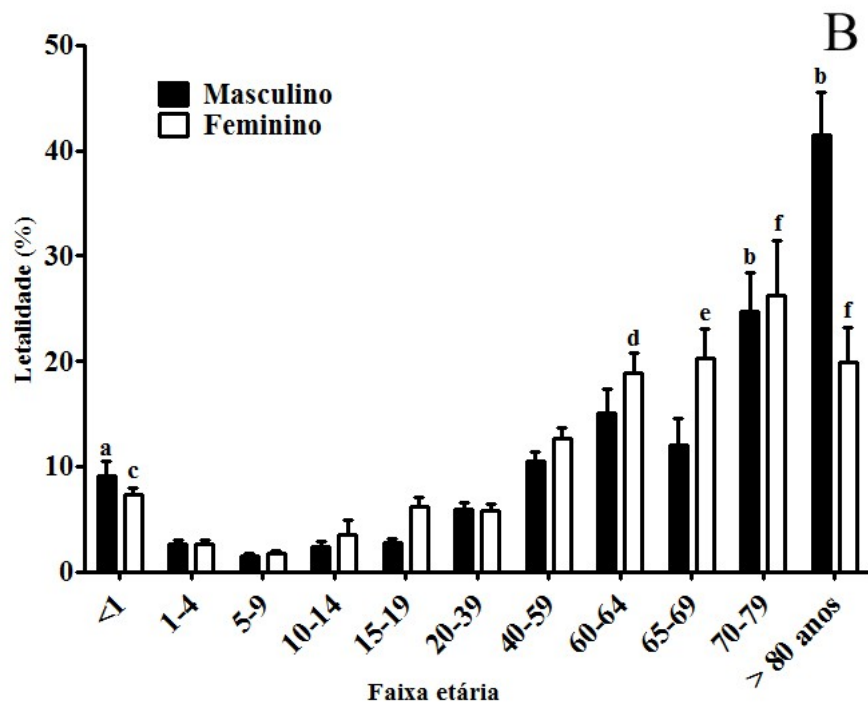
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam o valor percentual médio da evolução dos casos no país notificados no período de 2007 a 2011 (n=16.895).

Figura 20 – A. Avaliação da cura na LV conforme faixa etária. B. Análise da letalidade da LV segundo faixa etária.



^ap<0,05 vs 01-04. ^bp<0,05; ^cp<0,001 vs 20-39 (MASCULINO).

^dp<0,05; ^ep<0,01 vs 20-39 (FEMININO). ANOVA, Student-Newman-Kuels



^ap<0,001 vs 1-4 anos. ^bp<0,001 vs 20-39 anos (MASCULINO).

^cp<0,02 vs 1-4 anos. ^dp<0,05; ^ep<0,01; ^fp<0,001 vs 20-39 anos (FEMININO)

ANOVA. Student-Newman-Kuels.

Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média percentual \pm E.P.M. dos parâmetros analisados, notificados no país no período de 2001 a 2011 (A) ou 2007 a 2011 (B) [(A (n= 39.780); B (n= 16.895)].

4.1.1.1 Panorama da coinfeção HIV-LV

No período de 2007 a 2011 foram notificados casos de coinfeção HIV-LV em 22 das 27 unidades federativas (**figura 21A**), com ocorrência desta coinfeção em aproximadamente 5,13% dos casos de LV.

Foi constatada uma escalada crescente de casos registrados ao longo dos anos, com uma média anual de $197,8 \pm 26,8$ casos no país (**figura 21B**). Neste cenário, as cidades de Fortaleza-CE (10,9%), Belo Horizonte-MG (8,0%), Campo Grande-MS (6,7%) e Teresina-PI (5,5%) destacam-se registrando os maiores índices nacionais (**figura 21C**). É importante ressaltar que esses dados ainda podem ser mais elevados uma vez que em aproximadamente 29% dos casos não foram notificados se há ou não ocorrência de coinfeção HIV-LV.

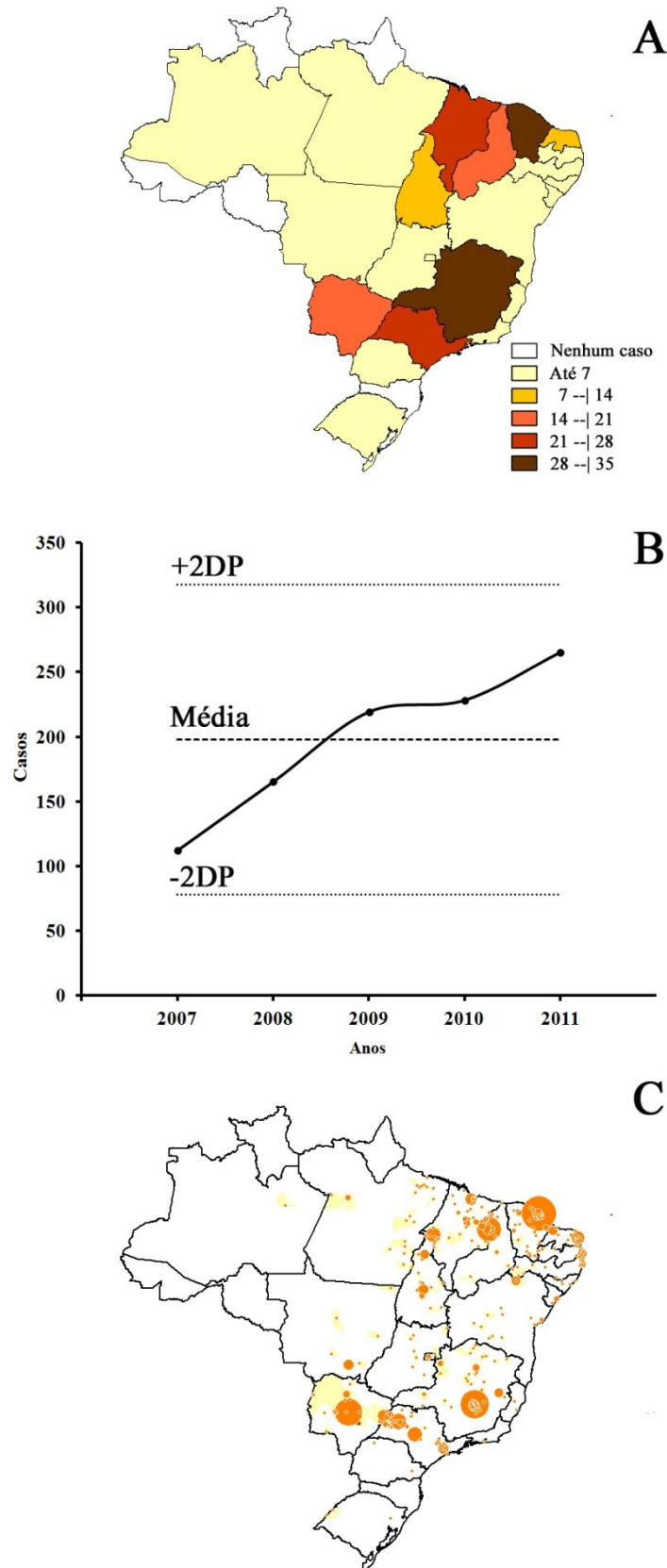
Avaliando a distribuição dos casos por faixa etária e sexo, podemos verificar que a principal população afetada é a de adultos jovens, entre 20 a 39 anos (**figura 22A**), com os casos ocorrendo predominantemente em indivíduos do sexo masculino (**figura 22B**).

Avaliando o delineamento da evolução da doença, nota-se que, dentre os casos notificados, a maioria dos casos evoluem preferencialmente para a cura (**figura 23A**). Contudo, observa-se uma redução de aproximadamente dez pontos percentuais na quantidade de casos de coinfeção HIV-LV que evoluíram para a cura quando comparamos aos dados da população geral de doentes para o mesmo período (**figura 19**), não sendo possível estabelecer uma correlação desta evolução com a faixa etária dos indivíduos (**figura 23B**).

A severidade da coinfeção HIV-LV pode ser demonstrada pelo aumento significativo da letalidade neste grupo, com um desfecho fatal em $10,6 \pm 0,5\%$ dos casos, correspondendo a de aproximadamente o dobro, quando comparado à letalidade global da doença para o período (**figura 24A**), atingindo todas as faixas etárias sem demonstrar um padrão de ocorrência definido (**figura 24B**), contudo, a maior quantidade de óbitos foi registrada em indivíduos adultos jovens na faixa etária de 20 a 59 anos (**figura 25A**).

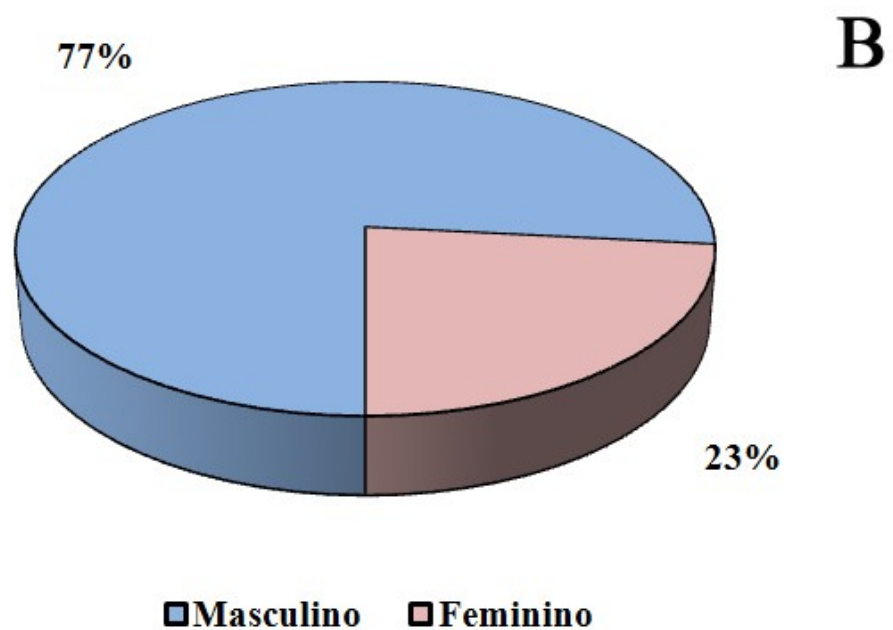
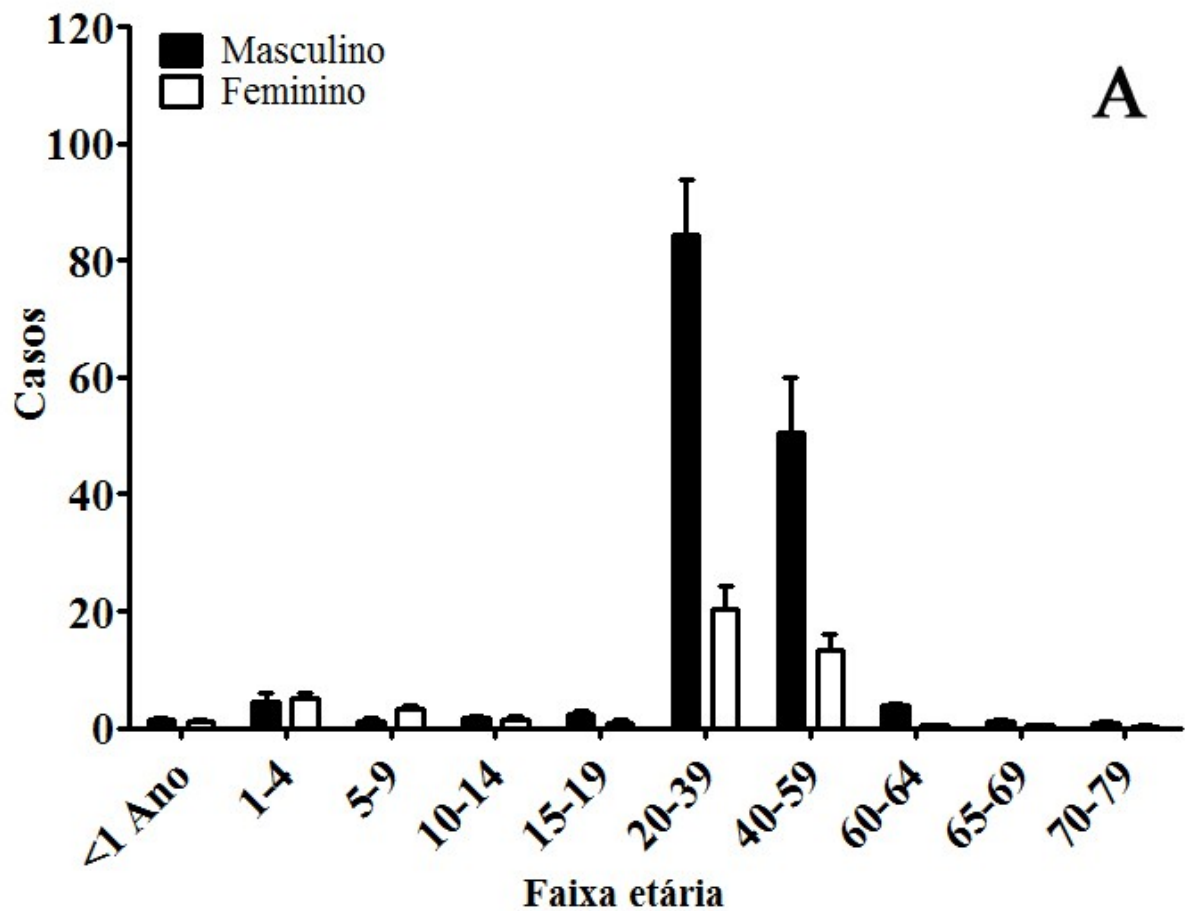
Considerando o nível de escolaridade dos indivíduos afetados pela coinfeção HIV-LV, observa-se que em aproximadamente 49% dos casos apresentaram apenas o ensino fundamental incompleto (**figura 25B**), contudo, é possível notar que há uma maior participação relativa de casos com um maior grau de instrução que quando comparamos ao quadro geral da doença no país (**figura 17B**).

Figura 21 – A. Disposição dos casos de coinfeção HIV–LV no Brasil. B. Série temporal de casos de coinfeção HIV–LV no país. C. Distribuição dos casos de coinfeção HIV–LV nos municípios brasileiros.



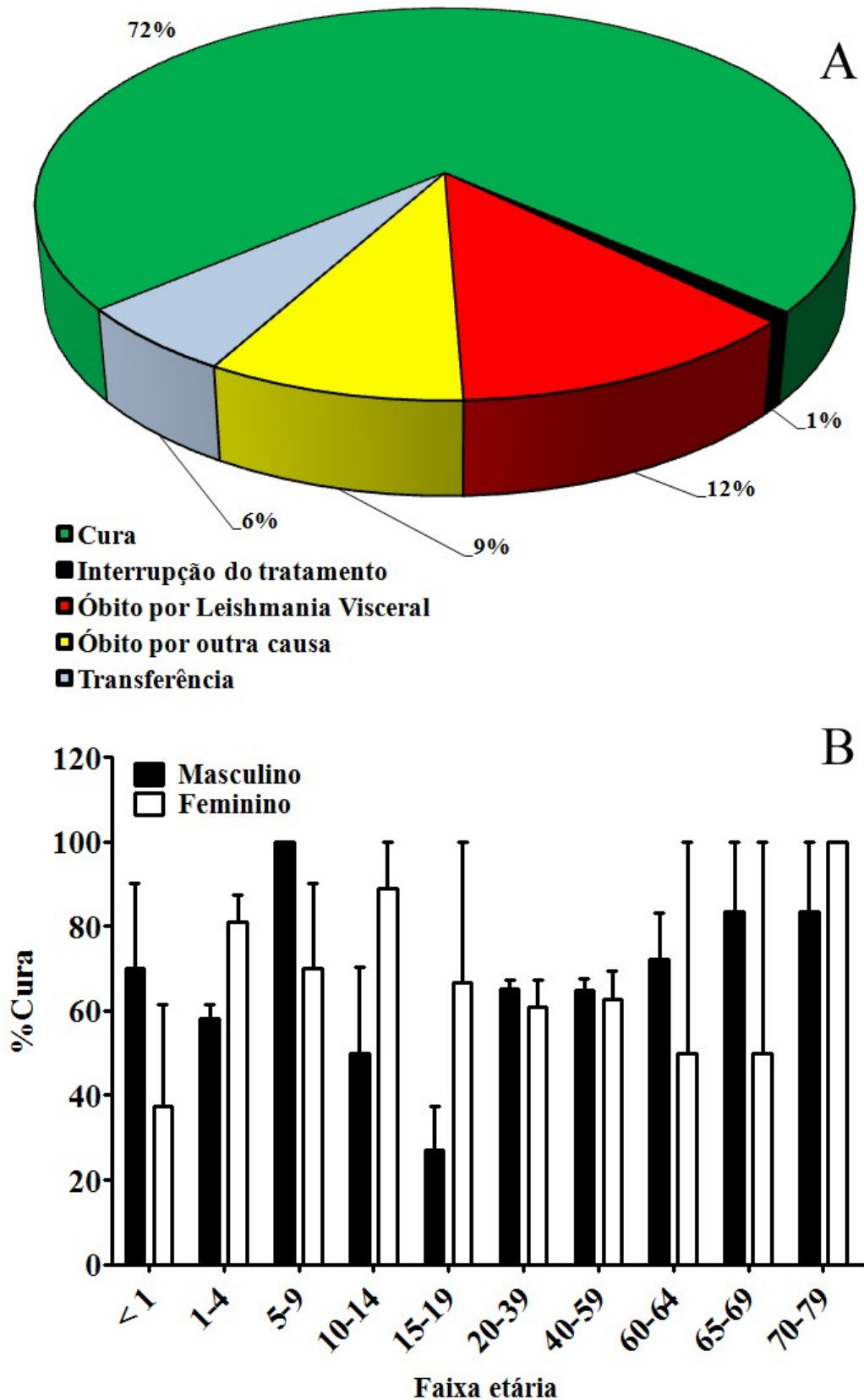
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados representam a média de casos notificados no período de 2007–2011 (A e C) ou quantidade de casos notificados por ano (B). Na figura C, o círculo indica a sede do município e o seu diâmetro é proporcional à média da quantidade de casos notificados ($n=989$).

Figura 22 – A. Casos de coinfeção HIV–LV estratificado por faixa etária e sexo. B. Casos de coinfeção HIV–LV distribuídos por gênero (masculino, feminino).



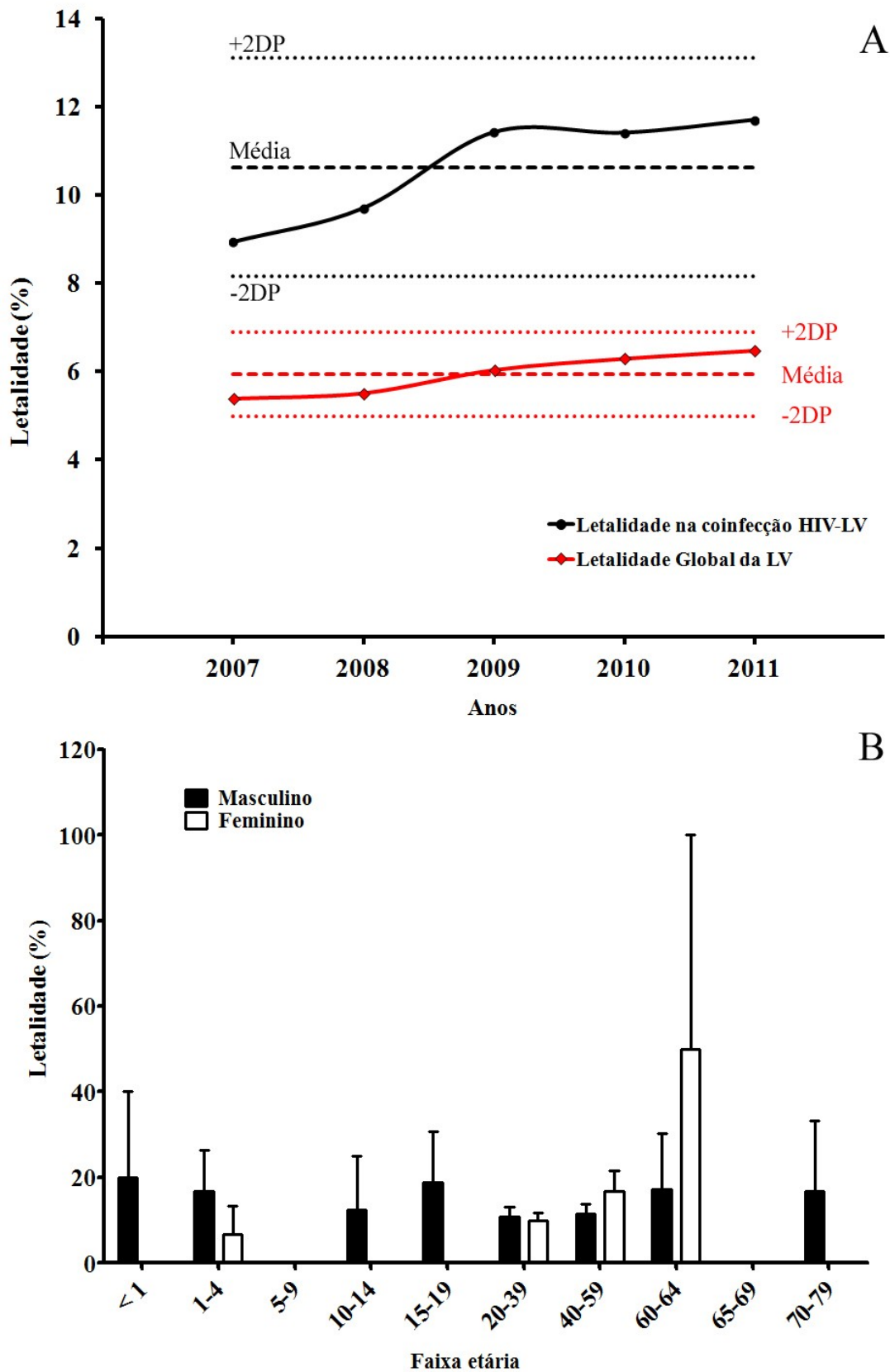
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados são expressos por média \pm E.P.M. (A) ou média percentual (B) dos casos notificados no período de 2007–2011 [(A (n= 988); B (n= 989)].

Figura 23 – A. Evolução dos casos de LV em indivíduos apresentando coinfeção HIV–LV. B. Avaliação da cura na coinfeção HIV–LV conforme faixa etária.



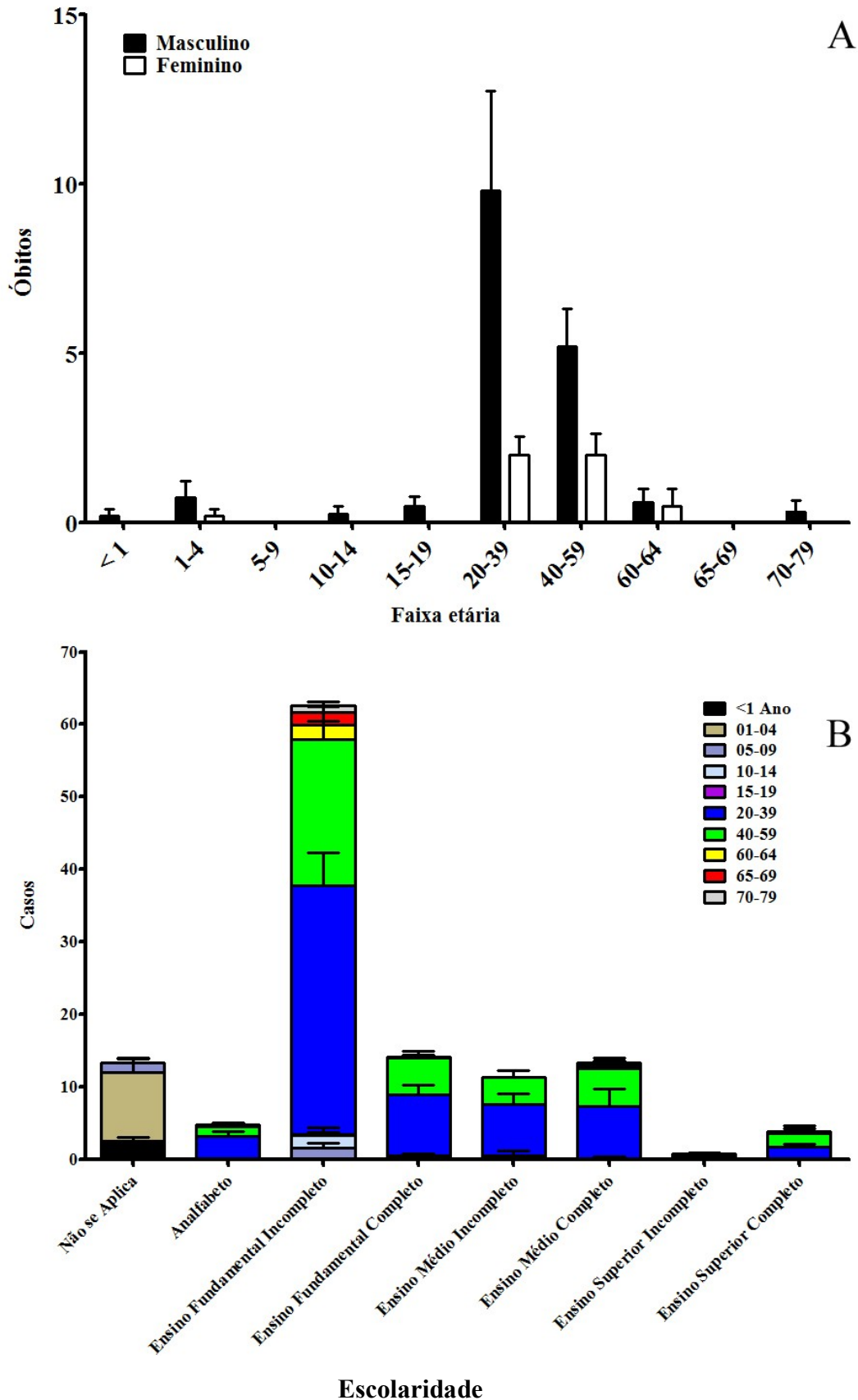
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam o valor percentual médio (A) ou média percentual \pm E.P.M. (B) dos parâmetros analisados, no país, notificados no período de 2007 a 2011 (n= 989).

Figura 24 – A. Letalidade em pacientes portadores de coinfeção HIV-LV. B. Distribuição dos casos estratificados por faixa etária.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média percentual \pm E.P.M. dos parâmetros analisados, no país, notificados no período de 2007 a 2011 (n= 889).

Figura 25 – A. Óbitos por LV em pacientes portadores de HIV. B. Grau de instrução dos doentes apresentando coinfeção HIV–LV.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média \pm E.P.M dos parâmetros analisados, no país, notificados no período de 2007 a 2011 [A (n= 108); B (n= 614)].

4.1.1.2 Casos de infecção em gestantes

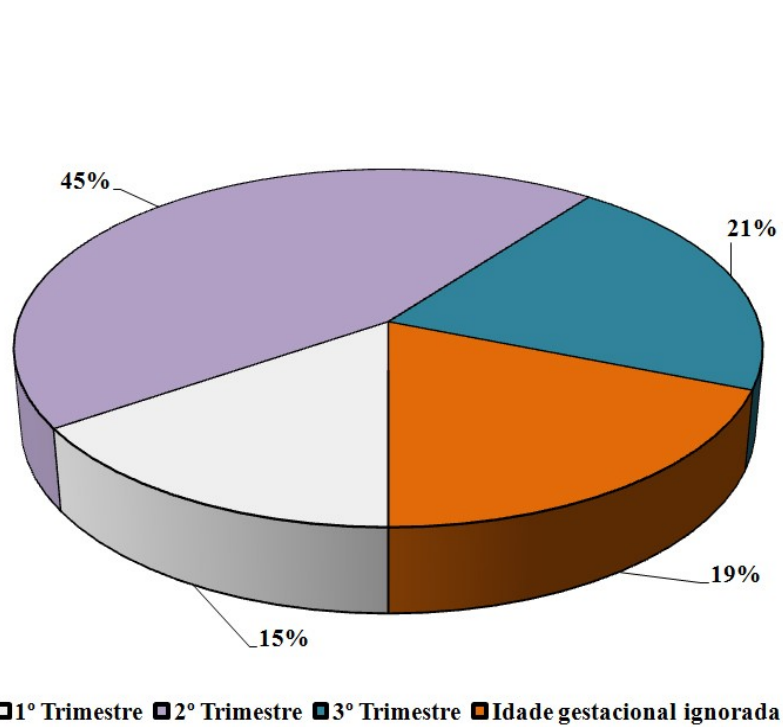
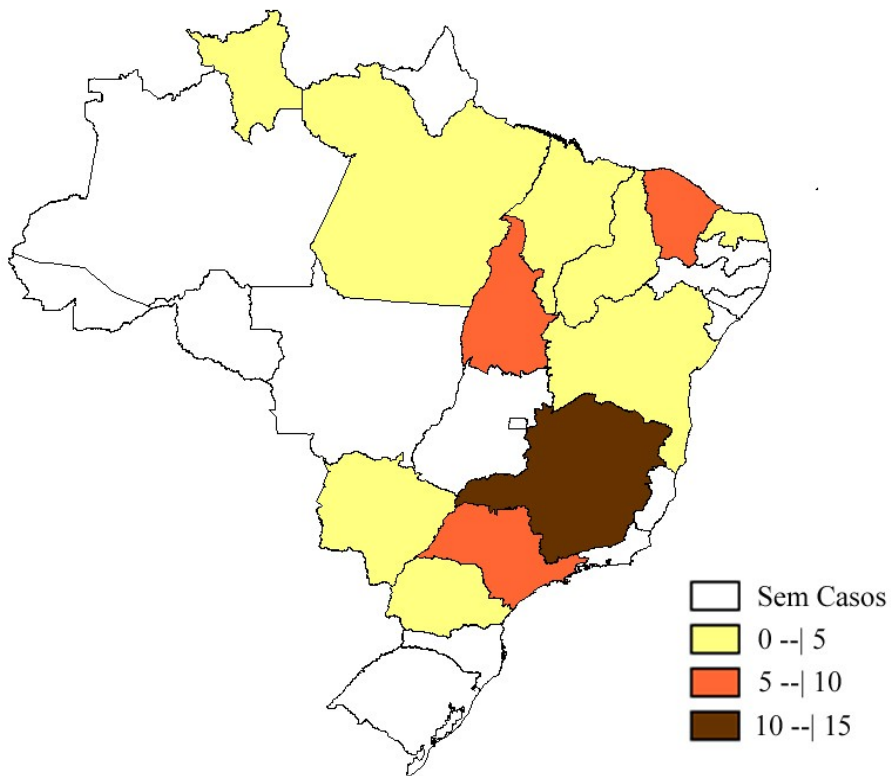
No período de 2007 a 2011 foram notificados 55 casos de infecção em gestantes em 12 estados (**figura 26A**), com uma média anual de $11 \pm 1,3$ casos, afetando principalmente gestantes no segundo trimestre de gravidez (**figura 26B**), em indivíduos na faixa etária de 10 à 59 anos, com a predominância de indivíduos com idade de 20 a 39 anos (**figura 27A**). Dentre os casos de LV em gestantes, observou-se a presença de 5 casos apresentando coinfeção HIV-LV (faixa etária de 20 a 39 anos), com 1 caso evoluindo para o óbito.

Constatou-se que 85% dos casos de LV em gestantes evoluíram para a cura. Já a letalidade apresentou um aumento de 4 pontos percentuais quando comparado aos dados gerais da doença, o que corresponde a um incremento de aproximadamente 60% na letalidade da doença (**figura 27B**).

Avaliando os fatores sociais entre as gestantes acometidas por LV, é possível observar que os casos ocorrem principalmente em indivíduos com baixa escolaridade, o que é compatível com os achados na população geral de doentes (**figura 28A**).

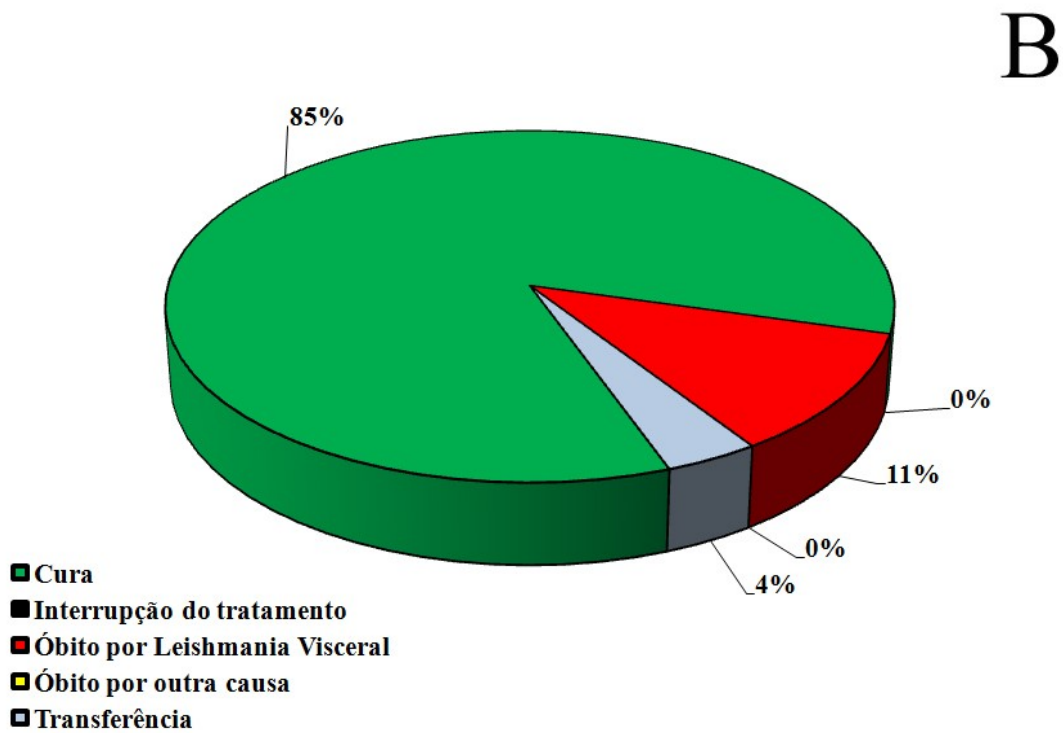
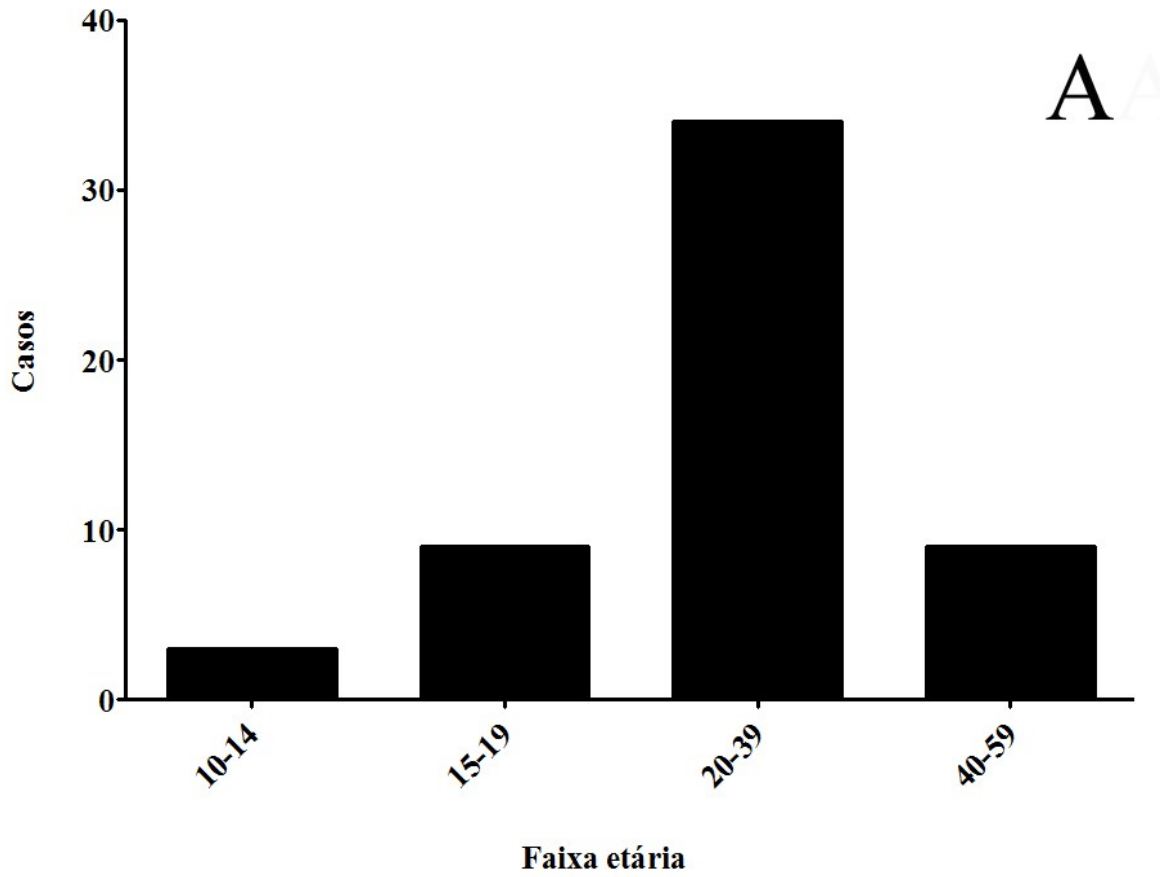
Em 324 casos ocorridos em mulheres na idade fértil, não foi informada a presença ou ausência de gestação, o que nos leva a sugerir que não foi investigada a condição de gravidez em pelo menos 12% dos casos femininos na idade fértil (10 a 59 anos), com a maioria dos casos ocorrendo nos estados de Minas Gerais, Ceará e Bahia (**figura 28B**).

Figura 26 – A. Ocorrência de casos de LV notificados em gestantes. B. Casos de LV notificados em gestantes estratificados por tempo de gestação.



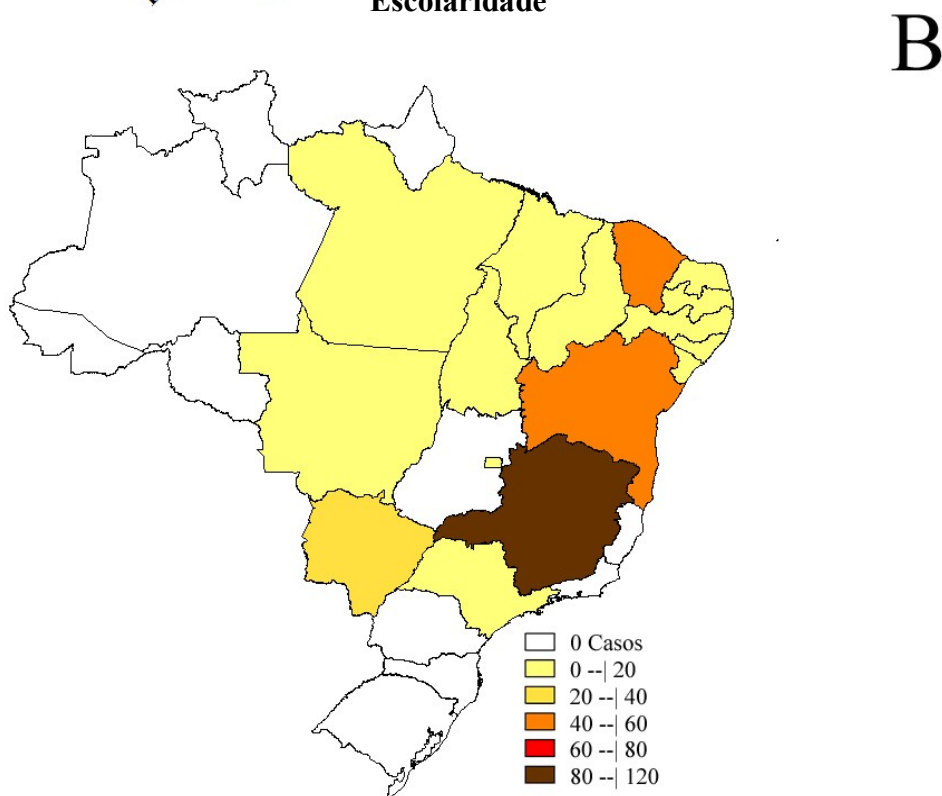
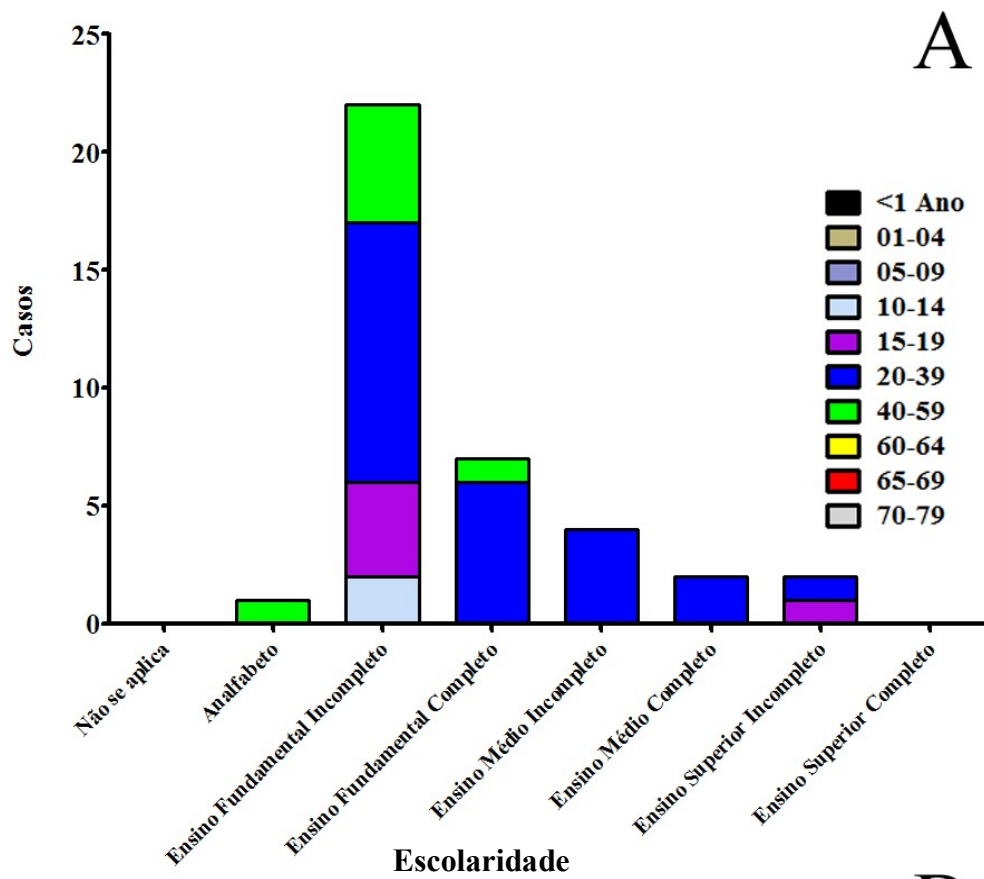
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a quantidade (A) ou percentual de casos (B) notificados no Brasil no período de 2007 a 2011 (n=55).

Figura 27 – A. Casos de LV em gestantes classificados por faixa etária. B. Evolução dos casos de LV em gestantes.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a quantidade total (A) ou percentual total (B) dos casos notificados no país no período de 2007 a 2011 (n=55).

Figura 28 – A. Casos de LV em gestantes por nível de escolaridade. B. Casos de LV com gestação ignorada.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a quantidade total de casos notificados no período de 2007 a 2011 [A (n=55); B (n= 324)].

4.1.2 Epidemiologia da LV por regiões, estados e municípios.

A região Nordeste é a região que registrou a maior quantidade de casos da doença, com aproximadamente 68,6% dos casos do país e a região Sul é a região com a menor quantidade de casos registrados, com cerca de 0,1% dos casos notificados. Na **tabela 1** é possível observar a quantidade de casos, casos novos, incidência e prevalência distribuídas por cada estado.

Os estados do Ceará, Maranhão e Minas Gerais são os estados que notificaram a maior quantidade de casos no país (**figura 29A**), mas a maior incidência (**figura 29B**) e prevalência (**figura 29C**) da doença foram registradas no estado de Tocantins, com os estados do Pará, Tocantins, Ceará, Maranhão, Piauí e Mato Grosso do Sul apresentando uma taxa de incidência (**figura 30A**) e prevalência (**figura 30B**) significativamente maior que a média nacional.

A **figura 31** apresenta a série temporal dos casos de LV nos estados brasileiros, onde foi possível verificar que os estados do Pará, Tocantins, Ceará, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo demonstraram um aumento na quantidade de casos quando comparado ao começo da década. Já nos estados da Bahia, Piauí e Maranhão, observou-se um aumento na quantidade de casos no princípio da década, com uma redução nos anos seguintes, possibilitando o fechamento do decênio com níveis aproximados ao início. Contudo, os estados de Alagoas, Paraíba, Pernambuco e Rio Grande do Norte foram capazes de reduzir os casos de LV, quando relacionado aos dados do início da década.

A partir do diagrama de controle é possível constatar que ocorre a transmissão ativa da doença durante todos os meses do ano em pelo menos 12 estados, com uma maior transmissão sendo registrada no estado do Tocantins (**figura 32**).

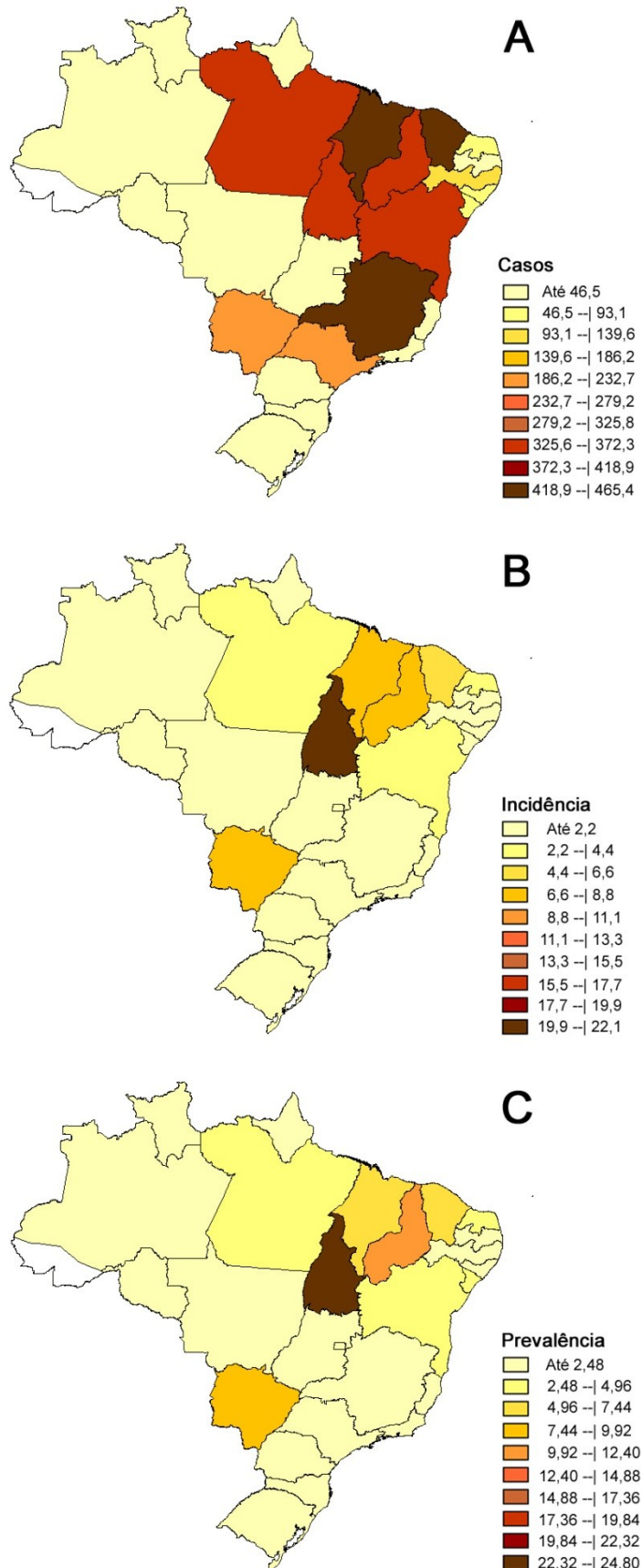
No Brasil, atualmente existem 5.564 municípios (IBGE, 2013c) dos quais, 154 são classificados como apresentando transmissão intensa da LV, 118 são classificados como apresentando transmissão moderada, 1.495 são classificados como apresentando transmissão esporádica e 3.797 não notificaram nenhum caso de transmissão da doença durante o período de 2007 a 2011 (**figura 33** e **APÊNDICE C**).

Tabela 1 – Média anual de casos, casos novos, incidência e prevalência da LV no país e distribuídas por estados no período de 2001-2011.

Região	Estado	Casos	Casos Novos	Incidência*	Prevalência*
Norte	AC	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
	AM	2,64 ± 0,74	1,09 ± 0,31	0,04 ± 0,02	0,08 ± 0,03
	AP	0,64 ± 0,24	0,36 ± 0,20	0,06 ± 0,03	0,12 ± 0,04
	PA	328,00 ± 34,06	302,20 ± 33,92	4,34 ± 0,48 ^a	4,67 ± 0,48
	RO	0,64 ± 0,34	0,45 ± 0,36	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,024
	RR	8,91 ± 1,63	8,18 ± 1,56	2,09 ± 0,39	2,2842 ± 0,41
	TO	326,00 ± 39,63	291,20 ± 37,79	22,10 ± 2,57 ^c	24,76 ± 2,68 ^c
Nordeste	AL	68,09 ± 19,34	62,64 ± 18,98	2,17 ± 0,66	2,38 ± 0,68
	BA	358,00 ± 27,46	324,00 ± 27,52	2,36 ± 0,21	2,61 ± 0,20
	CE	465,40 ± 50,81	421,60 ± 47,81	5,16 ± 0,54 ^b	5,72 ± 0,57 ^b
	MA	438,20 ± 36,30	506,90 ± 33,29	8,36 ± 0,61 ^c	7,24 ± 0,67 ^c
	PB	38,73 ± 6,58	34,27 ± 6,33	0,96 ± 0,18	1,08 ± 0,19
	PE	103,60 ± 17,01	91,73 ± 14,01	1,1 ± 0,1753	1,26 ± 0,22
	PI	350,30 ± 39,03	212,9 ± 22,79	7,11 ± 0,77 ^c	11,67 ± 1,32 ^c
	RN	88,73 ± 9,46	77,91 ± 8,46	2,61 ± 0,30	2,96 ± 0,33
Centro-oeste	SE	51,91 ± 6,46	42,36 ± 5,06	2,15 ± 0,24	2,64 ± 0,30
	DF	46,27 ± 10,20	8,00 ± 1,74	0,33 ± 0,07	1,94 ± 0,45
	GO	26,91 ± 1,351	28,55 ± 2,16	0,51 ± 0,03	0,48 ± 0,03
	MS	214,5 ± 15,64	196,20 ± 13,35	8,65 ± 0,55 ^c	9,43 ± 0,63 ^c
Sudeste	MT	32,64 ± 6,585	30,00 ± 5,07	1,05 ± 0,16	1,14 ± 0,22
	MG	455,90 ± 40,69	430,10 ± 38,97	2,24 ± 0,20	0,12 ± 0,03
	RJ	3,64 ± 0,82	3,00 ± 0,71	0,01 ± 0,01	2,37 ± 0,20
	SP	212,50 ± 18,71	185,90 ± 16,87	0,47 ± 0,05	0,01 ± 0,01
Sul	ES	4,09 ± 0,99	3,27 ± 0,65	0,09 ± 0,02	0,53 ± 0,04
	PR	2,36 ± 0,41	2,36 ± 0,36	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
	RS	1,45 ± 0,81	1,00 ± 0,56	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01
	SC	0,54 ± 0,25	0,45 ± 0,25	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
	BRASIL	3.616,00 ± 134,7	3.267,00 ± 134,20	1,79 ± 0,06	1,96 ± 0,06

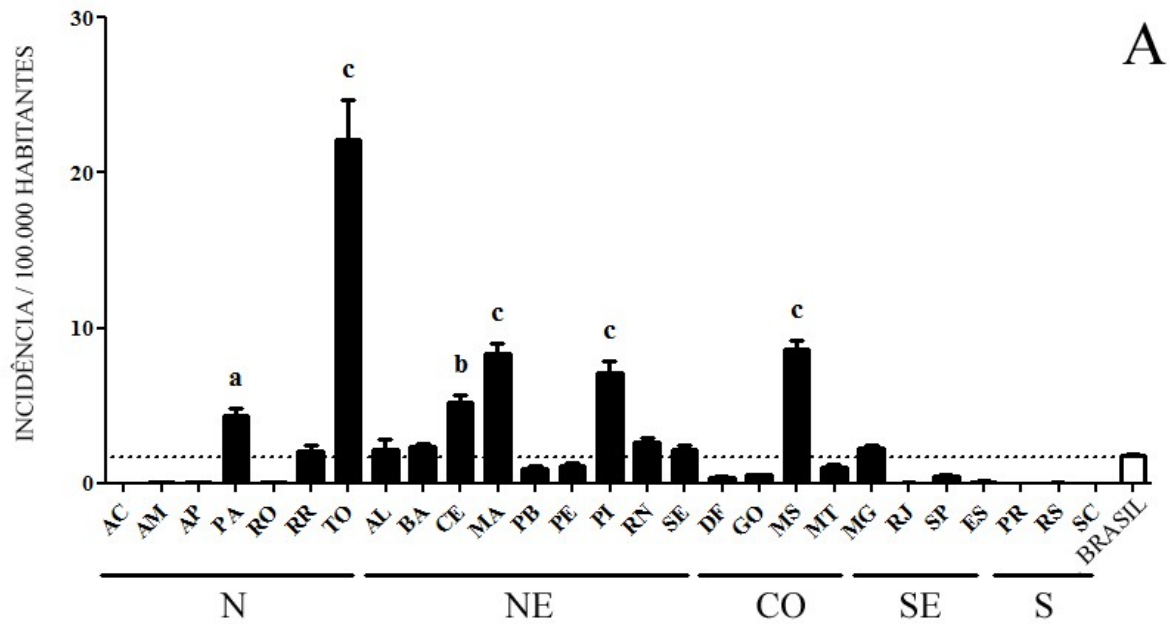
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média ± E.P.M. dos parâmetros analisados. ^ap<0,01; ^bp<0,001 e ^cp<0,0001 vs Brasil. *por 100.000 habitantes (ANOVA, Student-Newman-Kuels). AC: Acre; AL: Alagoas; AM: Amazonas; AP: Amapá; BA: Bahia; CE: Ceará; DF: Distrito Federal; ES: Espírito Santo; GO: Goiás; MA: Maranhão; MG: Minas Gerais; MS: Mato Grosso do Sul; MT: Mato Grosso; PA: Pará; PB: Paraíba; PE: Pernambuco; PI: Piauí; PR: Paraná; RJ: Rio de Janeiro; RN: Rio Grande do Norte; RO: Rondônia; RR: Roraima; RS: Rio Grande do Sul; SC: Santa Catarina; SE: Sergipe; SP: São Paulo; TO: Tocantins.

Figura 29 – A. Casos de LV por estado. B. Incidência/ 100.000 habitantes. C. Prevalência/ 100.000 habitantes.

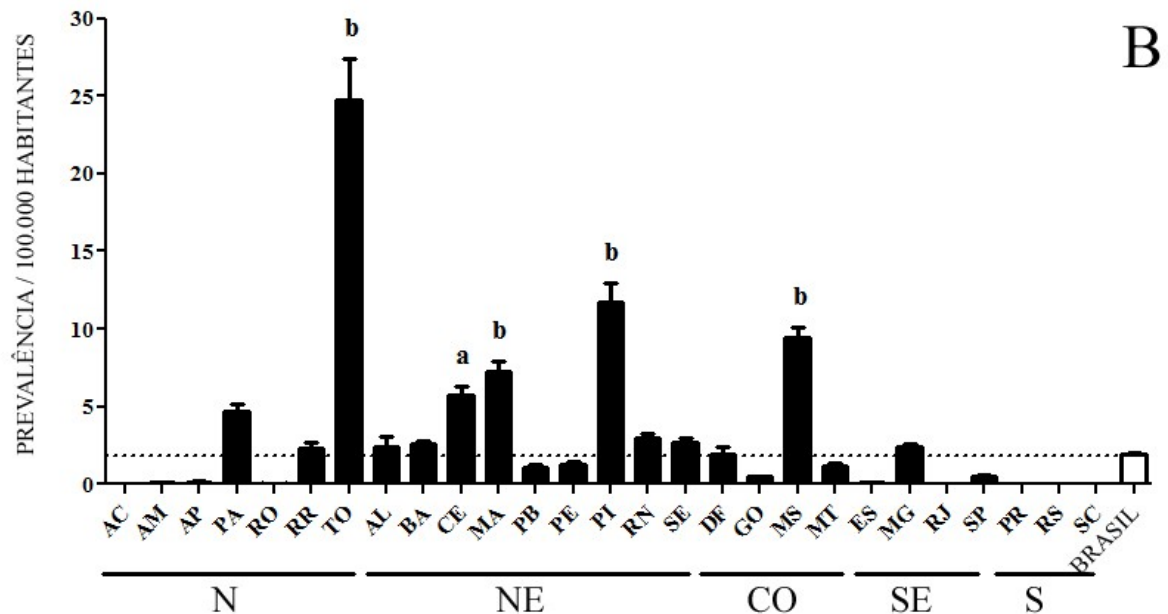


Fonte: Elaborado pelo autor. Áreas coloridas indicam a ocorrência de casos no período de 2007–2011 (n=19.248).

Figura 30 – A. Incidência de LV nos estados brasileiros e Brasil por 100.000 habitantes. B. Prevalência da LV nos estados brasileiros e Brasil por 100.000 habitantes.



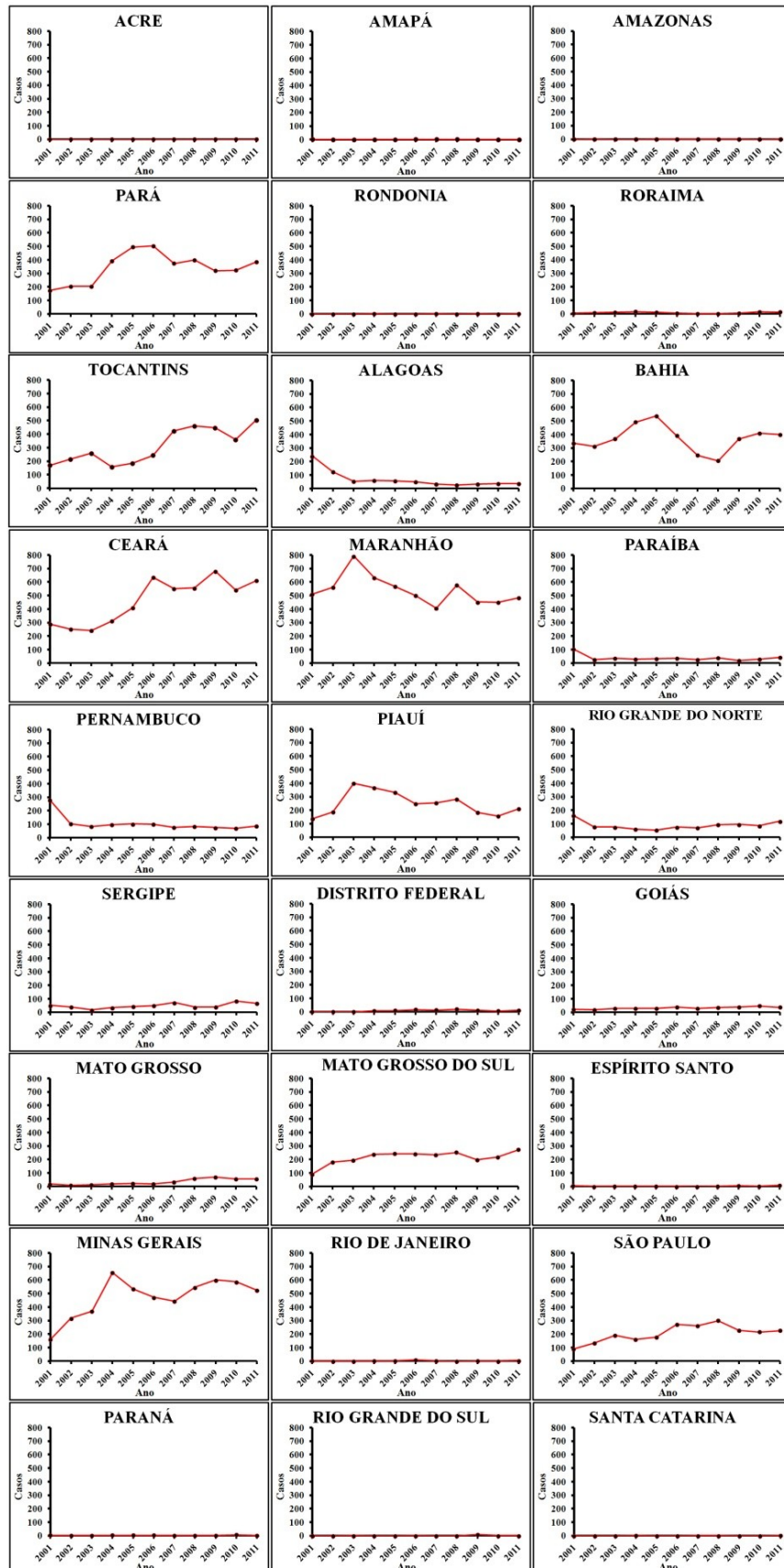
^ap<0,01; ^bp<0,001 and ^cp<0,0001 vs BRASIL. ANOVA (Student-Newman-Kuels)



^ap<0,001 and ^bp<0,0001 vs BRASIL. ANOVA (Student-Newman-Kuels)

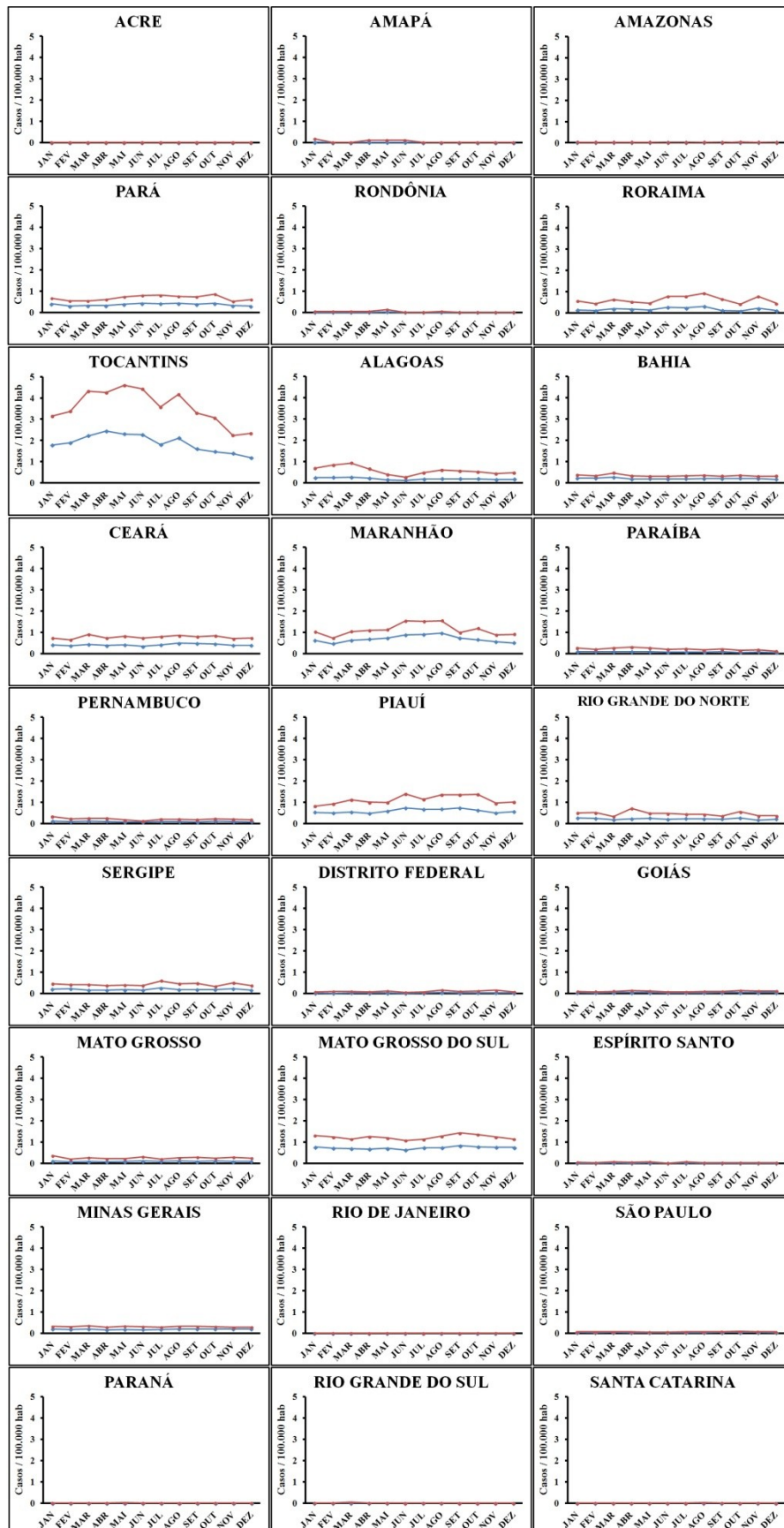
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média ± E.P.M. da incidência ou prevalência nacional ou para cada estado no período de 2001 a 2011. A linha pontilhada representa a média nacional. N (Norte). NE (Nordeste). CO (Centro-Oeste). SE (Sudeste). S (Sul) [A (n= 36.157); B (n= 37.915)].

Figura 31 – Série temporal de casos de LV por estados brasileiros.



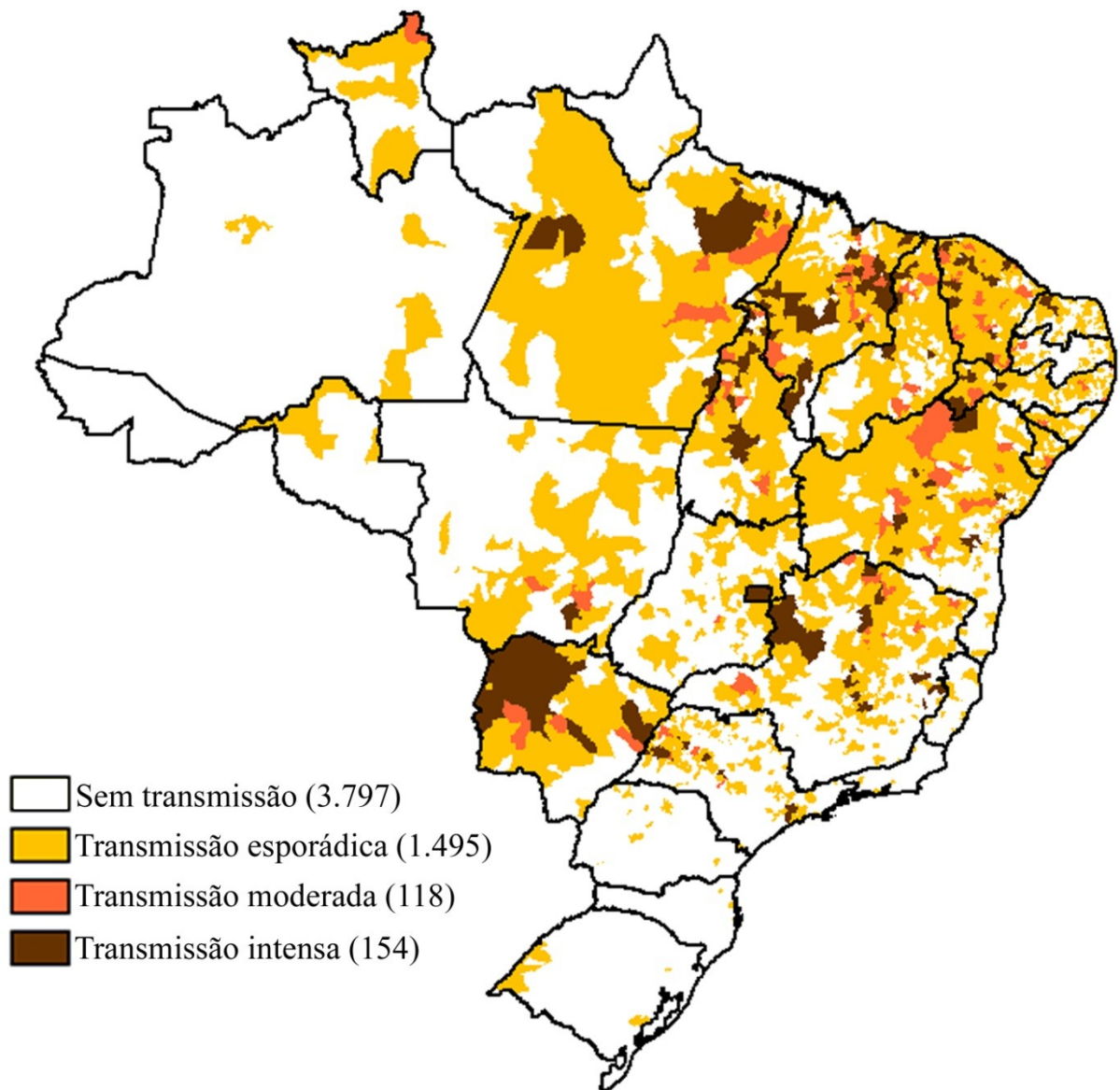
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a quantidade total de casos distribuídos por ano de ocorrência, no período de 2001 a 2011.

Figura 32 – Diagrama de controle.



Fonte: Elaborado pelo autor. A linha azul expressa a média mensal de incidência dos casos de LV em cada estado brasileiro. A linha vermelha representa o limite máximo esperado para a doença em cada período.

Figura 33 – Áreas de transmissão de LV no Brasil.



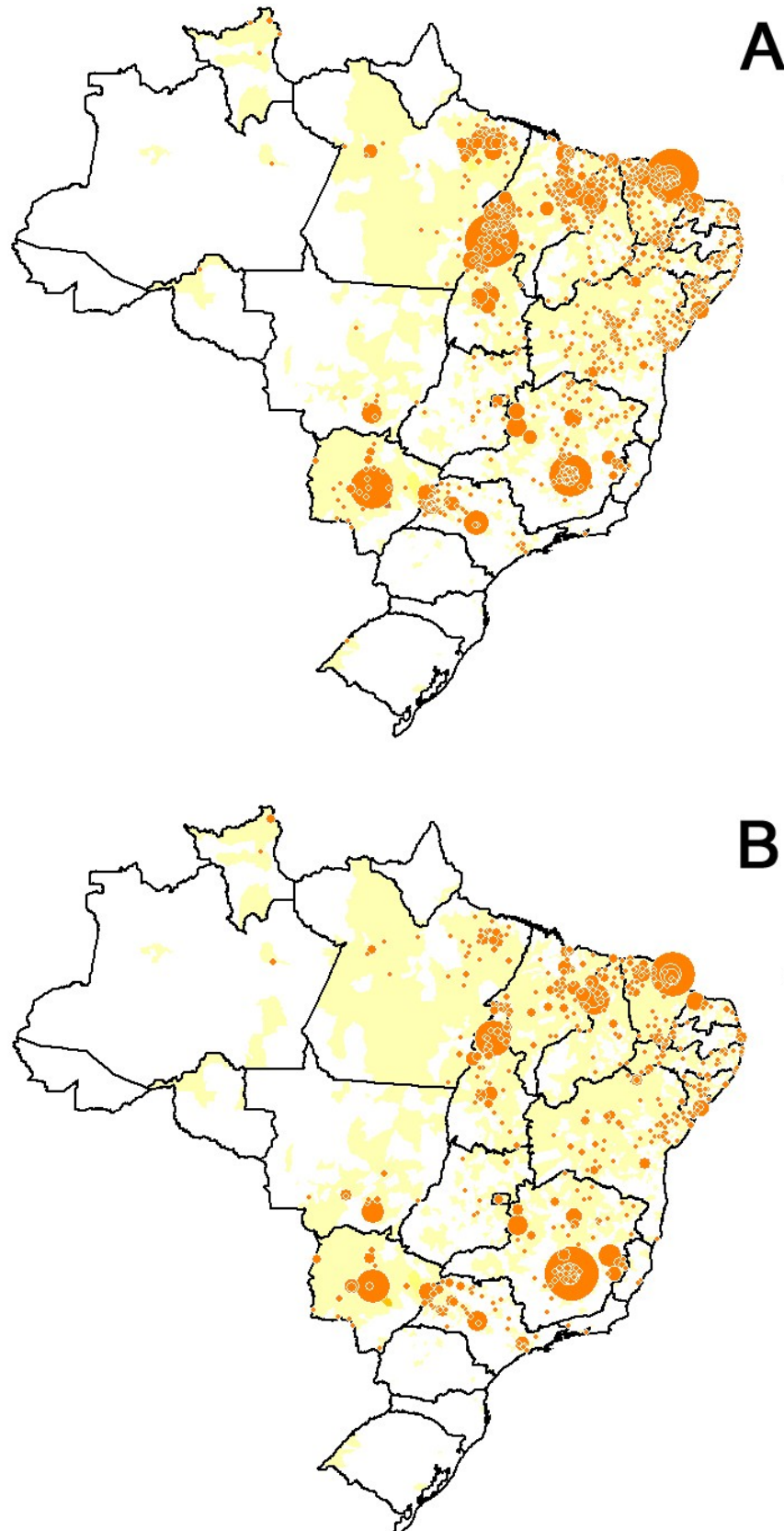
Fonte: Elaborado pelo autor. A área colorida representa a estratificação dos casos de LV no Brasil por municípios, segundo a média de casos no período de 2007 a 2011 (n= 19.248).

Dentre as capitais de estados, observou-se que três não notificaram nenhum caso de transmissão da doença (Porto Alegre-RS, Rio Branco-AC e Vitória-ES), nove foram classificadas como apresentando uma transmissão esporádica de LV (Macapá-AP, Boa Vista-RR, Curitiba-PR, Florianópolis-SC, Maceió-AL, Manaus-AM, Porto Velho-RO, Recife-PE e Rio de Janeiro-RJ), três foram classificadas como apresentando uma transmissão moderada (Cuiabá-MT, Goiânia-GO e João Pessoa-PB) e 12 apresentaram transmissão intensa da doença (Aracajú-SE, Belém-PA, Belo Horizonte-MG, Brasília-DF, Campo Grande-MS, Fortaleza-CE, Natal-RN, Palmas-TO, Salvador-BA, São Luís-MA, São Paulo-SP e Teresina-PI) (**Figura 34** e **APÊNDICE C**).

As cidades de Fortaleza-CE (5,6%), Araguaína-TO (5,4%), Belo Horizonte-MG (3,7%) e Campo Grande-MS (3,4%) apresentaram o maior número anual de casos da doença, representando à aproximadamente 18% do total de casos no país (**figura 34A**). A maior quantidade anual de óbitos por LV foi registrado nas cidades de Belo Horizonte-MG (7,8%), Fortaleza-CE (5,2%), Araguaína-TO (3,5%), Teresina-PI (3,0%) e Campo Grande-MS (3,0%) o que corresponde a aproximadamente 22% do total de óbitos no país (**figura 34B**).

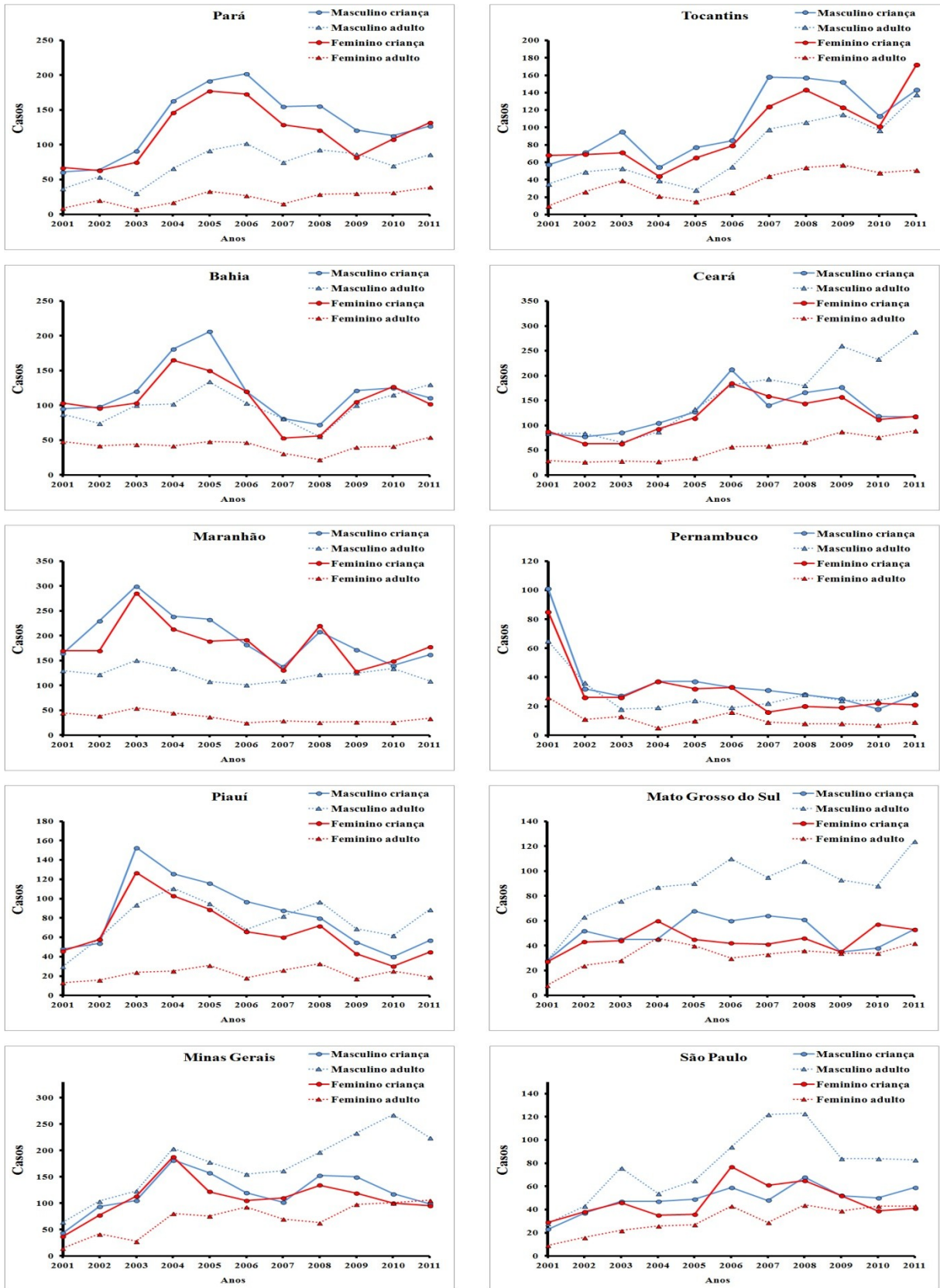
Avaliando a faixa etária e o gênero dos indivíduos acometidos por LV no país, observou-se que a doença afeta principalmente crianças (**figura 17A**) do sexo masculino (**figura 18A**). Contudo, quando estratificamos os casos por estados, é possível observar que em alguns estados ocorre uma alteração no perfil dos casos, onde os casos de adultos masculinos superam os casos de ocorrência em crianças, tais como ocorre no estado da Bahia (a partir de 2011), no Ceará (a partir de 2007), Piauí (a partir de 2008), Mato Grosso do Sul (a partir de 2002), Minas Gerais (desde 2001) e São Paulo (a partir de 2002) (**figura 35**).

Figura 34 – A. Casos por município. B. Registro de óbitos por município.



Fonte: Elaborado pelo autor. As áreas coloridas indicam a ocorrência de casos no período de 2007–2011. O diâmetro do círculo é proporcional ao número de casos e indicam a sede do município. [A (n= 19.248); B (n=1.146)].

Figura 35 – Série temporal de casos distribuídos por estados e estratificados por sexo.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a quantidade de casos notificados no período de 2001 a 2011 (n=35.999).

4.2 Perfil epidemiológico da LV no estado do Ceará no período de 2007 a 2011

No estado do Ceará a LV é uma doença endêmica, tendo sido notificado casos, no período analisado, em todas as mesorregiões, microrregiões e em pelo menos 88% dos municípios (**figura 36A**). Neste período, foi observada uma média anual de cerca de 590 casos, o que corresponde a aproximadamente 15% dos casos do país. A incidência média foi de aproximadamente 6,1 casos/100.000 hab., com uma prevalência média de aproximadamente 7,1 casos/100.000 hab. Na **tabela 2** é possível observar a quantidade de casos, casos novos, incidência e prevalência notificadas por cada microrregião cearense.

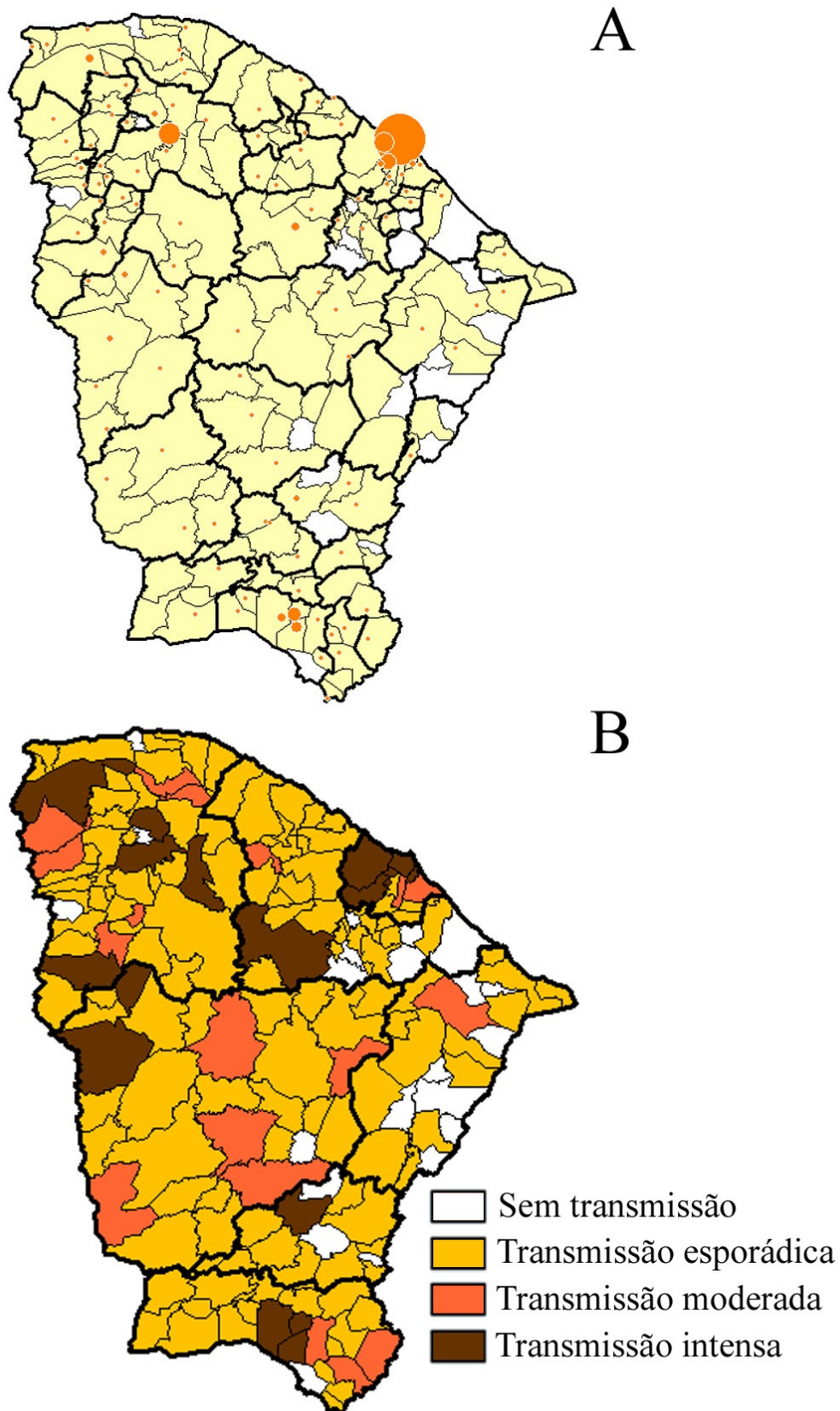
Avaliando os municípios quanto à transmissão da LV, nota-se que 8,7% dos municípios apresentam uma transmissão intensa, 12,5% municípios apresentam uma transmissão moderada e 66,8% dos municípios apresentam uma transmissão esporádica (**figura 36B**).

Dentre as mesorregiões cearenses, verifica-se que a Região Metropolitana de Fortaleza (composta por 11 municípios) notificou a maior quantidade de casos, com aproximadamente 51,9% dos casos, seguida das mesorregiões: Noroeste cearense (47 municípios) com aproximadamente 19,7% dos casos, Sul cearense (25 municípios) com aproximadamente 12,1% dos casos, Sertões Cearenses (30 municípios) com aproximadamente 7,3% dos casos, Norte Cearense (36 municípios) com aproximadamente 5,2% dos casos, Centro-Sul Cearense (14 municípios) com aproximadamente 2,1% dos casos e Jaguaribe (21 municípios) com aproximadamente 1,7% dos casos.

A cidade de Fortaleza destaca-se como sendo o município onde foi notificada a maior quantidade de casos no país, com 5,6% dos casos nacionais. Na microrregião de Fortaleza foram registrados aproximadamente 51,4% dos casos no estado o que corresponde à cerca de 8% dos casos do país (**tabela 2, figura 36A**). A maior incidência da doença foi registrada nos municípios de Barbalha, Sobral, Ipueiras e Varjota e nas microrregiões de Sobral e Ipu (**figura 37A, figura 38A**), bem como a maior prevalência localiza-se nos municípios de Barbalha, Sobral, Ararendá e Morrinhos e nas microrregiões de Sobral e Ipu (**figura 37B, figura 38B**).

A partir do diagrama de controle (**figura 39**) é possível verificar a distribuição da incidência média mensal por cada mesorregião e o limite máximo esperado para cada período, sendo possível observar que em todas as mesorregiões cearenses, a exceção da mesorregião do Jaguaribe, a doença comporta-se de modo endêmico, sendo transmitida em todos os meses do ano.

Figura 36 – A. Ocorrência de casos por municípios. B. Áreas de transmissão de LV no Ceará.



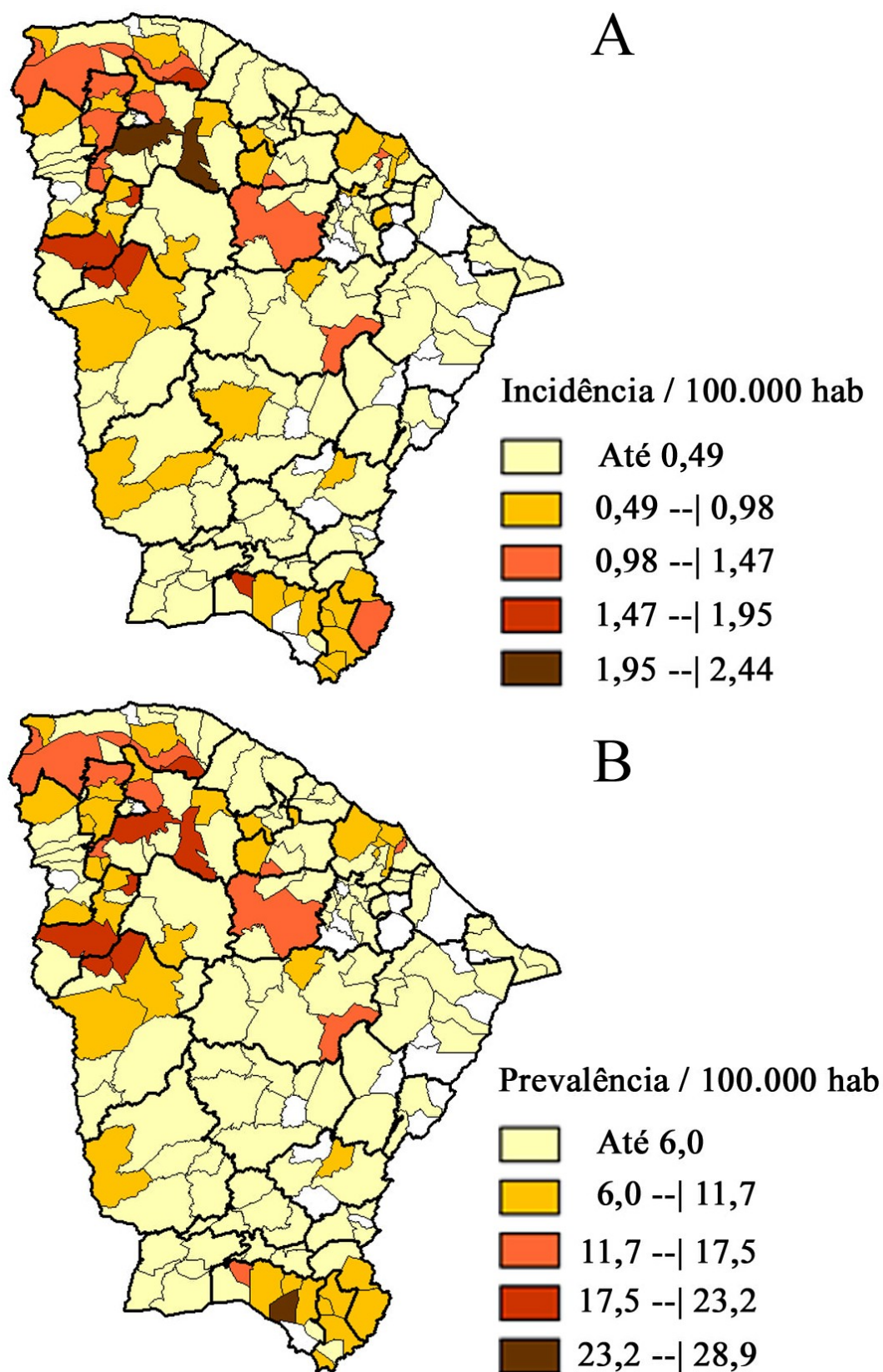
Fonte: Elaborado pelo autor. O diâmetro dos círculos é diretamente proporcional à média da quantidade de casos e estão localizados na sede do município. A área colorida representa a ocorrência dos casos (A) estratificada de acordo com as áreas de transmissão (B), notificados no período de 2007 a 2011. A linha mais espessa delimita as microrregiões e a linha mais delgada delimita os municípios (n= 2.940).

Tabela 2 – Média anual de casos, casos novos, incidência e prevalência da LV no país, no estado do Ceará e distribuída pelas microrregiões cearenses.

Mesorregião	Microrregião	Casos	Casos Novos	Incidência*	Prevalência*
NOROESTE	Litoral de Camocim e Acaraú	24,6 ± 4,2	20,6 ± 3,6	5,7 ± 1	7 ± 1,2
	Ibiapaba	11,0 ± 0,8	10,4 ± 1,0	3,5 ± 0,3	3,7 ± 0,3
	Coreaú	6,2 ± 1,6	5,8 ± 1,5	10,2 ± 2,6	10,9 ± 2,8
	Meruoca	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,2	1,7 ± 1	2,5 ± 1
	Sobral	54,0 ± 4,8	48,4 ± 3,8	13,2 ± 1,1 ^b	14,8 ± 1,5 ^b
	Ipú	15,8 ± 1,2	15 ± 1,4	11 ± 1,2 ^a	11,6 ± 1 ^a
	Santa Quitéria	3,2 ± 0,5	3,2 ± 0,5	4,3 ± 0,6	4,3 ± 0,6
NORTE	Itapipoca	2,8 ± 0,4	2,4 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,2
	Baixo Curu	2,8 ± 1,0	2,6 ± 1,0	2,5 ± 0,9	2,7 ± 0,9
	Uruburetama	4,0 ± 0,7	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,7	4 ± 0,7
	Médio Curu	4,4 ± 1,3	3,2 ± 1,2	3,8 ± 1,4	5,2 ± 1,5
	Canindé	10,6 ± 1,7	8,6 ± 1,5	7 ± 1,2	8,6 ± 1,4
	Baturité	3,6 ± 0,7	3,2 ± 0,8	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,3
	Chorozinho	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,6	1,6 ± 1,2	1,6 ± 1,2
Cascavel	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1 ± 0,5	1 ± 0,5	
REGIÃO METROPOLITANA DE FORTALEZA	Fortaleza	303,0 ± 16,7	258,6 ± 31	7,8 ± 0,9	9,1 ± 0,5
	Pacajús	2,6 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,8	2,6 ± 0,8
SERTÕES	Crateús	19,0 ± 3,3	17,2 ± 3,2	7,3 ± 1,4	8 ± 1,3
	Quixeramobim	8,6 ± 1,1	6,8 ± 0,9	2,7 ± 0,4	3,4 ± 0,4
	Inhamuns	7,4 ± 1,5	6,6 ± 0,8	4,5 ± 0,6	5,1 ± 1
	Senador Pompeu	7,6 ± 2,3	6,0 ± 1,9	2,7 ± 0,9	3,5 ± 1
JAGUARIBE	Litoral de Aracati	3,0 ± 1,5	2,2 ± 1,0	2 ± 0,9	2,8 ± 1,4
	Baixo Jaguaribe	5,6 ± 0,5	4,0 ± 0,4	0,3 ± 0,03	0,4 ± 0,04
	Médio Jaguaribe	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,4
	Serra do Pereiro	1,0 ± 0,0	0,8 ± 0,2	1,8 ± 0,5	2,3 ± 0,03
CENTRO-SUL	Iguatu	7,2 ± 2,3	6,2 ± 1,8	2,9 ± 0,8	3,3 ± 1
	Várzea Alegre	3,4 ± 0,7	2,6 ± 0,4	2,9 ± 0,4	3,7 ± 0,7
	Lavras da Mangabeira	1,8 ± 0,7	1,2 ± 0,5	2,2 ± 0,9	3,2 ± 1,3
SUL	Chapada do Araripe	2,8 ± 0,7	2,6 ± 0,7	2,7 ± 0,8	2,9 ± 0,8
	Caririaçu	1,6 ± 1,0	1,2 ± 0,8	2,1 ± 1,4	2,8 ± 1,7
	Barro	6,2 ± 1,1	6,0 ± 1,3	6,6 ± 1,4	6,9 ± 1,2
	Cariri	52,2 ± 8,1	45,4 ± 7,7	8,7 ± 1,6	10 ± 1,6
	Brejo Santo	8,8 ± 2,5	7,4 ± 2,8	7,9 ± 3,1	9,4 ± 2,8
CEARÁ		588,0 ± 26,4	506,4 ± 42,7	6,1 ± 0,5	7,1 ± 0,3
BRASIL		3.850 ± 97,9	3.476 ± 101,8	1,8 ± 0,1	2,0 ± 0,1

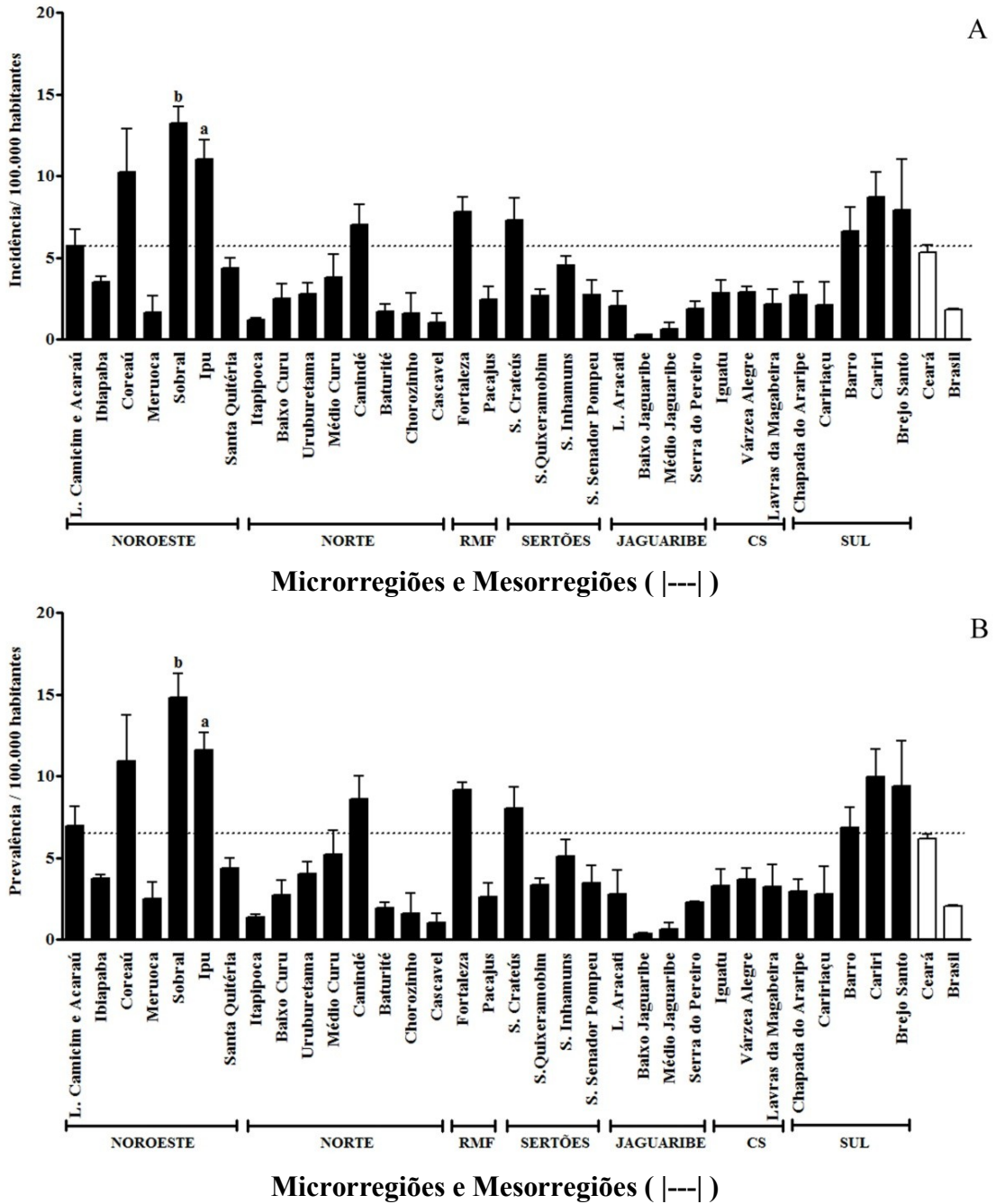
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média ± E.P.M. dos parâmetros analisados. ^ap<0,05; ^bp<0,001 vs Ceará (ANOVA, Student-Newman-Kuels). *por 100.000 habitantes.

Figura 37 – A. Incidência da LV no Ceará. B. Prevalência da LV no Ceará.



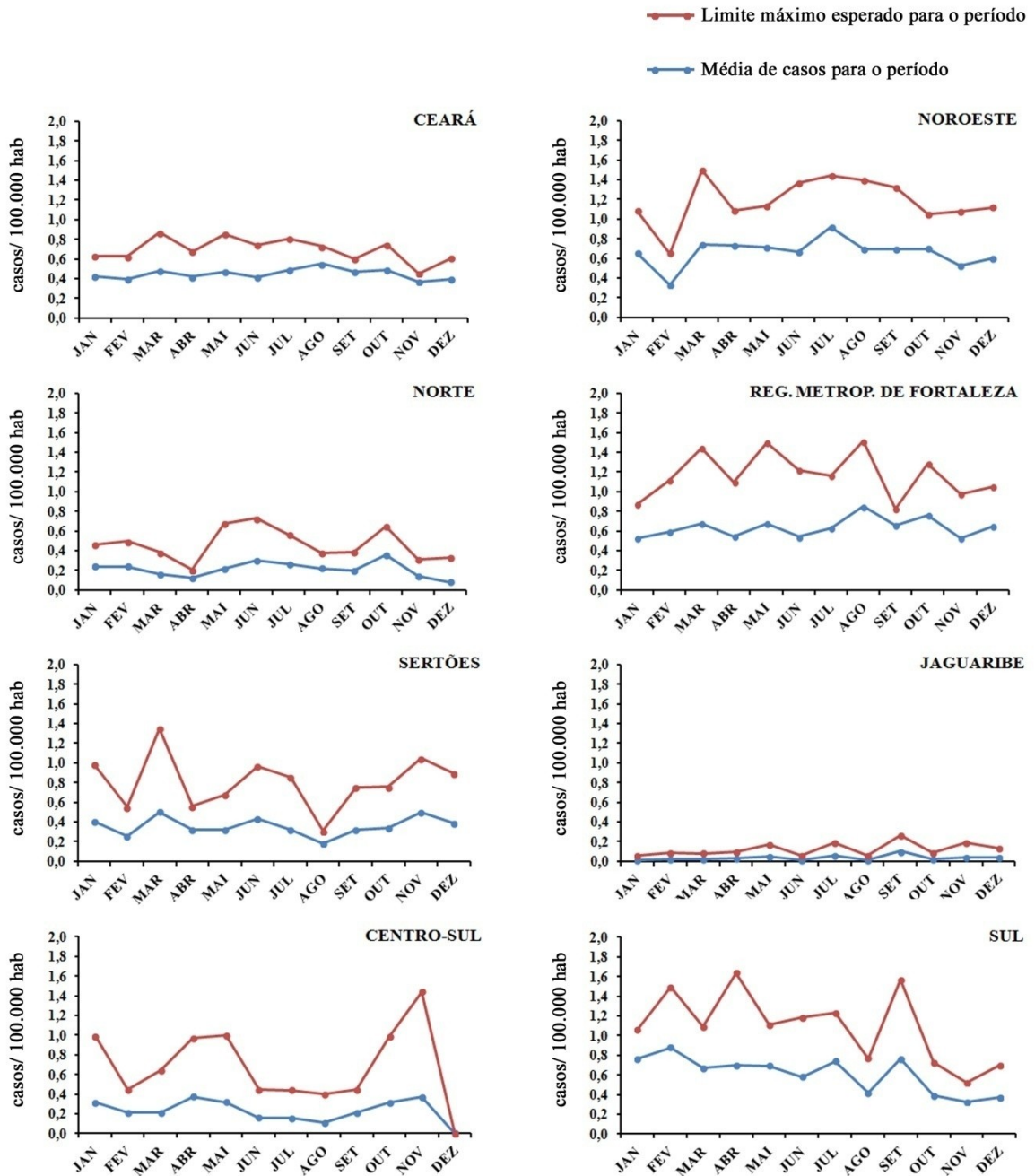
Fonte: Elaborado pelo autor. Os mapas representam a ocorrência dos parâmetros analisados por municípios, estratificados de acordo com a média da quantidade de casos registrados no período de 2007 a 2011. A linha mais espessa delimita as microrregiões e a linha mais delgada delimita os município [A (n=2.532); B (n=2.940)]

Figura 38 – A. Incidência por microrregiões cearenses. B. Prevalência por microrregiões cearenses.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados representam a média ± E.P.M. dos parâmetros analisados, estratificados por microrregião e mesorregiões, notificados no período de 2007 a 2011. A linha pontilhada representa a média ± E.P.M. estadual da doença. RMF (Região Metropolitana de Fortaleza). CS (Centro-Sul). ^ap<0,05; ^bp<0,001 vs Ceará. ANOVA, Student–Newman–Kuels [A (n=2.532); B (n=2.940)].

Figura 39 – Diagrama de controle da LV nas mesorregiões cearenses.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média mensal da incidência de casos de LV no estado do Ceará e em cada Mesorregião cearense, no período de 2007 a 2011. A linha vermelha indica o limite máximo esperado para a doença por período (n= 2.940).

Analisando o perfil dos indivíduos afetados pela doença é possível observar que os casos apresentam um arranjo bimodal quanto à faixa etária, sendo possível dispô-los em dois grupos: crianças (0 a 14 anos) e adultos (a partir de 15 anos), sendo escolhidos os principais grupos etários afetados como referência para as análises comparativas (1-4 anos – *crianças* e 20-39 anos – *adultos*; **figura 40A**), com os indivíduos do sexo masculino sendo o principal grupo afetado (**figura 40B**).

A população de crianças doentes é maior que adultos até o ano de 2006, quando há uma equiparação entre as populações e um aumento dos casos em adultos a partir do ano de 2008 (**figura 41A**). Estratificando o resultado por sexo, observa-se que os casos aumentam principalmente na população de adultos masculina (**figura 35 - Ceará**).

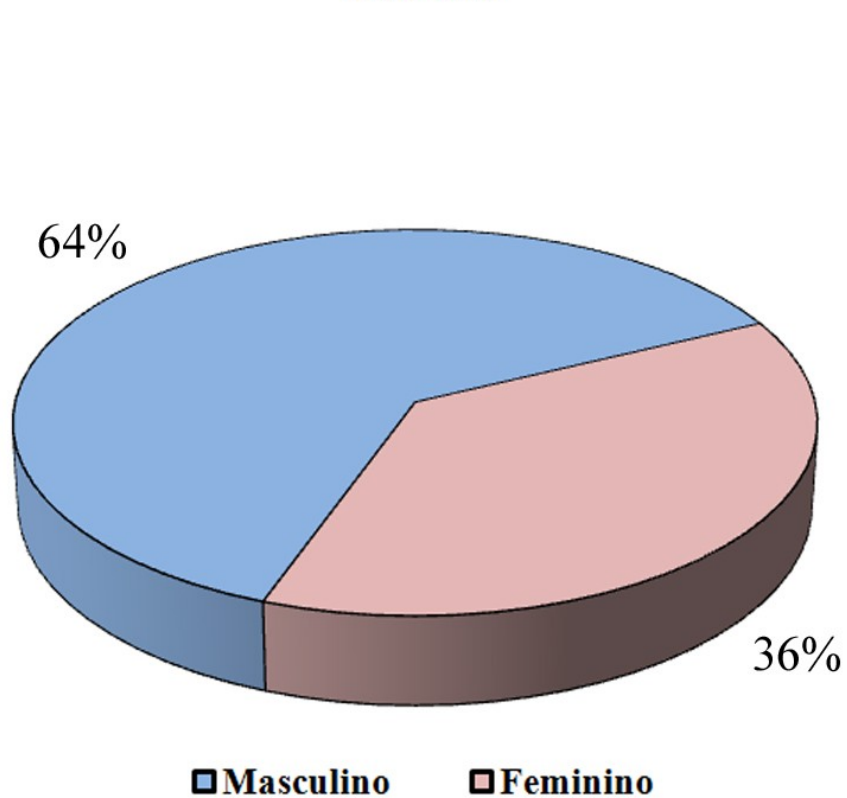
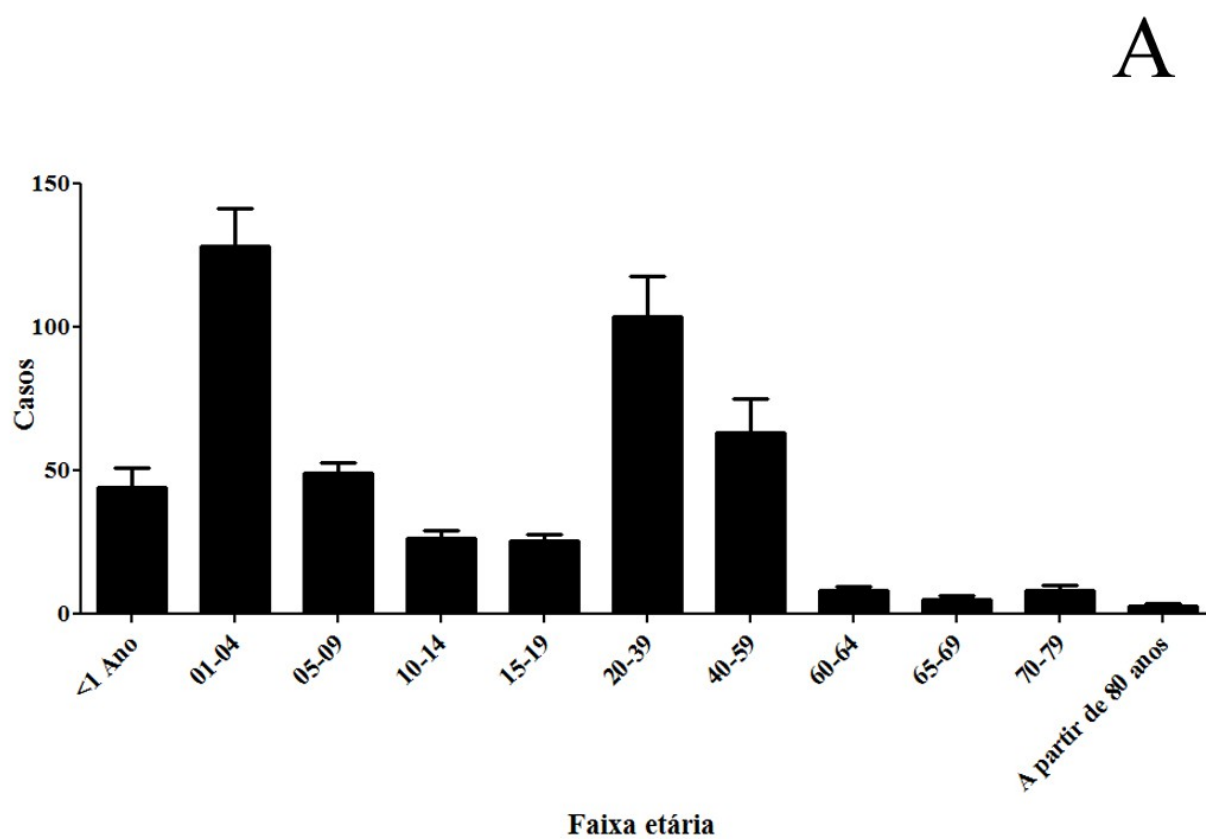
Em relação às gestantes acometidas por LV, foram notificados 6 casos no período de 2007 a 2011, com ocorrência nos municípios de Fortaleza (2 casos), Nova Olinda, Croatá e Caucaia (1 caso/cada) e 1 caso em município ignorado, com uma letalidade de 16,7%, sendo importante ressaltar que em 83% dos casos notificados, os indivíduos afetados estavam na faixa etária entre 10 e 19 anos.

Considerando os fatores sociais dos indivíduos afetados pela LV, é possível verificar que a doença acomete principalmente indivíduos que apresentam baixo nível de escolaridade. Dentre os casos notificados em adultos, observa-se que aproximadamente 6,5% são analfabetos e 57,5% tem apenas o Ensino Fundamental Incompleto (**figura 41B**). Em aproximadamente 28% dos casos não foi informado o grau de escolaridade, sendo, portanto, excluídos da análise.

Avaliando o perfil de evolução da doença, é possível notar que, dentre os casos notificados, a doença evolui preferencialmente para a cura, havendo uma evolução para o óbito em aproximadamente 6% dos casos (**figura 42**).

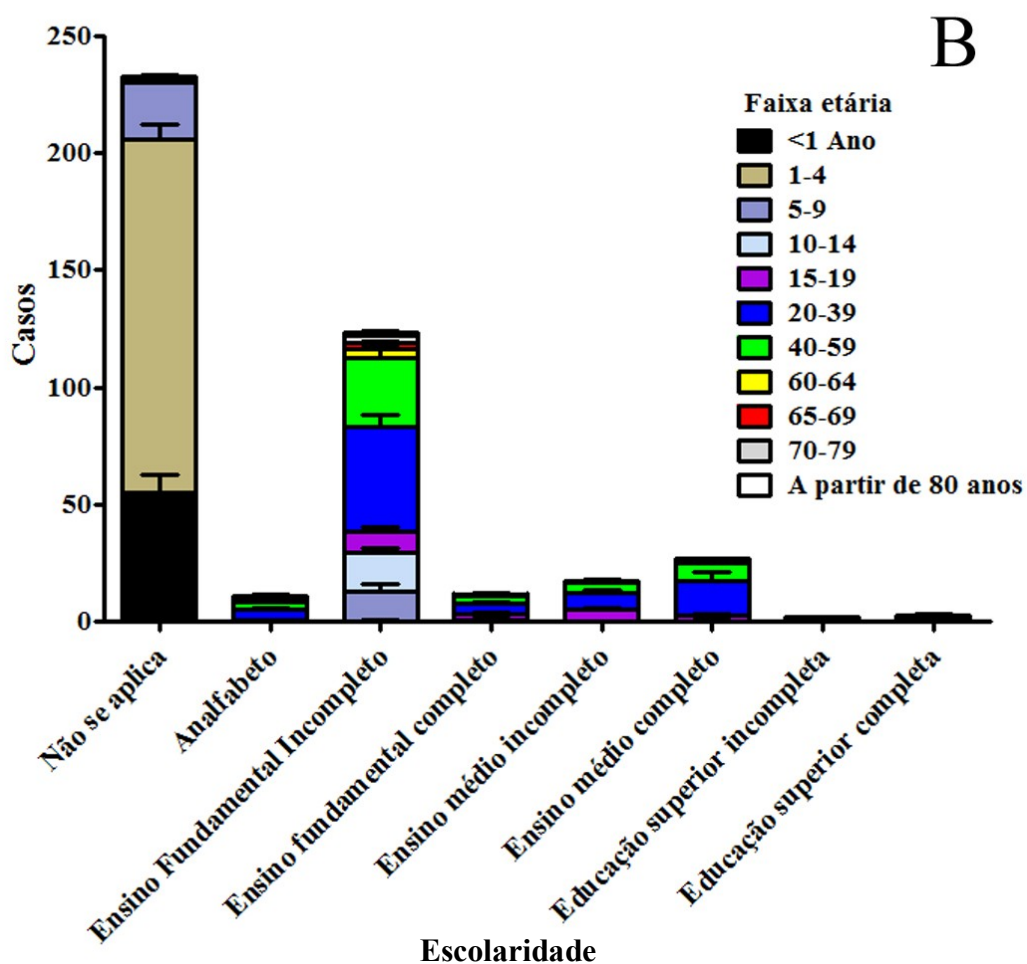
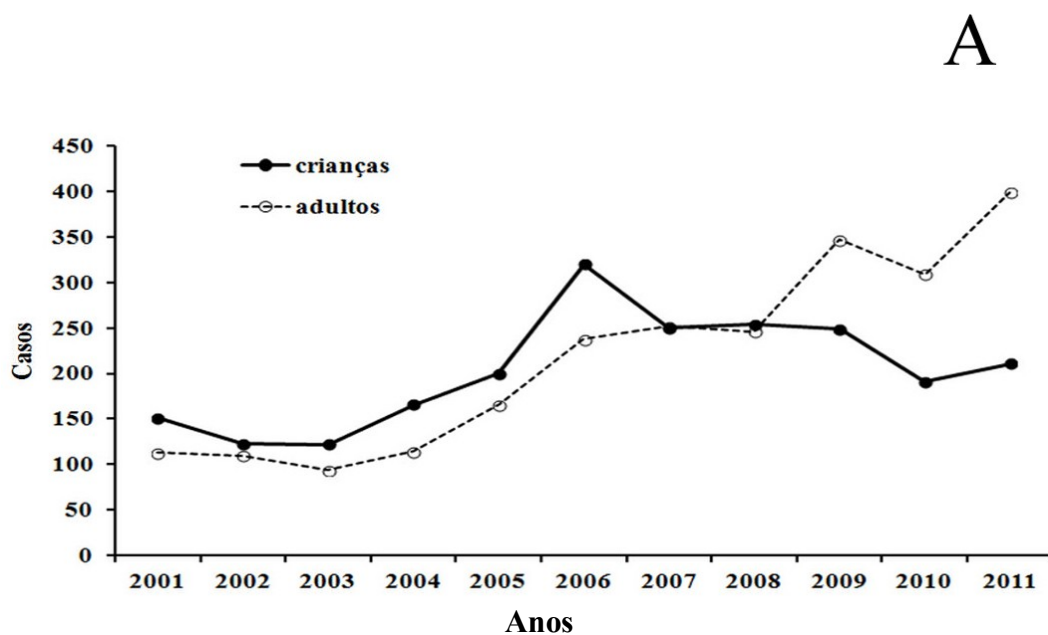
Correlacionando a evolução da LV com a faixa etária dos doentes, é possível verificar que a cura apresenta uma tendência a ser diminuída em crianças menores de 1 ano de vida e é significativamente reduzida em pessoas acima de 60 anos (**figura 43A**), bem como a letalidade é fortemente influenciada pela idade, sendo possível observar uma tendência de aumento em crianças menores de 1 ano de vida e um aumento significativamente após os 60 anos (**figura 43B**).

Figura 40 – A. Distribuição dos casos de LV por faixa etária no Ceará. B. Sexo dos pacientes.



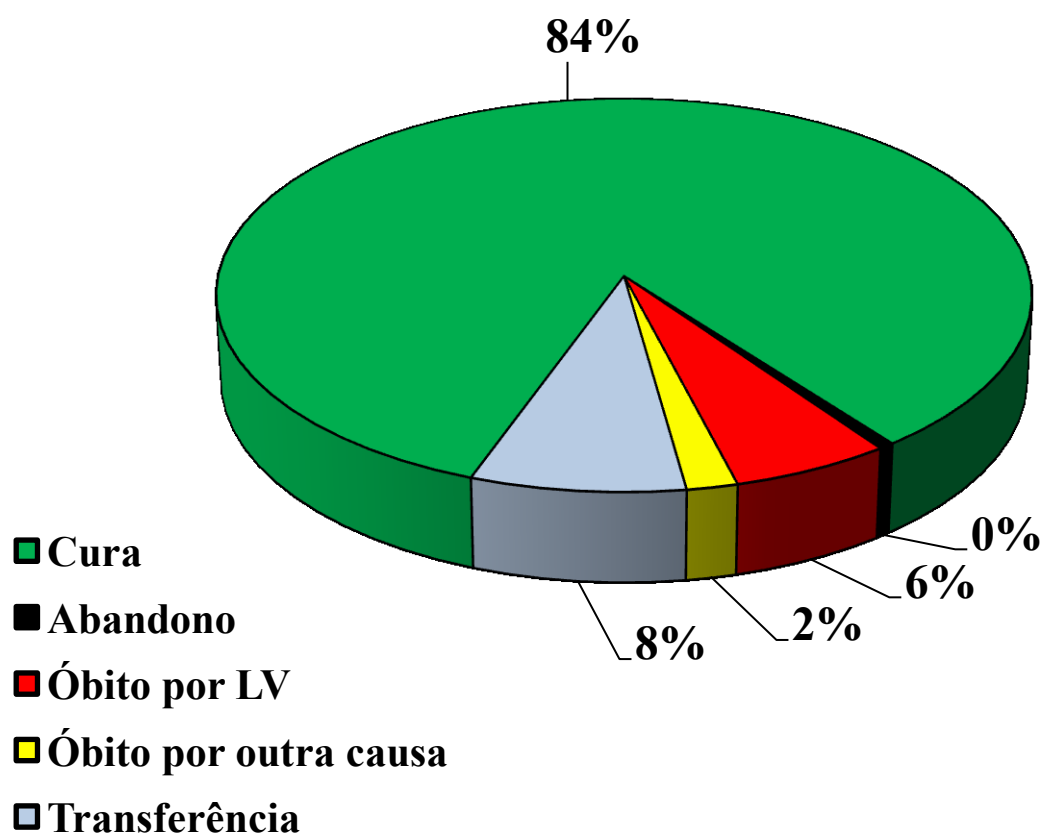
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média \pm E.P.M. (A) ou o valor percentual médio (B) dos casos, no período de 2007 a 2011 (n=2.939).

Figura 41 – A. Série temporal dos casos de LV distribuídos por faixa etária (crianças x adultos) no Ceará. B. Distribuição dos casos por faixa etária e escolaridade.



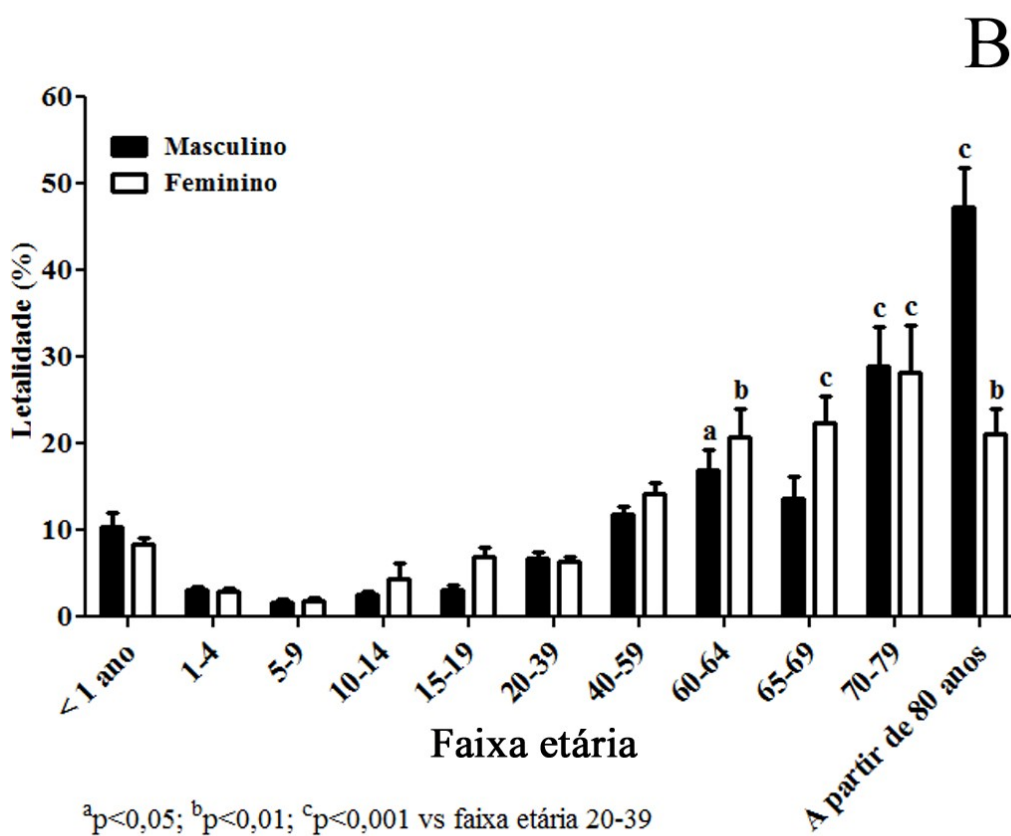
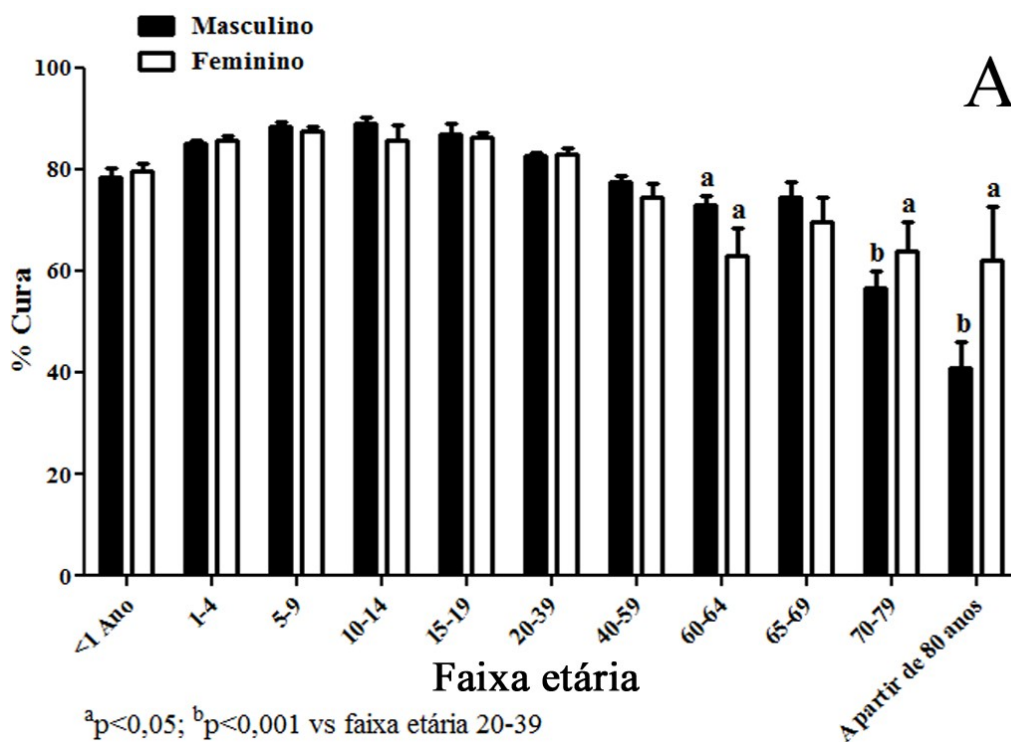
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a quantidade dos casos no período de 2001 a 2011 (A) ou a média \pm E.P.M. dos casos, no período de 2007 a 2011 (B) [A (n= 5.072); B (n= 2.111)].

Figura 42 – A. Evolução dos casos de LV no Ceará.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média percentual dos casos, no período de 2007 a 2011 (n=2.647).

Figura 43 – A. Percentual de cura da doença distribuído pela faixa etária e gênero. B. Percentual da letalidade da doença distribuída pela faixa etária e gênero.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média \pm E.P.M. dos parâmetros analisados, no período de 2007 a 2011 ($n = 2.647$); (ANOVA, Student-Newman-Kuels).

A letalidade média da LV no Ceará foi de 5,1%, com uma média anual de $30,8 \pm 4,9$ óbitos, sendo que destes, aproximadamente 39,6% acometeram em indivíduos residentes no município de Fortaleza. Na **figura 44A** é possível observar a distribuição da letalidade da LV nos municípios cearenses.

No período de 2007-2010, houve uma média anual de $26,3 \pm 2,5$ óbitos, entretanto somente no ano de 2011 foram notificados 48 óbitos no estado, o que representou um aumento de aproximadamente 60% na letalidade (**figura 44B**).

4.2.1 Cenário da coinfeção HIV-LV no Ceará

No período de 2007 a 2011 foi constatada uma escalada crescente de casos registrados no estado (**figura 45A**), com uma média anual estadual de $31,8 \pm 6,0$ casos, com casos registrados em pelo menos 17,9% dos municípios, sendo aproximadamente 57,2% dos casos provenientes do município de Fortaleza (**figura 45B**).

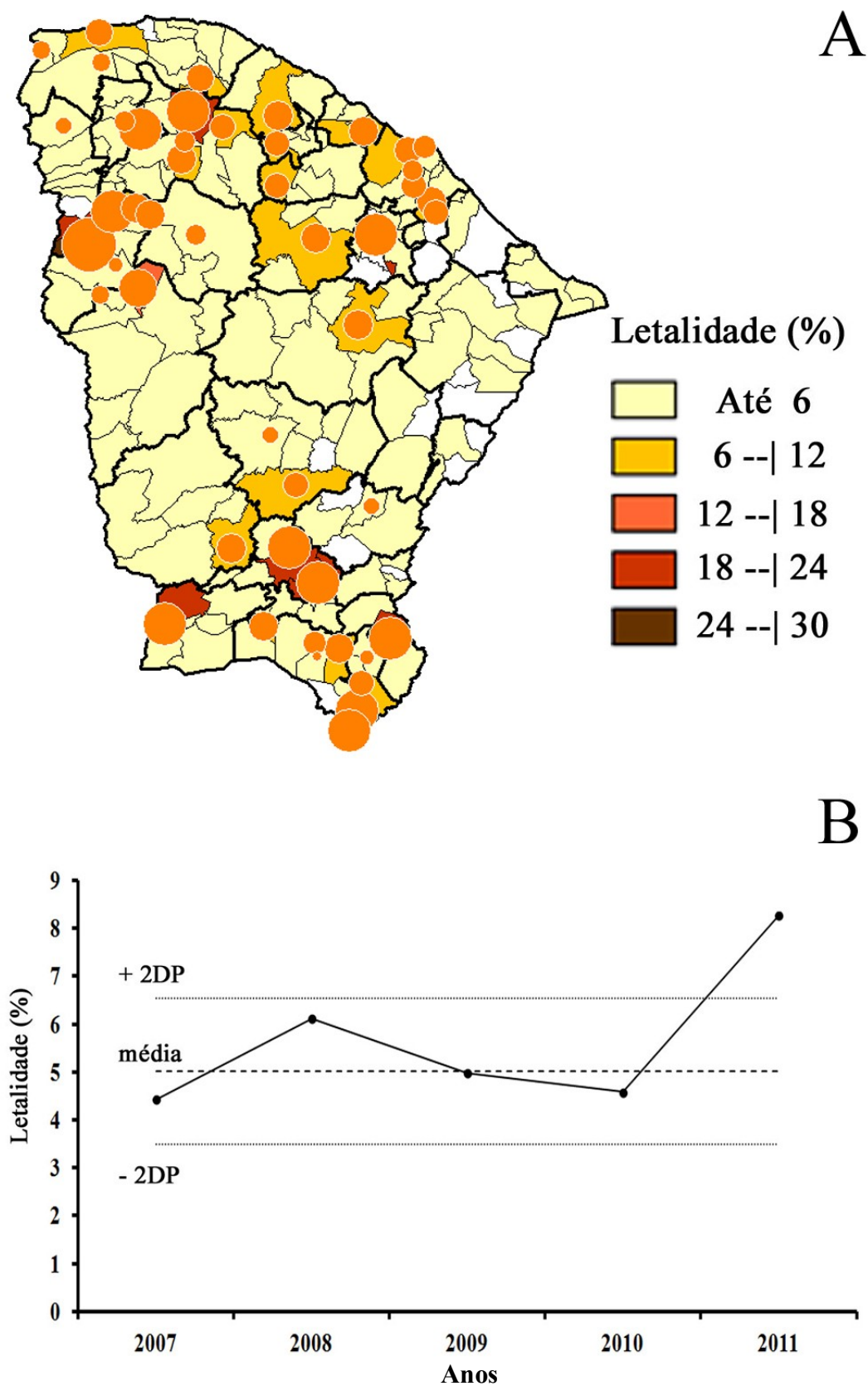
Avaliando a distribuição dos casos por faixa etária e sexo, podemos verificar que a principal população afetada é a de adultos jovens, com idade entre 20-59 anos, com os casos ocorrendo predominantemente em indivíduos do sexo masculino (**figuras 46A e 46B**).

O delineamento da evolução da doença mostrou que, dentre os casos notificados, a maioria dos casos evoluem preferencialmente para a cura (**figura 47A**), não sendo possível estabelecer uma correlação desta evolução com a faixa etária dos indivíduos (**figura 47B**).

Em adição, foi constatado que no período de 2007 a 2010, a letalidade média neste grupo foi de 4,7%, atingindo a um percentual de 21,2% no ano de 2011, excedendo em aproximadamente 4,5 vezes a letalidade do período anterior (**figura 48A**), com os óbitos ocorrendo apenas em indivíduos na faixa etária de 20 a 59 anos (**figura 48B**).

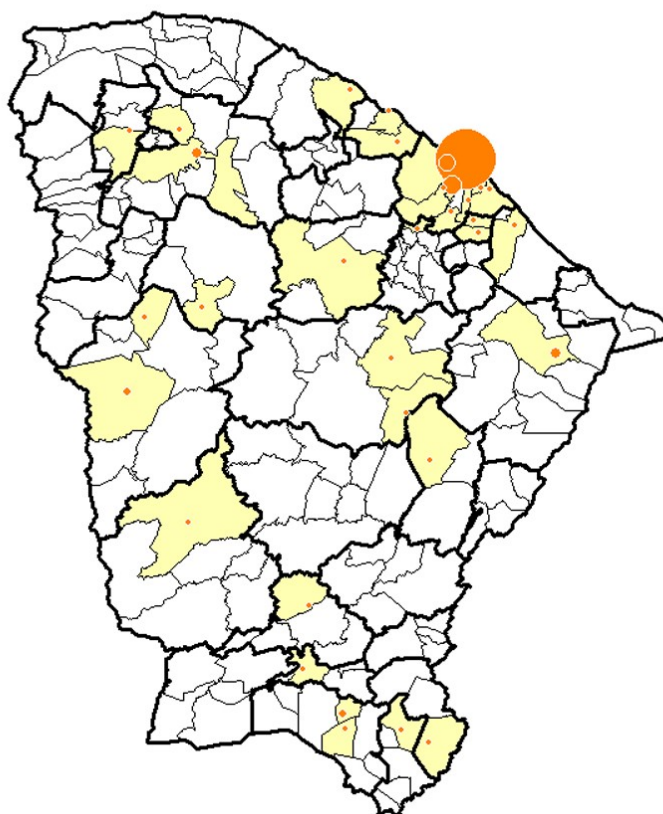
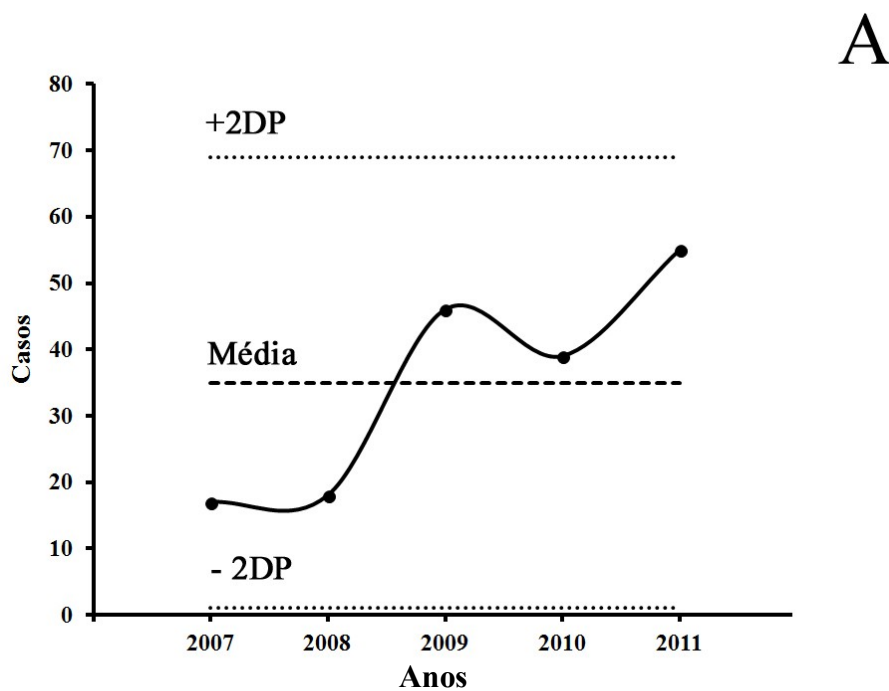
Considerando os fatores sociais dos indivíduos afetados pela LV, é possível verificar que a doença acomete principalmente indivíduos que apresentam baixo nível de escolaridade, com aproximadamente 57% dos casos acima de 15 anos apresentando como grau de instrução apenas o ensino fundamental incompleto (**figura 49**), contudo, é possível notar que há uma maior participação relativa de casos com um maior grau de instrução que quando comparamos ao quadro geral da doença no estado do Ceará (**figura 41B**).

Figura 44 – A. Letalidade da LV por municípios cearense. B. Série temporal da letalidade no estado do Ceará.



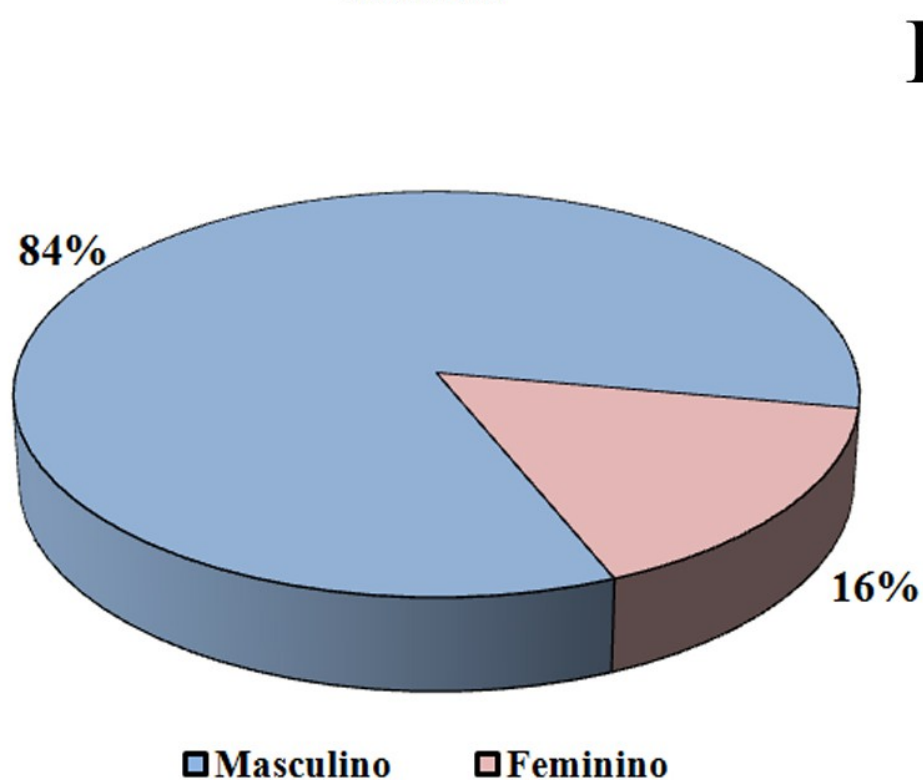
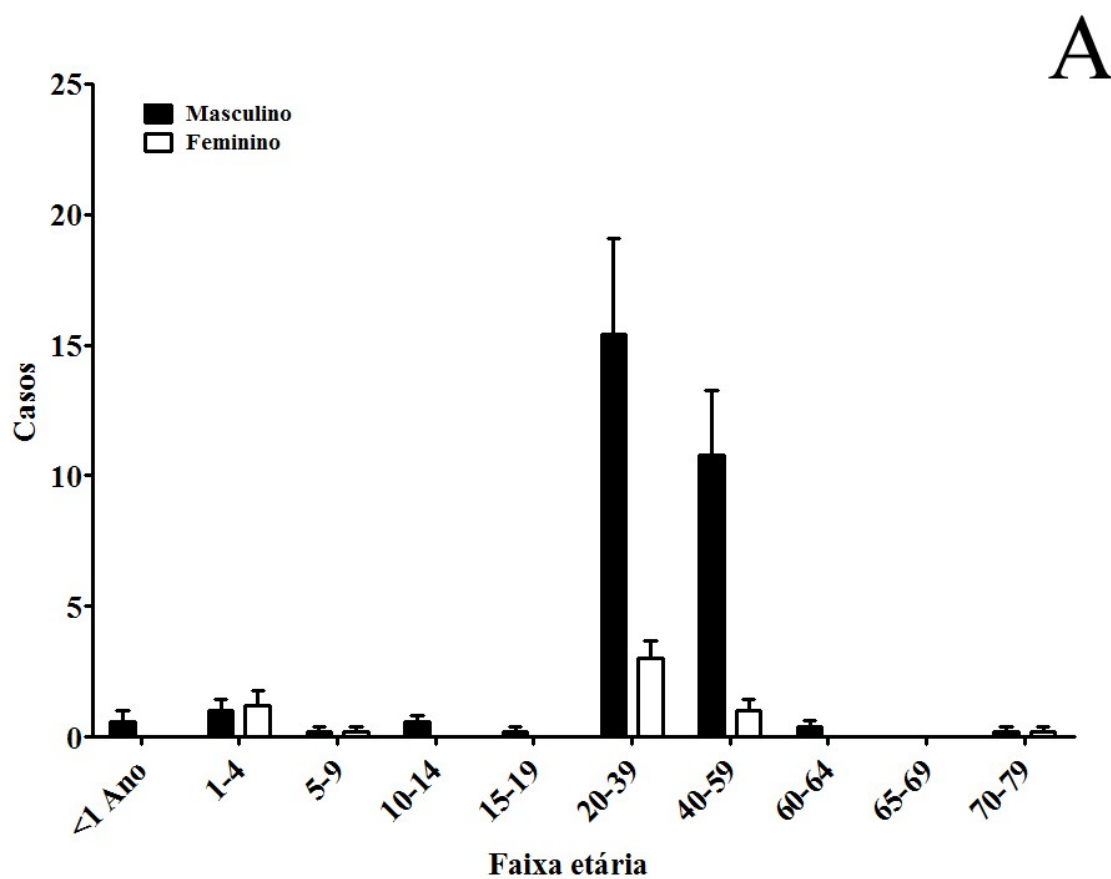
Fonte: Elaborado pelo autor. A linha mais espessa delimita as microrregiões e a linha mais delgada delimita os municípios. O círculo indica a sede do município e o seu diâmetro é proporcional à média da quantidade de casos notificados. Os dados expressam a ocorrência do parâmetro analisado por municípios (A) ou quantidade de casos (B), registrados no período de 2007 a 2011 (n=2.647).

Figura 45 – A. Série temporal de casos de coinfeção HIV–LV no Ceará. B. Distribuição dos casos de coinfeção HIV–LV no estado do Ceará.



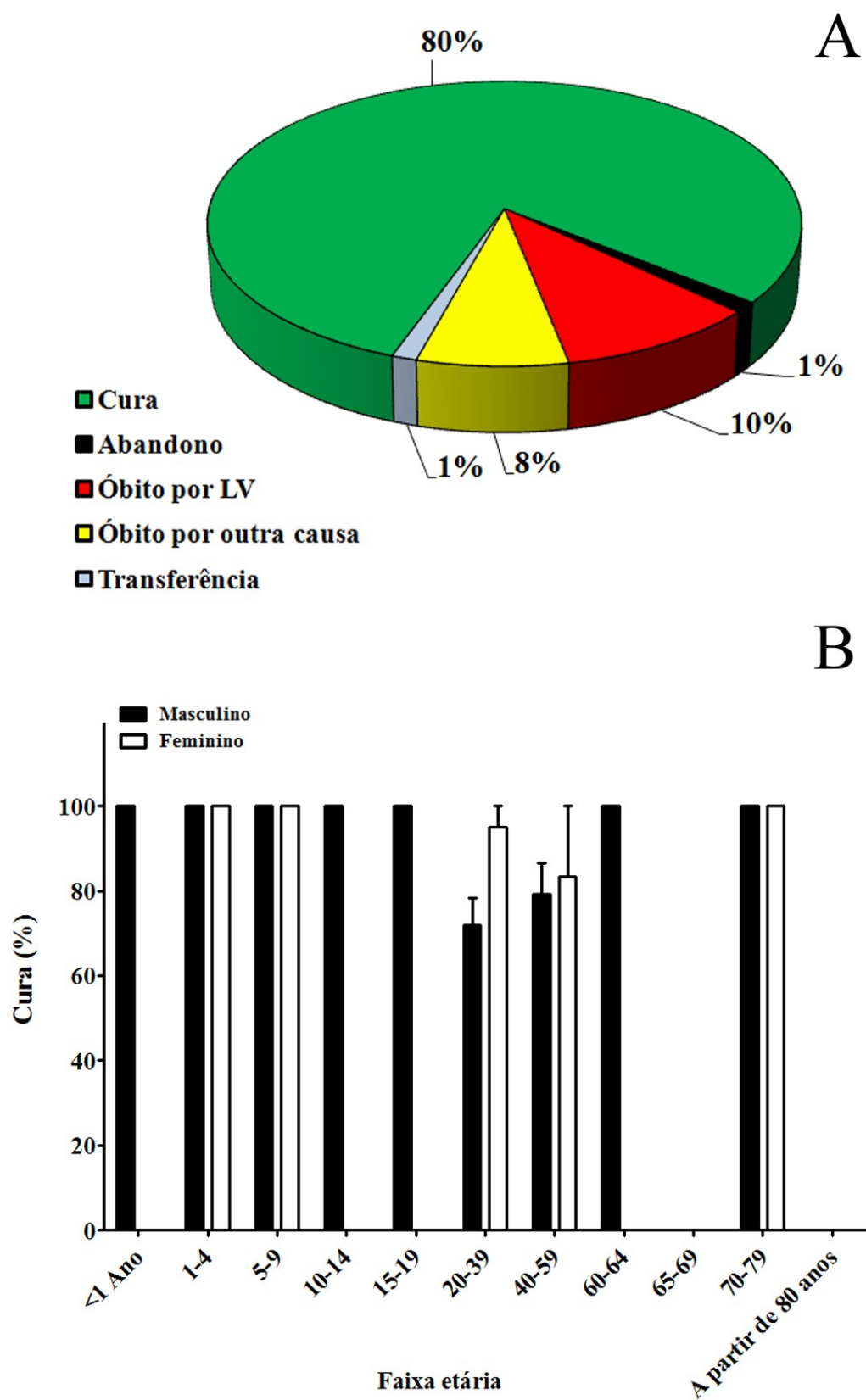
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a ocorrência do parâmetro analisado por municípios (A) ou quantidade de casos (B), registrados no período de 2007 a 2011. A linha mais espessa delimita as microrregiões e a linha mais delgada delimita os municípios. O círculo indica a sede do município e o seu diâmetro é proporcional à média da quantidade de casos notificados (n= 175).

Figura 46 – A. Casos de coinfeção HIV–LV estratificado por faixa etária e sexo. B. Casos de coinfeção HIV–LV distribuídos por gênero (masculino, feminino).



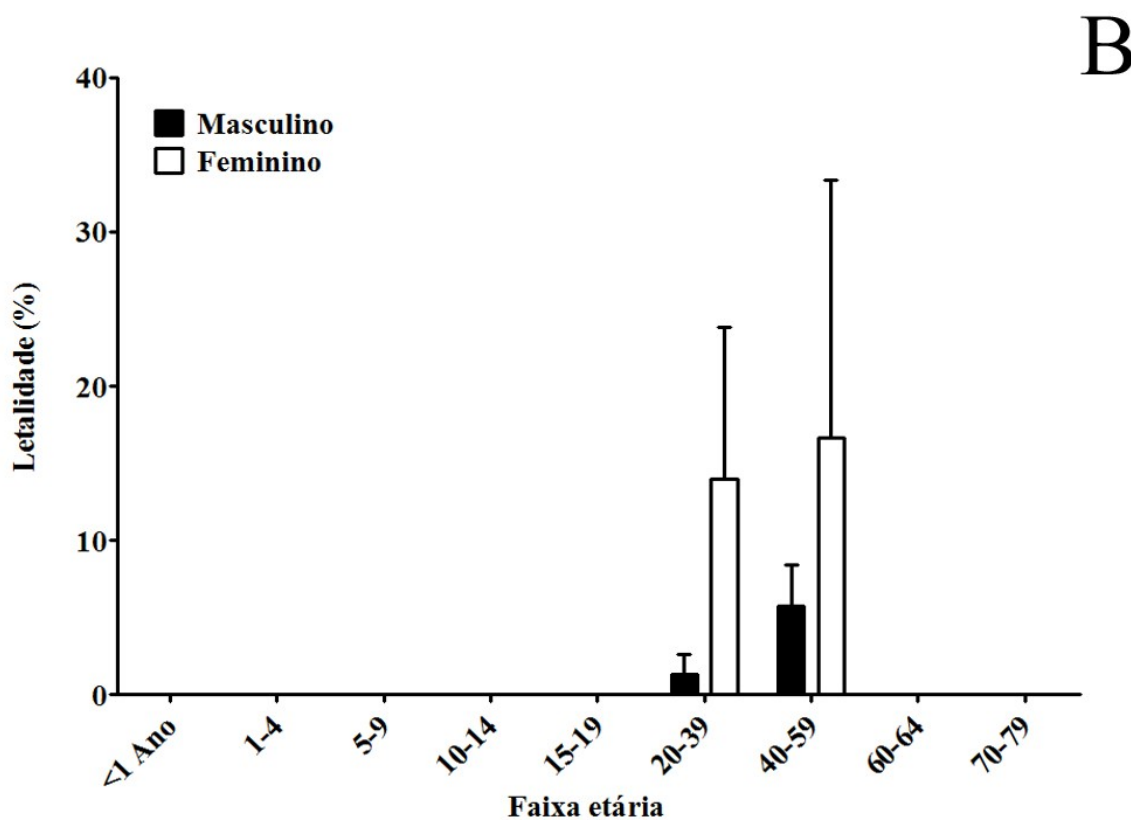
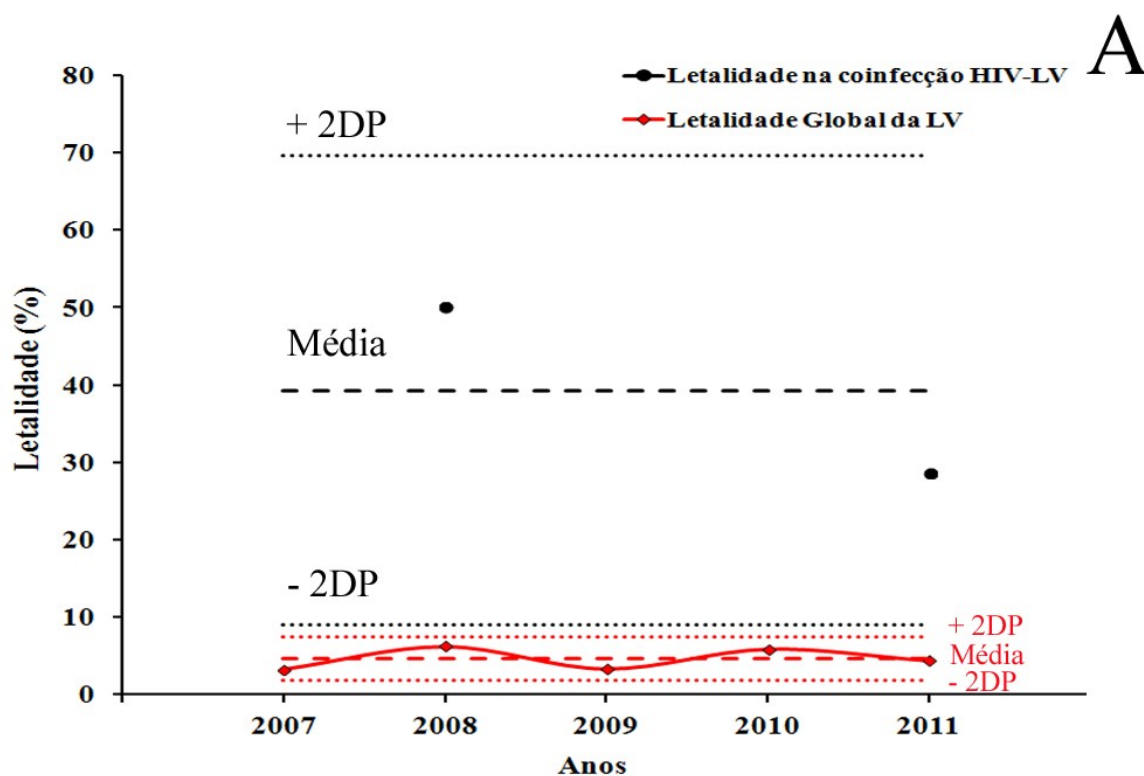
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados são expressos por média \pm E.P.M. (A) ou média percentual (B) dos casos notificados no estado do Ceará no período de 2007–2011 (n=175).

Figura 47 – A. Evolução dos casos de LV em indivíduos apresentando coinfeção HIV–LV no estado do Ceará. B. Avaliação da cura na coinfeção HIV–LV no estado do Ceará conforme faixa etária.



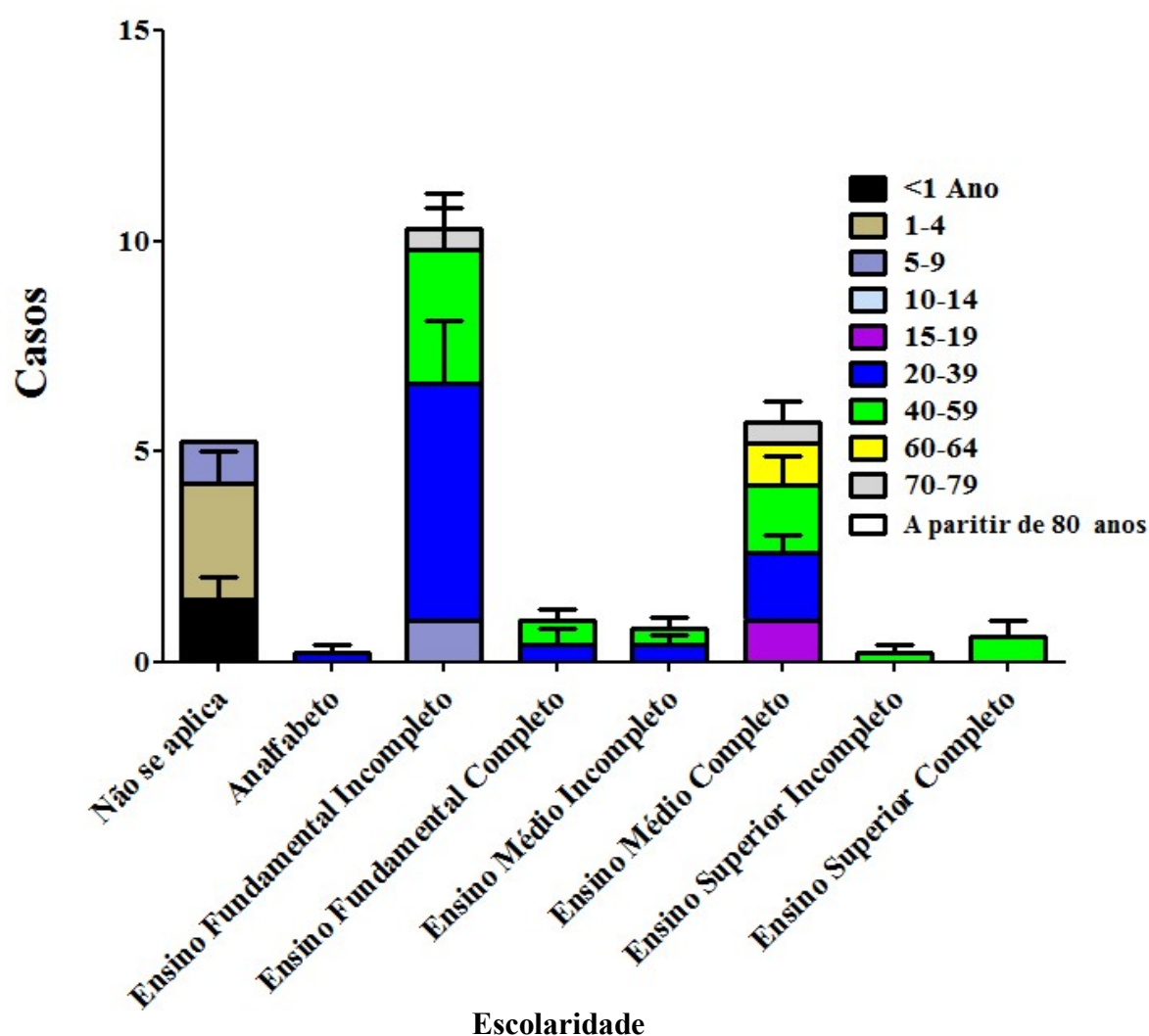
Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam o valor percentual médio (A) ou média percentual \pm E.P.M. (B) dos parâmetros analisados notificados no período de 2007 a 2011 (n=161).

Figura 48 – A. Letalidade da LV em pacientes portadores de HIV no Ceará. B. Distribuição dos casos estratificados por faixa etária no Ceará.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média percentual \pm E.P.M. dos parâmetros analisados, no estado do Ceará, notificados no período de 2007 a 2011 (n= 161).

Figura 49 – Grau de instrução dos doentes apresentando coinfeção HIV–LV no Ceará.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os dados expressam a média \pm E.P.M do parâmetro analisado, no estado, notificados no período de 2007 a 2011 (n= 95).

4.3 Curva de amônia

4.3.1 Curva padrão

A detecção de amônia apresenta-se linear até a absorvância de 2,500 (conforme visto na **figura 50A**). A partir da curva padrão foi possível obter uma equação da reta (**figura 50B, equação 12**), a qual foi utilizada para determinar a quantidade de amônia liberada na reação da ADA no modelo de eletroforese.

$$y = 0,006x + 0,017 \quad (R^2=0,999) \quad (12)$$

onde “y” corresponde à absorvância (Abs.) e “x” corresponde à concentração de amônia ($C_{\text{amônia}}$). A partir da **equação 12**, obtemos a concentração de amônia presente na reação de Berthelot pela curva de calibração através da **equação 13**:

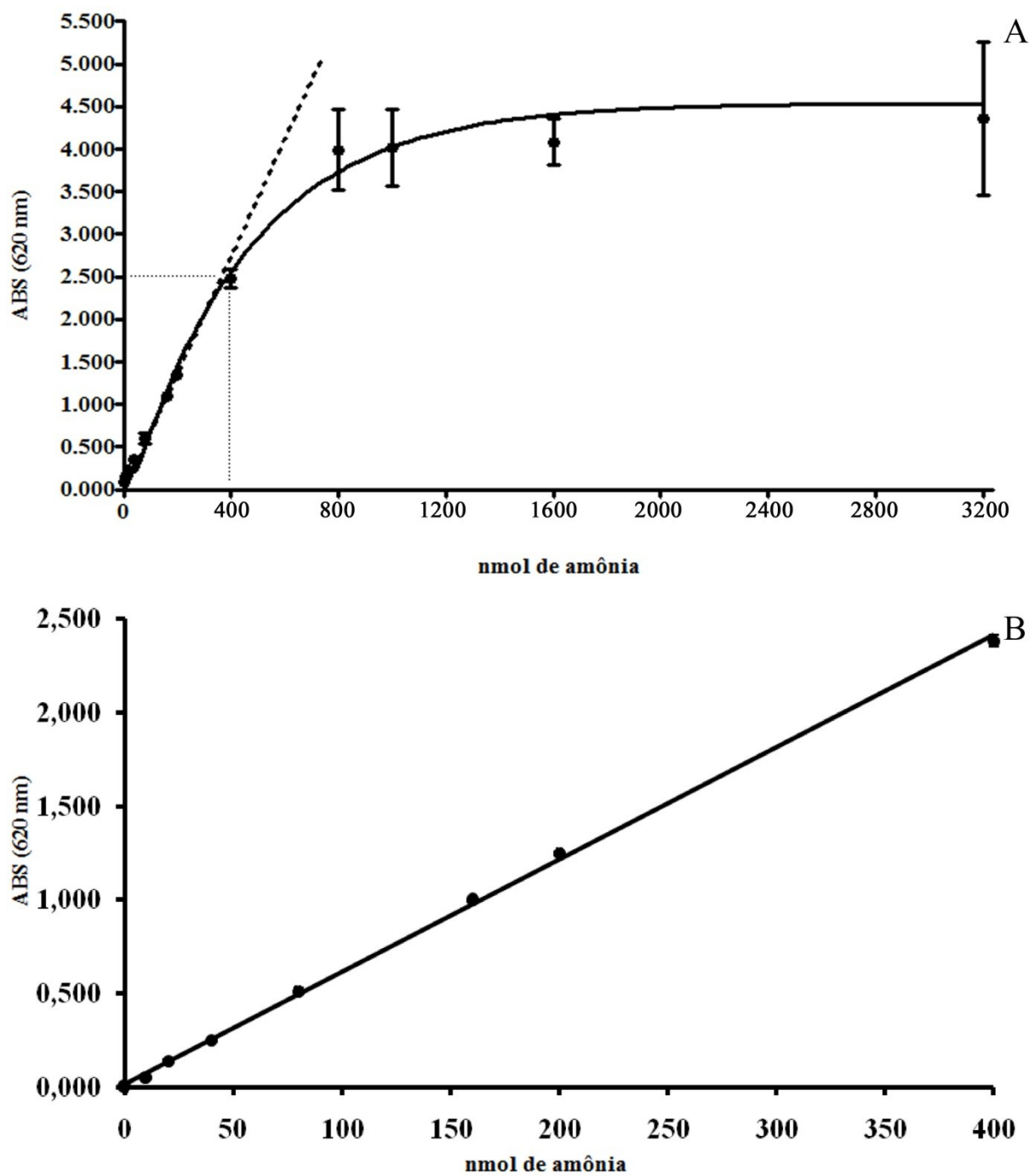
$$C_{\text{amônia}} = \frac{\text{Abs} - 0,017}{0,006} \text{ nmols} \quad (13)$$

4.3.2 Curva de amônia na presença de ácido perclórico

O desempenho da detecção de amônia após a adição de ácido perclórico foi constatado a partir da construção de uma curva de amônia (**figura 51**), onde foi possível observar que o método apresenta uma sensibilidade relativamente menor (menor ângulo de inclinação da reta) que quando comparado ao método normal.

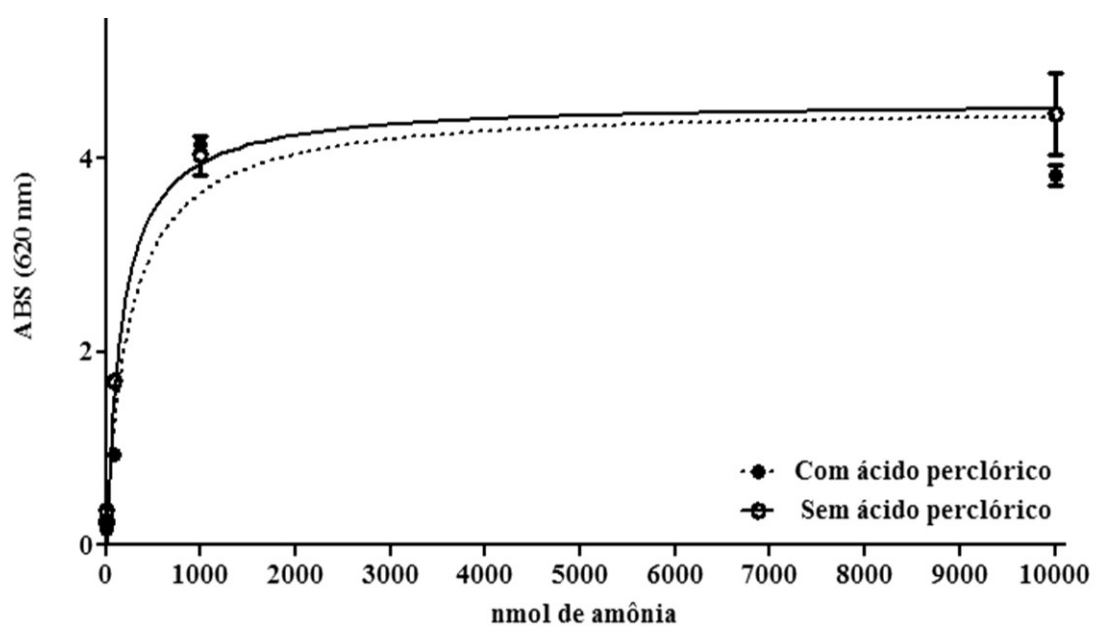
Apesar da sensibilidade relativamente estar levemente diminuída, a adição de ácido perclórico (seguindo o protocolo proposto) permite a correta quantificação da amônia presente no analito, uma vez que a formação da cor (constatado através do aumento da absorvância) é diretamente proporcional ao aumento da concentração de amônia presente no meio.

Figura 50 – A. Curva padrão de amônia. B. Correlação de proporcionalidade da Abs vs nmol de amônia.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam a média \pm E.P.M. da quantidade de amônia (n=8/concentração).

Figura 51 – Curva de amônia na presença ou ausência de ácido perclórico.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam a média \pm E.P.M. da quantidade de amônia detectada pelos métodos testados (n=8/concentração).

4.4 Atividade de ADA eritrocitária

4.4.1 Retirada da interferência da hemoglobina

Devido à determinação da atividade de ADA ser realizada utilizando um método colorimétrico, a coloração da hemoglobina pode apresentar-se como um forte interferente na execução da reação. Na **figura 52A** observa-se o aspecto visual do tubo contendo amostra de 20 μ L de papa de eritrócito quando incubado em 200 μ L adenosina.

Na determinação padrão de ADA eritrocitária pelo método convencional (método de Giusti), observa-se, após a reação de Berthelot, há a formação de uma coloração variando em alguns tons de verde (**figura 52B**), dependendo da concentração de hemoglobina na amostra.

No método que desenvolvemos para a determinação de ADA eritrocitária, ocorre a precipitação da hemoglobina pelo ácido perclórico após a reação da ADA, conforme observado na **figura 52C**. Após a centrifugação (**figura 52D**), pode-se separar o sobrenadante, obtendo-se uma solução límpida e transparente que contém a amônia proveniente da reação da ADA com o substrato (**figura 52E**).

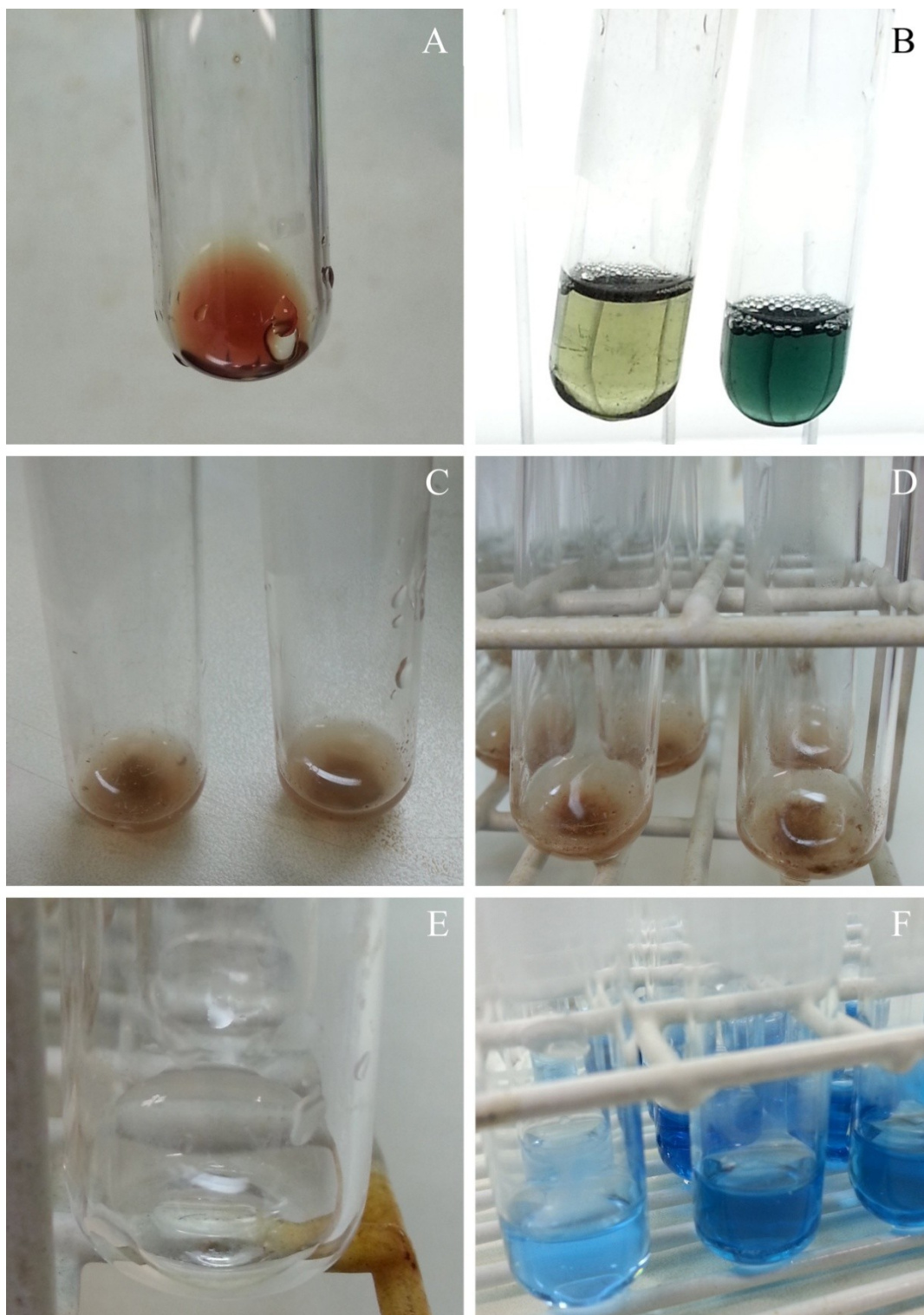
A formação da cor azul (do produto azul de indofenol) é dependente do pH do meio, fazendo-se necessária a correção da acidificação do meio pelo ácido perclórico. A neutralização do ácido perclórico é realizada pela adição de hidróxido de sódio (presente na solução de hipoclorito de sódio superalcalino), fornecendo, assim, o pH ideal para a formação da cor azul.

Ao final da incubação, observamos a coloração azul proveniente da reação da ADA eritrocitária após o tratamento com o ácido perclórico, sendo possível verificar que a intensidade da coloração azul varia proporcionalmente à concentração de amônia formada pela reação da ADA (**figura 52F**).

4.4.2 Efeito do EHNA sobre a ADA1

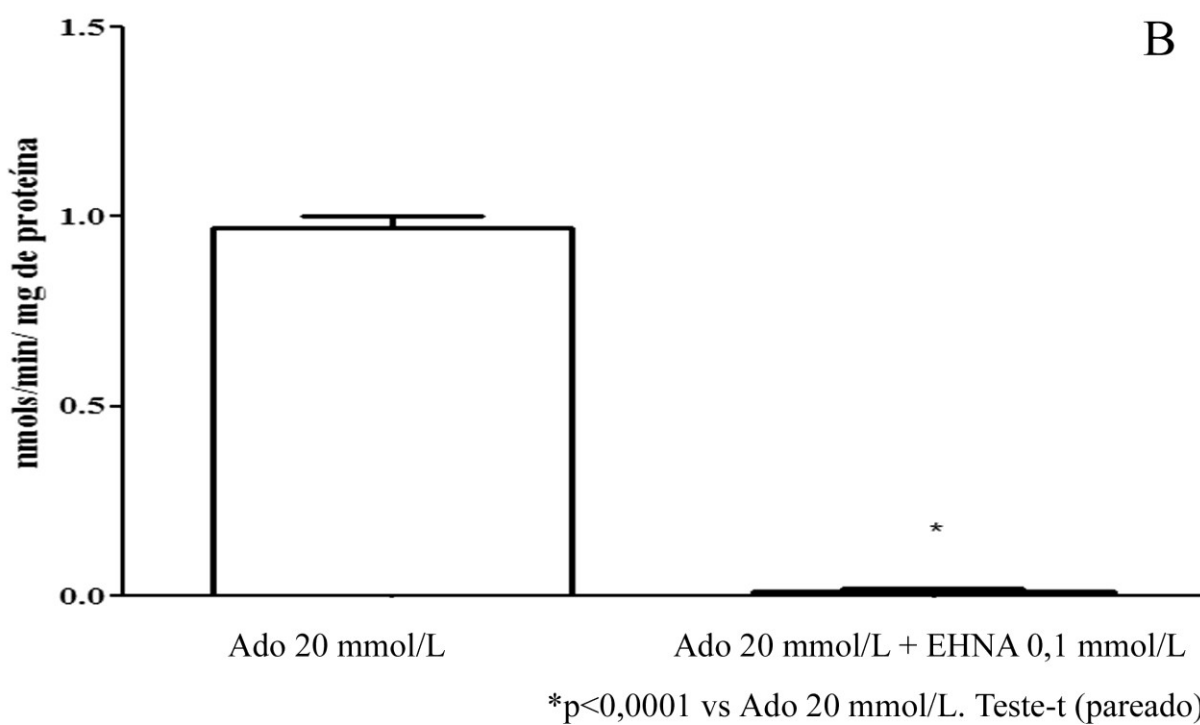
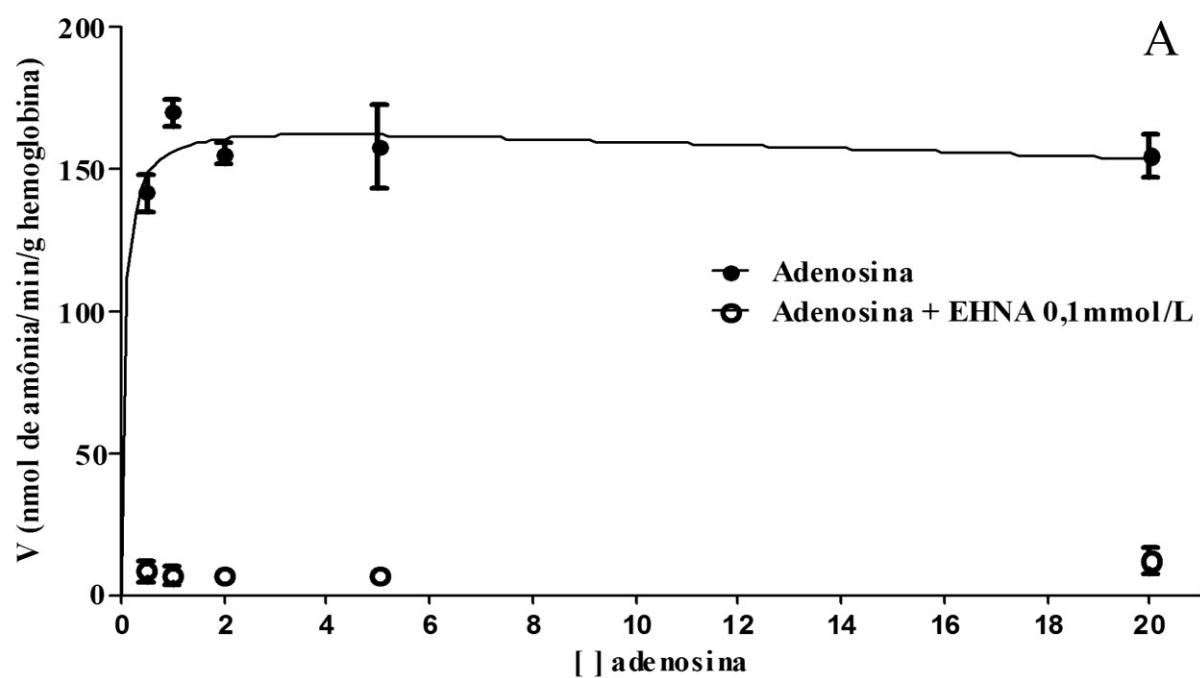
Na **figura 53A** observa-se a curva de velocidade por concentração de substrato (curva de Michaelis-Menten) onde é possível ver que a ADA eritrocitária, na presença de EHNA, não reage com o aumento da concentração de substrato. Na **figura 53B** é possível observar que o EHNA inibe completamente a isoenzima ADA1.

Figura 52 – Remoção da hemoglobina na reação da ADA.



Fonte: Elaborado pelo autor. A. Lisado de eritrócitos em solução. B. Coloração de azul de indofenol em ADA eritrocitária sem tratamento. C. Eritrócitos precipitados por ácido perclórico. D. Eritrócitos precipitados por ácido perclórico após centrifugação. E. Sobrenadante. F. Coloração de azul de indofenol em ADA eritrocitária após tratamento.

Figura 53 – A. Curva de Michaelis–Menten. B. Atividade de ADA1 na ausência ou presença de EHNA (inibidor específico de ADA1).



Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam a média \pm E.P.M. da variável analisada [A(n=8/concentração); B (n=40/grupo)].

4.5 Isoenzimas da ADA

4.5.1 Influência do pH e concentração de substrato na atividade enzimática

Inicialmente foi avaliado a resposta das isoenzimas da ADA frente ao substrato Ado 20 mmol/L, pH 6,5 e Ado 0,5 mmol/L, pH 6,5, sendo observado que a isoenzima ADA1 apresenta, aparentemente, boa reatividade com ambas concentrações do substrato (**figura 54A**), entretanto, após 50 minutos de reação, a atividade de ADA utilizando Ado 0,5 mmol/L, pH 6,5 já é significativamente menor que quando utilizado Ado 20 mmol/L, pH 6,5.

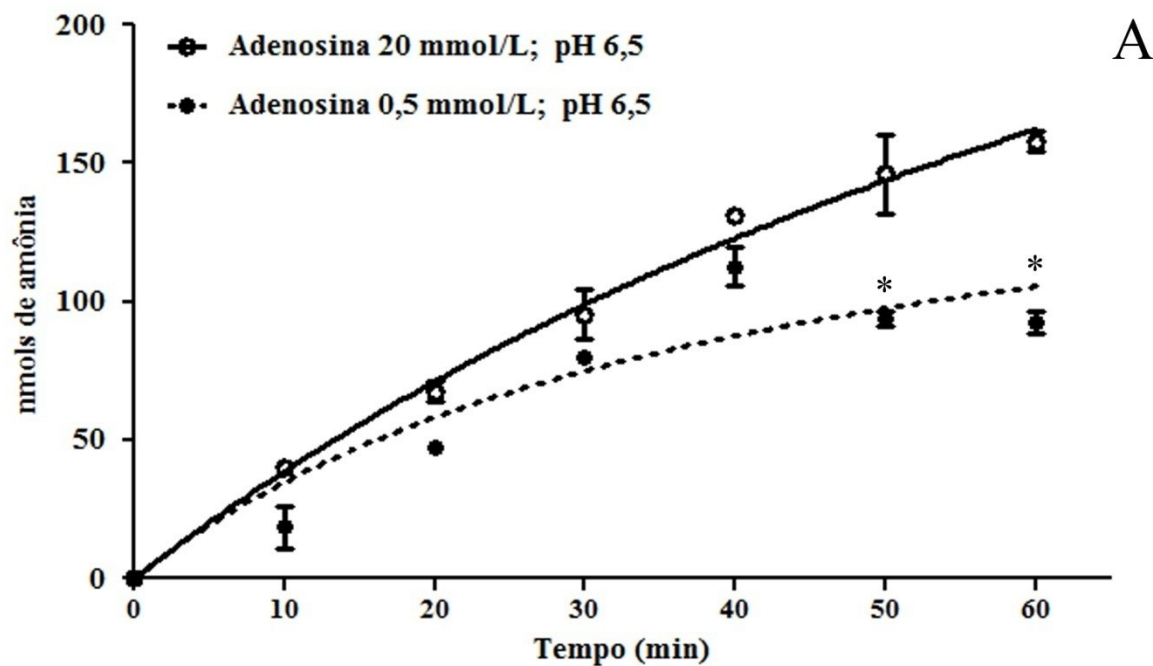
Já a isoenzima ADA2 apresenta uma boa reatividade quando incubada com Ado 20 mmol/L, pH 6,5, mas quando incubada com Ado 0,5 mmol/L, pH 6,5, esta isoenzima já demonstra uma baixa reatividade desde os primeiros tempos de incubação (**figura 54B**).

Apesar de já ser possível diferenciar as isoenzimas da ADA utilizando as concentrações de substrato acima, realizamos uma correção no pH da solução Ado 0,5 mmol/L, sendo utilizado o pH de 7,2, condição esta ótima para a ADA1 e não ideal para a ADA2.

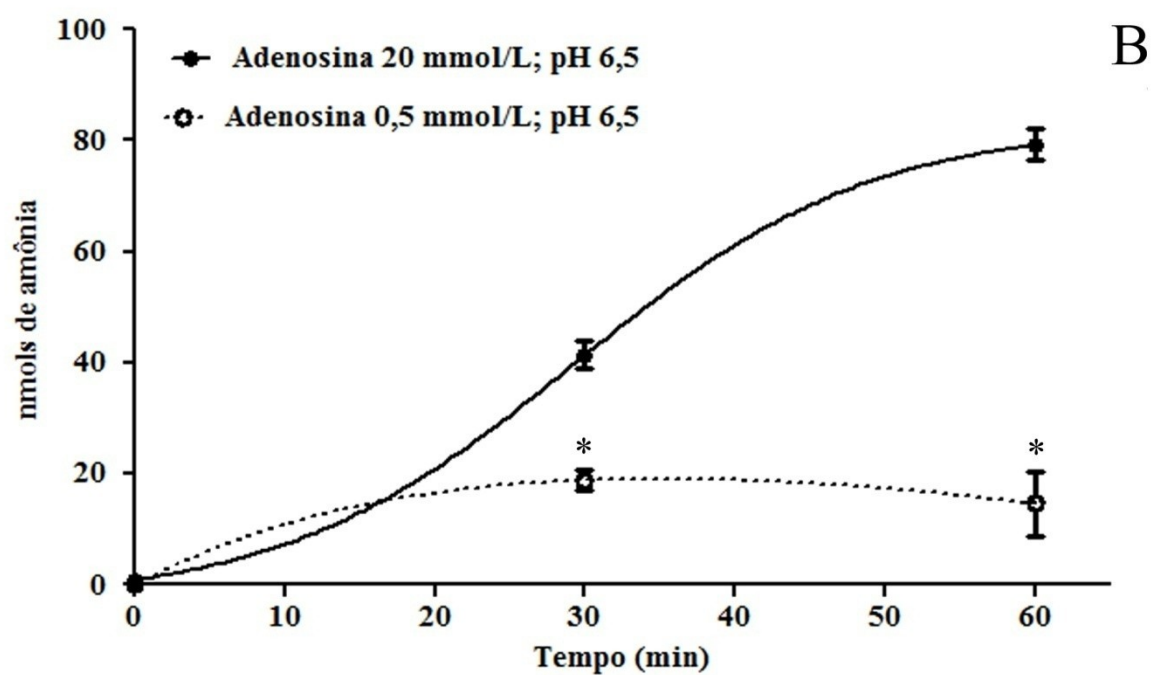
Na **figura 55A**, após a correção do pH, é possível constatar que a isoenzima ADA1 apresenta uma melhor reatividade para Ado 0,5 mmol/L, pH 7,2 que quando comparado à Ado 0,5 mmol/L, pH 6,5 (**figura 54A**). Quando analisamos a **figura 55B**, é possível observar que ao utilizar Ado 0,5 mmol/L, pH 7,2, a reatividade da isoenzima ADA2 é significativamente menor que quando se utiliza Ado 20 mmol/L, pH 6,5 (**figura 54B**).

Ao substituir a representação gráfica de linha pela de coluna, utilizando os valores de atividade de ADA para o tempo $t = 60 \text{ min}$. podemos construir a **figura 56**, onde é possível observar que a atividade de ADA1 utilizando Ado 0,5 mmol/L (pH 7,2) é significativamente maior que quando utilizado Ado 0,5 mmol/L (pH 6,5) (**figura 56A**), enquanto a atividade de ADA2 utilizando Ado 0,5 mmol/L (pH 7,2) é significativamente menor que quando utilizado Ado 0,5 mmol/L (pH 6,5; **figura 56B**).

Figura 54 – Avaliação da variação da concentração de adenosina 0,5 e 20 mmol/L) e do pH 6,5 na atividade das isoenzimas da ADA. A. Atividade de ADA1. B. Atividade de ADA2.



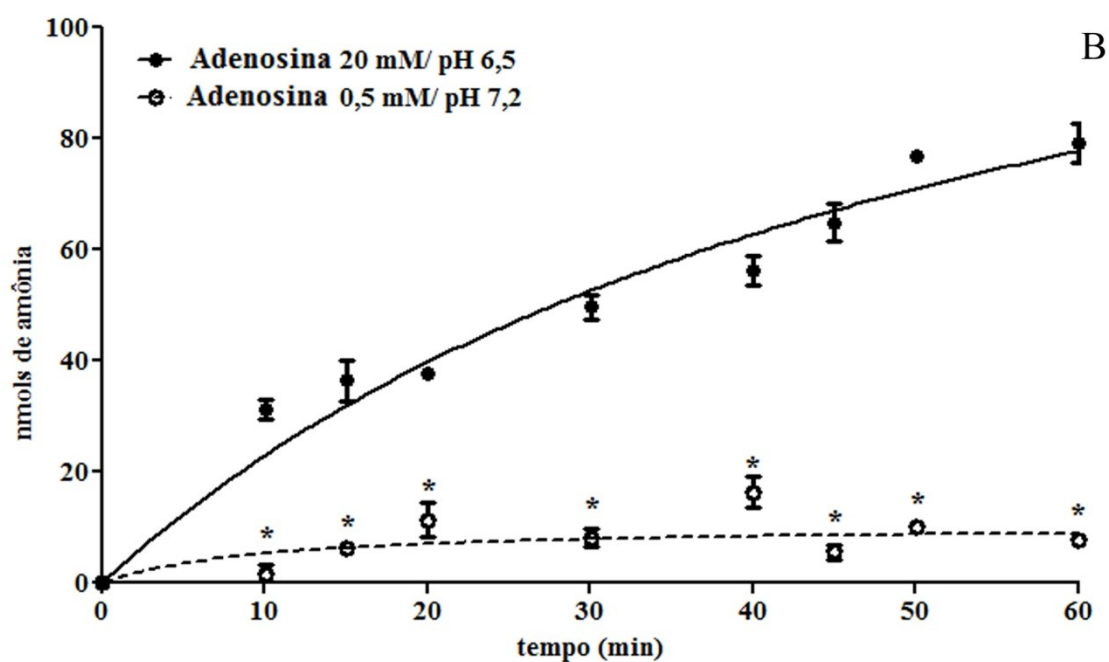
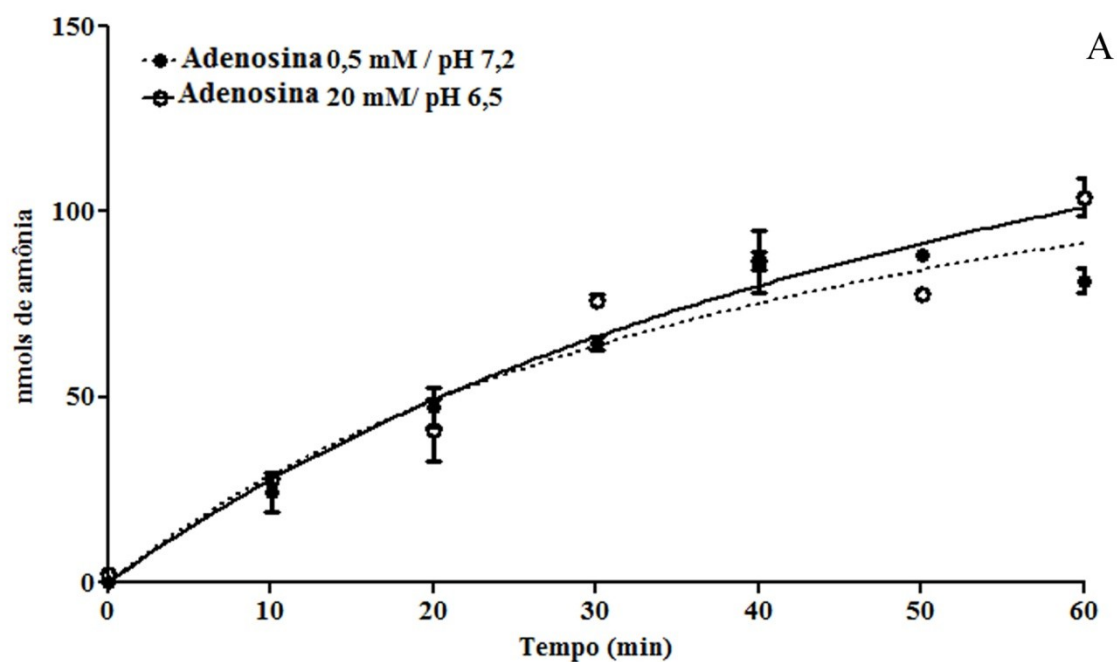
* $p < 0,001$ vs Adenosina 20 mmol/L, pH 6,5. Two-way ANOVA, seguido de Bonferroni.



* $p < 0,001$ vs Adenosina 20 mmol/L, pH 6,5. Two-way ANOVA, seguido de Bonferroni.

Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam a média \pm E.P.M. da quantidade de amônia liberada na reação da ADA ($n=8$ /tempo).

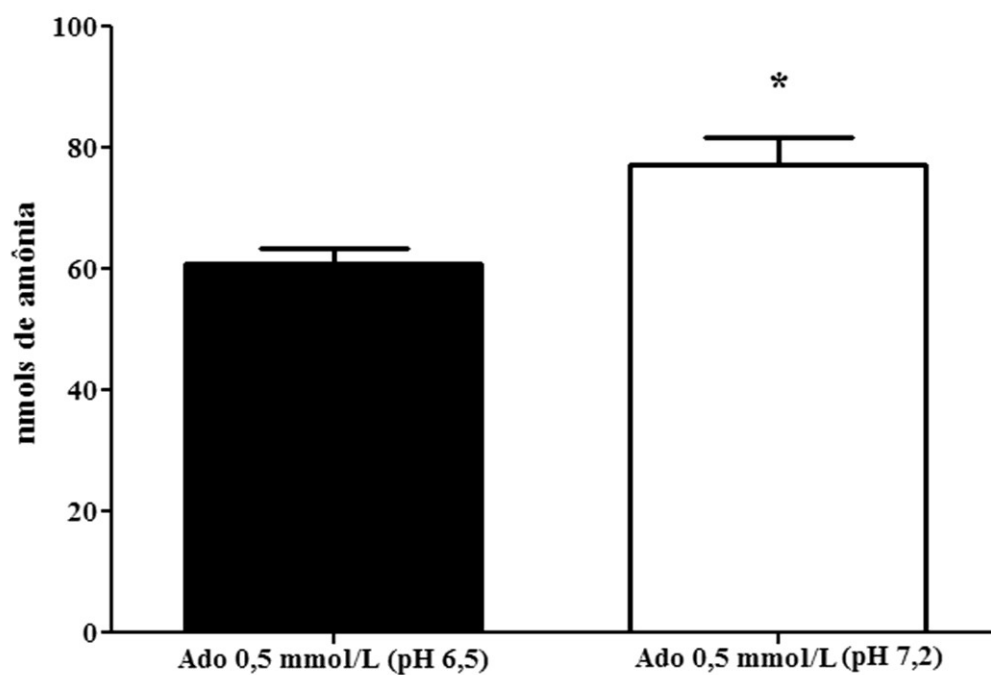
Figura 55 – Avaliação da variação da concentração de adenosina (0,5 e 20 mmol/L) e do pH (6,5 e 7,2) na atividade das isoenzimas da ADA. A. Atividade de ADA1. B. Atividade de ADA2.



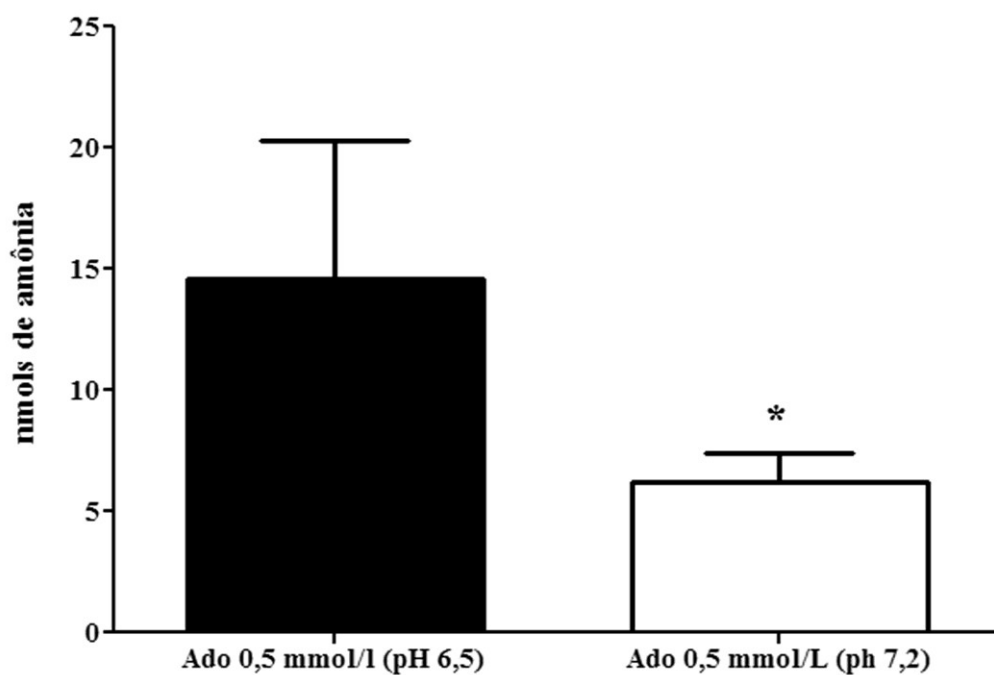
* $p < 0,001$ vs Ado 20 mmol/L. Two-way ANOVA, seguido de teste de Bonferroni.

Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam a média \pm E.P.M. da quantidade de amônia liberada na reação da ADA ($n = 8$ /tempo).

Figura 56 – Avaliação da variação do pH (6,5 e 7,2) na atividade das isoenzimas da ADA. A. Atividade da isoenzima ADA1. B. Atividade da isoenzima ADA2.



* $p < 0,05$ vs Ado 0,5 mmol/L pH 6,5. Teste-*t* não pareado



* $p < 0,05$ vs Ado 0,5 mmol/L pH 6,5. Teste-*t* não pareado

Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam a média \pm E.P.M. da quantidade de amônia liberada na reação da ADA.

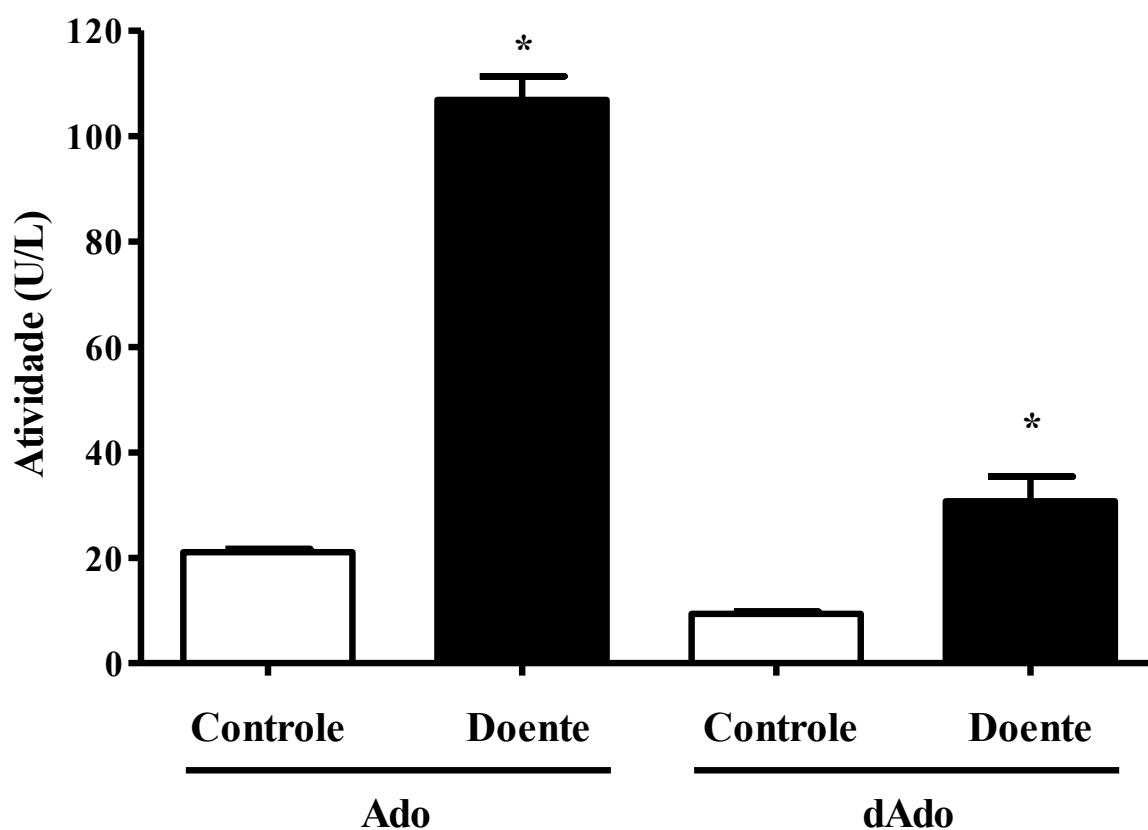
4.6 Avaliação da atividade de ADA na leishmaniose visceral

4.6.1 Atividade de ADA total

A avaliação da atividade de ADA em pacientes acometidos por LV foi realizada através do uso de Ado e dAdo como substratos.

Foi possível observar que a atividade de ADA total em pacientes acometidos por LV (Ado: $106,8 \pm 4,5$ U/L, $n= 112$ e dAdo: $30,7 \pm 4,7$ U/L, $n= 58$) encontra-se significativamente aumentada quando se compara aos controles (Ado: $21,1 \pm 0,6$ U/L, $n= 236$ e dAdo: $9,4 \pm 0,4$ U/L, $n= 224$), utilizando-se tanto Ado quanto dAdo como substratos (**figura 57**).

Figura 57 – Atividade de ADA na leishmaniose visceral.



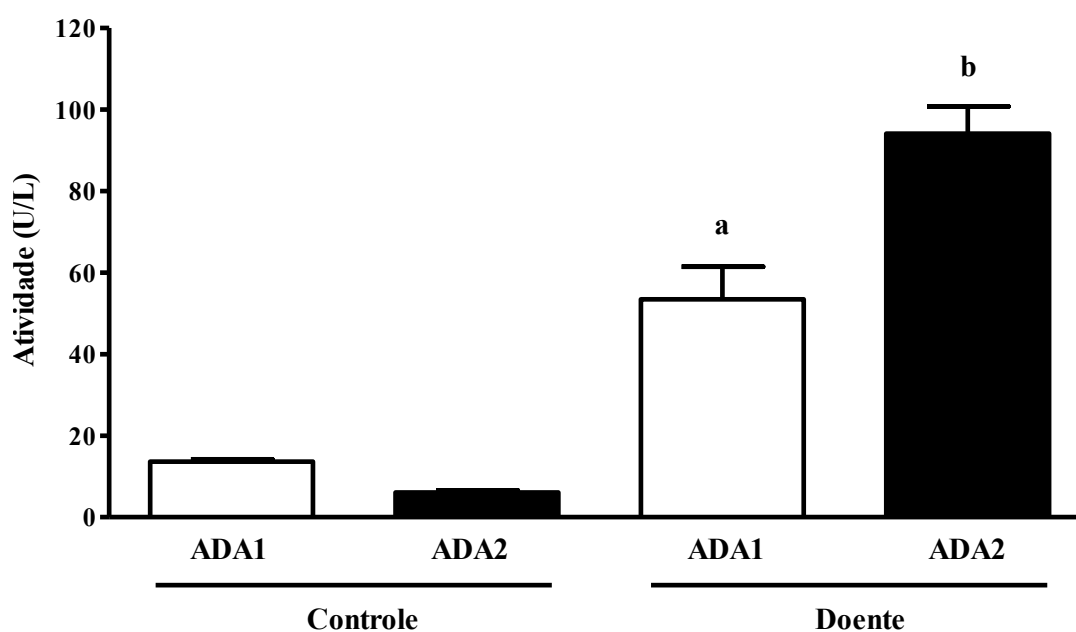
* $p < 0,001$ vs K39 NEG. Teste- t não pareado

Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam a média \pm E.P.M. da atividade de ADA [Ado ($n= 348$); dAdo ($n= 282$)].

4.6.2 Isoenzimas da ADA na LV

Avaliando o perfil das isoenzimas da ADA plasmática, observa-se que em pacientes acometidos por LV, tanto a atividade da isoenzima ADA1 ($53,5 \pm 8,0$ U/L, $n=32$) quanto ADA2 ($94,1 \pm 6,7$, $n=32$) estão aumentadas, quando comparamos aos controles [ADA1 ($13,7 \pm 0,5$ U/L, $n=129$) e ADA2 ($6,0 \pm 0,5$ U/L, $n=129$); **figura 58**].

Figura 58 – Isoenzimas da ADA na LV.

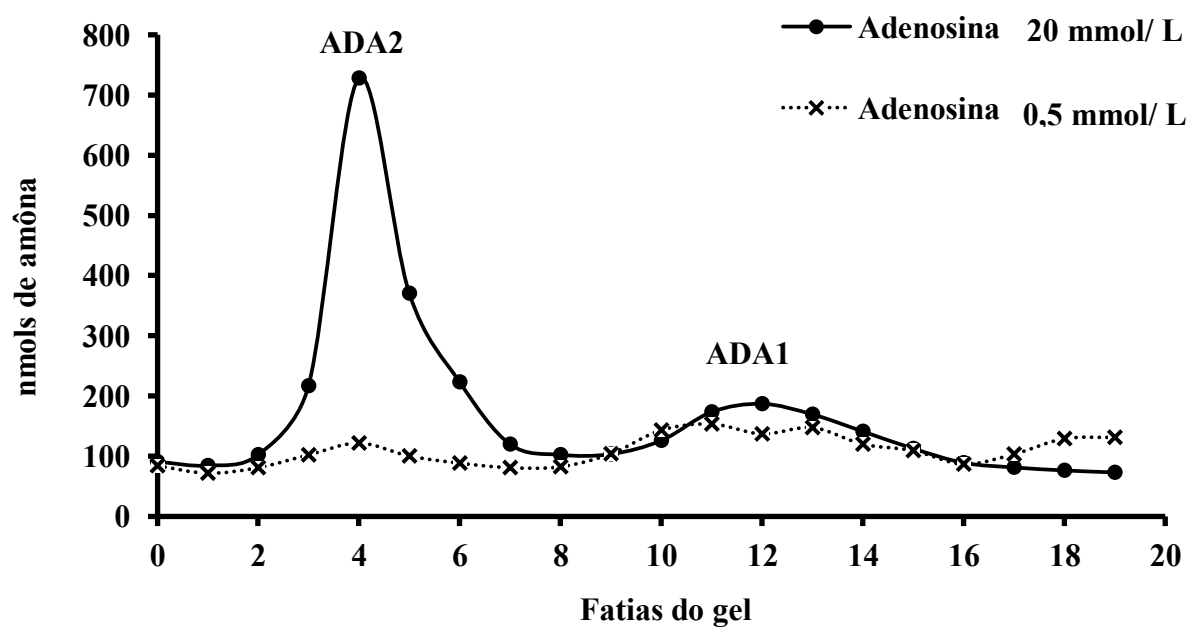


^a $p < 0,0001$ vs ADA1 (controle); ^b $p < 0,0001$ vs ADA2 (controle). Teste-*t* não-pareado.

4.6.3 Isoenzimas da ADA na LV por eletroforese

Utilizando o modelo de eletroforese, constatamos que a isoforma ADA2 é a principal isoforma presente em plasma de acometidos por LV, conforme visto na **figura 59**.

Figura 59 – Isoenzimas da ADA plasmática por eletroforese.



Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam a quantidade de amônia liberada pela atividade enzimática.

4.6.4 Utilização da ADA como marcador da resposta inflamatória na LV

A aplicabilidade clínica da determinação da atividade de ADA total em pacientes acometidos por LV foi demonstrada a partir da curva ROC, onde foi possível calcular o valor de *cutoff*, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e razão de verossimilhança, conforme exposto na **tabela 3**.

Tabela 3 - *Cutoff*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN) para a atividade de ADA na LV.

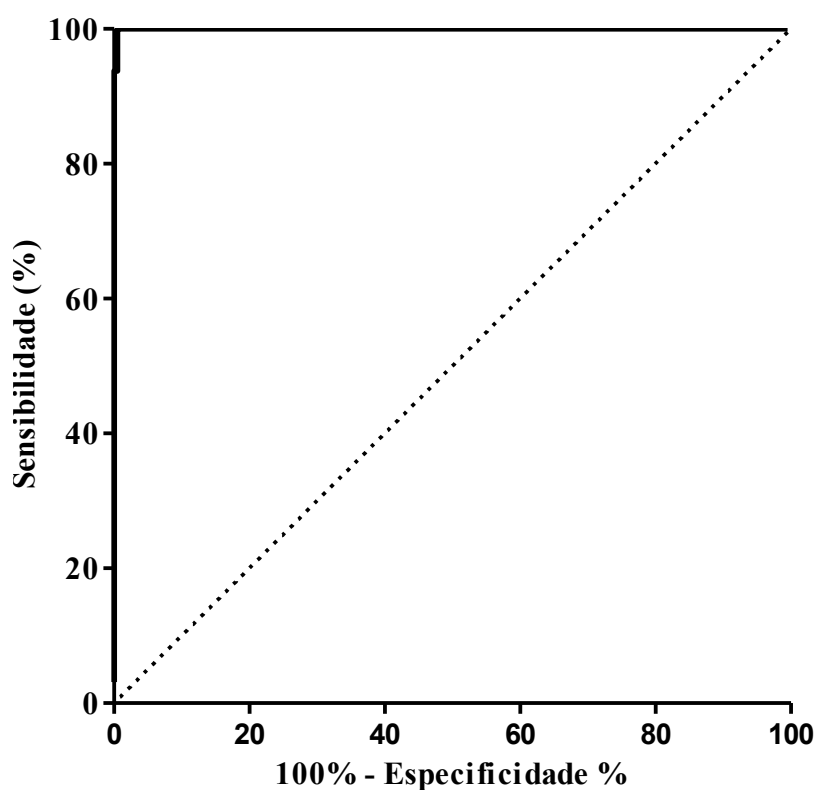
Dados	Grupo	Ado	dAdo
<i>Cutoff</i> (U/L)		47,6	20,95
Sensibilidade (%)		100	92,59
(IC 95% para sensibilidade)		(96,76% a 100,0%)	(75,71% a 99,09%)
Especificidade (%)		99,58	96,37
(IC 95% para especificidade)		(97,66% a 99,99%)	(92,67% a 98,53%)
VPP		0,99	0,78
VPN		1	0,99
RVP		236	25,53
RVN		0	0,1

Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam os valores das variáveis analisadas. Ado, adenosina; dAdo, deoxi-adenosina; IC, intervalo de confiança. [Ado: n= 348 (controle: 236; doente: 112); dAdo: n= 220 (controle: 193; doente: 27)].

4.6.4.1 Curva ROC para Ado

Conforme observado na **tabela 3**, a atividade de ADA pode ser utilizada como marcador bioquímico da resposta inflamatória da LV, apresentando um valor de *cutoff* para Ado em plasma de 47,6 U/L, com uma área sobre a curva de 0,9996 (**figura 60**; erro padrão = 0,0004481; intervalo de confiança 95% = 0,9987 a 1,000).

Figura 60 – Curva ROC para ADA plasmática utilizando Ado em indivíduos acometidos por LV.

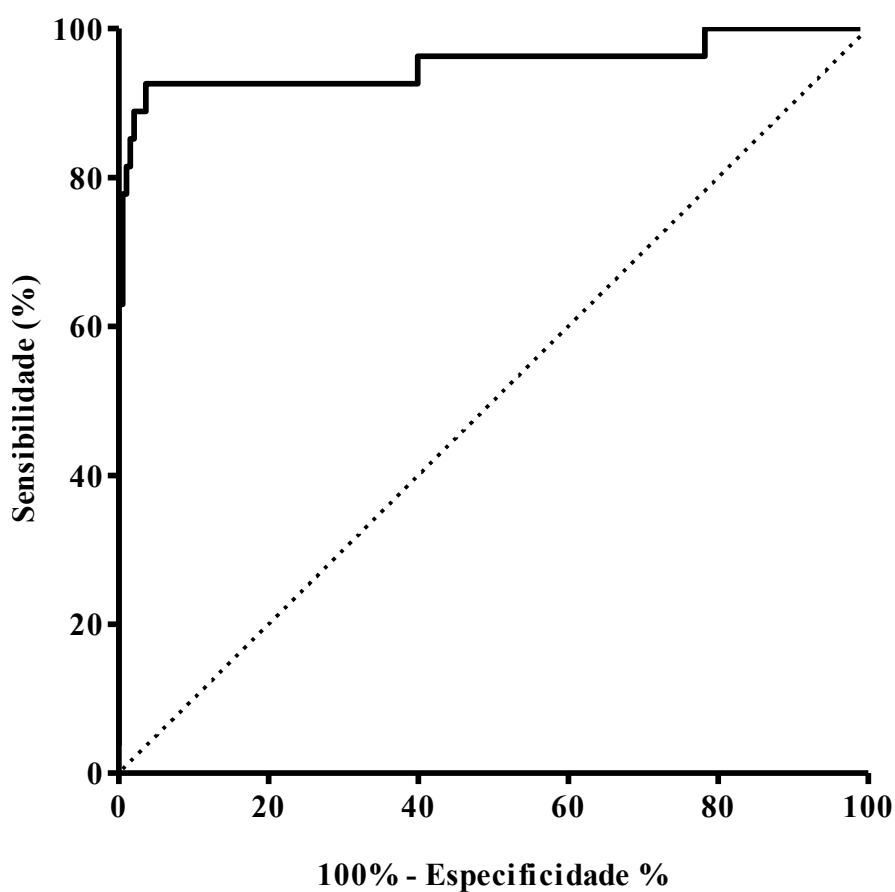


Fonte: Elaborado pelo autor. A linha pontilhada indica a região de não discriminação.

4.6.4.2 Curva ROC para dAdo

Conforme observado na **tabela 3**, a atividade de ADA pode ser utilizada como marcador bioquímico da resposta inflamatória da LV, apresentando um valor de *cutoff* para dAdo em plasma de 20,95 U/L, com uma área sobre a curva de 0,9520 (**figura 61**; erro padrão= 0,03166; intervalo de confiança 95% = 0.8900 a 1.014).

Figura 61 – Curva ROC para ADA plasmática utilizando dAdo em indivíduos acometidos por LV.



Fonte: Elaborado pelo autor. A linha pontilhada indica a região de não discriminação.

4.6.5 Utilização da isoenzima ADA2 como marcador da resposta inflamatória na LV

A aplicabilidade clínica da determinação da atividade de ADA2 em pacientes acometidos por LV foi demonstrada a partir da curva ROC, onde foi possível calcular o valor de cutoff, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e razão de verossimilhança, conforme exposto na **tabela 4**.

Tabela 4 - *Cutoff*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN) para a atividade de ADA2 na LV.

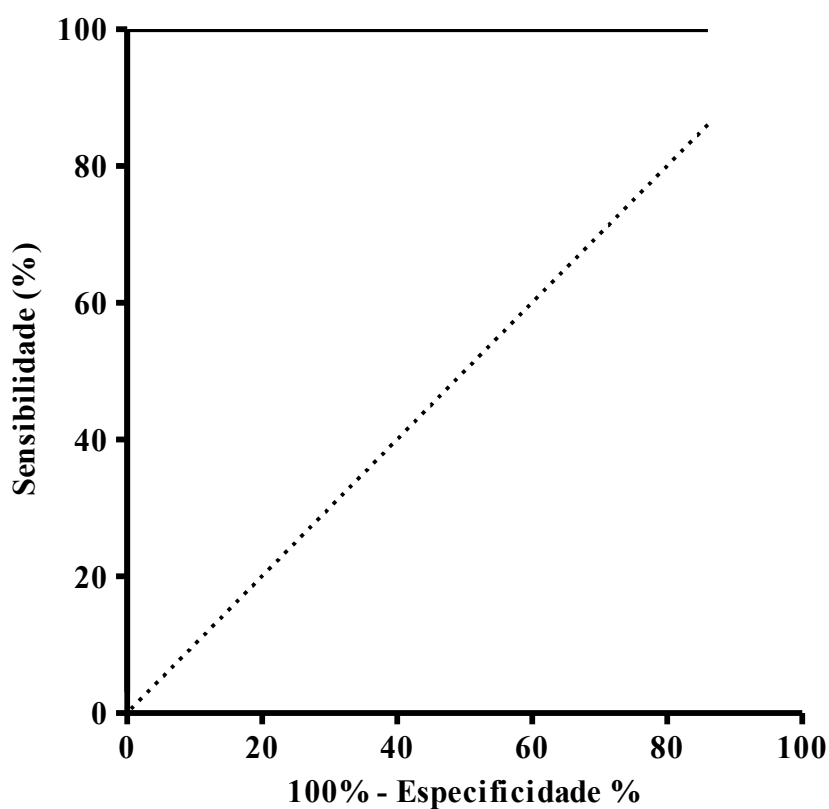
Dados	Grupo	ADA2
Cutoff (U/L)		29,6
Sensibilidade (%)		100
(IC 95% para sensibilidade)		89,11% a 100,0%
Especificidade (%)		100
(IC 95% para especificidade)		97,18% a 100,0%
VPP		1
VPN		1
RVP		-
RVN		0

Fonte: Elaborado pelo autor. Os resultados expressam os valores das variáveis analisadas. Ado, adenosina; dAdo, deoxi-adenosina; IC, intervalo de confiança (controle: n= 129; doente: n= 32).

4.6.5.1 Curva ROC para ADA2

Conforme observado na **tabela 4**, a atividade de ADA2 pode ser utilizada como marcador bioquímico da resposta inflamatória da LV, apresentando um valor de *cutoff* para Ado em plasma de 29,6 U/L, com uma área sobre a curva de 1,000 (**figura 62**; erro padrão = 0,0; intervalo de confiança 95% = 1,000 a 1,000).

Figura 62 – Curva ROC para ADA2 plasmática utilizando Ado em indivíduos acometidos por LV.



Fonte: Elaborado pelo autor. A linha pontilhada indica a região de não discriminação.

5 DISCUSSÃO

Na América Latina a LV também está presente na Argentina, Bolívia, Colômbia, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Paraguai e Venezuela, entretanto o Brasil ocupa posição de destaque com mais de 90% dos casos relatados na América Latina, sendo que a sua geografia, clima e condições sociais diferenciadas fornecem condições favoráveis para a disseminação da doença, tendo os principais focos noticiados em cidades na região Nordeste (BRASIL, 2006; MICHALICK; GENARO, 2005; JERONIMO; SOUSA; PEARSON, 2005).

No período do estudo, observou-se no âmbito nacional que houve uma relativa estabilidade na quantidade de casos de LV após o ano de 2004, possibilitando encerrar o decênio com os níveis reduzidos quando comparado ao início da década, momento em que chegou a registrar por volta de 5.000 casos no ano de 2000 (DIVE, 2010; MICHALICK; GENARO, 2005).

Quanto à faixa etária dos indivíduos afetados pela doença, é notório que a LV tradicionalmente tem acometido mais as crianças. Gontijo e Melo (2004) relatam que a LV atinge pessoas de todas as faixas etárias, mas em áreas endêmicas a doença afeta principalmente crianças menores de 10 anos. Entretanto, nos últimos anos, tem sido constatada uma tendência de mudança neste perfil em vários estados brasileiros, tais como ocorrido na Bahia, Ceará, Piauí, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo (GONTIJO; MELO, 2004; SILVA *et al*, 2001).

Historicamente, os indivíduos do sexo masculino são os mais afetados pela LV, principalmente na faixa etária de até dez anos, o que representa um total de até 58% dos casos. As crianças são mais susceptíveis devido ao relativo estado de imaturidade do sistema imunológico, muitas vezes agravado pela desnutrição (evento comum nas áreas endêmicas). Segundo o Ministério da Saúde, os casos envolvendo os indivíduos do sexo masculino representam aproximadamente 60% dos doentes (BRASIL, 2009b).

No período analisado, foi possível observar que os casos afetando os indivíduos do sexo masculino corresponderam a um total de 61,3% dos casos, sendo constatado uma diferença significativa já a partir dos 5 anos de idade. A maior prevalência da doença nos indivíduos do sexo masculino pode ser explicada devido a este grupo estar mais exposto a fatores de risco, seja devido através de brincadeiras em locais perigosos na infância ou a trabalhar em ambientes hostis na fase adulta.

Quanto ao progresso da doença, a maioria dos casos (~80%) progride para a cura clínica, o que, segundo Murray *et al* (2005), já ocorre após 7-10 dias de tratamento e dentro de 2 semanas do final da terapia, onde 90% ou mais dos indivíduos corretamente tratados demonstrará cura aparente (sem febre, diminuição do tamanho do baço, ausência de formas amastigotas após repetição de aspirado medular). Entre 5-10% não respondem adequadamente ou morrem durante o tratamento (doença muito avançada, doença intercorrente ou toxicidade da droga).

A evolução da LV para a cura tem uma tendência de estar diminuída bem como a letalidade tende a estar aumentada em crianças menores de 1 ano e idosos acima de 60 anos. Isto ocorre provavelmente devido ao fato do estado imunológico estar ainda em formação nas crianças ou estar fragilizado nos idosos (BORASCHI *et al*, 2013). Contudo, é necessário haver investimentos em serviços de saúde e em pessoal capacitado a fim de possibilitar a realização de diagnóstico precoce e certo, bem como possibilitar um tratamento adequado, principalmente nas localidades mais afastadas de grandes centros e em comunidades mais pobres.

Se não for tratada, os casos sintomáticos de LV geralmente são letais (OMS, 2009). Embora a maioria dos pacientes evolua para a cura clínica, observa-se que a mortalidade ainda é alta, especialmente entre os grupos mais vulneráveis (crianças menores de 1 ano e idosos). No Brasil, há o Programa Governamental de Vigilância e Controle da LV (PCLV), cujo principal objetivo é reduzir o número de casos e óbitos por meio do diagnóstico precoce e tratamento. No entanto, de acordo com Ministério da Saúde, a mortalidade por LV aumentou de 3,4% em 1994 para 5,5% em 2008, representando um aumento de 61,8% (BRASIL, 2009b).

Quando avaliamos o a letalidade da LV (contabilizando somente os óbitos em decorrência da LV), observamos-se uma redução brusca deste indicador no ano de 2007 e um aumento constante nos anos seguintes, entretanto, quando verificamos a letalidade global nos indivíduos doentes (contabilizando os óbitos decorrentes da LV e de outras causas) é possível notar que não há uma alteração perceptível do indicador no ano de 2007. Portanto, esta redução relatada no ano de 2007 não reflete uma real atenuação na letalidade e pode ser explicada por uma alteração no modo como o evento é notificado no banco de dados do SINAN, período no qual os informes sobre os óbitos passaram a ser segregados em “*óbito por LV*” e “*óbito por outra causa*”.

Segundo Alvarenga *et al* (2010), a alta taxa de mortalidade nos casos de LV no Brasil demonstra a falta de estudos que comprovem a eficácia de medicamentos utilizados no

tratamento. Observa-se que apenas um pequeno número de novas substâncias químicas entrará ensaios clínicos nos próximos anos, e prevê-se que o tratamento para os próximos 10 anos ainda dependerá da limitada variedade de medicamentos. Preocupado com este problema, a Organização Mundial da Saúde aprovou a resolução WHA60.13 que encoraja “a pesquisa para encontrar medicamentos seguros, eficazes e alternativas acessíveis para administração oral, parenteral ou tópica envolvendo ciclos mais curtos de tratamento, menor toxicidade, e novas combinações de drogas” (OMS, 2009).

Já o grau de instrução (nível de escolaridade) pode influenciar positivamente na promoção da saúde porque habilita ao indivíduo o acesso aos conhecimentos sobre os métodos de prevenção de doenças, higiene e nutrição saudável. De acordo com o IBGE, houve uma redução na quantidade de analfabetos na população brasileira de 33,6% na década de 1970 para 13,6% na década de 2000. A região nordeste é a região economicamente mais desfavorecida e tem a maior taxa de “analfabetismo funcional” no país (onde o indivíduo sabe ler e escrever, mas não consegue interpretar o conteúdo que está lendo), com aproximadamente 40,8% da população regional (IBGE, 2012).

Uma parcela significativa dos indivíduos afetados pela doença no país apresentou um baixo nível de escolaridade. A região Nordeste registrou os piores índices do país, com aproximadamente 3,8% dos doentes sendo analfabetos (de um total de 6,1%) e 33,2% dos doentes apresentando apenas o ensino fundamental incompleto (de um total de 65,5%).

Na ausência de outros indicadores, também utilizamos o grau de escolaridade para estimar o nível de desenvolvimento socioeconômico dos indivíduos acometidos pela LV, sendo possível perceber uma prevalência maior da doença em indivíduos com baixo grau de escolaridade e consequentemente de baixo desenvolvimento socioeconômico.

Em virtude desse baixo desenvolvimento socioeconômico, podemos especular que os indivíduos também apresentem baixo suporte nutricional, sendo que a desnutrição é um achado frequentemente encontrado em pacientes acometidos por LV, tendo sido inclusive correlacionado em diversos estudos que a deficiência nutricional ocasiona uma carência de zinco o qual é identificado como um fator de risco para o desenvolvimento da LV (MISHRA *et al*, 2010).

Wirth e colaboradores (1989) demonstraram, *in vitro*, que, na ausência de zinco, os monócitos apresentam uma resposta fagocítica deficiente frente a parasitas intracelulares, sendo rapidamente recuperada após a adição deste metal. A desnutrição afeta principalmente a função fagocitária, produção de anticorpos, citocinas, dentre outros, e na LV pode ser

considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da forma sintomática da doença (OLIVEIRA *et al*, 2010).

Diante do exposto, podemos refletir sobre um possível papel da ADA na fisiopatologia da LV, onde a deficiência de zinco pode desencadear a uma falha na resposta imunológica em decorrência do mau funcionamento desta enzima nos macrófagos, facilitando o processo infeccioso.

Em resumo, podemos ainda insinuar que a LV seja uma doença de comunidades carentes, pois, mesmo sem estudos mais específicos para embasar esta especulação, não é muito comum observar a ocorrência de casos em indivíduos de classes sociais mais elevadas (à exceção de indivíduos imunodeficientes). Analogia semelhante pode ser feita com a dengue, onde se observa que a doença atinge (sem discriminação nem preconceito social) indivíduos de todas as classes sociais, mesmo sendo uma doença transmitida por vetor, como ocorre com a LV.

Adentrando no mérito da coinfeção HIV-LV, observou-se a ocorrência de casos em pelo menos 80% dos estados brasileiros afetando em torno de 5% pacientes acometidos pela LV. Um fato que chama a atenção é que os casos de LV em pacientes com HIV estão aumentando praticamente sem nenhum controle, sendo percebido que a quantidade de casos praticamente dobrou em dois anos e continuou em uma ascensão praticamente sem limites.

Vale a pena destacar que esta escalada de casos de HIV-LV pode ser mais alarmante se ponderarmos que em aproximadamente 29% dos dados notificados de LV não há registros sobre a presença ou ausência de HIV. Esta observação pode refletir inclusive na qualidade dos serviços de saúde, caso seja constatado que além de não ser realizada a notificação também não tenha sido investigado a ocorrência desta coinfeção nos pacientes.

A AIDS e outras condições imunossupressivas aumentam o risco para a infecção com *Leishmania*, sendo que a coinfeção HIV-LV é extremamente grave porque aumenta a dificuldade para o diagnóstico e o tratamento das pessoas infectadas. Os testes convencionais para diagnóstico de LV que em indivíduos imunocompetentes apresentam uma sensibilidade em torno de 90 a 100%, para os indivíduos com HIV apresentam uma sensibilidade de 50 a 60%, sendo que mesmo quando as técnicas sorológicas são associadas, 20% dos pacientes coinfectados apresentam resultados negativos em todas as técnicas utilizadas (imunofluorescência indireta, ELISA, western blot e contraímunoelctroforese; JERONIMO; SOUSA; PEARSON, 2005; MICHALICK; GENARO, 2005; BRASIL, 2006).

Quando comparamos a população afetada pela coinfeção HIV-LV e a população global de doentes, pode-se constatar uma alteração no perfil etário, sendo que os indivíduos

mais afetados são os adultos jovens na faixa etária de 20 a 59 anos. Essa alteração no perfil pode implicar em sérios problemas econômicos e sociais tanto para a comunidade em que estes indivíduos estão inseridos quanto para o país, visto que essa condição poderá estar incapacitando, mesmo que temporariamente, os indivíduos em plena capacidade produtiva, gerando perdas para o mercado de trabalho bem como ônus extra para o sistema previdenciário.

Considerando a evolução da doença na presença do HIV, podemos atentar que há uma redução importante na cura e um aumento considerável na letalidade, não tendo mais o “fator idade” como “fator de risco” (crianças e idosos) ou “protetor” (adultos) tanto para o sucesso ou fracasso destes eventos, uma vez que o sistema imunológico está seriamente fragilizado em qualquer fase da vida dos indivíduos portadores do vírus do HIV.

Consoante com a população global de doentes com LV, a maioria dos pacientes apresentando coinfeção HIV-LV também apresentaram um baixo grau de escolaridade, todavia há uma maior participação percentual de doentes com um nível de escolaridade mais elevado. Neste aspecto, se correlacionarmos o fator educação como ferramenta para predispor a condição socioeconômica do indivíduo, pode-se notar uma maior participação de indivíduos de classes sociais mais elevadas, o que reafirma a condição da infecção por HIV como fator de risco para a infecção por *Leishmania* (bem como outras infecções oportunistas), independentemente de qualquer outra condição do indivíduo.

Quanto à ocorrência de LV durante a gravidez observa-se que esta é uma condição considerada rara, entretanto é uma circunstância bastante delicada, pois impõe à gestante e ao feto os riscos inerentes ao tratamento, bem como a possibilidade de ocorrência de aborto ou de transmissão vertical da doença (BRASIL, 2009a; MIAH *et al*, 2010; OSÓRIO *et al*, 2012).

O tratamento em pacientes no período gestacional tem dupla indicação: tratar a gestante e prevenir uma possível transmissão transplacentária, entretanto devem ser feitas considerações importantes em relação às drogas disponíveis na atualidade e às possibilidades de efeitos teratogênicos e toxicidade para o conceito (BRASIL, 2005).

Ainda não existem estimativas oficiais de LV em gestantes, com poucos relatos na literatura, sendo que, dos dados disponíveis, a procedência dos casos são de regiões sabidamente endêmicas para a doença (FIGUEIRO-FILHO *et al*, 2005).

No período do estudo foi possível verificar a ocorrência de poucos casos de infecção em gestantes. No entanto, constatou-se uma letalidade elevada neste grupo, com níveis comparados aos de pacientes com coinfeção HIV-LV. Outro ponto relevante é que em média de 10% dos casos de mulheres em idade fértil não foi notificada a ocorrência ou

ausência de gestação, condição esta que, se não tiver sido corretamente investigada e descartada, pode indicar problemas na qualidade da assistência prestada pelos serviços de saúde bem como pode ter exposto os fetos a um risco a saúde sem o correto acompanhamento médico.

Refinando a avaliação dos casos de LV por regiões, estados e municípios, podemos constatar que a LV é uma doença que apresenta caráter endêmico em pelo menos 12 estados, os quais foram verificados uma transmissão ativa durante todos os meses do ano. No período de 1984 a 2002, aproximadamente 66% dos casos ocorreram nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. No início da década de 90, aproximadamente 90% dos casos ocorreu na região Nordeste, mas ao final da década, a LV já alcançava 19 estados brasileiros. Atualmente, apesar da região Nordeste ainda se manter como a detentora da maior quantidade de casos no país, têm sido verificado uma redução constante de sua participação com uma expansão geográfica da doença pelo país (BRASIL, 2006; 2009b).

Apesar dos esforços para o controle da doença, tem sido observada sua presença em todos os estados brasileiros, à exceção do estado do Acre, o qual não registrou a ocorrência de nenhum caso da doença no período do estudo. Devido a este fato, e aliado à baixa prevalência da doença na região Norte, algumas incógnitas ainda permanecem remanescentes: a doença está ausente no estado do Acre? O sistema de saúde local não foi capaz de identificar os casos existentes? A população não teve acesso aos serviços de saúde? Ou os casos identificados não foram notificados? A estes questionamentos não temos como responder, entretanto, segundo o IBGE (2014b), o estado do Acre apresentava, no ano de 2010, uma população de 733.559 habitantes, distribuídos em 22 municípios, sendo atendidos por apenas 380 estabelecimentos de saúde (públicos e privados), com somente 12,6% da população tendo acesso a planos de saúde.

Por outro lado, os estados do Ceará, Maranhão, Minas Gerais destacam-se como sendo os estados que detém a maior quantidade de casos com o estado de Tocantins sobressaindo-se como detentor da maior taxa de incidência e de prevalência do país. Quanto ao controle da doença, constatamos que os estados do Pará, Tocantins, Ceará, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo apresentaram um aumento na quantidade de casos ao longo da década, o que nos faz sugerir que nestes estados não há nenhuma política de controle para a doença ou tem programas ineficazes no controle dos casos humanos.

Outro aspecto que reforça a idéia de uma falta de controle eficaz da doença no país pode ser constatado a partir da expansão geográfica da doença que vem ocorrendo de modo lento, mas constante. Segundo um levantamento realizado no período de 1998 a 2002, o

país tinha registrado casos em aproximadamente 28% dos municípios, já no período de 2007 a 2011, a doença estava presente em torno de 32% dos municípios, o que representa uma migração para cerca de 220 novos municípios, ou por volta de 16 novos municípios por ano (BRASIL, 2006).

A LV foi inicialmente caracterizada como uma zoonose tipicamente rural que tem se expandido para áreas urbanas de cidades de médio e grande porte, tornando-se cada vez mais um problema de saúde pública no país e em outras áreas pelo mundo (AGUIAR; GONÇALVES; FARIAS, 2003; BRASIL, 2005).

Os dados epidemiológicos da última década revelaram uma periurbanização e uma urbanização da doença, tendo sido observado surtos nas cidades do Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luis (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA), Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO). Essa mudança do perfil da LV de áreas rurais para áreas urbanas e periurbanas tem sido explicada por alguns autores pela ocorrência de êxodo rural, através da migração de famílias empobrecidas de camponeses que levaram consigo cães infectados (REY *et al*, 2005; BRASIL, 2009b).

No contexto municipal, a cidade de Fortaleza (CE) destaca-se como sendo o município com a maior quantidade de casos do país, seguido de Araguaína (TO), Belo Horizonte (MG) e Campo Grande (MS), que juntas abrigam em torno de 3% da população brasileira, mas acolhem por volta de 18% dos casos de LV do país.

Quanto aos óbitos, como é de se esperar, os municípios que apresentam a maior quantidade de casos também têm a maior quantidade de óbitos registrados para a doença. Todavia, neste tópico vale a pena destacar a cidade de Belo Horizonte, que mesmo sendo a 20ª cidade brasileira no “ranking” de desenvolvimento humano, com um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,81 e apresentando uma quantidade de casos bastante inferior (quase a metade) que os casos de Fortaleza (467ª cidade brasileira no “ranking” de desenvolvimento humano e um IDHM de 0,754), demonstrou um percentual de óbitos bastante superior aos registrados no município de Fortaleza, com aproximadamente 1,5 vezes mais óbitos (PNUD, 2014).

Este exemplo apenas reforça que as doenças “de pobres” são desprezadas pelas comunidades e centros mais ricos, sendo muitas vezes negligenciadas, bem como coloca em evidência a qualidade dos serviços de saúde daquele município, o qual é muitas vezes tido como de referência nacional.

Em relação à LV no estado do Ceará temos que o combate sistemático à doença no estado iniciou-se na década de 1950 através do Departamento Nacional de Endemias Rurais (DENERu), sendo interrompido em 1964, e retomados os trabalhos somente em 1980 através da antiga Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM). A partir de 1990, com a extinção da SUCAM, o combate às doenças ficou sob a responsabilidade da Fundação Nacional de Saúde e, atualmente, dos municípios (FUNASA; PORTO, 2010).

Apesar das ações públicas de combate da LV iniciadas há mais de 60 anos, ainda observa-se que o Ceará apresenta-se como uma importante área endêmica para a LV, tendo sido registrado no estado aproximadamente 15% dos casos do país. Excetuando a Mesorregião do Jaguaribe, observa-se uma transmissão ativa da doença em todas as mesorregiões durante todos os meses do ano, sendo possível perceber uma ampla distribuição geográfica da doença pelo estado, com cerca de 20% dos municípios apresentando uma transmissão intensa ou moderada da doença.

No país, observa-se que, tradicionalmente, há uma maior prevalência da doença em indivíduos do sexo masculino, sendo que o principal grupo afetado é o de crianças menores de dez anos, o que representa um total de até 58% dos casos (Brasil, 2009b). No Ceará, detectamos uma inversão no perfil epidemiológico da doença a partir de 2008, quando a população de doentes adultos ultrapassou a população infantil.

Historicamente a cidade de Sobral apresenta-se como uma região endêmica para LV, sendo a primeira cidade a registrar um surto da doença no Brasil na década de 1950, quando se observou que 96% dos pacientes infectados por LV na cidade de Sobral foram contaminados em áreas rurais (CAVALCANTE, 2007; DEANE, 1956, *apud* PORTO, 2010, p.13). Atualmente, observa-se que as microrregiões de Sobral e Ipu apresentam as maiores taxas de incidência e prevalência da doença no estado.

Conforme visto, a LV é tradicionalmente uma doença de caráter rural, entretanto, também tem sido observada uma tendência de alteração no padrão da doença no estado, sendo constatada uma escalada crescente de casos na capital, principalmente nas áreas das secretarias executivas regionais (SER) III, V e VI e distribuindo-se em direção ao centro da cidade (LIMA, BATISTA, 2009).

Neste contexto de urbanização da doença, observa-se que a Região Metropolitana de Fortaleza detém a maior quantidade de casos da doença no estado, com a cidade de Fortaleza sendo o município com a maior quantidade de casos no país. Ainda neste cenário, podemos visualizar o avanço da doença por cidades com altos índices de desenvolvimento municipal (IDM) e altos índices de IDHM.

A partir do IDHM para o ano de 2010 do Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE), constata-se que os municípios de Fortaleza, Sobral e Crato apresentam os maiores IDHM do estado, variando de 0,700 a 0,799 (IPECE, 2010a). Contudo, apesar dos bons indicadores de desenvolvimento humano destes municípios, estes ainda figuram entre os dez municípios com a maior quantidade de casos da doença no estado.

Utilizando o “ranking” de IDM para o ano de 2010 do IPECE pode ser observado que as dez cidades com maior IDM contam por volta de 38% da população e somam aproximadamente 55% dos casos de LV que ocorreram em todo o estado (IBGE, 2010a; IPECE, 2010b).

A educação, a saúde e a renda são os pilares para o cálculo do índice de desenvolvimento humano (IDH) de uma dada região (PNUD, 2013). Na LV, parece que a educação também influencia na prevenção da doença, uma vez que a maior parte dos indivíduos (aproximadamente 64%) apresenta um baixo nível de escolaridade.

Em adição, por ser um dos pilares do IDH, utilizamos o nível de educação dos indivíduos acometidos pela LV para estimar, na ausência dos demais parâmetros, o grau de desenvolvimento socioeconômico da população afetada pela doença (PNUD, 2013).

Desse modo, a partir dos dados obtidos, sugerimos que, apesar de ocorrerem casos em municípios com altos índices de desenvolvimento (IDM e IDHM), a doença pode estar ocorrendo principalmente nas áreas carentes destes, corroborando com Rey e colaboradores (2005) que tentam explicar essa mudança do perfil da LV de áreas rurais para áreas urbanas e periurbanas através do êxodo rural de famílias empobrecidas de camponeses que levam consigo cães infectados.

Em relação evolução da doença, observa-se que a evolução para a cura tem uma tendência de estar diminuída bem como a letalidade tende a estar aumentada quando a LV acomete crianças menores de um ano e idosos acima de 60 anos.

Quando comparamos a estudos anteriores, observa-se que no período de 1995 a 2002, houve uma letalidade de aproximadamente 8,7% para LV em um hospital público de referência pediátrica em Fortaleza, com os óbitos ocorrendo principalmente em crianças menores de 1 ano (REY *et al*, 2005). No período de 2005 a 2006, observou-se, no mesmo hospital, um aumento na letalidade para 13,3% (CAVALCANTE, 2007).

Conforme noticiado na imprensa local, no Ceará, a leishmaniose visceral tem gerado mais óbitos que a dengue e está basicamente sem controle na cidade de Fortaleza, chegando a estar presente em até 70% da capital, tendo sido observado um aumento de

aproximadamente 86% na letalidade da doença no Estado no ano de 2011 (TRIBUNA DO CEARÁ, 2012; DIÁRIO DO NORDESTE, 2009; ARAÚJO, 2009).

O aumento observado na letalidade da LV é um indicador preocupante, pois pode refletir o descaso das políticas públicas no controle da doença, ou pode indicar que as políticas de saúde não priorizam as doenças de comunidades pobres. Os casos devem ser avaliados com mais apreço a fim de possibilitar identificar as possíveis causas para este aumento (diagnóstico tardio, falha terapêutica, abandono do tratamento, comorbidades, etc.).

Uma vez que a AIDS é a principal causa de imunodeficiência no mundo, a infecção por HIV aumenta seriamente os riscos decorrentes da coinfeção por LV, sendo observada no ano de 2011 uma letalidade de aproximadamente 21% dos indivíduos, bem como o agravamento desta coinfeção é constatado através do aumento da letalidade nos indivíduos adultos (20 a 59 anos), uma vez que neste grupo etário a letalidade apresenta-se baixa na ausência do HIV. A ocorrência de coinfeção HIV-LV foi registrada em aproximadamente 5,4% dos casos de LV, com uma predominância dos casos ocorrendo no município de Fortaleza.

Outra condição bastante delicada ocorre quando gestantes são acometidas por LV, pois impõe à gestante e ao feto os riscos do tratamento, bem como a possibilidade de ocorrência de aborto ou de transmissão vertical da doença (BRASIL, 2009b; MIAH *et al*, 2010; OSÓRIO *et al*, 2012). No Ceará, observou-se uma ocorrência anual de LV em gestantes em aproximadamente 1,9% dos doentes (no grupo de mulheres na faixa etária de 10 a 59 anos), o que corresponde a aproximadamente 0,65% do total de casos femininos, sendo constatada uma alta predominância destes em adolescentes e adultos jovens (entre 10 e 19 anos). Entretanto, no Brasil e no mundo, não existem estimativas oficiais de LV em gestantes, com poucos relatos na literatura, sendo que, dos dados disponíveis, a procedência dos casos são de regiões sabidamente endêmicas para a doença (FIGUEIRO-FILHO *et al*, 2005).

Em resumo, podemos descrever a LV como sendo uma doença grave que precisa de atenção especial por parte das autoridades de saúde pública, exigindo um combate mais intenso para evitar a propagação da doença, reduzir a mortalidade e, conseqüentemente, diminuir a elevada participação do país nos casos mundial. Para o controle da LV, além de serem necessárias ações mais intensivas, não deve ser realizado apenas através do controle de vetores (flebotomíneos) e reservatórios (canídeos), mas deve ser elaborado um amplo projeto de desenvolvimento socioeconômico, a fim de melhorar a estrutura sanitária e educacional da população, combater a desnutrição e erradicar a pobreza extrema.

Findado o estudo do perfil epidemiológico nacional e estadual da LV, iniciamos nossos ensaios experimentais, os quais tiveram as condições ótimas para a execução das análises previamente estabelecidas por Cavalcante (2010), entretanto ainda fez-se necessário a construção de uma curva padrão de amônia a fim de possibilitar a determinação da faixa de absorvância que permite realizar uma correlação linear da absorvância, bem como estabelecer qual a concentração do produto formado, sendo observado que a absorvância do produto final apresenta uma correlação linear até uma absorvância de 2,500.

Dentro dos limites de linearidade, a variação de absorvância é diretamente proporcional à variação de concentração de produto formado. Esta correlação direta permite a adoção de uma curva de calibração para a definição da concentração de amônia liberada no ensaio da ADA em gel de agarose.

Durante a execução de nosso projeto, nos vimos diante de um problema advindo da necessidade de realizar a determinação da atividade de ADA eritrocitária. Os eritrócitos apresentam-se como a melhor fonte para a obtenção de ADA1 livre, devido a fácil coleta da amostra, fácil extração da isoenzima e, principalmente, ao fato de estas células não conter outras isoformas da ADA [ADA2 ou ADA1-CD26, para detalhes consultar Cavalcante *et al* (2009)]. Entretanto, a metodologia padronizada em nosso laboratório [método de Giusti (1974)] é um método colorimétrico e a presença da hemoglobina apresenta-se como um forte interferente na execução da análise.

Depois de inúmeras pesquisas na literatura sobre metodologias diversas para análises em eritrócitos, não foi possível encontrar nenhuma solução que pudesse ser utilizada e/ou adaptada à nossa metodologia. Então, iniciamos vários testes utilizando diversas substâncias para retirar a hemoglobina da reação (precipitação por etanol, acetona, “*salting out*”, osmose, etc., dados não mostrados), aplicando estes em diversas etapas da reação, entretanto ainda sem sucesso.

Nos primeiros experimentos utilizando o ácido perclórico, obtivemos o sucesso na precipitação da hemoglobina (igualmente aos demais métodos de precipitação), contudo, sem formar o produto colorimetricamente detectável. Todavia, o que parecia ter sido mais um fracasso demonstrou ser um método promissor ao ser detectado que o problema com este reagente era a alteração do pH do meio. Após observar que não era possível a formação da coloração azul, mas era sabido que no pH ácido o produto “azul de indofenol” é incolor e que a coloração azul é dependente de um pH alcalino [para mais detalhes consultar Daridon *et al* (2001)]. Realizamos então uma pequena correção na concentração de hidróxido de sódio utilizado como reagente na reação de Berthelot e constatamos o sucesso da reação.

No método de determinação de ADA eritrocitária, a reação da ADA processa-se na presença da hemoglobina. Após o término do tempo de reação, a adição de ácido perclórico precipita todas as proteínas, inclusive a hemoglobina e a ADA, findando a reação, sem, contudo, mexer com o conteúdo de amônia formado pela reação ADA-substrato, o que assegura o sucesso do método e possibilita a sua aplicabilidade. Utilizando a curva padrão de amônia na presença e ausência de ácido perclórico, foi possível constatar que é possível detectar, após as correções realizadas, a variação da quantidade de amônia presente no meio a ser analisado.

O EHNA é um potente inibidor da isoenzima ADA1 e sua utilização já é consagrada na literatura (MURAOKA *et al.*, 1990), entretanto nos certificamos que a concentração e o produto utilizado seriam eficazes na inibição completa da isoenzima ADA1. A utilização do EHNA foi fundamental para a diferenciação das isoenzimas da ADA no presente estudo.

Outro aspecto analisado foi a influência do pH e da concentração de Ado na atividade enzimática, o qual fora avaliado para ambas isoenzimas. Sabe-se que as isoenzimas da ADA apresentam diferenças cinéticas pelo substrato Ado. Segundo Cavalcante (2010), essas diferenças podem ser utilizadas para diferenciá-las, uma vez que a ADA1 apresenta uma alta afinidade pela adenosina, com um K_M de 0,052 mM e que a ADA2 apresenta baixa afinidade pelo mesmo substrato, com um K_M de 2 mM (GAKIS, 1996).

Nos grupos experimentais em que foi utilizada uma solução de adenosina 20 mmol/L, observa-se que é disponibilizando uma quantidade de substrato em excesso, o que possibilita que ambas as isoenzimas possam reagir. Nesta ocasião, a quantidade de substrato corresponde a aproximadamente 400 vezes o valor de K_M da ADA1 e 11 vezes o valor de K_M para a ADA2.

Em uma segunda condição experimental, é utilizada uma solução de adenosina 0,5 mmol/L. Neste grupo, observa-se que é fornecido excesso de substrato para a isoenzima ADA1 (aproximadamente 11 vezes o K_M da ADA1), mas uma solução com pouco substrato para a ADA2 (aproximadamente $\frac{1}{4}$ do K_M da ADA2). Nestas condições é possível notar uma reatividade predominante da isoenzima ADA1.

Inicialmente observou-se que a isoenzima ADA1 apresentou uma boa reatividade com Ado 20 mmol/L e 0,5 mmol/L (pH 6,5), bem como a isoenzima ADA2 mostrou boa atividade apenas com Ado 20 mmol/L (pH 6,5), conforme previamente descrito por Cavalcante (2010) utilizando modelo de eletroforese.

Apesar de ser possível diferenciar as isoenzimas da ADA em ambas as concentrações de Ado utilizando o pH 6,5, ainda não havíamos obtido as condições ideais para a discriminação das isoenzimas. Assim sendo, modificamos o pH da Ado 0,5 mmol/L para 7,2, o que incrementou a atividade para a isoenzima ADA1 e desfavoreceu ainda mais para a isoenzima ADA2.

Apesar do sucesso na discriminação das isoenzimas da ADA nesse modelo, infelizmente não foi possível utilizá-lo nas determinações em plasma, uma vez que a quantidade de substrato é tão pequena que pode se extinguir rapidamente, dependendo da atividade enzimática presente na amostra. Contudo, no modelo de eletroforese temos apenas uma quantidade ínfima de enzima presente em cada fatia de gel, o que possibilita a aplicabilidade deste método.

Em relação à LV, Holanda (1999) relatou que a atividade de ADA apresenta-se aumentada em crianças acometidas pela doença, deixando o nosso laboratório na vanguarda da pesquisa sobre o papel da ADA na LV. Pelo mundo, até hoje ainda existem poucos trabalhos publicados na área, sendo a grande maioria de grupos de pesquisas da Índia.

Para compreender melhor o papel da ADA é necessário conhecer melhor a fisiopatologia da doença e sua interação com o sistema imunológico. Bem, os mediadores purinérgicos, tais como o ATP e a adenosina, são liberados no espaço extracelular em resposta a agressões ou distúrbios metabólicos e atuam como sinal sensorial e aferente para modular a resposta imunológica. Após a liberação do ATP no espaço extracelular, o CD39 [ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase 1 (E-NTPDase1)] converte o ATP em AMP e em seguida o CD73 (E-5'NT) transforma-o em adenosina (ANTONIOLI *et al*, 2013). Os receptores P₁ e P₂ expressos na superfície das células do sistema imunológico são ativados, respectivamente, pela adenosina e ATP e regulam os efeitos imunomodulatórios das purinas (KUKULSKI *et al*, 2011).

A sinalização via receptores A_{2A} e A_{2B} é controlada pela associação dos receptores A₁ e A₃ com a proteína G_i, a qual inibe a adenil ciclase, que, conseqüentemente, leva a uma diminuição dos níveis de AMPc, regulando a resposta imunológica através da inibição de IFN- γ , IL-12 e TNF- α acompanhados do aumento de IL-10 (ABBRACCHIO; CERUTI, 2007; HASKÓ; PACHER, 2008).

Nas infecções parasitárias, tem sido verificada uma correlação direta entre o nível de expressão de ectonucleotidases e a virulência dos parasitas, sendo relatada sua presença em diversas espécies de Leishmanias, dentre elas a *L. chagasi*, *L. donovani*, *L. major*, e outras. Foi observado que linhagens de *L. amazonensis* dotadas de alta atividade de ectonucleotidases

demonstram ter mais eficiência em estabelecer a infecção porque essas nucleotidasas neutralizam o efeito pró-inflamatório do ATP e aumenta a concentração de adenosina no sítio da infecção, o que fragiliza a resposta inflamatória. No foco inflamatório, a adenosina inibe a maturação dos monócitos e suprime a atividade fagocítica dos macrófagos através da ativação de receptores A_2 (ALMEIDA *et al*, 2008; SILVA; FERNANDES, 2012; SOUZA *et al*, 2010). Além do mais, a adenosina também pode servir de nutriente para o parasita, ajudando-o a multiplicar mais rápido e em quantidade (DATTA *et al*, 2008).

Uma vez que a concentração de adenosina está aumentada na LV, podemos insinuar que este aumento pode estar refletindo um mecanismo de defesa do parasita para facilitar sua instalação e promover a infecção no hospedeiro.

Neste contexto, constatamos que há um aumento da atividade de ADA de aproximadamente 5 vezes nos pacientes doentes, quando comparado aos controles, sendo este compatível com os achados de Rai *et al* (2011) na Índia, que demonstraram um aumento de aproximadamente 4 vezes na atividade de ADA total de doentes quando comparado aos controles. Com base nos nossos dados, estabelecemos os primeiros valores de referência para a dosagem de ADA na LV, o que pode possibilitar o seu uso na prática clínica como uma ferramenta útil avaliar a lesão inflamatória presente na LV, tal como a determinação da atividade das transaminases (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) pode ser utilizada como marcador bioquímico de lesão hepática.

A partir das observações realizadas, podemos sugerir que o sistema imunológico, em resposta ao aumento da concentração de adenosina na infecção, aumenta a atividade de ADA a fim de poder combater os efeitos deletérios da adenosina na evolução do processo inflamatório.

Em condições fisiológicas, a isoenzima ADA1 é fundamental para a reduzir a eficácia do sistema imunológico, sendo pertinentemente documentado que a deficiência genética desta causa uma das mais graves formas de imunodeficiência primária, a SCID. O acúmulo de adenosina é tóxico para as células assim como desencadeia a apoptose de linfócitos. (ZAVIALOV *et al*, 2010a; ÖZDEMIR, 2006).

Já a função biológica da ADA2 ficou por muito tempo desconhecida, bem como até pouco tempo, enzima ainda não tinha sido purificada nem o gene que a codifica tinha sido isolado. Apesar dos avanços da ciência na área molecular, até então restam muitos enigmas sobre o papel fisiológico da ADA2, sendo que apenas nos últimos anos foi descoberto que a ADA2 induz a diferenciação dos monócitos em macrófagos, estimula a proliferação dos macrófagos e induz o aumento da proliferação de células T $CD4^+$ ativadas por monócitos,

independentemente de sua atividade enzimática (ZAVIALOV; ENGSTRÖM, 2005; ZAVIALOV *et al* 2010b).

Relacionando o perfil das isoenzimas da ADA em pacientes acometidos por LV e os controles, notamos que ambas as isoenzimas estão com suas atividades aumentadas, contudo este aumento é devido principalmente a uma maior participação da isoenzima ADA2.

O aumento da atividade da isoenzima ADA2 pode levar-nos a correlacionar ao fato de que, nos hospedeiros vertebrados, as formas amastigotas são encontradas parasitando as células do sistema mononuclear fagocitário, principalmente os macrófagos. Já que a ADA2 é uma enzima encontrada exclusivamente em monócitos e macrófagos, este aumento pode ser considerado uma resposta de defesa contra a infecção e a determinação dos níveis desta isoenzima pode ser utilizada na prática clínica para correlacionar a participação deste tipo celular na resposta inflamatória (MICHALICK; GENARO, 2005; GAKIS, 1996).

Apesar do alto valor de K_M da ADA2 para o substrato adenosina, esta ainda é capaz de degradar o substrato mesmo quando presente em pequenas quantidades, degradando-a em inosina. Como já discutido anteriormente, o papel da ADA2 é fundamental para a resposta imunológica do indivíduo, seja pela indução da proliferação dos macrófagos, das células T $CD4^+$ ou indução da desgranulação dos mastócitos via receptores A_3 mediado pela inosina.

Em virtude da especificidade da utilização da determinação de atividade de ADA2 como reflexo de agressões ao sistema monocítico-macrofágico, podemos sugerir o emprego da determinação de atividade desta isoenzima como marcador biológico mais específico que a atividade de ADA total para acompanhamento de pacientes acometido por LV.

6 CONCLUSÕES

- 1- No Brasil, a LV é uma doença endêmica apresentando uma média anual de 3.600 casos, tendo sido notificado casos em todos os estados brasileiros, a exceção do estado do Acre;
- 2- Os Estados do Ceará, Maranhão e Minas Gerais são os que notificaram a maior quantidade de casos de LV.
- 3- A maior incidência e prevalência da LV no país situam-se no estado de Tocantins.
- 4- Dos 5.564 municípios brasileiros, 154 apresentam uma transmissão intensa da doença, 118 têm transmissão moderada e 1.495 manifestam uma transmissão esporádica. Das capitais, apenas Porto Alegre (RS), Rio Branco (AC) e Vitória (ES) não registraram casos da doença durante o período de estudo;
- 5- A LV em pacientes acometidos pelo vírus HIV é uma condição grave que afeta principalmente indivíduos adultos jovens, sendo as cidades de Fortaleza (CE), Belo Horizonte (MG), Campo Grande (MS) e Teresina (PI) as que notificaram a maior quantidade de casos no país;
- 6- Em relação à faixa etária dos doentes, observou-se que a moléstia apresenta uma distribuição bimodal. Considerando os dados do país, as crianças são a principal faixa etária afetada. No entanto foi observada uma mudança no perfil da doença nos Estados da Bahia, Ceará, Piauí, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo, onde a doença passa a afetar prioritariamente a população adulta;
- 7- No Brasil a LV afeta principalmente indivíduos do sexo masculino;
- 8- A doença aparentemente está ligada aos fatores sócio econômicos da população, uma vez que está presente prioritariamente em indivíduos com baixo nível de escolaridade e nas regiões mais pobres do país;
- 9- Apesar da redução na letalidade observada no país no período de 2004 a 2007, a mortalidade vem em escalada crescente desde 2008, sendo a doença mais fatal quando atinge crianças menores de um ano ou em adultos acima dos 60 anos.

- 10- No Ceará a LV é uma doença endêmica, estando presente em 162 dos 184 municípios, com uma média anual de aproximadamente 600 casos, correspondendo a cerca de 15% dos casos do país e a cidade de Fortaleza, capital do estado, registrou aproximadamente 5,6% dos casos nacionais, sendo a cidade brasileira com a maior quantidade de casos da doença no período de 2007 a 2011.
- 11- Dos municípios cearenses, 8,7% apresentaram uma transmissão intensa, 12,5% têm uma transmissão moderada e 66,8% demonstram uma transmissão esporádica;
- 12- A microrregião de Fortaleza notificou a maior quantidade de casos no estado, com as microrregiões de Sobral e Ipú registrando as maiores taxas de incidência e prevalência da doença;
- 13- O estado do Ceará apresentou um aumento de aproximadamente 86% dos óbitos no ano de 2011;
- 14- A hemoglobina é um forte interferente nas reações colorimétricas. Entretanto, essa interferência pode ser abolida na reação da ADA através da adição de ácido perclórico;
- 15- A discriminação das isoenzimas da ADA pode ser realizada alterando a concentração e pH da solução de adenosina no meio reacional;
- 16- A atividade de ADA em pacientes acometidos por LV apresenta-se significativamente aumentada, utilizando Ado ou dAdo como substratos, sendo observado um aumento de ambas isoenzimas, contudo este aumento parece ser principalmente devido à isoenzima ADA2;
- 17- A determinação da atividade de ADA pode ser uma ferramenta na prática clínica para avaliar a resposta inflamatória na LV, sendo possível utilizar esta determinação, utilizando a adenosina como substrato, com um *cutoff* de 47,6 U/L.
- 18- A atividade de ADA2, que é uma enzima que está presente exclusivamente em monócitos e macrófagos, pode ser utilizada na avaliação clínica da LV, sendo estabelecido um valor de *cutoff* de 29,6 U/L;

REFERÊNCIAS

- ABBRACCHIO, M.P; CERUTI, S. P1 receptors and cytokine secretion. **Purinergic Signal**. v. 3 (1-2), p.13–25, 2007. doi: 10.1007/s11302-006-9033-z.
- ADAGEN. **Dosage and administration**. 2013. Disponível em: <http://www.adagen.com/dosing_and_administration.html>. Acesso em: 23 out. 2013.
- AGUIAR, V.; GONÇALVES, G.M.S.; FARIAS, F.D. Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral Humana (Calazar) em Pernambuco no ano 2002. **Rev Soc Bras Med Trop**. V. 36, p.39-40, 2003.
- ALENCAR, J.E. **Calazar canino**: Contribuição para o estudo da epidemiologia do calazar no Brasil. 1959. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1959.
- ALENCAR, J.E. Expansão do Calazar no Brasil. **Ceará Méd.** v. 5, p.86-102, 1983.
- ALMEIDA, M.S.E.; OLIVEIRA, J.C.; FIGUEIREDO, A.B.; LIMA-JÚNIOR, S.D.; CARNEIRO, C.M.; FIETTO, J.L.R.; AFONSO, L.C.C. Extracellular nucleotide metabolism in Leishmania: influence of adenosine in the establishment of infection. **Microbes Infect**. v. 10(8), p. 850-857, jul. 2008. doi: 10.1016/j.micinf.2008.04.016.
- ALVARENGA, D.G.; ESCALDA, P.M.F.; COSTA, A.S.V.; MONREAL, M.T.F.D. Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. **Rev Soc Bras Med Trop**. v.43, p.194-197, 2010.
- ANTONIOLI, L.; PACHER, P.; VIZI, E.S.; HASKÓ, G. CD39 and CD73 in immunity and inflammation. **Trends Mol Med**. v.19(6), p.355-367, 2013. doi:10.1016/j.molmed.2013.03.005.
- ARAÚJO, G. Este ano, calazar mata mais que a dengue em Fortaleza. **Portal Verdes Mares**. Fortaleza. 28 ago. 2009. Disponível em: <<http://verdesmares.globo.com/v3/canais/noticias.asp?codigo=268327&modulo=178>>. Acesso em: 08 mar. 2014.
- BACELLAR, O.; BRODSKYN, C.; GUERREIRO, J.; BARRAL-NETTO, M.; COSTA, C.H.; COFFMAN, R.L.; JOHNSON, W.D.; CARVALHO, E.M. Interleukin-12 restores interferon-gamma production and cytotoxic responses in visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**. v.173(6), p.1515-1518, jun.1996.
- BERTHELOT, M. **Répertoire chimie purê appliquée**, v. 1, p. 284, 1859.
- BOUMA, M.G.; WILDENBERG; F.A.J.M.V.D.; BUURMAN, W.A. Adenosine inhibits cytokine release and expression of adhesion molecules by activated human endothelial cells. **J. Physiol.**, v.270, p.522-529, 1996.

BORASCHI, D.; AGUADO, M.T.; DUTEL, C.; GORONZY, J.; LOUIS, J.; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B.; RAPPUOLI, R.; DEL GIUDICE, G. The gracefully aging immune system. **Sci Transl Med.** v. 5, p. 1-9, 2013.

BRADY, T.G.; HEGARTY, V.J. An investigation of plant seeds for adenosine deaminase. **Nature.** v.209, p.1027-1028, 1966.

BRASIL. Ministério da Saúde. Investigação epidemiológica de casos e epidemias. In: _____. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. p. 29-51.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral. In: _____. **Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de bolso.** 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p. 277-283.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral. In: _____. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. p. 31-64.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral. In: _____. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. p. 467-501.

BRASIL, Ministério da Saúde. Características epidemiológicas. In: _____. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. p. 11-18.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Teste da dosagem de adenosina desaminase (ADA) no diagnóstico precoce de tuberculose pleural.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

CAVALCANTE, M.H.L. **Leishmaniose visceral americana: aspectos clínicos e laboratoriais preditivos de prognóstico.** 2007. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2007.

CAVALCANTE, I.J.M. **Discriminação das isoenzimas da adenosina desaminase (ADA) em fluidos corporais humanos.** 2010. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

CAVALCANTE, I.J.M.; LUZ, P.B.; CARMO, J.R.F.; SOUSA, P.S.; GONÇALVES, R.P.; ALENCAR, N.M.N.; VALE, M.R. Detection of erythrocyte adenosine deaminase (ADA) in agarose electrophoresis. **Rev. Eletrônica Pesqui. Méd.,** v. 3, p. 32-36, 2009.

CHOTTINER, E.G.; CLOFT, H.J.; TARTAGLIA, A.P.; MITCHELL, B.S. Elevated Adenosine Deaminase Activity and Hereditary Hemolytic Anemia Evidence for Abnormal Translational Control of Protein Synthesis. **J. Clin. Invest.,** v. 79, p.1001-1005, 1987.

CRONSTEIN, N. B.; LEVIN, R. I.; BELANOFF, J.; WEISSMANN, G.; HIRSCHHORN, R. Adenosine: an endogenous inhibitor of neutrophil-mediated injury to endothelial cells. **J. Clin. Invest.,** v.78, p.760-770, 1986.

CRONSTEIN, N. B.; ROSENSTEIN, E. D.; KRAMER, B.; WEISSMAN, G.; HIRSCHHORN, R. Adenosine physiological modulator of superoxide anion generation by human neutrophils. Adenosine acts via an A2 receptor on human neutrophils. **J. Immunol.**, v. 135, p. 1366-1371, 1985.

DARIDON, A.; SEQUEIRA, M.; THOMAS, G.P.; DIRAC, H.; KROG, J.P.; GRAVESEN, P.; LICHTENBERG, J.; DIAMOND, D.; VERPOORTE, E.; ROOIJ, N.F. Chemical sensing using an integrated microfluidic system based on the Berthelot reaction. **Sensors Actuators B.**, v. 76, p. 235-243, 2001.

DATTA, A.K.; DATTA, R.; SEN, B. Antiparasitic chemotherapy: tinkering with the purine salvage pathway. **Adv Exp Med Biol.** v.625, p.116–132, 2008.

DEANE, L.M. **Leishmaniose visceral no Brasil: estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará.** 1956. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1956.

DEANE, L.M.; DEANE, M.P. Visceral leishmaniasis in Brazil. Geographical distribution and transmission. **Rev. Inst. Med. Trop.** v. 4, p. 149–212, 1962.

DIÁRIO DO NORDESTE. Endemia: Calazar está presente em 70% de Fortaleza. **Diário do Nordeste.** Fortaleza, 13 jun. 2009. Cidade, p. 1-1. Disponível em: <<http://diarionordeste.verdesmares.com.br/cadernos/cidade/calazar-esta-presente-em-70-de-fortaleza-1.220961>>. Acesso em: 08 mar. 2014.

DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA (DIVE). Introdução. In: _____. **Protocolo de vigilância epidemiológica, manejo clínico e aspectos laboratoriais para Leishmaniose visceral.** Florianópolis: Secretaria de Saúde de Santa Catarina; 2010. p. 3-7.

DONG, R.P.; KAMEOKA, J.; HEGEN, M.; TANAKA, T.; XU, Y.; SCHLOSSMAN, S. F.; MORIMOTO, C. Characterization of adenosine deaminase binding to human CD26 on T cells and its biologic role in immune response. **J. Immunol.**, v. 156, p. 1349-1355, 1996.

EVANS, C.C. **Adenosine deaminase.** Disponível em: <ccevans.myweb.uga.edu/bcmb8010/report.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2013.

FAN, H.; TANSI, F.L.; WEIHOFEN, W.A.; BÖTTCHER, C.; HU, J.; MARTINEZ, J.; SAENGER, W.; REUTTER, W. Molecular mechanism and structural basis of interactions of dipeptidyl peptidase IV with adenosine deaminase and human immunodeficiency virus type-1 transcription transactivator. **Eur J Cell Biol.** v.91(4), p.265-73, 2012.

FIGUEIRO FILHO, E.A.; UEHARA, S.N.O.; SENEFONTE, F.R.A.; LOPES, A.H.A.; DUARTE, G.E.L.; BEITUNE, P. Leishmaniose visceral e gestação: relato de caso. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v. 27(2), p.92-97, 2005.

FISCHER, D.; VAN DER WEYDEN, M.; SNYDERMAN, R.; KELLEY, W. N. A role for adenosine deaminase in human monocyte maturation. **J. Clin. Invest.**, v. 58, p. 399-407, 1976.

FRANCO, R.; ARAN, J.M.; COLOMER, D.; MATUTES, E.; VIVES-CORRONS, J.L. Association of Adenosine Deaminase with Erythrocyte and Platelet Plasma Membrane: An Immunological Study Using Light and Electron Microscopy. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 38, p. 653-658, 1990.

FREITAS, J.C.C. **Subsídios para o estudo da leishmaniose visceral canina na cidade de Fortaleza, Ceará.** 2011. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2011.

GAKIS, C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. **Eur. Respir. J.**, v.9, p. 632–633, 1996.

GASPAR, H.B.; AIUTI, A.; PORTA, F.; CANDOTTI, F.; HERSHFELD, M.S.; NOTARANGELO, L.D. How I treat ADA deficiency. **Blood.** v. 114(17), p. 3524-3532, 2009.

GASPAR, H.B.; BJORKEGREN, E.; PARSLEY, K.; GILMOUR, K.C.; KING, D.; SINCLAIR, J.; ZHANG, F.; GIANNAKOPOULOS, A.; ADAMS, S.; FAIRBANKS, L.D.; GASPAR, J.; HENDERSON, L.; XU-BAYFORD, J.H.; DAVIES, E.G.; VEYS, P.A.; KINNON, C.; THRASHER, A.J. Successful Reconstitution of Immunity in ADA-SCID by Stem Cell Gene Therapy Following Cessation of PEG-ADA and Use of Mild Preconditioning. **Mol. Ther.** v. 14, p. 505-513, 2006.

GENARO, O.; REIS, A.B. Leishmaniose tegumentar americana. In: NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARD P.M.; VITOR, R.W.A. **Parasitologia humana.** 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 8. p. 47-64.

GIUSTI, G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer, H.V. **Methods of enzymatic analysis.** New York: Academic Press, 1974, p. 1092-1099.

GONTIJO, C.M.F.; MELO, M.N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev Bras Epidemiol.** v.7(3), p. 338-349, 2004.

GOTTLIEB, M.; DWYER, D.M. Protozoan parasite of humans: surfacemembrane with externally disposed acid phosphatase. **Science.** v. 212 (4497), p.939–941, 1981.

GREVER, M. R.; SIAW, M. F. E.; COLEMAN, M. S.; WHISLER, R. L.; BARCERZAC, S. P. Inhibition of K and NK lymphocyte cytotoxicity by an inhibitor of adenosine deaminase and deoxi-adenosine. **J. Immunol.** v. 129, p. 365-369, 1982.

HARFMANN, R.G.; CROUCH, S.R.; Kinetic study of Berthelot reaction steps in the absence and presence of coupling reagents. **Talanta,** v. 36, p. 261, 1989.

HASKÓ, G, PACHER, P. A2A receptors in inflammation and injury: lessons learned from transgenic animals. **J Leukoc Biol.** v.83(3), p.447-55, 2008.

HASKO, G.; CRONSTEIN, B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. **Trends Immunol.**, v. 25, p. 33-39, 2004.

HOLANDA, C. M. C. X. **Estudo dos níveis de adenosina desaminase e suas isoenzimas em pacientes com calazar.** Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1999.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo 2010.** 2010. Disponível em: < <http://www.censo2010.ibge.gov.br/apps/mapa/>>. Acesso em 11 jan. 2013.

IBGE. **Estados@ - Ceará.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ce#>>. Acesso em 11 jan. 2013 (B)

IBGE. **Atlas escolar:** Mapa do Brasil, federação e território. Disponível em: <http://atlascolar.ibge.gov.br/images/atlas/mapas_brasil/brasil_politico.pdf>. Acesso em: 22 jan. 2014.

IBGE. **Cidades.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>> Acesso em: 01jan. 2013. (C)

IBGE. **Educação no Brasil.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/ibgeteen/pesquisas/educacao.html> >. Acesso em: 22 dez. 2012.

IBGE. **Estados@ Acre.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ac>>. Acesso em: 03 mar. 2014. (B)

INSTITUTO DE PESQUISA E ESTRATÉGIA ECONÔMICA DO CEARÁ (IPECE). **Ceará em Mapas:** Caracterização territorial. 2007. Disponível em: <<http://www2.ipece.ce.gov.br/atlas/capitulo1/11/index.htm>>. Acesso em: 13 jan. 2013.

IPECE. **Ceará em Mapas:** Indicadores sociais, indicadores de desenvolvimento e índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM). 2010. Disponível em: <<http://www2.ipece.ce.gov.br/atlas/capitulo3/31/3144.htm>>. Acesso em: 25 nov. 2013.

IPECE. **Índice de desenvolvimento Municipal (IDM).** 2010. Disponível em: <http://www.ipece.ce.gov.br/categoria4/idm/IDM_2010_valores.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2013.

IWAKI-EGAWA, S.; NAMIKI, C.; WATANABE, Y. Adenosine deaminase 2 from chicken liver: purification, characterization, and N-terminal amino acid sequence. **Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.** v.137(2), p.247-54, fev, 2004.

JERONIMO, S.M.B.; SOUSA, A.Q.; PEARSON, R.D. Leishmania species: Visceral (kala-azar), cutaneous, and mucocutaneous leishmaniasis. In: MANDELL, G.L.; BENNETTE, J.E.; DOLIN, R. **Principles and practice of infectious diseases.** 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. Cap. 273. p. 3145-3156.

KAWAMURA, T. Interpretação de um Teste sob a Visão Epidemiológica: Eficiência de um Teste. **Arq Bras Cardiol.** v.79(4), p. 437-441, 2002.

KHAMBUR, B.; MEHTA, K.D.; RIJAL, S.; LAMSAL, M.; MAJHI, S.; BARAL, N. Serum nitrite level and adenosine deaminase activity is altered in visceral leishmaniasis. **Nepal Med Coll J.** v.9, p. 40-43, 2007.

KRECKLER, L.M.; WAN, T. C.; GE, Z. D.; AUCHAMPACH, J. A. Adenosine inhibits tumor necrosis factor- α release from mouse peritoneal macrophages via A2A and A2B but not the A3 adenosine receptor. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.317(1), p.172–180, 2006.

KRUMP, E.; LEMAY, G.; BORGEAT, P. Adenosine A2 receptor-induced inhibition of leukotriene B4 synthesis in whole blood ex-vivo. **J. Pharmacol.** v.117, p.1639-1644, 1996.

KUKULSKI, F.; LÉVESQUE, S.A.; SÉVIGNY, J. Impact of ectoenzymes on p2 and p1 receptor signaling. **Adv Pharmacol.** v. 61, p. 263-299, 2011. doi: 10.1016/B978-0-12-385526-8.00009-6.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. New World Leishmaniasis. In: COX, F.E.G.; WAKELIN, D.; GILLESPIE, S.H.; DESPOMMIER, D.D. **Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections: parasitology**. 10. ed. London: Hodder Arnold ASM Press; 2005. p. 313-349.

LAINSON, R. Espécies neotropicais de Leishmania: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. **Rev Pan-Amaz Saúde**. v.1(2), p.13-32, 2010.

LIMA MB, BATISTA EAR. Epidemiologia da leishmaniose visceral humana em Fortaleza-CE. **RBPS**. v. 22(1), p. 16-23, 2009.

MAIA-ELKHOURY, A.N.S.; WANESKA A.A.; SOUSA-GOMES, M.L.; SENA, J.M.; LUNA, E.A. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cad. Saúde Pública**. v. 24(12), p. 2941-2947, 2008.

MARONE, G.; FINDLEY, S. R.; LICHTENSTEIN, L. M. Adenosine receptor of human basophiles: modulation of histamine release. **J. Immunol.** v., 123, p.1473, 1979.

MARQUES-DA-SILVA, E.A.; OLIVEIRA, J.C.; FIGUEIREDO, A.B.; LIMA-JÚNIOR D.S.; CARNEIRO, C.M.; FIETTO, J.L.R.; AFONSO, L.C.C. Extracellular nucleotide metabolism in Leishmania: influence of adenosine in the establishment of infection. **Microbes Infect.** v.10(8), p.850-857, jul, 2008.

MARTINS, R.D. **Efeitos renais e vasculares do extrato bruto da anêmona marinha *Bunodosoma caissarum* e sua fração fosfolipase A2**: estudo dos mediadores envolvidos. 2007. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

MEYER-FERNANDES, J. R.; COSENTINO-GOMES, D.; VIEIRA, D. P.; LOPES, A. H. Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase activities in trypanosomatids: possible roles in infection, virulence and purine recycling. **Open Parasitology Journal**. v. 4, p. 116–119, 2010.

MEYER-FERNANDES, J.R. Ecto-ATPases in protozoa parasites: looking for a function. **Parasitol Int.** v.51(3), p.299-303, set, 2002.

MIAH, M.T.; AYAZ, F.M.; MANIRUZZAMAN, M.; AHASAN, M.N.; BARI, S.; MAWLA, S.M.; MAHBUB, M.S.; KHAN, AI. Kala azar in Pregnancy. **Mymensingh Med J.** v.19(4), p.529-532, out, 2010.

MICHALICK, M.S.M.; GENARO, O. Leishmaniose visceral americana. In: NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARD P.M.; VITOR, R.W.A. **Parasitologia humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. Cap. 10. p. 67-84.

MISHRA, J.; CARPENTER, S.; SINGH, S. Low serum zinc levels in an endemic area of visceral leishmaniasis in Bihar, India. **Indian J Med Res**. v.131, p.793-798, jun, 2010.

MIYOSHI, T.; NAKAMURA, K.; YOSHIDA, M.; MIURA, D.; OE, H.; AKAGI, S.; SUGIYAMA, H.; AKAZAWA, K.; YONEZAWA, T.; WADA, J.; ITO, H. Effect of vildagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, on cardiac hypertrophy induced by chronic beta-adrenergic stimulation in rats. **Cardiovasc Diabetol**. v. 13, p.13-43, fev, 2014.

MOHANNATH, G.; JACKEL, J.N.; LEE, Y.H.; BUCHMANN, R.C.; WANG, H.; PATIL, V.; ADAMS, A.K.; BISARO, D.M. A complex containing SNF1-related kinase (SNRK1) and adenosine kinase in Arabidopsis. **PLoS One**. v.9(e87592), p1-13, jan, 2014.

MURAOKA, T.; KATSURAMAKI, T.; SHIRAISHI, H.; YOKOYAMA, M.M. Automated enzymatic measurement of adenosine deaminase isoenzyme activities in serum. **Anal Biochem**. v.187(2), p.268-272, jun, 1990.

MURRAY, H.W.; BERMAN, J.D.; DAVIES, C.R.; SARAVIA, N.G. Advances in leishmaniasis. **Lancet**. v.366, p.1561-1577, 2005.

National Center for Biotechnology Information (NCBI). **Gene:** ADA adenosine desaminase [*Homo sapiens* (human)] – Gene ID: 100. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100>>. Acesso em: 23 fev. 2014.

NELSON, D.L.; COX, M.M. Biossíntese de aminoácidos, nucleotídeos e moléculas relacionadas. In: _____. **Lehninger: princípios de bioquímica**. 3. ed. São Paulo: Worth Publishers, 2002. Cap 22. p. 639-681.

OLIVEIRA, J.M.; FERNANDES, A.C.; DORVAL, M.E.; ALVES, T.P.; FERNANDES, T.D.; OSHIRO, E.T.; OLIVEIRA, A.L. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. **Rev Soc Bras Med Trop**. v.43(2), p.188-193, 2010.

ONODERA, M.; ARIGA, T.; KAWAMURA, N.; KOBAYASHI, I.; OHTSU, M.; YAMADA, M.; TAME, A.; FURUTA, H.; OKANO, M.; MATSUMOTO, S.; KOTANI, H.; MCGARRITY, G.J.; BLAESE, R.M.; SAKIYAMA, Y. Successful Peripheral T-Lymphocyte-Directed Gene Transfer for a Patient With Severe Combined Immune Deficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency. **Blood**, v. 91, p. 30-36, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Leishmaniasis**. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/en/index.html>>. Acesso em: 03 nov. 2013.

OMS. **Status of endemicity of visceral leishmaniasis, worldwide, 2012**. Disponível em: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_VL_2013.png>. Acesso em: 25 fev. 2014.

OMS. **Visceral leishmaniasis therapy**: statement on the outcome of a meeting. 2009. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leish_VL_Therapy_statement.pdf>. Acesso em: 25 dez. 2012.

OSORIO, Y.; RODRIGUEZ, L.D.; BONILLA, D.L.; PENICHE, A.G.; HENAO, H.; SALDARRIAGA, O.; TRAVI, B.L. Congenital transmission of experimental leishmaniasis in a hamster model. **Am J Trop Med Hyg.** v. 86(5), p. 812-820, mai, 2012. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0458.

ÖZDEMİR, O. Severe combined immune deficiency in an adenosine deaminase-deficient patient. **Allergy Asthma Proc.**, v. 27, p. 172-174, 2006.

PETERSEN, M.B.; TRANEBJAERG, L.; TOMMERUP, N.; NYGAARD, P.; EDWARDS, H. New assignment of the adenosine deaminase gene locus to chromosome 20q13.11 by study of a patient with interstitial deletion 20q. **J. Med. Genet.**, v. 24, p. 93-96, 1987.

PHILLIP, T.; FRAISSE, J.; HAMET, N.; LAURAS, B.; LENOIR, G.; PHILLIP, I.; ROLLAND, M.O. Regional assignment of the ADA locus 20q13.2 qtr by gene dosage studies. **Cytogenet Cell Genet.**, v. 27, p. 187-189, 1980.

PINHEIRO, C.M.; MARTINS-DUARTE, E.S.; FERRARO, R.B.; FONSECA, S.A.L.; GOMES, M.T.; LOPES, A.H.; VANNIER, S.M.A.; SANTOS, A.L.; MEYER-FERNANDES, J.R. Leishmania amazonensis: Biological and biochemical characterization of ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase activities. **Exp Parasitol.** v. 114(1), p.16-25, set, 2006.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO (PNUD). **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013**: Ranking IDHM municípios 2010. Disponível em: <<http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDHM-Municipios-2010.aspx>>. Acesso em: 06 mar. 2014.

PNUD. **Desenvolvimento humano e IDH**: o que é o IDH. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/IDH/IDH.aspx?indiceAccordion=0&li=li_IDH>. Acesso em: 25 nov. 2013.

PORTO, M.L. **Soroprevalência e fatores de risco para leishmaniose visceral canina em Patos, Paraíba, Brasil**. 2010. Monografia (Graduação) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2010.

RAI, A.K.; THAKUR, C.P.; VELPANDIAN, T.; SHARMA, S.K.; GHOSH, B.; MITRA, D.K. High concentration of adenosine in human visceral leishmaniasis despite increased ADA and decreased CD73. **Parasite Immunol.** v.33(11), p. 632-636, 2011. doi:10.1111/j.1365-3024.2011.01315.x.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. Outros mediadores periféricos: 5-hidroxitriptamina e purinas. In: _____. **Farmacologia**. 5. ed. São Paulo: Elsevier, 2004. p. 209-224.

RASKOVALOVA, T.; HUANG, X.; SITKOVSKY, M.; ZACHARIA, L. C.; JACKSON, E.K.; GORELIK, E. GS protein-coupled adenosine receptor signaling and lytic function of activated NK cells. **Journal of Immunology**, v.175 (7), p.4383–4391, 2005.

REY, L.C.; MARTINS, C.V.; RIBEIRO, H.B.; LIMA, A.A.M. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 81 (1), fev, 2005.

RIAZI, M.A.; BRINKMAN-MILLS, P.; NGUYEN, T.; PAN, H.; PHAN, S.; YING, F.; ROE, B.A.; TOCHIGI, J.; SHIMIZU, Y.; MINOSHIMA, S.; SHIMIZU, N.; BUCHWALD, M.; MCDERMID, H.E. The human homolog of insect-derived growth factor, CECR1, is a candidate gene for features of cat eye syndrome. **Genomics**. v. 64(3), p.277-85, mar, 2000.

RODEN, D.M. Fármacos Antiarrítmicos. In: GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2005. p. 703-729.

RODWELL, V. W. Estrutura, função e replicação das macromoléculas informacionais. In: MURRAY, R. K.; GRANNER, D.K.; MAYES, P. A.; RODWELL, V. W. **Harper: bioquímica**. 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

SÃO PAULO. Superintendência de Controle de Endemias. Secretaria de Saúde. Introdução. In: _____. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral americana do Estado de São Paulo**. São Paulo: Secretaria de Saúde, 2006. p. 11-16.

SHAROYAN, S.; ANTONYAN, A.; MARDANYAN, S.; LUPIDI, G.; CRISTALLI, G. Influence of dipeptidyl peptidase IV on enzymatic properties of adenosine deaminase. **Acta Biochim. Polonica**, v. 53, p. 539-546, 2006.

SILVA, E.S.; GONTIJO, C.M.F.; PACHECO, R.S.; FIUZA, V.O.P.; BRAZIL, R.P. Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v.3, p.285-291, 2001.

SILVA, R.P.; FERNANDES, J.R.M. Adenosine and Immune Imbalance in Visceral Leishmaniasis: The Possible Role of Ectonucleotidases. **Journal of Tropical Medicine**. 2012. doi:10.1155/2012/650874

SOUZA, M.C.; ASSIS, E.A.; GOMES, R.S.; MARQUES, S.; EDE, A.; MELO, M.N.; FIETTO, J.L.; AFONSO, L.C. The influence of ecto-nucleotidases on Leishmania amazonensis infection and immune response in C57B/6 mice. **Acta Trop.** v.115(3), p.262-269. set, 2010. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.04.007.

THE PINK SHEET. **Enzon's adagen costs \$ 100,000 to \$ 350,000 per patient per year: 19 patients on treatment, reimbursement revenues began in January.** 1991. Disponível em: <<http://www.elsevierbi.com/publications/the-pink-sheet/53/015/enzons-adagen-costs--100000-to--350000-per-patient-per-year-19-patients-on-treatment-reimbursement>>. Acesso em: 23 out. 2013.

TRACY, J.W.; WEBSTER-JR, L.T. JR. Fármacos usados na quimioterapia das infecções por protozoários (continuação): Amebíase, giardíase, tricomoníase, tripanossomíase, leishmaniose e outras infecções causadas por protozoários. In: GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.;

LIMBIRD, L.E. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2005. p. 823-840.

TRIBUNA DO CEARÁ. Em 11 anos, calazar matou mais que a dengue no Ceará: A doença provocou um total de 268 mortes no estado durante esse período, enquanto os números da dengue registraram um conjunto de 258 óbitos. **Tribuna do Ceará**. Fortaleza, p. 1-1. 22 nov. 2012. Disponível em: <<http://tribunadoceara.uol.com.br/noticias/ceara/em-11-anos-calazar-matou-mais-que-a-dengue-no-ceara/>>. Acesso em: 08 mar. 2014.

UGOCHUKWU, E.; ZHANG, Y.; HAPKA, E.; YUE, W.W.; BRAY, J.E.; MUNIZ, J.; BURGESS-BROWN, N.; CHAIKUAD, A.; KAVANAGH, K.L.; OPPERMAN, U. **The crystal structure of human adenosine deaminase**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?uid=75950>>. Acesso em: 23 fev. 2014.

UNGERER, J.P.J.; OOSTHUIZEN, H.M.; BISSBORT, S.H.; VERMAAK, W.J.H. Serum Adenosine Deaminase: Isoenzymes and Diagnostic Application. **Clinical chemistry**, v. 38, p.1322-1326, 1992.

VALE, M. R. Metodologias simples de fabricação de alguns equipamentos de uso em biologia experimental. **Rev. Med. UFC**, v. 28/29, p. 61-64, 1988/1989.

WERNECK, G. L. Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cad. Saúde Pública**. v. 26(4), p. 644-645, abr, 2010.

WERX. **ADAGEN® Price**. Disponível em: <<http://werx.org/price/ADAGEN/BROOKLYN>>. Acesso em: 23 out. 2013.

WEYDEN, M.B.; KELLEY, W.N. Human adenosine deaminase. Distribution and properties. **J. Biol. Chem.**, v. 251, p. 5448-5456, 1976.

WIRTH, J.J.; FRAKER, P.J.; KIERSZENBAUM, F. Zinc requirements for macrophage function: effect of zinc deficiency on uptake and killing of a protozoan parasite. **Immunology**. v.68, p.114-119, 1989.

YOON, P.; KEYLOCK, K.T.; HARTMAN, M.E.; FREUND, G.G.; WOODS, J.A. Macrophage hypo-responsiveness to interferon-gamma in aged mice is associated with impaired signaling through Jak-STAT. **Mech Ageing Dev**. v.125(2), p.137-143, fev, 2004.

ZAVIALOV, A.V.; GRACIA, E.; GLAICHENHAUS, N.; FRANCO, R.; ZAVIALOV, A.V.; LAUVAU, G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. **J Leukoc Biol**. v.88(2), p.279-290, 2010. doi: 10.1189/jlb.1109764.

ZAVIALOV, A.V.; ENGSTRÖM, A. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. **Biochem. J**. v.391, p.51-57, 2005.

ZAVIALOV, A.V.; YU, X.; SPILLMANN, D.; LAUVAU, G.; ZAVIALOV, A.V. Structural Basis for the Growth Factor Activity of Human Adenosine Deaminase ADA2. **THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY**. v.85(16), p.12367-12377, 2010.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (1)



Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Laboratório de Farmacologia-Bioquímica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título da Pesquisa: “**Discriminação do perfil das isoenzimas e isoformas da adenosina desaminase (ADA) em pacientes com leishmaniose visceral (calazar)**”

Pesquisador: **Ítalo José Mesquita Cavalcante (italocv@yahoo.com.br)**

Orientador: **Prof. Dr. Marcus Raimundo Vale (mvale@ufc.br)**

1. **Natureza da pesquisa:** O (A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade medir uma enzima (proteína) conhecida como adenosina desaminase (ADA) que está no seu sangue. O seu sangue apresenta certa quantidade desta enzima, que poderá estar aumentada em decorrência da sua doença. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra sua vontade.
2. **Participantes da pesquisa:** Esta etapa da pesquisa visa estabelecer o perfil da enzima adenosina desaminase (ADA) em sangue de pessoas acometidas por leishmaniose visceral (também conhecida por calazar) em diversas fases da doença. Por este motivo, estamos convidando-lhe para participar desta pesquisa através da doação de aproximadamente 5 ml (cinco mililitros, o que equivale a um tubo de coleta de sangue) de seu sangue venoso. **SERÃO UTILIZADAS APENAS AS SOBRAS** do sangue retirado para os a realização dos seus exames, não sendo solicitado, portanto, nenhuma coleta extra com a finalidade exclusiva desta pesquisa.
3. **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo, o(a) Sr(a) permitirá que o pesquisador utilize seu sangue para os exames que forem necessários para o desenvolvimento da pesquisa, bem como poder acessar os dados presentes no seu prontuário médico (incluindo a obtenção dos laudos dos exames laboratoriais realizados no Hospital São José). O(A) Sr(a) tem liberdade de se recusar a participar desta pesquisa, bem como está livre para abandoná-la qualquer momento. Sua participação na mesma é voluntária e, **CASO RECUSE-SE A PARTICIPAR OU ABANDONE-A, O SR(A) NÃO SOFRERÁ NENHUM PREJUÍZO NO SEU TRATAMENTO.**
4. **Riscos e desconforto:** A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Durante a obtenção de sua amostra o(a) Sr(a) poderá sentir dor ou algum desconforto devido a perfuração de sua veia para a retirada do seu sangue, bem como poderá aparecer um hematoma (mancha rocha) no local da perfuração. Seu nome não irá constar em nenhum dos resultados (sendo garantido o seu completo sigilo). Não será utilizada nenhuma informação que possa ligar a sua pessoa aos resultados obtidos. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.
5. **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o pesquisador principal terá conhecimento dos dados coletados. Contudo, os resultados dos exames realizados nesta pesquisa poderão ser entregues ao médico que o acompanha, mediante solicitação por escrito ou através do preenchimento

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (2)

da guia de solicitação de exames. Neste caso, estes resultados serão entregues, pois o **seu médico** deve estar julgando como necessário para complementar o seu acompanhamento/tratamento, sendo mantida a relação de sigilo médico-paciente.

6. **Benefícios:** Ao participar desta pesquisa o(a) Sr(a) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo trouxesse informações importantes sobre a presença desta enzima em pessoas acometidas por calazar, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa contribuir para o diagnóstico e acompanhamento desta doença. Portanto, o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos. Caso seja de seu interesse, o Sr(a) poderá solicitar os resultados dos exames realizados, sendo os mesmos entregues apenas pessoalmente.
7. **Pagamento:** o(a) Sr(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa.

Endereço do responsável pela pesquisa:

Instituição: Universidade Federal do Ceará – Laboratório de Bioquímica-Farmacologia

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1127. Rodolfo Teófilo – Fortaleza/ CE. CEP: 60430-270

Telefone: +55 (85) 3366-8339.

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas.

Rua Nestor Barbosa, 315. Bairro Parquelândia – Fortaleza/ CE.

Telefone: (85) 3101-2363

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE

Tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implica, concordo em dele participar e para isso eu **DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.**

Impressão datiloscópica

Nome: _____

Assinatura do(a) representante legal* (ou impressão datiloscópica – quadro ao lado)

Assinatura do(a) participante(ou impressão datiloscópica – quadro ao lado)

Pesquisador Principal
Ítalo José Mesquita Cavalcante

*Caso o paciente esteja representado por seu representante legal, o TCLE deverá estar acompanhado do termo de consentimento de representante legal.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO DE REPRESENTANTE LEGAL



Universidade Federal do Ceará
Faculdade de Medicina
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Laboratório de Farmacologia-Bioquímica

ADITIVO AO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO DE REPRESENTANTE LEGAL -

Título da Pesquisa: **“Discriminação do perfil das isoenzimas e isoformas da adenosina desaminase (ADA) em pacientes com leishmaniose visceral (calazar)”**

Pesquisador: **Ítalo José Mesquita Cavalcante (italocv@yahoo.com.br)**

Orientador: **Prof. Dr. Marcus Raimundo Vale (mvale@ufc.br)**

Este termo é aplicável aos pacientes que estejam incapacitados, temporariamente ou permanentemente, de expressar as suas vontades, sendo as suas vontades expressas pelo seu representante legal. Este termo aplica-se aos pacientes menores de 16 (dezesesseis) anos ou os que não puderem expressar suas vontades, mesmo que temporariamente, por motivo de doença ou deficiência mental, conforme expresso nos artigos 3º e 4º da Lei Federal de nº 10.406 de 10/01/2002.

Eu, _____, RG _____
 tendo o grau de parentesco de _____ com o paciente
 _____, após ter lido e assinado o Termo de
 Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) presente em anexo, tendo compreendido
 perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a participação do paciente o qual estou
 legalmente capacitado para representar no mencionado estudo, devido o mesmo não poder
 tomar decisões sobre o seu bem-estar na época da execução desta pesquisa, **DOU O MEU
 CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU
 OBRIGADO.**

Fortaleza, _____ de _____ de 20 ____



 Assinatura do(a) representante legal* (ou impressão datiloscópica – quadro ao lado)

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
AL	270010 Água Branca	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
AL	270020 Anadia	0,2	0,0	0,0	1,1	Área com transmissão esporádica
AL	270030 Arapiraca	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
AL	270050 Barra de Santo Antônio	0,6	0,4	2,8	4,2	Área com transmissão esporádica
AL	270060 Barra de São Miguel	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
AL	270070 Batalha	0,6	0,6	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
AL	270090 Belo Monte	0,2	0,2	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
AL	270120 Cacimbinhas	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
AL	270150 Campo Grande	0,4	0,4	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
AL	270180 Carneiros	0,2	0,2	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
AL	270200 Coité do Nóia	0,4	0,4	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
AL	270230 Couripe	0,4	0,4	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
AL	270235 Craíbas	0,4	0,4	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
AL	270240 Delmiro Gouveia	0,4	0,4	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
AL	270250 Dois Riachos	1,2	1,2	10,8	10,8	Área com transmissão esporádica
AL	270255 Estrela de Alagoas	0,6	0,6	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
AL	270260 Feira Grande	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
AL	270290 Girau do Ponciano	2,2	2,2	6,0	6,0	Área com transmissão esporádica
AL	270310 Igaci	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
AL	270330 Inhapi	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
AL	270340 Jacaré dos Homens	0,4	0,4	7,0	7,0	Área com transmissão esporádica
AL	270360 Japaratinga	1,0	1,0	12,9	12,9	Área com transmissão esporádica
AL	270370 Jaramataia	0,4	0,4	6,7	6,7	Área com transmissão esporádica
AL	270420 Limoeiro de Anadia	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
AL	270430 Maceió	1,0	1,0	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
AL	270440 Major Isidoro	0,4	0,2	1,0	2,1	Área com transmissão esporádica
AL	270450 Maragogi	1,0	1,0	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
AL	270470 Marechal Deodoro	1,0	1,0	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
AL	270580 Olho d'Água do Casado	0,2	0,2	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
AL	270590 Olho d'Água Grande	0,4	0,4	8,1	8,1	Área com transmissão esporádica
AL	270600 Olivença	0,6	0,6	5,5	5,5	Área com transmissão esporádica
AL	270630 Palmeira dos Índios	2,4	2,4	3,3	3,3	Área com transmissão moderada
AL	270640 Pão de Açúcar	1,4	1,4	5,8	5,8	Área com transmissão esporádica
AL	270642 Pariconha	0,4	0,4	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
AL	270644 Paripueira	0,8	0,8	7,5	7,5	Área com transmissão esporádica
AL	270650 Passo de Camaragibe	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
AL	270670 Penedo	0,4	0,2	0,3	0,7	Área com transmissão esporádica
AL	270680 Piaçabuçu	0,4	0,4	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
AL	270710 Piranhas	0,4	0,4	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
AL	270720 Poço das Trincheiras	1,2	1,2	9,2	9,2	Área com transmissão esporádica
AL	270750 Porto Real do Colégio	0,4	0,4	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
AL	270800 Santana do Ipanema	0,8	0,8	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
AL	270840 São José da Tapera	4,4	4,4	14,2	14,2	Área com transmissão intensa
AL	270850 São Luís do Quitunde	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
AL	270860 São Miguel dos Campos	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
AL	270895 Senador Rui Palmeira	0,4	0,4	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
AL	270910 Taquarana	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
AL	270920 Traipu	2,0	1,8	7,0	7,8	Área com transmissão esporádica
AL	270930 União dos Palmares	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
AM	130160 Fonte Boa	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
AM	130260 Manaus	1,2	1,0	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
AM	130330 Novo Aripuanã	0,2	0,0	0,0	1,0	Área com transmissão esporádica
AM	130340 Parintins	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
AP	160030 Macapá	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
AP	160080 Vitória do Jari	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
BA	290035 Adestina	1,0	1,0	6,4	6,4	Área com transmissão esporádica
BA	290050 Érico Cardoso	1,6	1,6	14,8	14,8	Área com transmissão esporádica
BA	290070 Alagoinhas	0,2	0,0	0,0	0,1	Área com transmissão esporádica
BA	290110 Amélia Rodrigues	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
BA	290115 América Dourada	4,0	3,8	23,0	24,3	Área com transmissão moderada
BA	290120 Anagé	0,2	0,0	0,0	0,8	Área com transmissão esporádica
BA	290130 Andaraí	2,2	2,2	15,3	15,3	Área com transmissão esporádica
BA	290135 Andorinha	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
BA	290150 Anguera	0,4	0,4	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
BA	290170 Antônio Cardoso	3,2	3,2	26,2	26,2	Área com transmissão moderada
BA	290190 Aporá	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
BA	290210 Araci	3,2	2,8	5,2	6,0	Área com transmissão moderada
BA	290250 Baianópolis	0,6	0,6	4,3	4,3	Área com transmissão esporádica
BA	290265 Banzaê	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
BA	290270 Barra	2,0	1,8	3,6	4,0	Área com transmissão esporádica
BA	290280 Barra da Estiva	0,4	0,4	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
BA	290300 Barra do Mendes	2,0	1,6	11,2	14,0	Área com transmissão esporádica
BA	290320 Barreiras	2,0	2,0	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
BA	290323 Barro Alto	3,4	3,4	24,3	24,3	Área com transmissão moderada
BA	290327 Barrocas	0,4	0,4	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
BA	290350 Belo Campo	0,4	0,4	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
BA	290360 Biritinga	0,4	0,4	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
BA	290370 Boa Nova	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
BA	290380 Boa Vista do Tupim	0,4	0,4	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
BA	290390 Bom Jesus da Lapa	3,0	2,4	3,7	4,6	Área com transmissão moderada
BA	290405 Bonito	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
BA	290410 Boquira	3,4	3,4	15,2	15,2	Área com transmissão moderada
BA	290420 Botuporã	0,4	0,2	1,8	3,6	Área com transmissão esporádica
BA	290450 Brotas de Macaúbas	0,4	0,4	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
BA	290460 Brumado	2,6	2,6	4,0	4,0	Área com transmissão moderada
BA	290475 Buritirama	1,6	1,2	6,1	8,2	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
BA	290485 Cabaceiras do Paraguaçu	5,0	4,8	26,5	27,6	Área com transmissão intensa
BA	290490 Cachoeira	0,4	0,4	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
BA	290500 Caculé	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
BA	290510 Caém	0,6	0,6	5,8	5,8	Área com transmissão esporádica
BA	290520 Caetité	1,6	1,4	2,9	3,3	Área com transmissão esporádica
BA	290530 Cafarnaum	9,0	8,4	46,9	50,2	Área com transmissão intensa
BA	290570 Camaçari	5,4	4,0	1,7	2,3	Área com transmissão intensa
BA	290590 Campo Alegre de Lourdes	1,4	1,4	5,0	5,0	Área com transmissão esporádica
BA	290600 Campo Formoso	2,0	2,0	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
BA	290610 Canápolis	0,6	0,6	5,7	5,7	Área com transmissão esporádica
BA	290620 Canarana	7,2	6,2	24,6	28,5	Área com transmissão intensa
BA	290650 Candeias	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
BA	290660 Candiba	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
BA	290680 Cansanção	0,2	0,0	0,0	0,6	Área com transmissão esporádica
BA	290687 Capim Grosso	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
BA	290689 Caraibas	0,2	0,2	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
BA	290700 Cardeal da Silva	0,4	0,2	2,3	4,6	Área com transmissão esporádica
BA	290710 Carinhanha	0,4	0,4	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
BA	290720 Casa Nova	3,0	3,0	4,5	4,5	Área com transmissão moderada
BA	290730 Castro Alves	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
BA	290755 Caturama	0,6	0,6	6,8	6,8	Área com transmissão esporádica
BA	290760 Central	2,0	1,8	10,2	11,3	Área com transmissão esporádica
BA	290770 Chorrochó	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
BA	290790 Cipó	0,8	0,8	5,1	5,1	Área com transmissão esporádica
BA	290810 Cocos	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
BA	290840 Conceição do Coité	0,8	0,8	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
BA	290850 Conceição do Jacuípe	0,2	0,0	0,0	0,7	Área com transmissão esporádica
BA	290860 Conde	1,8	1,8	7,7	7,7	Área com transmissão esporádica
BA	290880 Contendas do Sincorá	0,4	0,4	9,6	9,6	Área com transmissão esporádica
BA	290920 Coronel João Sá	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
BA	290960 Crisópolis	0,6	0,6	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
BA	290970 Cristópolis	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
BA	290990 Curaçá	0,8	0,8	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
BA	291005 Dias d'Ávila	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
BA	291010 Dom Basílio	1,0	0,8	6,9	8,7	Área com transmissão esporádica
BA	291040 Encruzilhada	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
BA	291050 Entre Rios	1,0	1,0	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
BA	291060 Esplanada	0,4	0,4	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
BA	291070 Euclides da Cunha	3,6	3,4	5,8	6,2	Área com transmissão moderada
BA	291080 Feira de Santana	6,8	6,6	1,1	1,2	Área com transmissão intensa
BA	291110 Formosa do Rio Preto	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
BA	291120 Gandu	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
BA	291170 Guanambi	12,8	12,2	15,3	16,1	Área com transmissão intensa
BA	291190 Iaçua	1,6	1,6	5,8	5,8	Área com transmissão esporádica
BA	291200 Ibassucê	1,4	0,8	8,5	14,9	Área com transmissão esporádica
BA	291230 Ibitiú	0,2	0,0	0,0	1,2	Área com transmissão esporádica
BA	291240 Ibipeba	2,2	2,0	11,5	12,6	Área com transmissão esporádica
BA	291250 Ibitipanga	0,6	0,6	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
BA	291290 Ibirataia	1,6	1,6	7,1	7,1	Área com transmissão esporádica
BA	291300 Ibitiara	1,4	1,2	7,4	8,6	Área com transmissão esporádica
BA	291310 Ibititá	2,2	2,0	10,6	11,7	Área com transmissão esporádica
BA	291320 Ibotirama	1,0	0,8	3,1	3,8	Área com transmissão esporádica
BA	291330 Ichu	1,4	1,4	24,0	24,0	Área com transmissão esporádica
BA	291340 Igaporã	1,6	1,6	10,6	10,6	Área com transmissão esporádica
BA	291370 Inhambupe	1,6	1,0	2,7	4,4	Área com transmissão esporádica
BA	291380 Ipecaetá	1,4	1,4	9,0	9,0	Área com transmissão esporádica
BA	291390 Ipiatã	0,4	0,4	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
BA	291400 Ipirá	1,0	1,0	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
BA	291410 Ipuiara	0,2	0,2	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
BA	291430 Iramaia	0,6	0,6	4,3	4,3	Área com transmissão esporádica
BA	291440 Iraquara	8,4	8,0	33,7	35,4	Área com transmissão intensa
BA	291460 Irecê	4,8	4,4	6,7	7,3	Área com transmissão intensa
BA	291470 Itaberaba	3,2	3,2	5,2	5,2	Área com transmissão moderada
BA	291500 Itaeté	1,2	1,2	8,1	8,1	Área com transmissão esporádica
BA	291535 Itaguaçu da Bahia	1,6	0,8	6,0	12,1	Área com transmissão esporádica
BA	291600 Itanhém	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
BA	291650 Itapicuru	1,0	0,8	2,5	3,1	Área com transmissão esporádica
BA	291685 Itatim	1,8	1,8	12,1	12,1	Área com transmissão esporádica
BA	291700 Itiúba	0,4	0,4	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
BA	291720 Ituaçu	3,0	2,8	15,1	16,2	Área com transmissão moderada
BA	291735 Jaborandi	0,4	0,2	2,2	4,5	Área com transmissão esporádica
BA	291750 Jacobina	4,2	3,6	4,6	5,3	Área com transmissão moderada
BA	291770 Jaguarari	0,4	0,4	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
BA	291780 Jaguaripe	3,0	2,2	12,9	17,6	Área com transmissão moderada
BA	291790 Jandaíra	0,4	0,4	3,9	3,9	Área com transmissão esporádica
BA	291800 Jequié	9,6	9,0	6,0	6,4	Área com transmissão intensa
BA	291810 Jeremoabo	0,6	0,6	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
BA	291835 João Dourado	2,2	2,0	9,0	9,9	Área com transmissão esporádica
BA	291840 Juazeiro	13,6	13,4	5,9	6,0	Área com transmissão intensa
BA	291850 Jussara	1,0	1,0	6,6	6,6	Área com transmissão esporádica
BA	291855 Jussari	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
BA	291875 Lagoa Real	0,8	0,8	5,6	5,6	Área com transmissão esporádica
BA	291915 Lapão	1,8	1,4	5,3	6,9	Área com transmissão esporádica
BA	291920 Lauro de Freitas	0,6	0,4	0,3	0,4	Área com transmissão esporádica
BA	291930 Lençóis	1,2	1,0	9,8	11,8	Área com transmissão esporádica
BA	291950 Livramento de Nossa Senhora	1,8	1,6	3,6	4,1	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
BA	291955 Luís Eduardo Magalhães	0,2	0,0	0,0	0,4	Área com transmissão esporádica
BA	291960 Macajuba	0,4	0,4	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
BA	291980 Macaúbas	5,0	4,6	9,6	10,4	Área com transmissão intensa
BA	291995 Maetinga	0,4	0,4	5,2	5,2	Área com transmissão esporádica
BA	292030 Malhada de Pedras	0,2	0,2	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
BA	292040 Manoel Vitorino	0,6	0,4	2,8	4,2	Área com transmissão esporádica
BA	292045 Mansidão	0,4	0,4	3,2	3,2	Área com transmissão esporádica
BA	292050 Maracás	0,4	0,4	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
BA	292060 Maragogipe	1,8	1,6	3,7	4,1	Área com transmissão esporádica
BA	292070 Maratá	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
BA	292080 Marcionílio Souza	1,2	1,2	11,1	11,1	Área com transmissão esporádica
BA	292100 Mata de São João	0,8	0,6	1,5	2,0	Área com transmissão esporádica
BA	292105 Matina	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
BA	292120 Miguel Calmon	1,4	1,0	3,7	5,1	Área com transmissão esporádica
BA	292140 Mirangaba	0,4	0,4	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
BA	292150 Monte Santo	1,2	1,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
BA	292160 Morpará	2,4	2,4	27,7	27,7	Área com transmissão moderada
BA	292170 Morro do Chapéu	2,8	2,8	8,0	8,0	Área com transmissão moderada
BA	292190 Mucugê	0,8	0,8	6,0	6,0	Área com transmissão esporádica
BA	292205 Mulungu do Morro	1,6	1,4	10,5	12,0	Área com transmissão esporádica
BA	292220 Muniz Ferreira	0,2	0,0	0,0	2,8	Área com transmissão esporádica
BA	292225 Muquém de São Francisco	0,6	0,2	1,9	5,7	Área com transmissão esporádica
BA	292230 Muritiba	1,4	1,2	4,3	5,0	Área com transmissão esporádica
BA	292250 Nazaré	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
BA	292265 Nordestina	0,4	0,4	3,2	3,2	Área com transmissão esporádica
BA	292273 Nova Fátima	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
BA	292285 Nova Redenção	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
BA	292290 Nova Soure	1,2	1,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
BA	292300 Nova Viçosa	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
BA	292303 Novo Horizonte	1,6	1,6	14,6	14,6	Área com transmissão esporádica
BA	292310 Olindina	2,2	1,8	7,3	8,9	Área com transmissão esporádica
BA	292320 Oliveira dos Brejinhos	3,0	3,0	13,1	13,1	Área com transmissão moderada
BA	292330 Ouricangas	0,2	0,2	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
BA	292335 Ourorândia	0,4	0,2	1,2	2,4	Área com transmissão esporádica
BA	292340 Palmas de Monte Alto	2,2	2,0	9,3	10,2	Área com transmissão esporádica
BA	292350 Palmeiras	1,0	0,8	9,5	11,9	Área com transmissão esporádica
BA	292360 Paramirim	1,0	0,6	2,9	4,8	Área com transmissão esporádica
BA	292380 Paripiranga	0,4	0,4	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
BA	292400 Paulo Afonso	1,2	1,0	0,9	1,1	Área com transmissão esporádica
BA	292430 Piatã	0,4	0,4	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
BA	292440 Pilão Arcado	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
BA	292450 Pindaí	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
BA	292510 Poções	0,4	0,4	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
BA	292520 Pojuca	0,2	0,0	0,0	0,6	Área com transmissão esporádica
BA	292530 Porto Seguro	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
BA	292540 Potiraguá	0,2	0,2	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
BA	292560 Presidente Dutra	1,6	1,6	11,3	11,3	Área com transmissão esporádica
BA	292580 Queimadas	0,4	0,4	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
BA	292590 Quijingue	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
BA	292595 Rafael Jambeiro	2,6	2,6	11,0	11,0	Área com transmissão moderada
BA	292600 Remanso	1,2	1,0	2,5	3,0	Área com transmissão esporádica
BA	292610 Retiroândia	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
BA	292620 Riachão das Neves	0,4	0,4	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
BA	292630 Riachão do Jacuípe	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
BA	292640 Riacho de Santana	0,4	0,2	0,7	1,3	Área com transmissão esporádica
BA	292650 Ribeira do Amparo	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
BA	292660 Ribeira do Pombal	0,2	0,0	0,0	0,4	Área com transmissão esporádica
BA	292690 Rio do Pires	1,8	1,8	15,3	15,3	Área com transmissão esporádica
BA	292700 Rio Real	1,6	1,6	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
BA	292720 Ruy Barbosa	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
BA	292730 Salinas da Margarida	13,8	12,2	87,7	99,2	Área com transmissão intensa
BA	292740 Salvador	7,4	6,0	0,2	0,3	Área com transmissão intensa
BA	292750 Santa Bárbara	1,8	1,2	6,0	9,0	Área com transmissão esporádica
BA	292790 Santa Inês	0,4	0,4	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
BA	292800 Santaluz	2,0	2,0	5,7	5,7	Área com transmissão esporádica
BA	292810 Santa Maria da Vitória	1,4	1,2	2,9	3,4	Área com transmissão esporádica
BA	292820 Santana	1,6	1,4	5,3	6,1	Área com transmissão esporádica
BA	292830 Santanópolis	0,2	0,0	0,0	2,1	Área com transmissão esporádica
BA	292840 Santa Rita de Cássia	0,8	0,4	1,5	3,0	Área com transmissão esporádica
BA	292850 Santa Teresinha	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
BA	292870 Santo Antônio de Jesus	0,4	0,4	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
BA	292880 Santo Estêvão	3,0	2,8	5,9	6,4	Área com transmissão moderada
BA	292890 São Desidério	0,8	0,8	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
BA	292900 São Félix	1,0	1,0	6,5	6,5	Área com transmissão esporádica
BA	292905 São Félix do Coribe	1,8	1,6	12,0	13,5	Área com transmissão esporádica
BA	292925 São Gabriel	1,4	1,4	7,4	7,4	Área com transmissão esporádica
BA	292970 Sátiro Dias	1,2	1,0	5,3	6,3	Área com transmissão esporádica
BA	292975 Saubara	1,0	1,0	8,7	8,7	Área com transmissão esporádica
BA	292980 Saúde	1,8	1,8	14,8	14,8	Área com transmissão esporádica
BA	292990 Seabra	2,0	1,8	4,3	4,8	Área com transmissão esporádica
BA	293000 Sebastião Laranjeiras	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
BA	293010 Senhor do Bonfim	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
BA	293015 Serra do Ramalho	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
BA	293020 Sento Sé	3,2	3,0	7,8	8,4	Área com transmissão moderada
BA	293030 Serra Dourada	0,8	0,8	4,5	4,5	Área com transmissão esporádica
BA	293040 Serra Preta	0,6	0,6	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
BA	293050 Serrinha	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
BA	293070 Simões Filho	0,4	0,4	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
BA	293075 Sítio do Mato	0,4	0,4	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
BA	293076 Sítio do Quinto	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
BA	293077 Sobradinho	2,8	2,8	12,7	12,7	Área com transmissão moderada
BA	293080 Souto Soares	1,4	1,4	7,7	7,7	Área com transmissão esporádica
BA	293100 Tanhaçu	0,8	0,8	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
BA	293105 Tanque Novo	1,0	1,0	6,1	6,1	Área com transmissão esporádica
BA	293110 Tanquinho	0,6	0,6	7,6	7,6	Área com transmissão esporádica
BA	293130 Tapiramutá	0,8	0,6	3,5	4,6	Área com transmissão esporádica
BA	293150 Teofilândia	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
BA	293160 Teolândia	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
BA	293170 Terra Nova	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
BA	293190 Tucano	2,0	1,8	3,5	3,9	Área com transmissão esporádica
BA	293200 Uauá	0,2	0,0	0,0	0,8	Área com transmissão esporádica
BA	293230 Ubatã	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
BA	293240 Uibaí	5,2	4,6	32,9	37,1	Área com transmissão intensa
BA	293245 Umburanas	0,2	0,0	0,0	1,2	Área com transmissão esporádica
BA	293260 Urandi	0,8	0,8	4,9	4,9	Área com transmissão esporádica
BA	293290 Valença	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
BA	293300 Valente	0,4	0,2	0,9	1,7	Área com transmissão esporádica
BA	293345 Wanderley	0,6	0,6	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
CE	230010 Abaiara	1,0	0,6	5,5	9,2	Área com transmissão esporádica
CE	230015 Acarape	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
CE	230020 Acaraú	0,6	0,6	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
CE	230030 Acopiara	3,0	2,4	4,7	5,9	Área com transmissão moderada
CE	230040 Aiuaíba	0,6	0,6	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
CE	230050 Alcântaras	0,6	0,4	3,7	5,6	Área com transmissão esporádica
CE	230060 Altaneira	0,2	0,0	0,0	2,9	Área com transmissão esporádica
CE	230075 Amontada	0,4	0,4	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
CE	230080 Antonina do Norte	0,2	0,2	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
CE	230090 Apuiarés	0,4	0,4	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
CE	230100 Aquiraz	3,6	2,6	3,6	5,0	Área com transmissão moderada
CE	230110 Aracati	2,4	1,8	2,6	3,5	Área com transmissão moderada
CE	230120 Aracoiaba	1,0	0,8	3,2	3,9	Área com transmissão esporádica
CE	230125 Ararendá	2,2	1,8	16,5	20,1	Área com transmissão esporádica
CE	230130 Araripe	0,6	0,6	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
CE	230140 Aratuba	0,4	0,4	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
CE	230150 Arneiroz	0,4	0,4	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
CE	230160 Assaré	1,0	0,8	3,6	4,4	Área com transmissão esporádica
CE	230170 Aurora	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
CE	230185 Banabuiú	3,0	2,0	11,1	16,7	Área com transmissão moderada
CE	230190 Barbalha	15,2	12,8	23,8	28,2	Área com transmissão intensa
CE	230195 Barreira	0,8	0,8	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
CE	230200 Barro	1,6	1,4	6,5	7,4	Área com transmissão esporádica
CE	230205 Barroquinha	1,2	0,8	5,3	7,9	Área com transmissão esporádica
CE	230210 Baturité	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
CE	230230 Bela Cruz	2,4	2,2	7,1	7,8	Área com transmissão moderada
CE	230240 Boa Viagem	2,6	2,2	4,0	4,7	Área com transmissão moderada
CE	230250 Brejo Santo	4,4	4,2	9,8	10,3	Área com transmissão intensa
CE	230260 Camocim	2,4	2,0	3,3	3,9	Área com transmissão moderada
CE	230270 Campos Sales	0,4	0,4	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
CE	230280 Canindé	9,2	7,4	9,7	12,0	Área com transmissão intensa
CE	230300 Caridade	0,8	0,8	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
CE	230310 Cariré	0,6	0,6	3,2	3,2	Área com transmissão esporádica
CE	230320 Caririagu	0,8	0,6	2,2	3,0	Área com transmissão esporádica
CE	230330 Caririús	0,8	0,6	3,1	4,2	Área com transmissão esporádica
CE	230350 Cascavel	1,2	1,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
CE	230360 Catarina	0,4	0,4	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
CE	230365 Catunda	1,0	1,0	9,3	9,3	Área com transmissão esporádica
CE	230370 Caucaia	33,6	29,8	9,0	10,2	Área com transmissão intensa
CE	230390 Chaval	1,8	1,8	14,2	14,2	Área com transmissão esporádica
CE	230393 Choró	0,8	0,6	4,5	6,0	Área com transmissão esporádica
CE	230400 Coreaú	2,4	2,2	9,9	10,9	Área com transmissão moderada
CE	230410 Crateús	6,4	6,0	8,1	8,6	Área com transmissão intensa
CE	230420 Crato	9,8	9,0	7,6	8,3	Área com transmissão intensa
CE	230423 Croatá	2,0	1,6	9,0	11,2	Área com transmissão esporádica
CE	230425 Cruz	0,2	0,0	0,0	0,9	Área com transmissão esporádica
CE	230428 Eusébio	5,0	3,4	7,9	11,6	Área com transmissão intensa
CE	230430 Farias Brito	0,4	0,4	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
CE	230435 Forquilha	0,6	0,6	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
CE	230440 Fortaleza	228,2	194,4	7,8	9,2	Área com transmissão intensa
CE	230445 Fortim	0,4	0,2	1,3	2,7	Área com transmissão esporádica
CE	230450 Frecheirinha	1,0	1,0	7,5	7,5	Área com transmissão esporádica
CE	230460 General Sampaio	0,8	0,8	12,3	12,3	Área com transmissão esporádica
CE	230465 Graça	1,8	1,6	10,2	11,5	Área com transmissão esporádica
CE	230470 Granja	8,2	6,8	12,8	15,4	Área com transmissão intensa
CE	230480 Granjeiro	0,2	0,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
CE	230490 Groaíras	0,4	0,4	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
CE	230495 Guaiúba	0,6	0,4	1,7	2,5	Área com transmissão esporádica
CE	230500 Guaraciaba do Norte	0,6	0,6	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
CE	230510 Guarimiranga	0,2	0,2	4,9	4,9	Área com transmissão esporádica
CE	230520 Hidrolândia	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
CE	230523 Horizonte	1,0	1,0	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
CE	230526 Ibaratama	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
CE	230530 Ibiapina	0,6	0,6	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
CE	230533 Ibicuitinga	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
CE	230535 Icapuí	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
CE	230540 Icó	0,8	0,8	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
CE	230550 Iguatu	4,6	4,0	4,1	4,7	Área com transmissão intensa
CE	230560 Independência	1,0	1,0	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
CE	230565 Ipaoranga	0,4	0,2	1,7	3,4	Área com transmissão esporádica
CE	230570 Ipaumirim	0,4	0,4	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
CE	230580 Ipu	3,6	3,6	8,8	8,8	Área com transmissão moderada
CE	230590 Ipuéiras	7,0	6,6	17,0	18,1	Área com transmissão intensa
CE	230600 Iracema	0,4	0,4	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
CE	230610 Irauçuba	0,4	0,2	0,9	1,7	Área com transmissão esporádica
CE	230625 Itaitinga	2,6	2,4	7,1	7,7	Área com transmissão moderada
CE	230630 Itapagé	3,2	2,4	5,0	6,7	Área com transmissão moderada
CE	230640 Itapipoca	1,6	1,4	1,2	1,4	Área com transmissão esporádica
CE	230655 Itarema	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
CE	230660 Itatira	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
CE	230670 Jaguaratama	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
CE	230690 Jaguaribe	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
CE	230700 Jaguaruana	1,2	1,0	3,1	3,7	Área com transmissão esporádica
CE	230720 Jati	0,4	0,4	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
CE	230730 Juazeiro do Norte	20,2	17,4	7,0	8,1	Área com transmissão intensa
CE	230740 Jucás	0,8	0,8	3,4	3,4	Área com transmissão esporádica
CE	230750 Lavras da Mangabeira	1,0	0,6	2,0	3,3	Área com transmissão esporádica
CE	230760 Limoeiro do Norte	0,2	0,0	0,0	0,4	Área com transmissão esporádica
CE	230763 Madalena	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
CE	230765 Maracanaú	22,8	19,6	9,6	11,2	Área com transmissão intensa
CE	230770 Maranguape	5,0	4,4	3,9	4,5	Área com transmissão intensa
CE	230780 Marco	3,2	2,6	10,6	13,0	Área com transmissão moderada
CE	230790 Martinópolis	0,6	0,2	1,9	5,6	Área com transmissão esporádica
CE	230800 Massapê	4,6	4,0	11,3	13,0	Área com transmissão intensa
CE	230810 Mauriti	4,4	4,4	10,0	10,0	Área com transmissão intensa
CE	230830 Milagres	2,4	1,6	5,7	8,6	Área com transmissão moderada
CE	230835 Milhã	0,4	0,4	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
CE	230837 Miraíma	1,2	1,0	7,8	9,4	Área com transmissão esporádica
CE	230840 Missão Velha	3,2	3,0	8,6	9,2	Área com transmissão moderada
CE	230850 Mombaça	2,6	2,4	5,3	5,7	Área com transmissão moderada
CE	230860 Monsenhor Tabosa	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
CE	230870 Morada Nova	0,6	0,6	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
CE	230880 Moratujó	0,8	0,8	9,6	9,6	Área com transmissão esporádica
CE	230890 Morrinhos	3,8	3,4	15,5	17,3	Área com transmissão moderada
CE	230900 Mucambo	1,8	1,6	11,1	12,5	Área com transmissão esporádica
CE	230910 Mulungu	0,6	0,4	3,4	5,1	Área com transmissão esporádica
CE	230920 Nova Olinda	2,2	2,2	15,9	15,9	Área com transmissão esporádica
CE	230930 Nova Russas	5,0	4,4	13,9	15,8	Área com transmissão intensa
CE	230940 Novo Oriente	1,0	0,8	2,8	3,5	Área com transmissão esporádica
CE	230950 Orós	1,8	1,4	6,5	8,3	Área com transmissão esporádica
CE	230960 Pacajus	1,6	1,4	2,3	2,6	Área com transmissão esporádica
CE	230970 Pacatuba	1,6	1,6	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
CE	230990 Pacujá	0,6	0,6	9,8	9,8	Área com transmissão esporádica
CE	231010 Palmácia	0,6	0,6	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
CE	231020 Paracuru	1,0	1,0	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
CE	231025 Paraipaba	0,6	0,6	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
CE	231030 Pambu	3,4	2,8	8,8	10,7	Área com transmissão moderada
CE	231040 Paramoti	0,4	0,2	1,7	3,4	Área com transmissão esporádica
CE	231050 Pedra Branca	0,8	0,4	1,0	1,9	Área com transmissão esporádica
CE	231060 Penaforte	0,6	0,6	7,3	7,3	Área com transmissão esporádica
CE	231070 Pentecoste	0,6	0,2	0,6	1,7	Área com transmissão esporádica
CE	231080 Pereiro	0,6	0,4	2,5	3,8	Área com transmissão esporádica
CE	231085 Pindoretama	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
CE	231090 Piquet Carneiro	0,2	0,0	0,0	1,3	Área com transmissão esporádica
CE	231095 Pires Ferreira	0,4	0,4	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
CE	231100 Poranga	0,4	0,4	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
CE	231110 Porteiras	0,6	0,4	2,7	4,0	Área com transmissão esporádica
CE	231120 Potengi	0,4	0,4	3,9	3,9	Área com transmissão esporádica
CE	231126 Quiterianópolis	1,0	1,0	4,8	4,8	Área com transmissão esporádica
CE	231130 Quixadá	1,6	1,6	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
CE	231140 Quixeramobim	0,2	0,0	0,0	0,3	Área com transmissão esporádica
CE	231160 Redenção	0,4	0,4	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
CE	231170 Reriutaba	1,4	1,2	6,2	7,2	Área com transmissão esporádica
CE	231180 Russas	2,8	1,6	2,3	4,1	Área com transmissão moderada
CE	231190 Saboeiro	0,6	0,4	2,4	3,6	Área com transmissão esporádica
CE	231195 Salitre	0,4	0,4	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
CE	231200 Santana do Acaraú	1,4	1,0	3,3	4,6	Área com transmissão esporádica
CE	231210 Santana do Cariri	1,0	0,6	3,3	5,6	Área com transmissão esporádica
CE	231220 Santa Quitéria	2,0	2,0	4,5	4,5	Área com transmissão esporádica
CE	231230 São Benedito	1,0	1,0	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
CE	231240 São Gonçalo do Amarante	1,2	1,0	2,3	2,8	Área com transmissão esporádica
CE	231260 São Luís do Curu	0,8	0,6	4,8	6,4	Área com transmissão esporádica
CE	231270 Senador Pompeu	0,4	0,4	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
CE	231280 Senador Sá	0,6	0,6	8,9	8,9	Área com transmissão esporádica
CE	231290 Sobral	40,0	36,2	19,6	21,7	Área com transmissão intensa
CE	231300 Solonópole	0,2	0,0	0,0	1,1	Área com transmissão esporádica
CE	231310 Tabuleiro do Norte	0,6	0,6	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
CE	231320 Tamboril	1,8	1,8	6,8	6,8	Área com transmissão esporádica
CE	231325 Tarrafas	0,2	0,2	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
CE	231330 Tauá	2,0	2,0	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
CE	231335 Tejuoca	1,8	1,2	7,3	10,9	Área com transmissão esporádica
CE	231340 Tanguá	2,8	2,6	3,8	4,1	Área com transmissão moderada
CE	231350 Trairi	0,8	0,6	1,2	1,6	Área com transmissão esporádica
CE	231355 Tururu	0,2	0,0	0,0	1,4	Área com transmissão esporádica
CE	231360 Ubajara	0,6	0,6	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
CE	231370 Umari	0,4	0,2	2,6	5,2	Área com transmissão esporádica
CE	231375 Umirim	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
CE	231380 Uruburetama	0,4	0,2	1,0	2,0	Área com transmissão esporádica
CE	231390 Uruoca	2,0	1,8	13,4	14,8	Área com transmissão esporádica
CE	231395 Varjota	3,0	2,8	15,8	16,9	Área com transmissão moderada
CE	231400 Várzea Alegre	1,4	0,8	2,0	3,6	Área com transmissão esporádica
CE	231410 Viçosa do Ceará	3,4	3,4	6,1	6,1	Área com transmissão moderada
ES	320010 Afonso Cláudio	0,2	0,0	0,0	0,6	Área com transmissão esporádica
ES	320040 Anchieta	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
ES	320130 Cariacica	0,6	0,6	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
ES	320150 Colatina	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
ES	320300 Iúna	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
ES	320400 Pancas	2,2	2,2	11,2	11,2	Área com transmissão esporádica
ES	320490 São Mateus	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
ES	320500 Serra	0,2	0,2	0,0	0,0	Área com transmissão esporádica
GO	520017 Água Fria de Goiás	0,2	0,0	0,0	3,8	Área com transmissão esporádica
GO	520025 Águas Lindas de Goiás	0,4	0,4	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
GO	520030 Alexânia	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
GO	520060 Alto Paraíso de Goiás	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
GO	520080 Alvorada do Norte	0,2	0,0	0,0	2,4	Área com transmissão esporádica
GO	520085 Americano do Brasil	0,2	0,2	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
GO	520110 Anápolis	1,0	0,8	0,2	0,3	Área com transmissão esporádica
GO	520140 Aparecida de Goiânia	3,2	3,0	0,6	0,7	Área com transmissão moderada
GO	520170 Aragarças	0,6	0,6	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
GO	520357 Bonópolis	0,2	0,0	0,0	5,8	Área com transmissão esporádica
GO	520400 Cabeceiras	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
GO	520410 Cachoeira Alta	0,4	0,4	6,7	6,7	Área com transmissão esporádica
GO	520450 Caldas Novas	1,6	1,6	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
GO	520470 Campinorte	0,2	0,0	0,0	1,9	Área com transmissão esporádica
GO	520490 Campos Belos	2,2	1,8	9,5	11,6	Área com transmissão esporádica
GO	520495 Campos Verdes	0,2	0,2	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
GO	520500 Carmo do Rio Verde	0,2	0,2	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
GO	520510 Catalão	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
GO	520530 Cavalcante	2,2	2,2	21,9	21,9	Área com transmissão esporádica
GO	520549 Cidade Ocidental	0,4	0,4	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
GO	520551 Cocalzinho de Goiás	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
GO	520552 Colinas do Sul	0,2	0,2	5,2	5,2	Área com transmissão esporádica
GO	520620 Cristalina	1,2	1,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
GO	520640 Crixás	0,4	0,4	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
GO	520660 Cumari	0,2	0,2	6,5	6,5	Área com transmissão esporádica
GO	520790 Flores de Goiás	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
GO	520800 Formosa	0,8	0,6	0,6	0,8	Área com transmissão esporádica
GO	520815 Gameleira de Goiás	0,2	0,2	5,8	5,8	Área com transmissão esporádica
GO	520840 Goianápolis	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
GO	520860 Goianésia	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
GO	520870 Goiânia	3,8	3,2	0,2	0,3	Área com transmissão moderada
GO	520890 Goiás	0,6	0,4	1,6	2,4	Área com transmissão esporádica
GO	520915 Gouvelândia	0,2	0,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
GO	520970 Hidrolândia	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
GO	520995 Indiara	0,4	0,4	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
GO	521020 Iporá	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
GO	521040 Itaberaí	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
GO	521190 Jataí	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
GO	521205 Jesópolis	0,4	0,4	17,4	17,4	Área com transmissão esporádica
GO	521250 Luziânia	0,2	0,0	0,0	0,1	Área com transmissão esporádica
GO	521280 Mara Rosa	0,6	0,6	5,7	5,7	Área com transmissão esporádica
GO	521308 Minaçu	0,8	0,6	1,9	2,6	Área com transmissão esporádica
GO	521350 Monte Alegre de Goiás	1,6	1,6	21,2	21,2	Área com transmissão esporádica
GO	521377 Montividiu do Norte	0,6	0,2	4,5	13,4	Área com transmissão esporádica
GO	521480 Nova Aurora	0,2	0,2	9,3	9,3	Área com transmissão esporádica
GO	521487 Nova Iguaçu de Goiás	0,2	0,2	7,3	7,3	Área com transmissão esporádica
GO	521523 Novo Gama	0,8	0,6	0,7	0,9	Área com transmissão esporádica
GO	521560 Padre Bernardo	0,4	0,4	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
GO	521720 Piranhas	0,6	0,6	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
GO	521730 Pirenópolis	1,4	1,4	6,5	6,5	Área com transmissão esporádica
GO	521740 Pires do Rio	0,2	0,0	0,0	0,7	Área com transmissão esporádica
GO	521800 Porangatu	1,0	1,0	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
GO	521880 Rio Verde	0,6	0,2	0,1	0,4	Área com transmissão esporádica
GO	521980 São Domingos	0,4	0,4	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
GO	522005 São João da Paraúna	0,2	0,2	4,3	4,3	Área com transmissão esporádica
GO	522040 São Simão	0,4	0,2	1,3	2,6	Área com transmissão esporádica
GO	522045 Senador Canedo	0,4	0,4	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
GO	522108 Teresina de Goiás	1,4	1,2	40,7	47,5	Área com transmissão esporádica
GO	522160 Uruaçu	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
GO	522185 Valparaíso de Goiás	0,6	0,4	0,3	0,5	Área com transmissão esporádica
GO	522200 Vianópolis	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MA	210005 Açailândia	18,0	16,6	16,3	17,6	Área com transmissão intensa
MA	210015 Água Doce do Maranhão	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MA	210030 Aldeias Altas	2,8	2,8	12,1	12,1	Área com transmissão moderada
MA	210043 Alto Alegre do Maranhão	3,6	3,4	14,5	15,3	Área com transmissão moderada
MA	210060 Amarante do Maranhão	5,8	5,4	14,4	15,4	Área com transmissão intensa

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
MA	210080 Anapurus	0,4	0,4	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
MA	210087 Araguaçu	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
MA	210090 Araióses	0,2	0,0	0,0	0,5	Área com transmissão esporádica
MA	210095 Arame	0,6	0,6	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
MA	210110 Axixá	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
MA	210120 Bacabal	6,8	5,8	5,9	6,9	Área com transmissão intensa
MA	210125 Bacabeira	1,2	1,2	7,8	7,8	Área com transmissão esporádica
MA	210130 Bacuri	0,6	0,6	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
MA	210140 Balsas	6,2	5,4	6,5	7,4	Área com transmissão intensa
MA	210150 Barão de Grajaú	1,0	1,0	5,7	5,7	Área com transmissão esporádica
MA	210160 Barra do Corda	16,4	15,4	18,8	20,0	Área com transmissão intensa
MA	210170 Barreirinhas	1,6	1,4	2,7	3,1	Área com transmissão esporádica
MA	210193 Bernardo do Mearim	0,4	0,4	6,5	6,5	Área com transmissão esporádica
MA	210200 Bom Jardim	0,2	0,0	0,0	0,5	Área com transmissão esporádica
MA	210203 Bom Jesus das Selvas	0,4	0,4	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
MA	210207 Bom Lugar	0,4	0,4	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
MA	210210 Brejo	2,0	2,0	6,1	6,1	Área com transmissão esporádica
MA	210215 Brejo de Areia	0,2	0,2	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
MA	210220 Buriti	1,2	1,2	4,5	4,5	Área com transmissão esporádica
MA	210230 Buriti Bravo	3,0	1,8	7,8	13,0	Área com transmissão moderada
MA	210232 Buriticupu	0,4	0,4	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MA	210235 Buritirana	0,4	0,2	1,3	2,7	Área com transmissão esporádica
MA	210240 Cajapió	0,2	0,0	0,0	1,9	Área com transmissão esporádica
MA	210255 Campestre do Maranhão	1,0	0,8	6,2	7,7	Área com transmissão esporádica
MA	210270 Cantanhede	5,0	3,4	17,1	25,2	Área com transmissão intensa
MA	210275 Capinzal do Norte	0,4	0,4	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
MA	210280 Carolina	3,4	3,4	13,7	13,7	Área com transmissão moderada
MA	210300 Caxias	37,8	34,2	22,7	25,1	Área com transmissão intensa
MA	210310 Cedral	0,6	0,6	5,9	5,9	Área com transmissão esporádica
MA	210317 Centro Novo do Maranhão	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
MA	210320 Chapadinha	7,4	7,4	10,3	10,3	Área com transmissão intensa
MA	210325 Cidelândia	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
MA	210330 Codó	28,8	25,6	22,2	25,0	Área com transmissão intensa
MA	210340 Coelho Neto	14,4	13,2	28,7	31,3	Área com transmissão intensa
MA	210350 Colinas	13,0	11,8	31,4	34,5	Área com transmissão intensa
MA	210360 Coratá	9,8	9,6	15,3	15,7	Área com transmissão intensa
MA	210370 Cururupu	1,2	1,2	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
MA	210375 Davinópolis	0,4	0,4	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
MA	210380 Dom Pedro	4,2	3,2	14,3	18,8	Área com transmissão moderada
MA	210390 Duque Bacelar	0,4	0,4	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
MA	210400 Esperantinópolis	2,8	2,6	13,9	15,0	Área com transmissão moderada
MA	210405 Estreito	2,6	2,6	8,5	8,5	Área com transmissão moderada
MA	210409 Formosa da Serra Negra	0,6	0,4	2,3	3,4	Área com transmissão esporádica
MA	210420 Fortuna	0,6	0,6	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
MA	210440 Gonçalves Dias	0,8	0,6	3,5	4,7	Área com transmissão esporádica
MA	210450 Governador Archer	2,0	1,6	15,6	19,5	Área com transmissão esporádica
MA	210455 Governador Edison Lobão	7,4	7,2	47,2	48,5	Área com transmissão intensa
MA	210460 Governador Eugênio Barros	1,2	1,2	7,4	7,4	Área com transmissão esporádica
MA	210467 Governador Nunes Freire	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
MA	210470 Graça Aranha	0,2	0,2	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
MA	210480 Grajaú	6,4	5,2	8,9	10,9	Área com transmissão intensa
MA	210500 Humberto de Campos	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
MA	210515 Igarapé do Meio	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MA	210520 Igarapé Grande	1,0	1,0	9,0	9,0	Área com transmissão esporádica
MA	210530 Imperatriz	38,2	36,6	15,2	15,9	Área com transmissão intensa
MA	210535 Itaipava do Grajaú	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
MA	210540 Itapecuru Mirim	15,0	14,4	24,5	25,6	Área com transmissão intensa
MA	210542 Itinga do Maranhão	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
MA	210545 Jatobá	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
MA	210550 João Lisboa	7,8	6,6	30,7	36,3	Área com transmissão intensa
MA	210560 Joselândia	1,2	1,0	6,3	7,5	Área com transmissão esporádica
MA	210570 Lago da Pedra	5,0	4,0	8,9	11,1	Área com transmissão intensa
MA	210590 Lago Verde	0,6	0,4	2,6	3,9	Área com transmissão esporádica
MA	210594 Lago dos Rodrigues	0,2	0,2	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
MA	210596 Lagoa Grande do Maranhão	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
MA	210598 Lajeado Novo	0,4	0,4	5,8	5,8	Área com transmissão esporádica
MA	210600 Lima Campos	1,8	1,4	12,0	15,4	Área com transmissão esporádica
MA	210610 Loreto	0,4	0,0	0,0	3,7	Área com transmissão esporádica
MA	210630 Magalhães de Almeida	0,2	0,0	0,0	1,3	Área com transmissão esporádica
MA	210635 Marajá do Sena	0,2	0,2	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
MA	210637 Maranhãozinho	0,4	0,4	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
MA	210640 Mata Roma	0,4	0,4	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
MA	210650 Matinha	0,6	0,2	0,9	2,8	Área com transmissão esporádica
MA	210660 Matões	4,6	4,0	13,4	15,4	Área com transmissão intensa
MA	210663 Matões do Norte	0,4	0,4	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
MA	210670 Mirador	0,4	0,4	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
MA	210675 Miranda do Norte	6,0	5,0	24,3	29,1	Área com transmissão intensa
MA	210700 Montes Altos	1,2	1,0	11,0	13,2	Área com transmissão esporádica
MA	210720 Nina Rodrigues	0,8	0,8	7,1	7,1	Área com transmissão esporádica
MA	210740 Olho d'Água das Cunhãs	0,4	0,2	1,1	2,2	Área com transmissão esporádica
MA	210750 Paço do Lumiar	6,6	6,2	5,9	6,3	Área com transmissão intensa
MA	210770 Paraibano	1,4	1,0	5,0	6,9	Área com transmissão esporádica
MA	210780 Parnarama	2,2	1,6	4,5	6,2	Área com transmissão esporádica
MA	210790 Passagem Franca	1,0	0,8	4,5	5,6	Área com transmissão esporádica
MA	210800 Pastos Bons	0,6	0,6	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
MA	210805 Paulino Neves	0,4	0,4	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
MA	210810 Paulo Ramos	0,4	0,4	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
MA	210820 Pedreiras	8,2	7,4	18,9	21,0	Área com transmissão intensa
MA	210845 Peritoró	1,2	1,2	5,9	5,9	Área com transmissão esporádica
MA	210850 Pindaré-Mirim	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MA	210870 Pio XII	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MA	210880 Pirapemas	2,2	2,2	13,6	13,6	Área com transmissão esporádica
MA	210890 Poção de Pedras	0,6	0,6	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
MA	210900 Porto Franco	8,6	8,2	40,6	42,5	Área com transmissão intensa
MA	210910 Presidente Dutra	3,4	3,0	7,1	8,0	Área com transmissão moderada
MA	210923 Presidente Médici	0,2	0,2	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
MA	210930 Presidente Vargas	0,4	0,4	3,9	3,9	Área com transmissão esporádica
MA	210945 Raposa	3,4	2,4	9,2	13,1	Área com transmissão moderada
MA	210950 Riachão	2,4	1,8	8,5	11,3	Área com transmissão moderada
MA	210955 Ribamar Fiquene	0,6	0,6	8,1	8,1	Área com transmissão esporádica
MA	210960 Rosário	4,2	4,2	10,6	10,6	Área com transmissão moderada
MA	210970 Sambaíba	0,2	0,2	3,4	3,4	Área com transmissão esporádica
MA	210975 Santa Filomena do Maranhão	0,2	0,0	0,0	3,2	Área com transmissão esporádica
MA	210990 Santa Inês	1,4	1,2	1,4	1,7	Área com transmissão esporádica
MA	211000 Santa Luzia	0,4	0,4	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MA	211003 Santa Luzia do Paruá	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MA	211010 Santa Quitéria do Maranhão	0,4	0,4	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
MA	211023 Santana do Maranhão	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
MA	211027 Santo Amaro do Maranhão	0,6	0,6	4,8	4,8	Área com transmissão esporádica
MA	211030 Santo Antônio dos Lopes	2,6	2,2	15,1	17,9	Área com transmissão moderada
MA	211050 São Bento	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
MA	211060 São Bernardo	0,4	0,2	0,8	1,5	Área com transmissão esporádica
MA	211070 São Domingos do Maranhão	3,6	2,2	6,6	10,7	Área com transmissão moderada
MA	211080 São Félix de Balsas	0,2	0,0	0,0	4,4	Área com transmissão esporádica
MA	211085 São Francisco do Brejão	0,4	0,4	4,3	4,3	Área com transmissão esporádica
MA	211090 São Francisco do Maranhão	0,4	0,4	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
MA	211105 São João do Paraíso	1,0	0,8	6,7	8,4	Área com transmissão esporádica
MA	211107 São João do Soter	1,6	1,4	9,3	10,6	Área com transmissão esporádica
MA	211110 São João dos Patos	2,2	1,6	7,3	10,0	Área com transmissão esporádica
MA	211120 São José de Ribamar	11,8	10,4	7,1	8,0	Área com transmissão intensa
MA	211125 São José dos Basílios	0,4	0,4	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
MA	211130 São Luís	26,4	23,2	2,3	2,6	Área com transmissão intensa
MA	211140 São Luís Gonzaga do Maranhão	3,4	3,2	16,0	17,0	Área com transmissão moderada
MA	211150 São Mateus do Maranhão	4,4	4,2	10,7	11,2	Área com transmissão intensa
MA	211153 São Pedro da Água Branca	0,2	0,0	0,0	1,7	Área com transmissão esporádica
MA	211160 São Raimundo das Mangabeiras	0,4	0,2	1,2	2,4	Área com transmissão esporádica
MA	211163 São Raimundo do Doca Bezerra	0,2	0,2	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
MA	211174 Senador Alexandre Costa	1,2	1,0	10,3	12,4	Área com transmissão esporádica
MA	211176 Senador La Rocque	1,2	1,2	6,8	6,8	Área com transmissão esporádica
MA	211180 Sítio Novo	1,0	0,8	4,9	6,1	Área com transmissão esporádica
MA	211195 Sucupira do Riachão	0,2	0,2	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
MA	211210 Timbiras	2,6	2,4	8,8	9,5	Área com transmissão moderada
MA	211220 Timon	26,4	20,4	13,4	17,3	Área com transmissão intensa
MA	211223 Trizidela do Vale	1,4	1,2	6,3	7,4	Área com transmissão esporádica
MA	211230 Tuntum	1,4	1,0	2,5	3,6	Área com transmissão esporádica
MA	211245 Turilândia	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MA	211250 Tutóia	4,6	3,6	7,2	9,2	Área com transmissão intensa
MA	211260 Urbano Santos	1,8	1,8	7,7	7,7	Área com transmissão esporádica
MA	211270 Vargem Grande	2,8	2,4	5,1	6,0	Área com transmissão moderada
MA	211300 Vitorino Freire	1,0	0,8	2,6	3,2	Área com transmissão esporádica
MA	211400 Zé Doca	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
MG	293360 Xique-Xique	1,4	1,4	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
MG	310020 Abaeté	0,4	0,4	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
MG	310110 Aimorés	1,8	1,6	6,4	7,2	Área com transmissão esporádica
MG	310150 Além Paraíba	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MG	310170 Almenara	3,4	3,4	8,8	8,8	Área com transmissão moderada
MG	310190 Alpinópolis	0,6	0,2	1,1	3,2	Área com transmissão esporádica
MG	310270 Cachoeira de Pajeú	0,2	0,0	0,0	2,1	Área com transmissão esporádica
MG	310340 Araçuaí	4,4	3,4	9,2	11,9	Área com transmissão intensa
MG	310400 Araxá	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
MG	310410 Arceburgo	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
MG	310420 Arcos	0,6	0,6	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MG	310450 Arinos	0,4	0,4	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
MG	310480 Augusto de Lima	1,2	1,2	25,4	25,4	Área com transmissão esporádica
MG	310510 Bambuí	1,2	1,2	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
MG	310540 Barão de Cocais	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
MG	310600 Bela Vista de Minas	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
MG	310620 Belo Horizonte	140,8	130,0	5,4	5,8	Área com transmissão intensa
MG	310640 Belo Vale	0,2	0,2	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
MG	310650 Berilo	1,6	1,4	10,6	12,1	Área com transmissão esporádica
MG	310670 Betim	10,4	9,2	2,2	2,5	Área com transmissão intensa
MG	310730 Bocaiúva	4,0	3,2	6,9	8,6	Área com transmissão moderada
MG	310770 Bom Jesus do Amparo	0,2	0,2	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
MG	310800 Bom Sucesso	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
MG	310820 Bonfinópolis de Minas	1,0	1,0	17,0	17,0	Área com transmissão esporádica
MG	310855 Brasilândia de Minas	0,4	0,4	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
MG	310860 Brasília de Minas	1,4	1,4	4,4	4,4	Área com transmissão esporádica
MG	310900 Brumadinho	2,4	1,8	5,3	7,0	Área com transmissão moderada
MG	310920 Buenópolis	0,8	0,8	8,1	8,1	Área com transmissão esporádica
MG	310945 Cabeceira Grande	0,2	0,0	0,0	3,1	Área com transmissão esporádica
MG	310960 Cachoeira da Prata	0,4	0,4	10,4	10,4	Área com transmissão esporádica
MG	310990 Caetanópolis	0,6	0,6	5,9	5,9	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
MG	311000 Caeté	1,4	0,8	2,0	3,4	Área com transmissão esporádica
MG	311070 Cambuquira	0,2	0,0	0,0	1,6	Área com transmissão esporádica
MG	311140 Campo Florido	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
MG	311250 Capim Branco	0,2	0,0	0,0	2,2	Área com transmissão esporádica
MG	311270 Capitão Enéas	0,8	0,6	4,1	5,5	Área com transmissão esporádica
MG	311370 Carlos Chagas	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MG	311460 Carrancas	0,2	0,0	0,0	4,9	Área com transmissão esporádica
MG	311510 Cássia	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
MG	311547 Catuti	0,2	0,2	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
MG	311610 Chapada do Norte	0,4	0,4	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
MG	311700 Comercinho	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
MG	311730 Conceição das Alagoas	0,4	0,4	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
MG	311800 Congonhas	0,4	0,4	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
MG	311840 Conselheiro Pena	13,4	11,0	49,0	59,7	Área com transmissão intensa
MG	311860 Contagem	20,6	17,2	2,8	3,3	Área com transmissão intensa
MG	311890 Cordisburgo	0,4	0,2	2,2	4,4	Área com transmissão esporádica
MG	311900 Cordislândia	0,2	0,0	0,0	5,5	Área com transmissão esporádica
MG	311910 Corinto	1,4	1,4	6,0	6,0	Área com transmissão esporádica
MG	311920 Coroaí	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
MG	311940 Coronel Fabriciano	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
MG	311950 Coronel Murta	0,6	0,4	4,3	6,4	Área com transmissão esporádica
MG	312030 Cristália	0,4	0,4	6,8	6,8	Área com transmissão esporádica
MG	312090 Curvelo	7,8	7,6	10,2	10,4	Área com transmissão intensa
MG	312160 Diamantina	1,2	0,8	1,7	2,6	Área com transmissão esporádica
MG	312230 Divinópolis	2,2	2,0	0,9	1,0	Área com transmissão esporádica
MG	312260 Dom Joaquim	0,2	0,0	0,0	4,3	Área com transmissão esporádica
MG	312380 Engenheiro Navarro	0,4	0,4	5,5	5,5	Área com transmissão esporádica
MG	312390 Entre Rios de Minas	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
MG	312410 Esmeraldas	2,0	1,6	2,7	3,4	Área com transmissão esporádica
MG	312430 Espinosa	0,6	0,6	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
MG	312550 São Gonçalo do Rio Preto	0,2	0,2	6,3	6,3	Área com transmissão esporádica
MG	312610 Formiga	0,4	0,4	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MG	312620 Formoso	0,2	0,2	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
MG	312670 Francisco Sá	1,2	1,2	4,7	4,7	Área com transmissão esporádica
MG	312690 Frei Inocêncio	0,2	0,2	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
MG	312700 Fronteira	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
MG	312707 Fruta de Leite	0,2	0,2	3,2	3,2	Área com transmissão esporádica
MG	312733 Gameleiras	0,2	0,2	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
MG	312737 Goiabeira	0,2	0,2	6,3	6,3	Área com transmissão esporádica
MG	312760 Gouveia	0,2	0,0	0,0	1,7	Área com transmissão esporádica
MG	312770 Governador Valadares	18,6	17,0	6,5	7,1	Área com transmissão intensa
MG	312780 Grão Mogol	0,6	0,6	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
MG	312800 Guanhaes	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MG	312820 Guaraciaba	0,2	0,2	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
MG	312825 Guaraciama	0,2	0,2	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
MG	312860 Guarda-Mor	0,4	0,4	6,0	6,0	Área com transmissão esporádica
MG	312950 Ibiá	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MG	312980 Ibitiré	12,8	11,0	7,0	8,1	Área com transmissão intensa
MG	313010 Igarapé	1,8	1,0	2,9	5,3	Área com transmissão esporádica
MG	313110 Inimutaba	1,4	1,4	20,8	20,8	Área com transmissão esporádica
MG	313115 Ipaba	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
MG	313120 Ipanema	9,2	7,8	43,3	51,1	Área com transmissão intensa
MG	313130 Ipatinga	0,4	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
MG	313170 Itabira	0,6	0,2	0,2	0,5	Área com transmissão esporádica
MG	313190 Itabirito	0,4	0,4	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MG	313200 Itacambira	0,2	0,0	0,0	3,9	Área com transmissão esporádica
MG	313210 Itacarambi	1,2	1,0	5,5	6,6	Área com transmissão esporádica
MG	313250 Itamarandiba	0,2	0,0	0,0	0,6	Área com transmissão esporádica
MG	313270 Itambacuri	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MG	313330 Itaobim	0,8	0,8	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
MG	313350 Itapeçerica	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MG	313380 Itaúna	1,4	1,2	1,4	1,6	Área com transmissão esporádica
MG	313400 Itinga	1,2	1,0	6,7	8,0	Área com transmissão esporádica
MG	313460 Jaboticatubas	1,2	1,2	7,2	7,2	Área com transmissão esporádica
MG	313470 Jacinto	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MG	313505 Jaíba	3,4	2,8	8,6	10,4	Área com transmissão moderada
MG	313510 Janaúba	6,2	6,0	8,8	9,1	Área com transmissão intensa
MG	313520 Januária	1,0	1,0	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
MG	313535 Japonvar	0,2	0,2	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
MG	313560 Jequitaiá	0,6	0,4	4,9	7,4	Área com transmissão esporádica
MG	313570 Jequitibá	0,2	0,2	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
MG	313580 Jequitinhonha	2,0	2,0	8,1	8,1	Área com transmissão esporádica
MG	313600 Joáima	0,6	0,6	3,9	3,9	Área com transmissão esporádica
MG	313630 João Pinheiro	15,2	14,8	32,8	33,6	Área com transmissão intensa
MG	313640 Joaquim Felício	0,2	0,2	4,8	4,8	Área com transmissão esporádica
MG	313652 José Gonçalves de Minas	0,2	0,2	4,3	4,3	Área com transmissão esporádica
MG	313660 Nova União	0,4	0,4	7,1	7,1	Área com transmissão esporádica
MG	313665 Juatuba	0,4	0,2	0,9	1,9	Área com transmissão esporádica
MG	313670 Juiz de Fora	0,4	0,4	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
MG	313680 Juramento	0,4	0,2	4,9	9,7	Área com transmissão esporádica
MG	313753 Lagoa Grande	0,2	0,2	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
MG	313760 Lagoa Santa	1,4	1,4	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
MG	313810 Lassance	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
MG	313865 Lontra	0,2	0,2	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
MG	313930 Manga	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MG	313940 Manhuaçu	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
MG	313970 Maravilhas	0,2	0,2	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
MG	314000 Mariana	1,4	1,4	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
MG	314015 Mário Campos	1,2	0,6	4,8	9,6	Área com transmissão esporádica
MG	314050 Martinho Campos	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MG	314070 Mateus Leme	0,4	0,4	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
MG	314085 Matias Cardoso	5,4	5,0	47,0	50,7	Área com transmissão intensa
MG	314100 Mato Verde	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MG	314110 Matozinhos	0,8	0,4	1,2	2,3	Área com transmissão esporádica
MG	314180 Minas Novas	1,2	1,2	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
MG	314230 Moeda	0,4	0,4	8,6	8,6	Área com transmissão esporádica
MG	314250 Monjolos	0,2	0,0	0,0	8,6	Área com transmissão esporádica
MG	314270 Montalvânia	2,6	2,4	15,0	16,2	Área com transmissão moderada
MG	314290 Monte Azul	2,0	1,8	8,0	8,9	Área com transmissão esporádica
MG	314310 Monte Carmelo	0,4	0,4	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MG	314330 Montes Claros	25,4	25,0	6,9	7,0	Área com transmissão intensa
MG	314370 Morro do Pilar	0,4	0,2	5,7	11,5	Área com transmissão esporádica
MG	314480 Nova Lima	1,8	1,0	1,3	2,3	Área com transmissão esporádica
MG	314505 Nova Porteirinha	0,6	0,6	8,0	8,0	Área com transmissão esporádica
MG	314530 Novo Cruzeiro	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MG	314545 Olhos-d'Água	0,4	0,2	3,8	7,5	Área com transmissão esporádica
MG	314560 Oliveira	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
MG	314610 Ouro Preto	0,6	0,0	0,0	0,9	Área com transmissão esporádica
MG	314655 Pai Pedro	0,2	0,0	0,0	3,3	Área com transmissão esporádica
MG	314700 Paracatu	35,2	30,8	36,7	41,9	Área com transmissão intensa
MG	314710 Pará de Minas	2,0	1,8	2,1	2,4	Área com transmissão esporádica
MG	314740 Paraopeba	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MG	314795 Patis	0,2	0,2	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
MG	314800 Patos de Minas	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
MG	314810 Patrocínio	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
MG	314870 Pedra Azul	0,4	0,4	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
MG	314930 Pedro Leopoldo	1,0	0,6	1,0	1,7	Área com transmissão esporádica
MG	314980 Perdizes	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
MG	314990 Perdões	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MG	315015 Piedade de Caratinga	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
MG	315120 Pirapora	1,8	1,4	2,6	3,4	Área com transmissão esporádica
MG	315140 Pitangui	0,4	0,4	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MG	315200 Pompéu	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
MG	315210 Ponte Nova	0,8	0,6	1,0	1,4	Área com transmissão esporádica
MG	315217 Ponto dos Volantes	0,2	0,2	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
MG	315220 Porteirinha	3,8	3,8	10,1	10,1	Área com transmissão moderada
MG	315280 Prata	0,2	0,0	0,0	0,8	Área com transmissão esporádica
MG	315320 Presidente Juscelino	1,0	0,8	19,0	23,7	Área com transmissão esporádica
MG	315340 Presidente Olegário	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
MG	315360 Prudente de Moraes	1,0	1,0	10,6	10,6	Área com transmissão esporádica
MG	315390 Raposos	0,2	0,0	0,0	1,3	Área com transmissão esporádica
MG	315430 Resplendor	6,0	5,8	33,3	34,4	Área com transmissão intensa
MG	315450 Riacho dos Machados	0,4	0,4	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
MG	315460 Ribeirão das Neves	25,0	23,0	7,0	7,6	Área com transmissão intensa
MG	315560 Rio Pardo de Minas	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
MG	315660 Rubim	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
MG	315670 Sabará	8,8	7,6	6,0	7,0	Área com transmissão intensa
MG	315700 Salinas	1,0	0,6	1,5	2,6	Área com transmissão esporádica
MG	315710 Salto da Divisa	0,2	0,2	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
MG	315730 Santa Bárbara do Tugúrio	0,2	0,2	4,4	4,4	Área com transmissão esporádica
MG	315760 Santa Fé de Minas	0,2	0,2	4,9	4,9	Área com transmissão esporádica
MG	315780 Santa Luzia	14,2	13,0	5,9	6,4	Área com transmissão intensa
MG	315800 Santa Maria de Itabira	0,2	0,2	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
MG	315850 Santana de Pirapama	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
MG	316010 Santo Antônio do Grama	0,2	0,2	4,7	4,7	Área com transmissão esporádica
MG	316045 Santo Antônio do Retiro	0,4	0,4	5,7	5,7	Área com transmissão esporádica
MG	316110 São Francisco	2,2	1,8	3,3	4,0	Área com transmissão esporádica
MG	316240 São João da Ponte	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
MG	316245 São João das Missões	1,0	1,0	6,3	6,3	Área com transmissão esporádica
MG	316250 São João del Rei	0,8	0,6	1,0	1,3	Área com transmissão esporádica
MG	316292 São Joaquim de Bicas	1,0	1,0	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
MG	316295 São José da Lapa	0,4	0,4	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
MG	316553 Sarzedo	1,2	1,0	3,9	4,7	Área com transmissão esporádica
MG	316555 Setubinha	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
MG	316590 Senador Modestino Gonçalves	0,2	0,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
MG	316650 Serra Azul de Minas	0,2	0,2	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
MG	316695 Serranópolis de Minas	0,4	0,4	8,6	8,6	Área com transmissão esporádica
MG	316710 Serro	0,4	0,2	0,9	1,9	Área com transmissão esporádica
MG	316720 Sete Lagoas	6,4	6,4	2,9	2,9	Área com transmissão intensa
MG	316860 Teófilo Otomi	0,6	0,6	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
MG	316950 Tumiritinga	0,8	0,6	9,6	12,8	Área com transmissão esporádica
MG	316970 Turmalina	0,4	0,4	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
MG	317010 Uberaba	0,6	0,6	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
MG	317020 Uberlândia	2,6	2,4	0,4	0,4	Área com transmissão moderada
MG	317040 Unaí	21,0	18,2	23,4	27,0	Área com transmissão intensa
MG	317052 Uruçuia	1,4	1,0	7,9	11,0	Área com transmissão esporádica
MG	317057 Vargem Alegre	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
MG	317080 Várzea da Palma	1,6	1,6	4,4	4,4	Área com transmissão esporádica
MG	317090 Varzelândia	1,2	1,2	6,1	6,1	Área com transmissão esporádica
MG	317100 Vazante	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MG	317103 Verdelândia	0,2	0,2	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
MG	317120 Vespasiano	12,0	7,6	7,4	11,7	Área com transmissão intensa

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
MG	317130 Viçosa	0,2	0,0	0,0	0,3	Área com transmissão esporádica
MG	317160 Virgem da Lapa	1,0	1,0	7,0	7,0	Área com transmissão esporádica
MG	317180 Virginópolis	0,4	0,4	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
MS	500020 Água Clara	1,4	1,4	10,0	10,0	Área com transmissão esporádica
MS	500070 Anastácio	7,4	6,8	29,1	31,7	Área com transmissão intensa
MS	500090 Antônio João	0,6	0,6	7,0	7,0	Área com transmissão esporádica
MS	500100 Aparecida do Taboado	0,2	0,0	0,0	0,9	Área com transmissão esporádica
MS	500110 Aquidauana	9,0	8,6	18,6	19,5	Área com transmissão intensa
MS	500150 Bandeirantes	0,2	0,2	3,2	3,2	Área com transmissão esporádica
MS	500210 Bela Vista	1,4	1,4	6,0	6,0	Área com transmissão esporádica
MS	500215 Bodoquena	1,4	1,4	17,0	17,0	Área com transmissão esporádica
MS	500220 Bonito	3,8	3,4	18,4	20,6	Área com transmissão moderada
MS	500230 Brasilândia	3,0	3,0	24,4	24,4	Área com transmissão moderada
MS	500260 Camapuã	1,8	1,4	10,3	13,3	Área com transmissão esporádica
MS	500270 Campo Grande	129,8	118,6	15,5	16,9	Área com transmissão intensa
MS	500290 Cassilândia	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MS	500320 Corumbá	6,4	6,0	5,9	6,3	Área com transmissão intensa
MS	500325 Costa Rica	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MS	500330 Coxim	7,4	7,0	21,4	22,7	Área com transmissão intensa
MS	500348 Dois Irmãos do Buriti	2,0	2,0	20,2	20,2	Área com transmissão esporádica
MS	500375 Eldorado	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MS	500410 Guia Lopes da Laguna	0,4	0,2	1,9	3,8	Área com transmissão esporádica
MS	500450 Itaporã	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MS	500460 Itaquiraí	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
MS	500490 Jaraguari	0,2	0,2	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
MS	500500 Jardim	2,2	2,2	9,1	9,1	Área com transmissão esporádica
MS	500520 Ladário	0,6	0,4	2,1	3,1	Área com transmissão esporádica
MS	500540 Maracaju	1,0	1,0	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
MS	500560 Miranda	3,2	3,0	11,9	12,7	Área com transmissão moderada
MS	500580 Nioaque	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
MS	500600 Nova Alvorada do Sul	0,4	0,4	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
MS	500630 Paranaíba	0,4	0,4	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MS	500640 Pedro Gomes	0,6	0,6	7,2	7,2	Área com transmissão esporádica
MS	500660 Ponta Porã	2,2	2,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
MS	500690 Porto Murtinho	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
MS	500710 Ribas do Rio Pardo	1,8	1,8	8,8	8,8	Área com transmissão esporádica
MS	500720 Rio Brilhante	0,4	0,4	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
MS	500730 Rio Negro	1,0	0,8	15,8	19,8	Área com transmissão esporádica
MS	500740 Rio Verde de Mato Grosso	8,4	8,2	42,9	44,0	Área com transmissão intensa
MS	500750 Rochedo	0,6	0,6	12,9	12,9	Área com transmissão esporádica
MS	500769 São Gabriel do Oeste	0,6	0,6	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
MS	500780 Selvíria	0,6	0,6	9,2	9,2	Área com transmissão esporádica
MS	500790 Sidrolândia	0,8	0,8	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
MS	500793 Sonora	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
MS	500800 Terenos	3,4	3,2	20,1	21,3	Área com transmissão moderada
MS	500830 Três Lagoas	28,4	26,6	28,3	30,3	Área com transmissão intensa
MT	510010 Acorizal	0,2	0,2	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
MT	510020 Água Boa	0,4	0,2	1,0	2,0	Área com transmissão esporádica
MT	510025 Alta Floresta	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
MT	510030 Alto Araguaia	0,4	0,4	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
MT	510170 Barra do Bugres	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MT	510180 Barra do Garças	1,2	1,0	1,8	2,2	Área com transmissão esporádica
MT	510250 Cáceres	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
MT	510260 Campinápolis	0,4	0,4	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
MT	510268 Campos de Júlio	0,4	0,4	7,7	7,7	Área com transmissão esporádica
MT	510300 Chapada dos Guimarães	0,4	0,2	1,1	2,2	Área com transmissão esporádica
MT	510335 Confresa	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
MT	510340 Cuiabá	3,4	3,4	0,6	0,6	Área com transmissão moderada
MT	510350 Diamantino	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MT	510360 Dom Aquino	0,2	0,2	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
MT	510420 Guiratinga	0,4	0,4	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
MT	510480 Jaciara	1,2	1,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
MT	510562 Mirassol d'Oeste	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
MT	510590 Nobres	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
MT	510610 Nossa Senhora do Livramento	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
MT	510624 Nova Ubiratã	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
MT	510628 Novo São Joaquim	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
MT	510630 Paranatinga	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
MT	510637 Pedra Preta	0,6	0,6	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
MT	510642 Peixoto de Azevedo	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
MT	510650 Poconé	0,2	0,0	0,0	0,6	Área com transmissão esporádica
MT	510700 Poxoréu	3,4	3,2	18,1	19,2	Área com transmissão moderada
MT	510704 Primavera do Leste	2,2	2,2	4,5	4,5	Área com transmissão esporádica
MT	510706 Querência	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
MT	510729 São José do Povo	0,2	0,2	5,7	5,7	Área com transmissão esporádica
MT	510760 Rondonópolis	33,0	32,0	17,1	17,7	Área com transmissão intensa
MT	510770 Rosário Oeste	0,4	0,4	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
MT	510785 São Félix do Araguaia	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
MT	510788 Serra Nova Dourada	0,2	0,2	14,1	14,1	Área com transmissão esporádica
MT	510790 Sinop	0,6	0,6	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
MT	510792 Sorriso	0,4	0,4	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
MT	510840 Várzea Grande	1,2	1,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
MT	510850 Vera	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
MT	510860 Vila Rica	0,4	0,4	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
PA	150010 Abaetetuba	20,6	17,4	12,4	14,7	Área com transmissão intensa
PA	150020 Acará	18,6	15,4	30,6	36,9	Área com transmissão intensa

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
PA	150040 Alenquer	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
PA	150050 Almeirim	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
PA	150060 Altamira	0,8	0,8	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
PA	150070 Anajás	0,8	0,6	2,3	3,0	Área com transmissão esporádica
PA	150080 Ananindeua	3,0	2,6	0,5	0,6	Área com transmissão moderada
PA	150085 Anapu	0,4	0,4	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
PA	150095 Aurora do Pará	5,4	5,4	22,7	22,7	Área com transmissão intensa
PA	150100 Aveiro	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
PA	150120 Baião	8,4	8,0	25,5	26,8	Área com transmissão intensa
PA	150130 Barcarena	21,8	20,4	21,5	22,9	Área com transmissão intensa
PA	150140 Belém	5,0	4,6	0,3	0,4	Área com transmissão intensa
PA	150145 Belterra	1,4	1,2	8,6	10,0	Área com transmissão esporádica
PA	150150 Benevides	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
PA	150178 Breu Branco	2,0	1,8	3,4	3,8	Área com transmissão esporádica
PA	150180 Breves	0,4	0,2	0,2	0,4	Área com transmissão esporádica
PA	150190 Bujaru	18,8	16,8	68,9	77,1	Área com transmissão intensa
PA	150200 Cachoeira do Arari	1,6	1,6	7,8	7,8	Área com transmissão esporádica
PA	150210 Cametá	32,2	31,0	26,2	27,2	Área com transmissão intensa
PA	150215 Canaã dos Carajás	0,4	0,4	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PA	150220 Capanema	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
PA	150230 Capitão Poço	2,0	1,8	3,4	3,8	Área com transmissão esporádica
PA	150240 Castanhal	1,0	1,0	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
PA	150260 Colares	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
PA	150270 Conceição do Araguaia	23,2	23,2	49,8	49,8	Área com transmissão intensa
PA	150275 Concorórdia do Pará	11,0	9,8	40,2	45,1	Área com transmissão intensa
PA	150280 Curalinho	0,4	0,4	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
PA	150293 Dom Eliseu	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
PA	150295 Eldorado dos Carajás	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
PA	150307 Garrafão do Norte	7,0	6,6	26,0	27,6	Área com transmissão intensa
PA	150309 Goianésia do Pará	0,8	0,2	0,7	2,7	Área com transmissão esporádica
PA	150320 Igarapé-Açu	0,6	0,6	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
PA	150330 Igarapé-Miri	17,2	15,8	27,5	30,0	Área com transmissão intensa
PA	150340 Inhangapi	0,4	0,2	2,0	3,9	Área com transmissão esporádica
PA	150345 IPIXUNA DO PARÁ	2,2	1,8	3,8	4,7	Área com transmissão esporádica
PA	150350 Irituia	0,4	0,2	0,6	1,3	Área com transmissão esporádica
PA	150360 Itaituba	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
PA	150370 Itupiranga	0,4	0,4	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
PA	150380 Jacundá	0,4	0,2	0,4	0,7	Área com transmissão esporádica
PA	150390 Juruti	1,0	1,0	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
PA	150400 Limoeiro do Ajuru	0,8	0,8	3,2	3,2	Área com transmissão esporádica
PA	150405 Mãe do Rio	3,4	2,8	9,8	11,9	Área com transmissão moderada
PA	150420 Marabá	3,2	2,6	1,2	1,5	Área com transmissão moderada
PA	150442 Marituba	1,0	0,8	0,8	1,0	Área com transmissão esporádica
PA	150445 Medicilândia	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
PA	150460 Mocajuba	10,0	8,6	33,8	39,4	Área com transmissão intensa
PA	150470 Moju	22,0	20,0	29,0	31,9	Área com transmissão intensa
PA	150480 Monte Alegre	1,0	0,8	1,3	1,6	Área com transmissão esporádica
PA	150490 Muana	0,4	0,4	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
PA	150495 Nova Esperança do Piriá	1,6	1,2	5,3	7,1	Área com transmissão esporádica
PA	150497 Nova IPIXUNA	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
PA	150500 Nova Timboteua	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PA	150506 Novo Repartimento	1,4	1,4	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
PA	150510 Óbidos	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
PA	150520 Oeiras do Pará	12,2	11,6	42,3	44,5	Área com transmissão intensa
PA	150543 Ourilândia do Norte	0,4	0,4	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
PA	150548 Pacajá	0,4	0,2	0,5	1,0	Área com transmissão esporádica
PA	150549 Palestina do Pará	0,6	0,6	8,1	8,1	Área com transmissão esporádica
PA	150550 Paragominas	3,0	2,4	2,5	3,1	Área com transmissão moderada
PA	150553 Parauapebas	0,8	0,6	0,4	0,5	Área com transmissão esporádica
PA	150555 Pau D'Arco	0,2	0,2	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
PA	150563 Piçarra	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PA	150565 Placas	0,4	0,4	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
PA	150570 Ponta de Pedras	2,4	2,2	8,4	9,1	Área com transmissão moderada
PA	150590 Porto de Moz	0,2	0,0	0,0	0,7	Área com transmissão esporádica
PA	150600 Prainha	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
PA	150610 Primavera	0,2	0,2	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
PA	150611 Quatipuru	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PA	150613 Redenção	1,0	0,6	0,9	1,4	Área com transmissão esporádica
PA	150630 Salvaterra	5,6	5,6	29,7	29,7	Área com transmissão intensa
PA	150635 Santa Bárbara do Pará	0,2	0,0	0,0	1,3	Área com transmissão esporádica
PA	150640 Santa Cruz do Arari	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
PA	150650 Santa Isabel do Pará	1,2	0,8	1,4	2,1	Área com transmissão esporádica
PA	150655 Santa Luzia do Pará	0,4	0,0	0,0	2,1	Área com transmissão esporádica
PA	150658 Santa Maria das Barreiras	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
PA	150660 Santa Maria do Pará	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
PA	150670 Santana do Araguaia	0,8	0,8	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
PA	150680 Santarém	15,6	14,4	5,1	5,5	Área com transmissão intensa
PA	150710 São Caetano de Odivelas	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
PA	150715 São Domingos do Araguaia	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
PA	150720 São Domingos do Capim	10,4	10,2	35,6	36,3	Área com transmissão intensa
PA	150730 São Félix do Xingu	1,0	1,0	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
PA	150740 São Francisco do Pará	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PA	150745 São Geraldo do Araguaia	1,6	1,6	6,3	6,3	Área com transmissão esporádica
PA	150750 São João do Araguaia	0,2	0,0	0,0	1,6	Área com transmissão esporádica
PA	150760 São Miguel do Guamá	1,6	1,6	3,4	3,4	Área com transmissão esporádica
PA	150770 São Sebastião da Boa Vista	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
PA	150775 Sapucaia	0,4	0,4	7,4	7,4	Área com transmissão esporádica
PA	150790 Soure	1,0	0,8	3,5	4,4	Área com transmissão esporádica
PA	150795 Tailândia	6,4	6,2	8,3	8,5	Área com transmissão intensa
PA	150797 Terra Santa	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
PA	150800 Tomé-Açu	26,2	24,4	47,4	50,9	Área com transmissão intensa
PA	150805 Trairão	0,4	0,2	1,2	2,3	Área com transmissão esporádica
PA	150808 Tucumã	0,6	0,6	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
PA	150810 Tucuruí	3,4	3,0	3,1	3,5	Área com transmissão moderada
PA	150812 Ulianópolis	0,6	0,6	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
PA	150815 Uruará	0,4	0,4	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
PA	150820 Vigia	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
PA	150840 Xinguara	1,0	1,0	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
PB	250040 Alagoa Nova	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
PB	250053 Alcantil	0,2	0,2	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
PB	250057 Algodão de Jandaíra	0,2	0,2	8,3	8,3	Área com transmissão esporádica
PB	250060 Alhandra	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
PB	250070 São João do Rio do Peixe	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PB	250077 Aparecida	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
PB	250100 Araruna	0,4	0,4	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
PB	250110 Areia	1,0	1,0	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
PB	250130 Aroeiras	0,4	0,4	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
PB	250140 Baía da Traição	0,2	0,0	0,0	2,5	Área com transmissão esporádica
PB	250170 Barra de São Miguel	0,2	0,0	0,0	3,6	Área com transmissão esporádica
PB	250180 Bayeux	0,4	0,4	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
PB	250205 Bernardino Batista	0,2	0,2	6,2	6,2	Área com transmissão esporádica
PB	250250 Boqueirão	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
PB	250280 Brejo do Cruz	0,4	0,4	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
PB	250320 Cabedelo	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
PB	250330 Cachoeira dos Índios	0,2	0,2	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
PB	250350 Cacimba de Dentro	0,2	0,0	0,0	1,2	Área com transmissão esporádica
PB	250370 Cajazeiras	2,8	2,4	4,1	4,8	Área com transmissão moderada
PB	250380 Caldas Brandão	0,2	0,2	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
PB	250400 Campina Grande	0,6	0,6	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
PB	250420 Catingueira	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PB	250430 Catolé do Rocha	2,0	1,8	8,8	9,8	Área com transmissão esporádica
PB	250440 Conceição	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
PB	250460 Conde	2,2	2,0	13,0	14,4	Área com transmissão esporádica
PB	250550 Vista Serrana	0,2	0,2	5,9	5,9	Área com transmissão esporádica
PB	250560 Diamante	0,2	0,2	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
PB	250570 Dona Inês	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
PB	250610 Fagundes	0,4	0,4	4,4	4,4	Área com transmissão esporádica
PB	250630 Guarabira	0,4	0,4	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
PB	250660 Ibiara	0,2	0,0	0,0	3,2	Área com transmissão esporádica
PB	250690 Itabaiana	0,2	0,0	0,0	0,8	Área com transmissão esporádica
PB	250700 Itaporanga	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
PB	250730 Jacaraú	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
PB	250750 João Pessoa	4,2	4,2	0,9	0,9	Área com transmissão moderada
PB	250800 Juru	0,2	0,2	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
PB	250890 Mamanguape	0,4	0,4	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
PB	250900 Manaíra	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
PB	250905 Marcação	0,6	0,6	7,9	7,9	Área com transmissão esporádica
PB	250930 Mataraca	0,2	0,2	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
PB	250980 Mulungu	0,2	0,2	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
PB	250990 Natuba	0,2	0,2	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
PB	251080 Patos	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
PB	251100 Pedra Branca	0,2	0,2	5,2	5,2	Área com transmissão esporádica
PB	251120 Pedras de Fogo	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
PB	251130 Piancó	0,6	0,6	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
PB	251190 Pitimbu	0,6	0,6	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
PB	251250 Queimadas	0,6	0,6	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PB	251275 Riachão do Bacamarte	0,2	0,2	4,7	4,7	Área com transmissão esporádica
PB	251290 Rio Tinto	0,6	0,2	0,9	2,6	Área com transmissão esporádica
PB	251330 Santa Helena	0,2	0,2	3,4	3,4	Área com transmissão esporádica
PB	251360 Santana dos Garrotes	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
PB	251370 Santa Rita	1,2	1,0	0,8	1,0	Área com transmissão esporádica
PB	251380 Santa Teresinha	0,2	0,2	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
PB	251430 São José de Caiana	0,2	0,0	0,0	3,5	Área com transmissão esporádica
PB	251450 São José de Piranhas	0,6	0,6	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
PB	251600 Solânea	0,6	0,6	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
PB	251620 Sousa	3,0	2,8	5,7	6,1	Área com transmissão moderada
PB	251680 Triunfo	0,2	0,2	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
PB	251690 Uiratuna	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
PB	251700 Umbuzeiro	0,4	0,4	4,3	4,3	Área com transmissão esporádica
PE	260005 Abreu e Lima	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
PE	260020 Afrânio	0,8	0,8	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
PE	260030 Agrestina	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
PE	260050 Águas Belas	1,8	1,8	4,5	4,5	Área com transmissão esporádica
PE	260080 Altinho	1,0	0,8	3,6	4,5	Área com transmissão esporádica
PE	260110 Araripina	1,2	1,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PE	260130 Barra de Guabiraba	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PE	260160 Belém de São Francisco	0,6	0,6	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
PE	260180 Betânia	1,0	1,0	8,3	8,3	Área com transmissão esporádica
PE	260200 Bodocó	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
PE	260210 Bom Conselho	0,8	0,8	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
PE	260220 Bom Jardim	0,8	0,8	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
PE	260260 Brejo da Madre de Deus	0,8	0,6	1,4	1,8	Área com transmissão esporádica

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
PE	260290 Cabo de Santo Agostinho	0,4	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
PE	260300 Cabrobó	1,2	1,0	3,3	3,9	Área com transmissão esporádica
PE	260310 Cachoeirinha	0,6	0,6	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
PE	260345 Camaragibe	0,2	0,0	0,0	0,1	Área com transmissão esporádica
PE	260350 Camocim de São Félix	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
PE	260380 Capoeiras	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
PE	260390 Carnaíba	0,4	0,2	1,1	2,1	Área com transmissão esporádica
PE	260392 Carnaubeira da Penha	1,2	1,2	9,8	9,8	Área com transmissão esporádica
PE	260410 Caruaru	4,2	4,0	1,3	1,4	Área com transmissão moderada
PE	260420 Catende	0,4	0,4	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
PE	260430 Cedro	0,4	0,2	1,9	3,7	Área com transmissão esporádica
PE	260490 Cumaru	0,6	0,6	3,9	3,9	Área com transmissão esporádica
PE	260500 Cupira	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
PE	260510 Custódia	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
PE	260515 Dormentes	0,6	0,6	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
PE	260530 Exu	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
PE	260620 Goiana	2,6	2,2	2,9	3,5	Área com transmissão moderada
PE	260630 Granito	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
PE	260640 Gravata	0,4	0,4	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
PE	260650 Iati	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
PE	260660 Ibirimir	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
PE	260670 Ibirajuba	1,8	1,6	20,7	23,3	Área com transmissão esporádica
PE	260680 Igarassu	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
PE	260690 Iguaraci	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
PE	260720 Ipojuca	1,6	1,6	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
PE	260760 Ilha de Itamaracá	0,4	0,4	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
PE	260790 Jaboatão dos Guararapes	1,0	0,6	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
PE	260795 Jaqueira	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
PE	260800 Jataí	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
PE	260820 Joaquim Nabuco	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
PE	260845 Lagoa do Carro	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
PE	260875 Lagoa Grande	2,0	2,0	8,9	8,9	Área com transmissão esporádica
PE	260900 Macaparana	0,4	0,4	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
PE	260910 Machados	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
PE	260930 Mirandiba	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
PE	260960 Olinda	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
PE	260980 Orocó	0,4	0,4	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
PE	260990 Ouricuri	5,0	4,4	6,7	7,6	Área com transmissão intensa
PE	261020 Panelas	0,8	0,8	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
PE	261040 Parnamirim	1,0	1,0	5,0	5,0	Área com transmissão esporádica
PE	261050 Passira	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
PE	261060 Paudalho	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
PE	261070 Paulista	0,2	0,0	0,0	0,1	Área com transmissão esporádica
PE	261080 Pedra	0,4	0,4	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
PE	261090 Pesqueira	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
PE	261100 Petrolândia	0,2	0,0	0,0	0,6	Área com transmissão esporádica
PE	261110 Petrolina	10,8	10,0	3,5	3,8	Área com transmissão intensa
PE	261160 Recife	2,2	1,6	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
PE	261170 Riacho das Almas	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
PE	261220 Salgueiro	4,6	4,2	7,5	8,2	Área com transmissão intensa
PE	261240 Sanharó	0,6	0,6	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
PE	261245 Santa Cruz	0,6	0,6	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
PE	261250 Santa Cruz do Capibaribe	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
PE	261255 Santa Filomena	0,2	0,0	0,0	1,4	Área com transmissão esporádica
PE	261260 Santa Maria da Boa Vista	4,0	3,8	9,3	9,8	Área com transmissão moderada
PE	261270 Santa Maria do Cambucá	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PE	261300 São Bento do Una	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
PE	261310 São Caitano	1,2	1,2	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
PE	261330 São Joaquim do Monte	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
PE	261340 São José da Coroa Grande	0,6	0,6	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
PE	261350 São José do Belmonte	0,6	0,4	1,2	1,8	Área com transmissão esporádica
PE	261360 São José do Egito	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
PE	261390 Serra Talhada	1,0	0,4	0,5	1,3	Área com transmissão esporádica
PE	261410 Sertânia	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
PE	261420 Sirinhaém	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
PE	261430 Moreilândia	0,4	0,4	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
PE	261450 Surubim	1,4	1,4	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
PE	261460 Tabira	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
PE	261470 Tacaimbó	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
PE	261485 Tamandaré	2,8	2,4	12,2	14,3	Área com transmissão moderada
PE	261500 Taquaritinga do Norte	0,2	0,0	0,0	0,9	Área com transmissão esporádica
PE	261520 Terra Nova	0,4	0,4	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
PE	261540 Toritama	0,6	0,6	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
PE	261560 Trindade	0,2	0,0	0,0	0,8	Área com transmissão esporádica
PE	261570 Triunfo	0,4	0,4	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
PE	261580 Tupanatinga	0,4	0,4	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
PE	261610 Verdejante	0,4	0,4	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
PE	261618 Vertente do Lério	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
PE	261620 Vertentes	0,4	0,2	1,1	2,2	Área com transmissão esporádica
PE	261630 Vicência	0,6	0,6	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
PE	261640 Vitória de Santo Antão	0,4	0,4	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
PI	220005 Acauã	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
PI	220020 Água Branca	2,6	2,6	15,8	15,8	Área com transmissão moderada
PI	220025 Alagoíinha do Piauí	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
PI	220027 Alegrete do Piauí	0,4	0,4	8,4	8,4	Área com transmissão esporádica
PI	220030 Alto Longá	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
PI	220040 Altos	2,0	2,0	5,1	5,1	Área com transmissão esporádica
PI	220050 Amarante	1,8	1,6	9,1	10,2	Área com transmissão esporádica
PI	220095 Aroeiras do Itaim	0,2	0,2	7,6	7,6	Área com transmissão esporádica
PI	220100 Arraial	0,2	0,2	4,0	4,0	Área com transmissão esporádica
PI	220105 Assunção do Piauí	0,4	0,4	5,0	5,0	Área com transmissão esporádica
PI	220120 Barras	4,8	4,6	10,2	10,7	Área com transmissão intensa
PI	220140 Barro Duro	0,4	0,2	3,0	5,9	Área com transmissão esporádica
PI	220150 Batalha	2,0	1,8	6,8	7,6	Área com transmissão esporádica
PI	220160 Beneditinos	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
PI	220170 Bertolínia	0,2	0,2	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
PI	220173 Betânia do Piauí	0,8	0,8	12,7	12,7	Área com transmissão esporádica
PI	220177 Boa Hora	1,2	1,2	18,9	18,9	Área com transmissão esporádica
PI	220180 Bocaina	0,2	0,2	4,7	4,7	Área com transmissão esporádica
PI	220190 Bom Jesus	2,0	1,8	8,5	9,4	Área com transmissão esporádica
PI	220191 Bom Princípio do Piauí	0,4	0,4	7,4	7,4	Área com transmissão esporádica
PI	220192 Bonfim do Piauí	0,2	0,2	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
PI	220196 Brasileira	0,4	0,4	5,0	5,0	Área com transmissão esporádica
PI	220198 Brejo do Piauí	0,2	0,2	5,1	5,1	Área com transmissão esporádica
PI	220200 Buriti dos Lopes	1,8	1,6	8,2	9,2	Área com transmissão esporádica
PI	220202 Buriti dos Montes	0,2	0,2	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
PI	220205 Cabeceiras do Piauí	0,4	0,4	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
PI	220207 Cajazeiras do Piauí	0,2	0,2	6,0	6,0	Área com transmissão esporádica
PI	220209 Caldeirão Grande do Piauí	0,4	0,4	6,9	6,9	Área com transmissão esporádica
PI	220213 Campo Grande do Piauí	0,2	0,0	0,0	3,5	Área com transmissão esporádica
PI	220217 Campo Largo do Piauí	0,6	0,4	5,8	8,6	Área com transmissão esporádica
PI	220220 Campo Maior	2,8	2,4	5,2	6,1	Área com transmissão moderada
PI	220225 Canaveira	0,2	0,2	5,0	5,0	Área com transmissão esporádica
PI	220230 Canto do Buriti	0,8	0,6	2,9	3,9	Área com transmissão esporádica
PI	220250 Caracol	0,8	0,6	5,7	7,5	Área com transmissão esporádica
PI	220253 Carúbas do Piauí	0,2	0,2	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
PI	220255 Caridade do Piauí	0,2	0,2	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
PI	220260 Castelo do Piauí	0,6	0,6	3,2	3,2	Área com transmissão esporádica
PI	220265 Caxingó	0,4	0,2	3,9	7,7	Área com transmissão esporádica
PI	220270 Cocal	1,8	1,6	5,9	6,7	Área com transmissão esporádica
PI	220271 Cocal de Telha	0,4	0,4	8,6	8,6	Área com transmissão esporádica
PI	220275 Colônia do Gurguéia	0,2	0,0	0,0	3,3	Área com transmissão esporádica
PI	220280 Conceição do Canindé	0,2	0,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
PI	220290 Corrente	1,4	1,2	4,7	5,5	Área com transmissão esporádica
PI	220310 Cristino Castro	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
PI	220320 Curimatá	0,4	0,4	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
PI	220327 Curral Novo do Piauí	0,2	0,0	0,0	4,0	Área com transmissão esporádica
PI	220330 Demerval Lobão	1,0	0,8	6,0	7,5	Área com transmissão esporádica
PI	220335 Dirceu Arcoverde	0,8	0,8	11,6	11,6	Área com transmissão esporádica
PI	220340 Dom Expedito Lopes	0,6	0,6	8,9	8,9	Área com transmissão esporádica
PI	220342 Domingos Mourão	0,2	0,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
PI	220345 Dom Inocêncio	0,2	0,2	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
PI	220350 Elesbão Veloso	2,4	2,2	15,2	16,5	Área com transmissão moderada
PI	220360 Eliseu Martins	0,4	0,4	8,3	8,3	Área com transmissão esporádica
PI	220370 Esperantina	5,0	4,0	10,6	13,3	Área com transmissão intensa
PI	220375 Fátima do Piauí	0,2	0,2	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
PI	220390 Floriano	8,0	6,2	10,7	13,8	Área com transmissão intensa
PI	220400 Francinópolis	0,2	0,2	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
PI	220410 Francisco Ayres	0,2	0,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
PI	220415 Francisco Macedo	0,4	0,4	15,9	15,9	Área com transmissão esporádica
PI	220420 Francisco Santos	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
PI	220430 Fronteiras	0,4	0,4	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
PI	220450 Guadalupe	0,8	0,4	4,0	8,0	Área com transmissão esporádica
PI	220455 Guaribas	0,2	0,2	4,5	4,5	Área com transmissão esporádica
PI	220465 Ilha Grande	0,6	0,6	6,8	6,8	Área com transmissão esporádica
PI	220470 Inhumas	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
PI	220480 Ipiranga do Piauí	0,4	0,4	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
PI	220490 Isaias Coelho	0,2	0,2	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
PI	220510 Itauera	1,0	0,8	7,4	9,2	Área com transmissão esporádica
PI	220520 Jaicós	0,4	0,2	1,1	2,3	Área com transmissão esporádica
PI	220527 Jatobá do Piauí	0,2	0,2	4,3	4,3	Área com transmissão esporádica
PI	220540 Joaquim Pires	1,2	1,2	8,5	8,5	Área com transmissão esporádica
PI	220545 Joca Marques	0,2	0,2	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
PI	220550 José de Freitas	3,2	2,4	6,5	8,7	Área com transmissão moderada
PI	220551 Juazeiro do Piauí	0,2	0,0	0,0	4,1	Área com transmissão esporádica
PI	220552 Júlio Borges	0,6	0,6	11,1	11,1	Área com transmissão esporádica
PI	220553 Jurema	0,2	0,2	4,4	4,4	Área com transmissão esporádica
PI	220556 Lagoa do Barro do Piauí	0,4	0,4	7,6	7,6	Área com transmissão esporádica
PI	220557 Lagoa de São Francisco	0,6	0,2	2,8	8,3	Área com transmissão esporádica
PI	220558 Lagoa do Piauí	0,2	0,2	4,9	4,9	Área com transmissão esporádica
PI	220560 Landri Sales	0,2	0,2	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
PI	220570 Luís Correia	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
PI	220580 Luzilândia	0,6	0,6	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
PI	220585 Madeiro	0,2	0,2	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
PI	220595 Marcolândia	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
PI	220600 Marcos Parente	0,2	0,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
PI	220610 Matias Olímpio	0,4	0,4	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
PI	220620 Miguel Alves	9,8	8,8	26,7	29,7	Área com transmissão intensa
PI	220635 Milton Brandão	1,4	1,4	19,8	19,8	Área com transmissão esporádica
PI	220640 Monsenhor Gil	1,2	0,8	7,6	11,4	Área com transmissão esporádica
PI	220650 Monsenhor Hipólito	0,2	0,2	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
PI	220667 Morro do Chapéu do Piauí	0,2	0,0	0,0	3,5	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
PI	220670 Nazaré do Piauí	0,4	0,4	5,6	5,6	Área com transmissão esporádica
PI	220680 Nossa Senhora dos Remédios	1,2	1,2	14,4	14,4	Área com transmissão esporádica
PI	220695 Novo Santo Antônio	0,4	0,4	11,6	11,6	Área com transmissão esporádica
PI	220700 Oeiras	2,2	2,2	6,1	6,1	Área com transmissão esporádica
PI	220720 Padre Marcos	0,2	0,2	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
PI	220750 Palmeirais	1,0	1,0	7,1	7,1	Área com transmissão esporádica
PI	220760 Parnaíba	0,4	0,4	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
PI	220770 Parnaíba	14,6	13,4	9,2	10,0	Área com transmissão intensa
PI	220775 Passagem Franca do Piauí	0,2	0,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
PI	220779 Pau D'Arco do Piauí	0,6	0,4	10,4	15,6	Área com transmissão esporádica
PI	220780 Paulistana	2,4	1,8	8,9	11,9	Área com transmissão moderada
PI	220785 Pavussu	0,4	0,2	4,8	9,6	Área com transmissão esporádica
PI	220790 Pedro II	2,8	2,2	5,8	7,4	Área com transmissão moderada
PI	220800 Picos	5,6	4,6	6,3	7,6	Área com transmissão intensa
PI	220810 Pimenteiras	0,4	0,4	3,3	3,3	Área com transmissão esporádica
PI	220820 Pio IX	0,8	0,6	3,4	4,5	Área com transmissão esporádica
PI	220830 Piracuruca	1,8	1,0	3,7	6,7	Área com transmissão esporádica
PI	220840 Piri-piri	4,0	3,8	6,1	6,5	Área com transmissão moderada
PI	220850 Porto	1,4	1,0	8,4	11,7	Área com transmissão esporádica
PI	220855 Porto Alegre do Piauí	0,4	0,4	15,6	15,6	Área com transmissão esporádica
PI	220860 Prata do Piauí	0,4	0,4	12,5	12,5	Área com transmissão esporádica
PI	220865 Queimada Nova	0,4	0,2	2,2	4,4	Área com transmissão esporádica
PI	220870 Redenção do Gurgueia	0,2	0,2	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
PI	220880 Regeneração	0,6	0,4	2,2	3,3	Área com transmissão esporádica
PI	220890 Ribeiro Gonçalves	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
PI	220900 Rio Grande do Piauí	0,2	0,2	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
PI	220915 Santa Cruz dos Milagres	0,4	0,2	5,6	11,2	Área com transmissão esporádica
PI	220930 Santa Luz	0,4	0,4	7,3	7,3	Área com transmissão esporádica
PI	220935 Santana do Piauí	0,4	0,2	4,1	8,3	Área com transmissão esporádica
PI	220937 Santa Rosa do Piauí	0,8	0,4	7,6	15,2	Área com transmissão esporádica
PI	220975 São Gonçalo do Gurgueia	0,2	0,0	0,0	7,6	Área com transmissão esporádica
PI	220987 São João da Fronteira	0,8	0,8	15,0	15,0	Área com transmissão esporádica
PI	220990 São João da Serra	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
PI	220997 São João do Arraial	0,4	0,4	5,4	5,4	Área com transmissão esporádica
PI	221000 São João do Piauí	4,0	3,0	15,5	20,7	Área com transmissão moderada
PI	221005 São José do Divino	0,2	0,2	3,9	3,9	Área com transmissão esporádica
PI	221010 São José do Peixe	0,2	0,2	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
PI	221030 São Julião	0,4	0,2	3,4	6,7	Área com transmissão esporádica
PI	221035 São Lourenço do Piauí	0,2	0,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
PI	221038 São Miguel da Baixa Grande	0,2	0,2	9,4	9,4	Área com transmissão esporádica
PI	221040 São Miguel do Tapuio	0,4	0,4	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
PI	221050 São Pedro do Piauí	2,2	1,8	13,3	16,2	Área com transmissão esporádica
PI	221060 São Raimundo Nonato	4,4	4,2	13,0	13,7	Área com transmissão intensa
PI	221063 Sebastião Leal	0,4	0,2	4,8	9,5	Área com transmissão esporádica
PI	221070 Simões	0,8	0,6	4,2	5,6	Área com transmissão esporádica
PI	221090 Socorro do Piauí	0,4	0,4	8,6	8,6	Área com transmissão esporádica
PI	221093 Sussuapara	0,4	0,4	6,8	6,8	Área com transmissão esporádica
PI	221095 Tamboril do Piauí	0,6	0,6	20,5	20,5	Área com transmissão esporádica
PI	221100 Teresina	70,8	61,8	7,7	8,8	Área com transmissão intensa
PI	221110 União	0,8	0,8	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
PI	221130 Valença do Piauí	2,2	2,0	9,8	10,8	Área com transmissão esporádica
PI	221140 Várzea Grande	0,2	0,0	0,0	4,5	Área com transmissão esporádica
PI	221170 Wall Ferraz	0,2	0,2	4,4	4,4	Área com transmissão esporádica
PR	410460 Capitão Leônidas Marques	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
PR	410690 Curitiba	0,6	0,4	0,0	0,0	Área com transmissão esporádica
PR	411300 Jussara	0,2	0,2	3,1	3,1	Área com transmissão esporádica
PR	411370 Londrina	0,2	0,2	0,0	0,0	Área com transmissão esporádica
PR	411375 Lunardelli	0,2	0,2	3,9	3,9	Área com transmissão esporádica
PR	411500 Marilena	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
PR	411710 Nova Londrina	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
PR	411840 Paranavaí	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
PR	412250 Roncador	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
PR	412625 Sarandi	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
RJ	330040 Barra Mansa	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
RJ	330045 Belford Roxo	0,2	0,0	0,0	0,0	Área com transmissão esporádica
RJ	330185 Guapimirim	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
RJ	330300 Miracema	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
RJ	330455 Rio de Janeiro	1,8	1,0	0,0	0,0	Área com transmissão esporádica
RN	240020 Agu	5,0	4,0	7,5	9,4	Área com transmissão intensa
RN	240030 Afonso Bezerra	0,4	0,2	1,9	3,7	Área com transmissão esporádica
RN	240070 Alto do Rodrigues	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
RN	240080 Angicos	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
RN	240110 Areia Branca	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
RN	240120 Arês	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
RN	240145 Baraúna	0,6	0,6	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
RN	240160 Bento Fernandes	0,2	0,2	3,9	3,9	Área com transmissão esporádica
RN	240170 Bom Jesus	0,2	0,2	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
RN	240190 Caiçara do Rio do Vento	0,2	0,2	6,2	6,2	Área com transmissão esporádica
RN	240200 Caicó	0,2	0,0	0,0	0,3	Área com transmissão esporádica
RN	240220 Canguaretama	0,6	0,4	1,3	2,0	Área com transmissão esporádica
RN	240230 Caraúbas	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
RN	240250 Carnaubais	0,2	0,2	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
RN	240260 Ceará-Mirim	1,2	1,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
RN	240300 Cruzeta	0,2	0,2	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
RN	240310 Currais Novos	0,4	0,4	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
RN	240325 Parnamirim	3,8	3,4	1,8	2,0	Área com transmissão moderada

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
RN	240340 Equador	0,2	0,0	0,0	3,3	Área com transmissão esporádica
RN	240360 Extremoz	3,4	2,8	12,0	14,5	Área com transmissão moderada
RN	240370 Felipe Guerra	0,6	0,4	6,9	10,3	Área com transmissão esporádica
RN	240380 Florânia	0,2	0,0	0,0	2,3	Área com transmissão esporádica
RN	240430 Governador Dix-Sept Rosado	1,0	1,0	7,9	7,9	Área com transmissão esporádica
RN	240440 Grossos	0,2	0,2	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
RN	240450 Guamaré	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
RN	240460 Ielmo Marinho	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
RN	240470 Ipanguaçu	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
RN	240485 Itajá	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
RN	240530 Januário Cicco	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
RN	240540 Japi	0,2	0,2	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
RN	240550 Jardim de Angicos	0,2	0,2	7,7	7,7	Área com transmissão esporádica
RN	240580 João Câmara	0,8	0,8	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
RN	240670 Lajes	0,2	0,2	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
RN	240710 Macaíba	1,8	1,8	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
RN	240720 Macau	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
RN	240725 Major Sales	0,2	0,2	5,6	5,6	Área com transmissão esporádica
RN	240750 Maxaranguape	0,2	0,2	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
RN	240780 Monte Alegre	0,4	0,4	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
RN	240800 Mossoró	30,4	28,8	11,5	12,2	Área com transmissão intensa
RN	240810 Natal	17,4	15,8	2,0	2,2	Área com transmissão intensa
RN	240820 Nísia Floresta	2,0	2,0	8,3	8,3	Área com transmissão esporádica
RN	240830 Nova Cruz	0,8	0,4	1,1	2,2	Área com transmissão esporádica
RN	240840 Olho-d'Água do Borges	0,2	0,0	0,0	4,5	Área com transmissão esporádica
RN	240880 Parazinho	0,2	0,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
RN	240890 Parelhas	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
RN	240895 Rio do Fogo	1,0	0,6	5,9	9,9	Área com transmissão esporádica
RN	240910 Passa e Fica	0,4	0,4	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
RN	240930 Patu	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
RN	240940 Pau dos Ferros	0,2	0,2	0,7	0,7	Área com transmissão esporádica
RN	240950 Pedra Grande	0,2	0,2	5,2	5,2	Área com transmissão esporádica
RN	241010 Poço Branco	0,8	0,4	3,0	6,1	Área com transmissão esporádica
RN	241020 Portalegre	0,2	0,2	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
RN	241070 Riacho da Cruz	1,2	0,8	25,3	37,9	Área com transmissão esporádica
RN	241100 Rodolfo Fernandes	0,2	0,2	4,3	4,3	Área com transmissão esporádica
RN	241105 Tibau	0,2	0,2	5,2	5,2	Área com transmissão esporádica
RN	241120 Santa Cruz	1,0	1,0	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
RN	241150 Santo Antônio	0,2	0,2	0,9	0,9	Área com transmissão esporádica
RN	241170 São Bento do Trairí	0,2	0,2	5,1	5,1	Área com transmissão esporádica
RN	241200 São Gonçalo do Amarante	2,4	1,6	1,9	2,9	Área com transmissão moderada
RN	241210 São João do Sabugi	0,2	0,2	3,4	3,4	Área com transmissão esporádica
RN	241220 São José de Mipibu	1,2	0,8	2,1	3,1	Área com transmissão esporádica
RN	241250 São Miguel	0,4	0,2	0,9	1,7	Área com transmissão esporádica
RN	241255 São Miguel do Gostoso	0,2	0,2	2,2	2,2	Área com transmissão esporádica
RN	241260 São Paulo do Potengi	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
RN	241280 São Rafael	0,8	0,8	9,7	9,7	Área com transmissão esporádica
RN	241290 São Tomé	0,6	0,6	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
RN	241335 Serra do Mel	0,6	0,6	6,1	6,1	Área com transmissão esporádica
RN	241370 Sítio Novo	0,2	0,2	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
RN	241410 Tenente Ananias	0,4	0,2	2,1	4,1	Área com transmissão esporádica
RN	241420 Tibau do Sul	0,8	0,6	5,2	6,9	Área com transmissão esporádica
RN	241440 Touros	1,6	1,6	5,2	5,2	Área com transmissão esporádica
RN	241460 Upanema	0,4	0,4	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
RN	241475 Venha-Ver	0,6	0,6	16,3	16,3	Área com transmissão esporádica
RO	110012 Ji-Paraná	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
RO	110020 Porto Velho	0,4	0,4	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
RO	110045 Buri	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
RO	110070 Campo Novo de Rondônia	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
RO	110140 Monte Negro	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
RR	140002 Amajari	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
RR	140010 Boa Vista	1,4	1,4	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
RR	140017 Cantá	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
RR	140030 Mucajá	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
RR	140040 Normandia	1,2	1,2	14,9	14,9	Área com transmissão esporádica
RR	140045 Pacaraima	0,8	0,6	6,2	8,3	Área com transmissão esporádica
RR	140047 Rorainópolis	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
RR	140070 Uiramutã	3,8	3,6	44,5	47,0	Área com transmissão moderada
RS	430770 Esteio	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
RS	431060 Itaqui	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
RS	431320 Nova Petrópolis	0,2	0,2	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
RS	431800 São Borja	1,6	1,6	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
RS	431880 São Lourenço do Sul	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
RS	432240 Uruguaiana	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SC	420540 Florianópolis	0,2	0,2	0,0	0,0	Área com transmissão esporádica
SC	420820 Itajaí	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SC	420890 Jaraguá do Sul	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SC	421660 São José	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SE	280020 Aquidabã	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
SE	280030 Aracaju	25,0	22,8	4,1	4,5	Área com transmissão intensa
SE	280040 Araúá	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
SE	280050 Areia Branca	0,4	0,4	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
SE	280060 Barra dos Coqueiros	1,0	1,0	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
SE	280067 Boquim	0,4	0,4	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
SE	280070 Brejo Grande	0,2	0,0	0,0	2,5	Área com transmissão esporádica
SE	280120 Canindé de São Francisco	1,6	1,4	5,9	6,8	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
SE	280140 Carira	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
SE	280170 Cristinápolis	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
SE	280210 Estância	6,4	5,8	9,1	10,0	Área com transmissão intensa
SE	280230 Frei Paulo	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
SE	280240 Gararu	1,0	1,0	8,5	8,5	Área com transmissão esporádica
SE	280260 Gracho Cardoso	0,2	0,2	3,5	3,5	Área com transmissão esporádica
SE	280280 Indiaroba	0,8	0,6	3,5	4,6	Área com transmissão esporádica
SE	280290 Itabaiana	0,4	0,4	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
SE	280320 Itaporanga d'Ajuda	3,2	3,0	10,1	10,8	Área com transmissão moderada
SE	280330 Japaratuba	0,4	0,4	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
SE	280340 Japoatã	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
SE	280350 Lagarto	0,4	0,4	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
SE	280360 Laranjeiras	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
SE	280390 Malhador	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
SE	280400 Maruim	0,2	0,2	1,3	1,3	Área com transmissão esporádica
SE	280420 Monte Alegre de Sergipe	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
SE	280445 Nossa Senhora Aparecida	0,2	0,0	0,0	0,3	Área com transmissão esporádica
SE	280450 Nossa Senhora da Glória	0,6	0,6	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
SE	280460 Nossa Senhora das Dores	0,4	0,4	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
SE	280470 Nossa Senhora de Lourdes	0,2	0,2	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
SE	280480 Nossa Senhora do Socorro	2,8	2,6	2,5	2,7	Área com transmissão moderada
SE	280490 Pacatuba	1,4	1,4	10,8	10,8	Área com transmissão esporádica
SE	280520 Pinhão	0,2	0,2	3,4	3,4	Área com transmissão esporádica
SE	280530 Pirambu	0,6	0,6	7,0	7,0	Área com transmissão esporádica
SE	280540 Poço Redondo	0,6	0,6	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
SE	280550 Poço Verde	0,6	0,6	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
SE	280560 Porto da Folha	1,4	1,4	5,1	5,1	Área com transmissão esporádica
SE	280570 Propriá	0,8	0,8	2,8	2,8	Área com transmissão esporádica
SE	280580 Riachão do Dantas	0,4	0,4	2,0	2,0	Área com transmissão esporádica
SE	280590 Riachuelo	0,2	0,0	0,0	2,1	Área com transmissão esporádica
SE	280600 Ribeirópolis	0,2	0,2	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
SE	280620 Salgado	0,4	0,4	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
SE	280630 Santa Luzia do Itanhy	0,8	0,8	6,0	6,0	Área com transmissão esporádica
SE	280640 Santana do São Francisco	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
SE	280660 Santo Amaro das Brotas	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
SE	280670 São Cristóvão	3,4	3,2	4,2	4,4	Área com transmissão moderada
SE	280720 Siriri	0,4	0,4	5,0	5,0	Área com transmissão esporádica
SE	280740 Tobias Barreto	0,6	0,6	1,2	1,2	Área com transmissão esporádica
SE	280750 Tomar do Geru	0,2	0,2	1,5	1,5	Área com transmissão esporádica
SP	330630 Volta Redonda	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	350010 Adamantina	8,8	7,4	21,6	25,7	Área com transmissão intensa
SP	350070 Agudos	3,0	3,0	8,4	8,4	Área com transmissão moderada
SP	350100 Altinópolis	0,2	0,0	0,0	1,3	Área com transmissão esporádica
SP	350140 Álvaro de Carvalho	0,4	0,4	8,2	8,2	Área com transmissão esporádica
SP	350170 Américo Brasiliense	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
SP	350210 Andradina	3,6	3,4	6,1	6,4	Área com transmissão moderada
SP	350260 Aparecida d'Oeste	0,2	0,2	4,4	4,4	Área com transmissão esporádica
SP	350280 Araçatuba	17,4	15,2	8,4	9,6	Área com transmissão intensa
SP	350320 Araraquara	0,4	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	350380 Artur Nogueira	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
SP	350400 Assis	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	350410 Atibaia	0,4	0,2	0,2	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	350420 Auriflama	0,6	0,6	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
SP	350520 Bariri	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
SP	350540 Barra do Turvo	0,2	0,2	2,9	2,9	Área com transmissão esporádica
SP	350550 Barretos	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	350570 Barueri	0,4	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	350580 Bastos	1,6	1,4	6,7	7,6	Área com transmissão esporádica
SP	350600 Bauru	44,0	43,4	12,3	12,4	Área com transmissão intensa
SP	350635 Bertogiã	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
SP	350640 Bilac	0,2	0,2	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
SP	350650 Birigui	16,2	15,4	14,0	14,7	Área com transmissão intensa
SP	350670 Boa Esperança do Sul	0,2	0,2	1,4	1,4	Área com transmissão esporádica
SP	350730 Boracéia	0,2	0,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
SP	350750 Botucatu	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	350760 Bragança Paulista	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	350860 Cachoeira Paulista	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
SP	350880 Cafelândia	1,0	1,0	6,0	6,0	Área com transmissão esporádica
SP	350920 Cajamar	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	350940 Cajuru	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
SP	350950 Campinas	1,4	1,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	350960 Campo Limpo Paulista	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	351090 Cássia dos Coqueiros	0,2	0,2	7,4	7,4	Área com transmissão esporádica
SP	351100 Castilho	1,8	1,6	9,5	10,7	Área com transmissão esporádica
SP	351190 Clementina	0,4	0,4	5,9	5,9	Área com transmissão esporádica
SP	351280 Cosmópolis	0,2	0,0	0,0	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	351340 Cruzeiro	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	351350 Cubatão	0,8	0,6	0,5	0,6	Área com transmissão esporádica
SP	351380 Diadema	0,4	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	351440 Dracena	17,4	15,8	36,0	39,6	Área com transmissão intensa
SP	351495 Embaúba	0,2	0,2	8,2	8,2	Área com transmissão esporádica
SP	351500 Embu	0,6	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	351550 Fernandópolis	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	351570 Ferraz de Vasconcelos	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	351580 Flora Rica	0,2	0,2	10,4	10,4	Área com transmissão esporádica
SP	351600 Flórida Paulista	5,0	5,0	37,3	37,3	Área com transmissão intensa

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
SP	351620 Franca	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	351630 Francisco Morato	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	351640 Franco da Rocha	0,2	0,0	0,0	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	351700 Getulina	0,4	0,4	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
SP	351720 Guaiçara	0,8	0,8	7,3	7,3	Área com transmissão esporádica
SP	351750 Guapiaçu	0,2	0,0	0,0	1,1	Área com transmissão esporádica
SP	351780 Guaraçai	0,4	0,4	4,7	4,7	Área com transmissão esporádica
SP	351790 Guaraci	0,2	0,2	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
SP	351810 Guarantã	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
SP	351820 Guararapes	1,4	1,0	3,3	4,7	Área com transmissão esporádica
SP	351860 Guariba	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
SP	351870 Guarujá	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	351880 Guarulhos	1,4	1,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	351907 Hortolândia	0,4	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	351930 Ibaté	0,4	0,2	0,7	1,3	Área com transmissão esporádica
SP	351940 Ibirá	0,2	0,0	0,0	1,8	Área com transmissão esporádica
SP	351970 Ibiúna	0,4	0,4	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
SP	352010 Igarapava	0,6	0,4	1,4	2,1	Área com transmissão esporádica
SP	352044 Ilha Solteira	1,4	1,4	5,6	5,6	Área com transmissão esporádica
SP	352050 Indaiatuba	0,6	0,2	0,1	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	352080 Inúbia Paulista	0,6	0,6	15,9	15,9	Área com transmissão esporádica
SP	352115 Ipiruá	0,2	0,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
SP	352160 Irapuru	3,0	2,4	30,6	38,3	Área com transmissão moderada
SP	352200 Itaju	0,2	0,0	0,0	6,9	Área com transmissão esporádica
SP	352220 Itapeçerica da Serra	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	352250 Itapevi	0,4	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	352310 Itaquaquecetuba	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	352340 Itatiba	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	352400 Itupeva	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
SP	352410 Ituverava	0,4	0,4	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
SP	352470 Jaguariúna	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
SP	352480 Jales	2,2	2,0	4,1	4,5	Área com transmissão esporádica
SP	352500 Jandira	0,6	0,4	0,4	0,5	Área com transmissão esporádica
SP	352520 Jarinu	0,2	0,0	0,0	0,9	Área com transmissão esporádica
SP	352600 Junqueirópolis	6,6	6,4	32,8	33,8	Área com transmissão intensa
SP	352650 Lavínia	0,4	0,4	4,4	4,4	Área com transmissão esporádica
SP	352670 Leme	0,4	0,2	0,2	0,4	Área com transmissão esporádica
SP	352680 Lençóis Paulista	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	352710 Lins	5,6	5,2	7,2	7,7	Área com transmissão intensa
SP	352730 Louveira	0,2	0,2	0,6	0,6	Área com transmissão esporádica
SP	352740 Lucélia	3,8	3,6	17,9	18,9	Área com transmissão moderada
SP	352810 Macaúbal	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
SP	352880 Maracáí	0,2	0,0	0,0	1,5	Área com transmissão esporádica
SP	352890 Mariápolis	0,2	0,2	5,1	5,1	Área com transmissão esporádica
SP	352900 Marília	0,8	0,8	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
SP	353010 Mirandópolis	1,4	1,0	3,7	5,2	Área com transmissão esporádica
SP	353030 Mirassol	0,2	0,2	0,4	0,4	Área com transmissão esporádica
SP	353050 Mococa	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	353060 Mogi das Cruzes	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	353150 Monte Azul Paulista	0,2	0,2	1,0	1,0	Área com transmissão esporádica
SP	353160 Monte Castelo	1,0	0,8	19,5	24,3	Área com transmissão esporádica
SP	353300 Nova Granada	0,4	0,4	2,1	2,1	Área com transmissão esporádica
SP	353310 Nova Guataporanga	1,0	1,0	45,8	45,8	Área com transmissão esporádica
SP	353420 Orindiúva	0,2	0,2	3,6	3,6	Área com transmissão esporádica
SP	353440 Osasco	1,0	0,6	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	353460 Osvaldo Cruz	6,6	6,0	19,2	21,1	Área com transmissão intensa
SP	353475 Ouroeste	0,2	0,2	2,5	2,5	Área com transmissão esporádica
SP	353480 Ouro Verde	2,0	2,0	24,9	24,9	Área com transmissão esporádica
SP	353490 Pacaembu	6,2	5,8	42,7	45,7	Área com transmissão intensa
SP	353510 Palmareis Paulista	0,2	0,2	1,7	1,7	Área com transmissão esporádica
SP	353540 Panorama	7,4	7,2	49,4	50,8	Área com transmissão intensa
SP	353600 Parapuã	1,4	1,2	10,7	12,5	Área com transmissão esporádica
SP	353640 Paulicéia	2,4	2,4	40,1	40,1	Área com transmissão moderada
SP	353650 Paulínia	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	353690 Pedranópolis	0,4	0,2	7,3	14,6	Área com transmissão esporádica
SP	353730 Penápolis	3,0	2,6	4,4	5,1	Área com transmissão moderada
SP	353740 Pereira Barreto	3,6	3,2	12,9	14,5	Área com transmissão moderada
SP	353770 Piacatu	0,6	0,4	7,4	11,1	Área com transmissão esporádica
SP	353890 Pirajuí	0,4	0,4	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
SP	353940 Piratininga	0,8	0,8	6,7	6,7	Área com transmissão esporádica
SP	353950 Pitangueiras	0,4	0,4	1,1	1,1	Área com transmissão esporádica
SP	354025 Pontalinda	0,2	0,2	4,8	4,8	Área com transmissão esporádica
SP	354090 Pradópolis	0,2	0,0	0,0	1,2	Área com transmissão esporádica
SP	354100 Praia Grande	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	354110 Presidente Alves	0,2	0,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
SP	354140 Presidente Prudente	0,4	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	354150 Presidente Venceslau	1,0	1,0	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
SP	354160 Promissão	0,6	0,6	1,6	1,6	Área com transmissão esporádica
SP	354200 Quintana	0,2	0,2	3,4	3,4	Área com transmissão esporádica
SP	354340 Ribeirão Preto	1,2	1,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	354380 Rinópolis	0,4	0,4	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
SP	354440 Rubiácea	0,2	0,2	7,5	7,5	Área com transmissão esporádica
SP	354460 Sabino	0,2	0,2	3,7	3,7	Área com transmissão esporádica
SP	354470 Sagres	0,4	0,4	17,0	17,0	Área com transmissão esporádica
SP	354510 Salmourão	0,4	0,4	8,3	8,3	Área com transmissão esporádica
SP	354580 Santa Bárbara d'Oeste	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
SP	354660 Santa Fé do Sul	1,2	1,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
SP	354710 Santa Mercedes	0,4	0,4	14,9	14,9	Área com transmissão esporádica
SP	354760 Santa Rosa de Viterbo	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
SP	354780 Santo André	1,2	1,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	354805 Santo Antônio do Aracanguá	0,2	0,2	2,7	2,7	Área com transmissão esporádica
SP	354830 Santo Expedito	0,2	0,2	6,9	6,9	Área com transmissão esporádica
SP	354850 Santos	0,4	0,4	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	354870 São Bernardo do Campo	0,6	0,6	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	354890 São Carlos	0,4	0,2	0,1	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	354910 São João da Boa Vista	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	354930 São João do Pau d'Alho	0,8	0,8	37,0	37,0	Área com transmissão esporádica
SP	354980 São José do Rio Preto	1,4	1,4	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	354990 São José dos Campos	0,4	0,2	0,0	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	355010 São Manuel	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
SP	355030 São Paulo	12,2	8,6	0,1	0,1	Área com transmissão intensa
SP	355070 São Sebastião	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	355100 São Vicente	0,4	0,0	0,0	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	355150 Serrana	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
SP	355230 Sud Mennucci	0,4	0,2	2,5	5,1	Área com transmissão esporádica
SP	355240 Sumaré	0,4	0,4	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	355250 Suzano	0,2	0,2	0,1	0,1	Área com transmissão esporádica
SP	355280 Taboão da Serra	0,6	0,2	0,1	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	355340 Tanabi	0,2	0,2	0,8	0,8	Área com transmissão esporádica
SP	355490 Três Fronteiras	0,2	0,2	3,8	3,8	Área com transmissão esporádica
SP	355500 Tupã	0,2	0,2	0,3	0,3	Área com transmissão esporádica
SP	355510 Tupi Paulista	5,4	5,2	36,3	37,6	Área com transmissão intensa
SP	355620 Valinhos	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	355630 Valparaíso	0,4	0,4	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
SP	355645 Vargem Grande Paulista	0,2	0,2	0,5	0,5	Área com transmissão esporádica
SP	355700 Votorantim	0,2	0,2	0,2	0,2	Área com transmissão esporádica
SP	355710 Votuporanga	1,0	0,8	1,0	1,2	Área com transmissão esporádica
TO	170025 Abreulândia	0,4	0,2	8,5	17,1	Área com transmissão esporádica
TO	170030 Aguiarnópolis	3,6	3,6	79,1	79,1	Área com transmissão moderada
TO	170040 Almas	0,2	0,2	2,6	2,6	Área com transmissão esporádica
TO	170100 Ananás	6,8	6,8	70,5	70,5	Área com transmissão intensa
TO	170105 Angico	0,2	0,2	6,1	6,1	Área com transmissão esporádica
TO	170110 Aparecida do Rio Negro	0,2	0,2	4,8	4,8	Área com transmissão esporádica
TO	170130 Aragominas	1,2	1,2	21,1	21,1	Área com transmissão esporádica
TO	170190 Araguacema	2,8	2,8	47,8	47,8	Área com transmissão moderada
TO	170210 Araguaína	191,4	188,2	144,0	146,4	Área com transmissão intensa
TO	170215 Araguañã	1,8	1,8	34,8	34,8	Área com transmissão esporádica
TO	170220 Araguatins	30,2	27,6	97,1	106,3	Área com transmissão intensa
TO	170230 Arapoema	1,4	1,4	20,2	20,2	Área com transmissão esporádica
TO	170240 Arraias	0,8	0,8	7,4	7,4	Área com transmissão esporádica
TO	170255 Augustinópolis	4,2	3,8	24,3	26,9	Área com transmissão moderada
TO	170270 Aurora do Tocantins	0,2	0,2	5,7	5,7	Área com transmissão esporádica
TO	170290 Arixá do Tocantins	3,2	3,2	34,7	34,7	Área com transmissão moderada
TO	170300 Babaçulândia	1,6	1,6	15,1	15,1	Área com transmissão esporádica
TO	170305 Bandeirantes do Tocantins	0,6	0,6	20,6	20,6	Área com transmissão esporádica
TO	170307 Barra do Ouro	0,2	0,2	5,2	5,2	Área com transmissão esporádica
TO	170310 Barrolândia	0,2	0,0	0,0	3,8	Área com transmissão esporádica
TO	170330 Bom Jesus do Tocantins	0,6	0,4	12,6	18,9	Área com transmissão esporádica
TO	170360 Brasilândia do Tocantins	0,2	0,2	9,3	9,3	Área com transmissão esporádica
TO	170380 Buriti do Tocantins	6,2	6,2	69,5	69,5	Área com transmissão intensa
TO	170382 Cachoeirinha	0,2	0,2	9,0	9,0	Área com transmissão esporádica
TO	170384 Campos Lindos	0,4	0,4	4,9	4,9	Área com transmissão esporádica
TO	170388 Carmolândia	2,2	2,2	92,4	92,4	Área com transmissão esporádica
TO	170389 Carrasco Bonito	0,4	0,4	11,4	11,4	Área com transmissão esporádica
TO	170410 Centenário	0,4	0,4	15,9	15,9	Área com transmissão esporádica
TO	170460 Chapada de Areia	0,2	0,2	15,4	15,4	Área com transmissão esporádica
TO	170510 Chapada da Natividade	0,4	0,4	11,0	11,0	Área com transmissão esporádica
TO	170550 Colinas do Tocantins	8,0	7,4	24,1	26,1	Área com transmissão intensa
TO	170555 Combinado	0,2	0,2	4,1	4,1	Área com transmissão esporádica
TO	170560 Conceição do Tocantins	2,0	2,0	45,3	45,3	Área com transmissão esporádica
TO	170600 Couto Magalhães	1,2	1,2	23,7	23,7	Área com transmissão esporádica
TO	170610 Cristalândia	1,4	1,4	20,4	20,4	Área com transmissão esporádica
TO	170650 Darcinópolis	1,0	1,0	18,7	18,7	Área com transmissão esporádica
TO	170700 Dianópolis	1,4	1,4	7,2	7,2	Área com transmissão esporádica
TO	170710 Divinópolis do Tocantins	0,4	0,4	6,1	6,1	Área com transmissão esporádica
TO	170720 Dois Irmãos do Tocantins	0,6	0,6	8,3	8,3	Área com transmissão esporádica
TO	170740 Esperantina	0,2	0,2	2,3	2,3	Área com transmissão esporádica
TO	170755 Fátima	1,0	0,8	20,0	24,9	Área com transmissão esporádica
TO	170770 Filadélfia	2,2	2,2	26,9	26,9	Área com transmissão esporádica
TO	170830 Goianorte	1,0	1,0	19,0	19,0	Área com transmissão esporádica
TO	170900 Goiatins	1,0	1,0	8,3	8,3	Área com transmissão esporádica
TO	170930 Guaraí	3,4	3,4	14,9	14,9	Área com transmissão moderada
TO	170950 Gurupi	1,8	1,8	2,4	2,4	Área com transmissão esporádica
TO	171050 Itacajá	0,2	0,2	3,0	3,0	Área com transmissão esporádica
TO	171110 Itaporã do Tocantins	0,2	0,0	0,0	6,9	Área com transmissão esporádica
TO	171150 Jaí do Tocantins	0,2	0,2	5,3	5,3	Área com transmissão esporádica
TO	171180 Juarina	2,6	2,6	118,0	118,0	Área com transmissão moderada
TO	171195 Lagoa do Tocantins	0,4	0,4	11,7	11,7	Área com transmissão esporádica
TO	171240 Lizarda	1,2	1,2	32,2	32,2	Área com transmissão esporádica
TO	171245 Luzinópolis	0,2	0,2	7,1	7,1	Área com transmissão esporádica
TO	171280 Maurilândia do Tocantins	0,6	0,6	18,4	18,4	Área com transmissão esporádica
TO	171320 Miracema do Tocantins	6,2	6,2	30,8	30,8	Área com transmissão intensa

Os dados expressam a média da variável no período de 2007 a 2011. * por 100.000 habitantes.

UF	Munic. Residência	CASOS	CASOS NOVOS	INCIDÊNCIA*	PREVALÊNCIA*	ÁREA DE TRANSMISSÃO DE LV
TO	171330 Miranorte	1,0	1,0	8,1	8,1	Área com transmissão esporádica
TO	171360 Monte do Carmo	1,0	0,4	6,0	14,9	Área com transmissão esporádica
TO	171370 Monte Santo do Tocantins	0,2	0,2	10,1	10,1	Área com transmissão esporádica
TO	171380 Palmeiras do Tocantins	0,6	0,6	11,9	11,9	Área com transmissão esporádica
TO	171395 Muricilândia	0,6	0,4	13,2	19,8	Área com transmissão esporádica
TO	171420 Natividade	3,0	3,0	32,4	32,4	Área com transmissão moderada
TO	171488 Nova Olinda	6,2	5,4	49,7	57,1	Área com transmissão intensa
TO	171500 Nova Rosalândia	0,2	0,2	5,1	5,1	Área com transmissão esporádica
TO	171510 Novo Acordo	0,4	0,4	10,3	10,3	Área com transmissão esporádica
TO	171525 Novo Jardim	0,2	0,2	8,0	8,0	Área com transmissão esporádica
TO	171570 Palmeirante	0,6	0,6	12,1	12,1	Área com transmissão esporádica
TO	171610 Paraíso do Tocantins	18,0	17,8	41,5	42,0	Área com transmissão intensa
TO	171620 Paranã	0,2	0,2	1,9	1,9	Área com transmissão esporádica
TO	171630 Pau D'Arco	0,4	0,4	8,3	8,3	Área com transmissão esporádica
TO	171650 Pedro Afonso	0,2	0,2	1,8	1,8	Área com transmissão esporádica
TO	171660 Peixe	0,4	0,4	4,2	4,2	Área com transmissão esporádica
TO	171665 Peçuzeiro	3,6	3,4	68,0	72,0	Área com transmissão moderada
TO	171670 Colméia	7,0	6,6	74,7	79,2	Área com transmissão intensa
TO	171700 Pindorama do Tocantins	0,4	0,4	8,9	8,9	Área com transmissão esporádica
TO	171720 Piraquê	1,4	1,4	45,9	45,9	Área com transmissão intensa
TO	171750 Pium	0,6	0,6	9,0	9,0	Área com transmissão esporádica
TO	171790 Ponte Alta do Tocantins	0,8	0,6	8,6	11,5	Área com transmissão esporádica
TO	171820 Porto Nacional	21,8	20,8	43,7	45,8	Área com transmissão intensa
TO	171830 Praia Norte	2,0	2,0	26,9	26,9	Área com transmissão esporádica
TO	171845 Pugmil	0,4	0,2	8,7	17,4	Área com transmissão esporádica
TO	171850 Recursolândia	1,2	1,2	31,5	31,5	Área com transmissão esporádica
TO	171855 Riachinho	0,8	0,8	20,3	20,3	Área com transmissão esporádica
TO	171875 Rio Sono	0,4	0,4	6,3	6,3	Área com transmissão esporádica
TO	171880 Sampaio	1,0	0,8	20,7	25,8	Área com transmissão esporádica
TO	171886 Santa Fé do Araguaia	3,8	3,8	62,5	62,5	Área com transmissão moderada
TO	171888 Santa Maria do Tocantins	0,2	0,2	7,1	7,1	Área com transmissão esporádica
TO	171889 Santa Rita do Tocantins	0,2	0,2	8,8	8,8	Área com transmissão esporádica
TO	172000 Santa Terezinha do Tocantins	0,6	0,4	16,7	25,1	Área com transmissão esporádica
TO	172020 São Miguel do Tocantins	1,0	1,0	9,4	9,4	Área com transmissão esporádica
TO	172030 São Sebastião do Tocantins	0,2	0,2	4,6	4,6	Área com transmissão esporádica
TO	172065 Silvanópolis	0,8	0,6	11,5	15,3	Área com transmissão esporádica
TO	172080 Sítio Novo do Tocantins	2,8	2,6	27,6	29,7	Área com transmissão moderada
TO	172090 Taguatinga	1,6	1,0	6,8	10,8	Área com transmissão esporádica
TO	172100 Palmas	37,0	34,4	17,0	18,3	Área com transmissão intensa
TO	172110 Tocantínia	0,8	0,8	11,6	11,6	Área com transmissão esporádica
TO	172120 Tocantinópolis	8,8	8,6	38,9	39,8	Área com transmissão intensa
TO	172130 Tupiratins	0,2	0,2	9,4	9,4	Área com transmissão esporádica
TO	172208 Wanderlândia	4,8	4,8	47,8	47,8	Área com transmissão intensa
TO	172210 Xambioá	0,8	0,8	7,1	7,1	Área com transmissão esporádica
DF	530010 Brasília	13,0	11,2	0,4	0,5	Área com transmissão intensa

ANEXO A – FICHA DE NOTIFICAÇÃO PARA LV UTILIZADA PELO SINAN (1)

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE INVESTIGAÇÃO **LEISHMANIOSE VISCERAL**

Nº

CASO SUSPEITO:																																									
Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.																																									
Dados Gerais	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">1</td> <td style="border: 1px solid black;">Tipo de Notificação</td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black;">2 - Individual</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">3</td> <td style="border: 1px solid black;">Data da Notificação</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">2</td> <td style="border: 1px solid black;">Agravado/doença</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center;">LEISHMANIOSE VISCERAL</td> <td style="border: 1px solid black;">Código (CID10)</td> <td style="border: 1px solid black;">B 5 5.0</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">4</td> <td style="border: 1px solid black;">UF</td> <td style="border: 1px solid black;">5</td> <td style="border: 1px solid black;">Município de Notificação</td> <td style="border: 1px solid black;">Código (IBGE)</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">6</td> <td style="border: 1px solid black;">Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)</td> <td style="border: 1px solid black;">Código</td> <td style="border: 1px solid black;">7</td> <td style="border: 1px solid black;">Data dos Primeiros Sintomas</td> </tr> </table>	1	Tipo de Notificação	2 - Individual	3	Data da Notificação	2	Agravado/doença	LEISHMANIOSE VISCERAL	Código (CID10)	B 5 5.0	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7	Data dos Primeiros Sintomas																				
1	Tipo de Notificação	2 - Individual	3	Data da Notificação																																					
2	Agravado/doença	LEISHMANIOSE VISCERAL	Código (CID10)	B 5 5.0																																					
4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)																																					
6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7	Data dos Primeiros Sintomas																																					
Notificação Individual	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">8</td> <td style="border: 1px solid black;">Nome do Paciente</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">9</td> <td style="border: 1px solid black;">Data de Nascimento</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">10</td> <td style="border: 1px solid black;">(ou) Idade</td> <td style="border: 1px solid black;">11</td> <td style="border: 1px solid black;">Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">12</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Gestante</td> <td style="border: 1px solid black;">13</td> <td style="border: 1px solid black;">Raça/Cor</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">14</td> <td colspan="3" style="border: 1px solid black;">Escolaridade</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">15</td> <td style="border: 1px solid black;">Número do Cartão SUS</td> <td style="border: 1px solid black;">16</td> <td style="border: 1px solid black;">Nome da mãe</td> </tr> </table>	8	Nome do Paciente	9	Data de Nascimento	10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	12	Gestante		13	Raça/Cor	14	Escolaridade			15	Número do Cartão SUS	16	Nome da mãe																			
8	Nome do Paciente	9	Data de Nascimento																																						
10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado																																						
12	Gestante		13	Raça/Cor																																					
14	Escolaridade																																								
15	Número do Cartão SUS	16	Nome da mãe																																						
Dados de Residência	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">17</td> <td style="border: 1px solid black;">UF</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">18</td> <td style="border: 1px solid black;">Município de Residência</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">Código (IBGE)</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">19</td> <td style="border: 1px solid black;">Distrito</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">20</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Bairro</td> <td style="border: 1px solid black;">21</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Logradouro (rua, avenida,...)</td> <td style="border: 1px solid black;">Código</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">22</td> <td style="border: 1px solid black;">Número</td> <td style="border: 1px solid black;">23</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Complemento (apto., casa, ...)</td> <td style="border: 1px solid black;">24</td> <td style="border: 1px solid black;">Geo campo 1</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">25</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Geo campo 2</td> <td style="border: 1px solid black;">26</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Ponto de Referência</td> <td style="border: 1px solid black;">27</td> <td style="border: 1px solid black;">CEP</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">28</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">(DDD) Telefone</td> <td style="border: 1px solid black;">29</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Zona</td> <td style="border: 1px solid black;">30</td> <td style="border: 1px solid black;">País (se residente fora do Brasil)</td> </tr> </table>	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)		Código	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)		24	Geo campo 1	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência		27	CEP	28	(DDD) Telefone		29	Zona		30	País (se residente fora do Brasil)			
17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito																																			
20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)		Código																																			
22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)		24	Geo campo 1																																			
25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência		27	CEP																																		
28	(DDD) Telefone		29	Zona		30	País (se residente fora do Brasil)																																		
Dados Complementares do Caso																																									
Antec. Epidem.	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">31</td> <td style="border: 1px solid black;">Data da Investigação</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">32</td> <td style="border: 1px solid black;">Ocupação</td> </tr> </table>	31	Data da Investigação	32	Ocupação																																				
31	Data da Investigação	32	Ocupação																																						
Dados Clínicos	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">33</td> <td colspan="3" style="border: 1px solid black;">Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Febre</td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Emagrecimento</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Fraqueza</td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Aumento do Baço</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Edema</td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Aumento do Fígado</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Palidez</td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Quadro infeccioso</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;"></td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Icterícia</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;"></td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Fenômenos hemorrágicos</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;"></td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">Outros _____</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">34</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Co - infecção HIV</td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center; border: 1px solid black;">1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</td> </tr> </table>	33	Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			<input type="checkbox"/>	Febre	<input type="checkbox"/>	Emagrecimento	<input type="checkbox"/>	Fraqueza	<input type="checkbox"/>	Aumento do Baço	<input type="checkbox"/>	Edema	<input type="checkbox"/>	Aumento do Fígado	<input type="checkbox"/>	Palidez	<input type="checkbox"/>	Quadro infeccioso	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Icterícia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Fenômenos hemorrágicos	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Outros _____	34	Co - infecção HIV		<input type="checkbox"/>	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
33	Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																																								
<input type="checkbox"/>	Febre	<input type="checkbox"/>	Emagrecimento																																						
<input type="checkbox"/>	Fraqueza	<input type="checkbox"/>	Aumento do Baço																																						
<input type="checkbox"/>	Edema	<input type="checkbox"/>	Aumento do Fígado																																						
<input type="checkbox"/>	Palidez	<input type="checkbox"/>	Quadro infeccioso																																						
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Icterícia																																						
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Fenômenos hemorrágicos																																						
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	Outros _____																																						
34	Co - infecção HIV		<input type="checkbox"/>																																						
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																																									
Dados Labor. /Class. do caso	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">35</td> <td style="border: 1px solid black;">Diagnóstico Parasitológico</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">36</td> <td style="border: 1px solid black;">Diagnóstico Imunológico</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">37</td> <td style="border: 1px solid black;">Tipo de Entrada</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado</td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: 1px solid black;">1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado</td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/> IFI <input type="checkbox"/> Outro</td> <td style="border: 1px solid black;">1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado</td> <td style="border: 1px solid black;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	35	Diagnóstico Parasitológico	36	Diagnóstico Imunológico	37	Tipo de Entrada	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado	<input type="checkbox"/>	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado	<input type="checkbox"/> IFI <input type="checkbox"/> Outro	1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>																												
35	Diagnóstico Parasitológico	36	Diagnóstico Imunológico	37	Tipo de Entrada																																				
1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado	<input type="checkbox"/>	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado	<input type="checkbox"/> IFI <input type="checkbox"/> Outro	1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/>																																				
Tratamento	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">38</td> <td style="border: 1px solid black;">Data do Início do Tratamento</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">39</td> <td style="border: 1px solid black;">Droga Inicial Administrada</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">3</td> <td style="border: 1px solid black;">Pentamidina</td> <td style="width: 10%; border: 1px solid black;">5</td> <td style="border: 1px solid black;">Outras</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">40</td> <td style="border: 1px solid black;">Peso</td> <td style="border: 1px solid black;">41</td> <td style="border: 1px solid black;">Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb⁺⁵</td> <td style="border: 1px solid black;">4</td> <td style="border: 1px solid black;">Anfotericina b lipossomal</td> <td style="border: 1px solid black;">6</td> <td style="border: 1px solid black;">Não Utilizada</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">42</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black;">Nº Total de Ampolas Prescritas</td> <td colspan="5" style="border: 1px solid black;">Ampolas</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">43</td> <td colspan="7" style="border: 1px solid black;">Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial</td> </tr> <tr> <td colspan="8" style="text-align: center; border: 1px solid black;">1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica</td> </tr> </table>	38	Data do Início do Tratamento	39	Droga Inicial Administrada	3	Pentamidina	5	Outras	40	Peso	41	Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁺⁵	4	Anfotericina b lipossomal	6	Não Utilizada	42	Nº Total de Ampolas Prescritas		Ampolas					43	Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial							1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica							
38	Data do Início do Tratamento	39	Droga Inicial Administrada	3	Pentamidina	5	Outras																																		
40	Peso	41	Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁺⁵	4	Anfotericina b lipossomal	6	Não Utilizada																																		
42	Nº Total de Ampolas Prescritas		Ampolas																																						
43	Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial																																								
1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica																																									

ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – UFC (1)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA ADENOSINA DESAMINASE (ADA) HUMANA EM PESSOAS SAUDÁVEIS

Pesquisador: Ítalo Cavalcante

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13312013.5.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 295.424

Data da Relatoria: 23/05/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Trabalho de Conclusão de Curso que busca demonstrar a quantidade de ADA em pessoas saudáveis, e a partir dos dados obtidos utilizar esses dados para estabelecer os valores de referência desta enzima na prática clínica, e utilizando os dados para estabelecer os grupos controles normais em futuros trabalhos a serem desenvolvidos no laboratório.

Objetivo da Pesquisa:

Geral:

- Avaliar o perfil da enzima adenosina desaminase em pessoas saudáveis.

Específicos:

- Avaliar e estabelecer os valores de atividade de ADA em pessoas saudáveis (plasma, eritrócitos e leucócitos).

- Descrever o perfil das isoenzimas da ADA plasmática, eritrocitária e leucocitária.

- Descrever o perfil das isoformas da ADA plasmática, eritrocitária e leucocitária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tem como benefício informações importantes sobre a presença desta enzima em pessoas acometidas por calazar, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa contribuir para o diagnóstico e acompanhamento desta doença.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO B – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – UFC (2)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 295.424

Os riscos são relacionados a coleta de sangue.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo experimental utilizando amostras de sangue obtidas de doadores saudáveis para determinação da quantidade e da atividade da enzima adenosina desaminase. N

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou adequadamente folha de rosto assinada pelo chefe de departamento, TCLE, orçamento, curriculum do pesquisador, carta de encaminhamento e cronograma m

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FORTALEZA, 06 de Junho de 2013

Assinador por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO C – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – HSJ**GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ
SECRETARIA DA SAÚDE****HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECCIOSAS (1970-2010)**
40 anos promovendo a saúde e valorizando a vida

PROCOLO: 029/2010 **C.A.A.E.** 0031.0.042.042-10
TÍTULO DO PROJETO: “Discriminação do perfil das isoenzimas e isoformas da adenosina desaminase (ADA) em pacientes com leishmaniose visceral”
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ítalo José Mesquita Cavalcante
INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS: Hospital São José de Doenças Infecciosas-UFC

PARECER CONSUBSTANCIADO

Analisamos o referido projeto para retirada de pendências em reunião ordinária realizada em 22 de novembro de 2010. Constatamos que as pendências elencadas no parecer consubstanciado exarado pelo CEP-HSJ em 20 de setembro do ano em curso foram resolvidas.

Diante do exposto, o projeto foi considerado como **APROVADO**.

Lembramos a necessidade do envio de relatório do andamento do projeto (primeiro para 23 de novembro de 2011) e de relatório final quando de sua conclusão, além de que qualquer mudança na proposta do estudo, deverá passar por uma prévia avaliação deste comitê. Outrossim, comunicamos que, mensalmente, o CEP-HSJ está monitorando pesquisas em execução no Hospital São José de Doenças Infecciosas escolhidas aleatoriamente.

Fortaleza, 23 de novembro de 2010

Dr. Robério Dias Leite
Coordenador do CEP/HSJ