



Secretaria
de Vigilância
em Saúde

ANO 04, Nº 07
13/10/2004

EXPEDIENTE:

Ministro da Saúde
Humberto Costa

Secretário de Vigilância em Saúde
Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Edifício Sede - Bloco G - 1º andar
Brasília - DF
CEP: 70.058-900
fone: (0xx61) 315 3777

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLOGICO

Óbitos de causa desconhecida e de epizootia em sagüis

INVESTIGAÇÃO DE ÓBITOS HUMANOS DE CAUSA DESCONHECIDA OCORRIDOS NO RIO GRANDE DO NORTE E DE EPIZOOTIA EM SAGÜIS (*CALLITHRIX JACCUS*) NO PARQUE DAS DUNAS, RIO GRANDE DO NORTE, 2004

INTRODUÇÃO

Em abril de 2004, a Secretaria de Vigilância em Saúde foi notificada da ocorrência de epizootia de sagüis da espécie *Callithrix jaccus* no Parque das Dunas, em Natal, Rio Grande do Norte (RN). Esse parque localiza-se na região metropolitana do Município de Natal, estendendo-se por toda via a costeira e contando com uma área de mata atlântica de 1.172 hectares (Figura 1). Foram executadas várias investigações científicas: um estudo descritivo de óbitos notificados como suspeita de febre hemorrágica do dengue (FHD) durante 2004; estudos de corte transversal entre funcionários do Parque e residentes de comunidades adjacentes; estudos ambientais, entomológicos e da epizootia de acordo com as normas técnicas estabelecidas para este evento (Ministério da Saúde, 2004).

Inicialmente, a Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Norte (SES) instituiu um Grupo Técnico Interinstitucional Local de Investigação, que realizou levantamento de óbitos humanos de doença febril de causa desconhecida, originalmente notificados no sistema de vigilância como de suspeita de febre hemorrágica do dengue (FHD), ocorrido no Estado, durante o período da epizootia, buscando identificar se havia associação com esse evento. Procedeu-se, também, a coleta de material biológico dos sagüis doentes para identificação da possível etiologia. Considerando que uma das suspeitas iniciais foi de febre amarela, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) enviou técnicos da área específica para auxiliar na investigação. Após a seleção de outras hipóteses mais consistentes e com a continuidade da epizootia foram enviados técnicos do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada ao SUS (EPI-SUS) foram enviados ao Estado.



FIGURA 1 - LOCALIZAÇÃO DO PARQUE DAS DUNAS E BAIROS DE MÃE LUIZA E MORRO BRANCO, NATAL-RN, 2004

Os objetivos desta investigação foram: descrever os óbitos humanos (por tempo, lugar e pessoa) e identificar sua possível associação com a epizootia dos sagüis; determinar eventual ocorrência de doença febril entre funcionários do Parque das Dunas e residentes nos bairros adjacentes; e propor medidas de prevenção e controle.

MÉTODOS

Para as investigações epidemiológicas, foram desenvolvidos três estudos epidemiológicos:

- Estudo descritivo dos óbitos humanos de doença febril de causa desconhecida
- Estudo da epizootia em sagüis
- Coorte retrospectiva com funcionários do Parque das Dunas
- Corte retrospectiva com residentes de duas comunidades adjacentes ao parque

Foi também realizada investigação entomológica, por técnicos especializados.

ESTUDO DESCRITIVO DOS ÓBITOS HUMANOS DE DOENÇA FEBRIL DE CAUSA DESCONHECIDA

Para um estudo descritivo, foram avaliados dados disponíveis dos óbitos ocorridos no Estado do Rio Grande do Norte, no período de janeiro a abril, que haviam sido notificados ao Sistema de Vigilância Epidemiológica como suspeitos de dengue.

Foram colhidas informações por meio de anamnese, exames laboratoriais e fichas de investigação epidemiológica nos prontuários de internação (data de início dos sintomas, sintomas, tipo de exames, medicamentos, hipóteses clínicas). A partir dessas informações, foi conduzido um estudo descritivo desses casos por meio de entrevista nas residências dos familiares utilizando um questionário padronizado para coleta de informações demográficas (idade, ocupação), sinais e sintomas, data de início de sintomas, hábitos de vida (e.x. ocupação, deslocamento, locais frequentados, caça, local de banho, água ingerida, tipo de alimentação), história médica anterior e possível consanguinidade dos pais.

Foram coletadas amostras de soro, sangue e tecidos, acondicionados a -20°C e a -70°C, para sorologia e isolamento viral, respectivamente. Foram também coletados tecidos para acondicionamento em formol a 10%, para exames histopatológicos e de

imunohistoquímica. De quatro pacientes foi coletado sangue total em recipientes próprios para realização de hemocultura. As amostras foram analisadas no Laboratório de Saúde Pública do RN (Lacen/RN), Instituto Evandro Chagas (IEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto Adolfo Lutz (IAL) e Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

ESTUDO DA EPIZOOTIA EM SAGÜIS NO PARQUE DAS DUNAS

A investigação da epizootia foi realizada por técnicos pertencentes às seguintes instituições: Universidade Federal do RN, Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), Centro Nacional de Primatas e Centro de Controle de Zoonoses do RN conforme as recomendações do Ministério da Saúde (2004). Os animais doentes eram sedados e eutanasiados, para coleta de espécimes clínicos. Foram coletadas amostras de soro, sangue e tecidos (e.x. pulmão, coração, rim, baço, intestino, fígado e cérebro), para sorologia e isolamento viral. Tecidos também foram acondicionados em formol a 10% para estudos histopatológicos e reações de imunohistoquímica. Também foi realizada cultura de sangue total e das secreções das lesões de pele dos sagüis. Foi coletado tecido cerebral para o diagnóstico laboratorial da raiva nos sagüis. Esses espécimes foram processados no Lacen/RN, IEC, Fiocruz e CDC.

INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA FEBRIL NOS FUNCIONÁRIOS DO PARQUE DAS DUNAS E EM DUAS COMUNIDADES PRÓXIMAS AO PARQUE

Um estudo de coorte retrospectiva foi realizado com os funcionários (n=67) do Parque das Dunas, para determinar se a frequência de sintomas reportados estava associada a contato com sagüis e/ou contato com o meio ambiente. Um outro estudo de coorte retrospectiva também foi feito entre os moradores de uma amostra dos residentes de ruas mais próximas ao parque (n=361), selecionados por conveniência, do Bairro de Mãe Luiza e Morro Branco.

Nesses estudos, a definição de doença foi: funcionário do Parque das Dunas (ou residente das comunidades) que, no período de 01/02 a 30/05/04, apresentou febre e tosse com **um** ou **mais** dos seguintes sintomas: cefaléia; coriza; mialgia; falta de ar; ou lesão de pele.

Foi aplicado um questionário com perguntas referentes a: dados demográficos; atendimento médico; contatos com os sagüis e/

ou com o Parque das Dunas; história médica anterior; localização da residência em relação ao parque; e presença de sintomas como: febre, sintomas respiratórios, abscessos, icterícia e hemorragias.

Para análise estatística utilizou-se o Epi-Info versão 6.04d. Nos estudos de tipo coorte retrospectiva, a medida de associação utilizada foi o risco relativo (RR). Para variáveis categóricas, foi utilizado o teste de qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher; e para as variáveis contínuas, o teste T-Student ou Kruskal-Wallis. Como significância, foram considerados valores de $p < 0,05$.

ESTUDO ENTOMOLÓGICO

A investigação entomológica foi realizada pela equipe da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), regional do RN, e pela equipe de entomologia do Instituto Evandro Chagas. As capturas de vetores foram feitas em áreas de matas do Parque das Dunas. O equipamento usado inclui as armadilhas de sucção oral e puçá com isca de atração humana e armadilhas *Shannon*. As espécies capturadas foram armazenadas em balões de nitrogênio líquido para identificação das espécies e isolamento viral.

RESULTADOS

ESTUDO DESCRITIVO DOS ÓBITOS HUMANOS

Foram investigados nove óbitos em humanos de doença febril de causa desconhecida, notificados como FHD entre janeiro e abril de 2004, distribuídos nos seguintes municípios do Estado: Natal (n=3); São Gonçalo do Amarante (n=1); Parnamirim (n=1); São Paulo do Potengi (n=1); Caicó (n=1); e Parelhas (n=1). Um óbito notificado como residente no Rio Grande do Norte residia, no município de São José do Sabuji (n=1) na Paraíba (Figura 2).

Todos os óbitos notificados como FHD tiveram sintomas entre janeiro e abril de 2004 (Gráfico 1); a mediana foi de 6 dias de evolução entre o início dos sintomas e o óbito (intervalo: 2 a 25 dias).

Todos os casos que evoluíram para óbito tiveram febre e prostração; outros sinais/sintomas incluíram mialgia, dispnéia, insuficiência respiratória e hemorragia (Gráfico 2).

A idade mediana das pessoas que evoluíram para óbito foi de 21 anos (intervalo: 13 - 61 anos); 05 (67%) dos 09 casos eram do sexo masculino e 05 (67%) eram procedentes de área rural.



FIGURA 2 - LOCALIZAÇÃO DOS MUNICÍPIOS DE RESIDÊNCIA DOS ÓBITOS HUMANOS DE CAUSA FEBRIL INDETERMINADA. RIO GRANDE DO NORTE E PARAÍBA, JANEIRO A ABRIL DE 2004

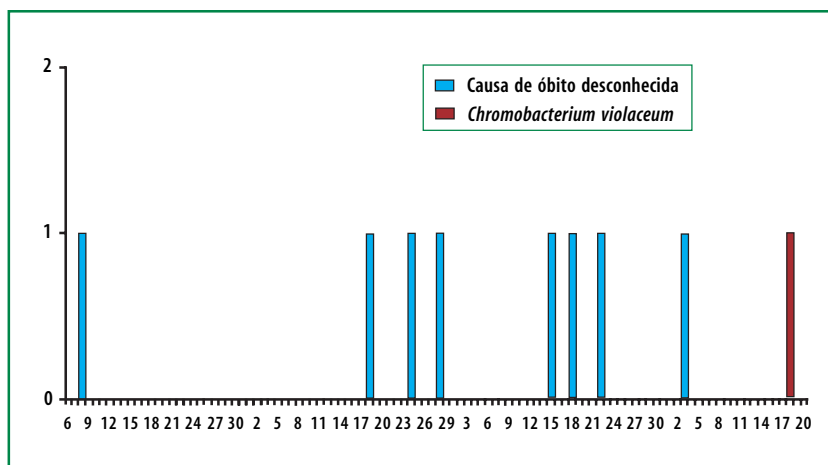


GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS SEGUNDO DATA DO INÍCIO DOS SINTOMAS. RIO GRANDE DO NORTE E PARAÍBA, JANEIRO A ABRIL DE 2004

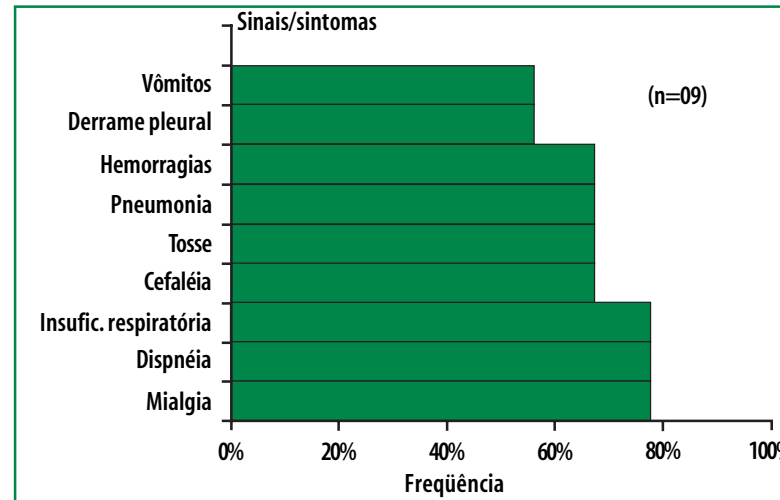


GRÁFICO 2 - FREQUÊNCIA DE SINAIS E SINTOMAS EM CASOS QUE EVOLUÍRAM PARA ÓBITO POR DOENÇA FEBRIL DE CAUSA INDETERMINADA. RIO GRANDE DO NORTE E PARAÍBA, JANEIRO A ABRIL DE 2004

Somente um dos óbitos frequentou o parque. Tratava-se de um militar previamente hígido, que dias antes do óbito, realizou manobras de treinamento de guerra no local. Esse militar evoluiu para óbito oito dias após o início dos sintomas. Os principais sintomas apresentados foram: febre, dor abdominal, cefaléia, vômitos e choque. Nos exames realizados no Lacen-RN, por meio de hemocultura, foi isolada a bactéria gram-negativa *Chromobacterium violaceum*. Esses exames foram confirmados pela Fiocruz-RJ. Os resultados dos exames histopatológicos realizados no IEC foram compatíveis com sepsé bacteriana, tais como múltiplos abscessos em pulmões e fígado.

Em um outro óbito com febre, choque, falência respiratória, que também havia sido notificado como suspeito de FHD, isolou-se *Staphylococcus aureus* por meio de hemocultura.

Os exames de sorologia nos nove óbitos humanos de doença febril de causa desconhecida realizados para dengue e febre amarela (n=2), outros arbovírus (n=1), hantavírus (n=3) e leptospirose

(n=1) foram negativos. Os testes de isolamento viral para arbovírus (n=6) e imunohistoquímica para dengue (n=7), hantavírus (n=3), leptospirose (n=1) e fungos (n=1) foram negativos.

Entre os pacientes que realizaram exames inespecíficos, os principais achados laboratoriais foram: leucocitose (n=4), transaminases elevadas (n=5); e plaquetopenia (n=4).

No período de fevereiro a agosto de 2004, foram registrados cerca de 50 sagüis doentes e/ou mortos. Os animais apresentam debilidade, redução excessiva da temperatura do corpo, queda de pelo, secreção ocular, edema de face e lesões cutâneas na face. Os animais capturados doentes

morreram até 24 horas após a coleta, com letalidade de 100%.

Resultados de espécimes clínicos de 11 sagüis estão disponíveis. Os exames realizados para raiva (n=2), bem como a sorologia (n=2) e isolamento viral (n=3) para febre amarela e outros arbovírus foram negativos. Também foram realizados exames de imunohistoquímica para febre amarela (n=3), com resultados negativos. Nas hemoculturas processadas para cinco sagüis, foram isoladas as seguintes bactérias: *Bordetella bronchiseptica*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas sp.* e *Escherichia coli*. Um sagüi teve a hemocultura negativa. Outras análises laboratoriais estão em andamento.

INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA FEBRIL EM FUNCIONÁRIOS DO PARQUE DAS DUNAS, RN

Nos 67 funcionários entrevistados, a mediana de idade foi de 30 anos (intervalo: de 20 a 67 anos); 43 deles (67%) eram do sexo masculino. As principais ocupações foram: policial militar 25 (37%) e estagiários 19 (28%). Dos 67 funcionários entrevistados, 12 (18%) estiveram doentes durante o período de estudo e os principais sintomas foram consistentes com uma síndrome gripal: coriza, cefaléia, febre, tosse e mialgia. Dor abdominal, lesão de pele, exantema e falta de ar também foram relatadas (Gráfico 3).

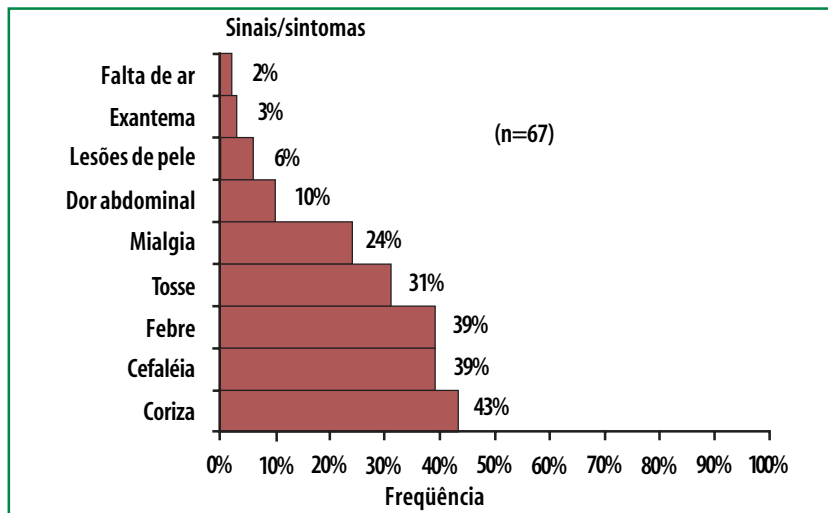


GRÁFICO 3 - FREQUÊNCIA REPORTADA DE SINAIS E SINTOMAS SELECIONADOS EM FUNCIONÁRIOS DO PARQUE DAS DUNAS, NATAL-RN, FEVEREIRO A MAIO DE 2004

Não houve associação significativa entre doença nos funcionários e as seguintes exposições entre fevereiro e maio 2004: contato com sagüis ($p=0,7$); exposição às matas do Parque das Dunas ($p=0,2$); maior tempo (em horas) de exposição aos sagüis ($p=0,3$); ou maior tempo (em horas) de exposição ao parque ($p=0,06$).

INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA FEBRIL EM MORADORES DE BAIROS VIZINHOS AO PARQUE DAS DUNAS, RN - 2004

No estudo realizado nos bairros de Mãe Luiza e Morro Branco, 361 pessoas foram entrevistadas, sendo que 144 (40%) residiam no bairro de Morro Branco e 217 (60%) em Mãe Luiza. A mediana de idade dos participantes foi de 27 anos (intervalo: 01 a 90 anos); 196 (54%) eram do sexo feminino. As principais profissões foram: estudante, 103 (29%); e do lar, 46 (13%). Entre os 361 residentes, 70 (20%) pessoas estiveram doentes durante o período de estudo, sendo que, nas ruas do bairro de Mãe Luiza, encontrou-se 51 (73%) dos doentes ($p=0,01$). Os principais sintomas relatados entre fevereiro e maio 2004 foram consistentes com síndrome gripal: tosse, febre, coriza, cefaléia, mialgia, falta de ar, vômitos (Gráfico 4). Outros sintomas foram reportados com menor frequência (e.x. <5%), incluindo: lesão de pele, dor abdo-

minal, abscessos e icterícia. Os residentes com história de contato (tocar ou alimentar sagüis) não tiveram um incremento de risco para adoecer. Também as pessoas com as seguintes exposições não tiveram um incremento de risco para doença: contato com as matas do Parque das Dunas ($p=0,5$); maior tempo de exposição ao parque ($p=0,37$); e maior tempo de exposição aos sagüis ($p=0,33$).

DISCUSSÃO

A investigação dos 09 óbitos humanos de doença febril de causa desconhecida evidenciou que estes não se agrupam no tempo: lugar, nem apresentam características individuais, incluído quadro clínico comum. Apenas um dos casos humanos que foi a óbito teve exposição conhecida ao Parque das Dunas, e nele foi isolada a bactéria *Chromobacterium violaceum*.

A bactéria gram-negativa *Chromobacterium violaceum* raramente causa doença ou óbitos em humanos, apresentando-se mais frequentemente em infecções oportunistas. É saprófita de solos de regiões tropicais e subtropicais, principalmente do continente Asiático. As principais formas de transmissão são: contato direto da pele/mucosa com água e solo contaminado ou ingestão de água contaminada. Até o presente momento deste relato foram encontrados na literatura 46 casos, três destes reportados na América do Sul, sendo dois do Brasil (Chen et al, 2003; Ender et al, 1997; Lee et al, 1999; Martinez et al, 2000). As características clínicas mais comumente relatadas nos pacientes infectados por essa bactéria são: febre, dor abdominal, toxemia e pneumonia bilateral. Geralmente, os casos são de curso rápido, com presença de múltiplos abscessos em pele/órgãos e alta letalidade. A deficiência de sistema imunológico e um dos fatores de risco principais para a infecção por *Chromobacterium violaceum* é a granulomatose crônica. Os achados histopatológicos e a clínica encontrada no óbito investigado no estudo estão de acordo com o que foi relatado na literatura. É importante relatar que, neste mesmo ano, a *Chromobacterium violaceum* também foi diagnosticada em três irmãos, dos quais dois foram a óbito, em Ilhéus, Bahia (Dias, 2004)

Entretanto, esses eventos no Rio Grande do Norte e na Bahia não estão relacionados, o que chama a atenção para a necessidade de ampliar o conhecimento sobre a magnitude, distribuição e fatores de risco para a infecção por esse agente no país. Essas informações possibilitarão estabelecer recomendações à população sobre as medidas de prevenção; e aos profissionais de saúde, quanto aos procedimentos de investigação epidemiológica, diagnóstico e tratamento dos casos.

Os demais casos ainda encontram-se sem diagnóstico esclarecido. Assim, é de extrema importância a investigação de óbitos de causa desconhecida, principalmente com quadro febril, para que se obtenham esclarecimentos que possam colaborar com outras investigações dessa natureza e/ou identificar possíveis novos agentes. Cabe, ainda, destacar que nenhum

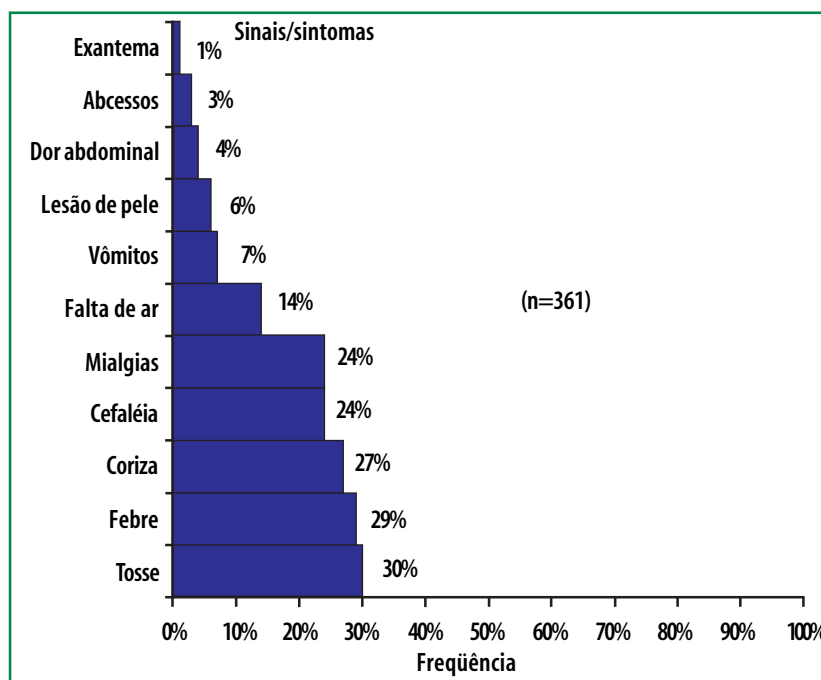


GRÁFICO 4 - FREQUÊNCIA REPORTADA DE SINAIS E SINTOMAS SELECIONADOS EM RESIDENTES NOS BAIROS DE MÃE LUIZA E MORRO BRANCO, NATAL-RN, FEVEREIRO A MAIO DE 2004

Óbitos de causa desconhecida e de epizootia em sagüis (continuação)

caso foi confirmado como FHD, haja vista não preencherem a definição de caso suspeito, o que requer um melhor entendimento dos profissionais de saúde sobre definição de caso suspeito de FHD.

Em residentes dos bairros estudados e funcionários do Parque das Dunas, foi somente foi identificada ocorrência de sintomas consistente com uma síndrome gripal, não havendo associação significativa entre a doença apresentada pelos funcionários do parque e residentes nas áreas circunvizinhas com contato/exposição aos sagüis.

Os sagüis capturados doentes e mortos no Parque das Dunas e nas áreas próximas apresentaram diferentes aspectos clínicos. O resultado de isolamento bacteriano evidenciou diferentes bactérias, sendo a maioria oportunista, indicando a necessidade de conhecer possíveis fatores que poderiam estar debilitando esses animais e favorecendo a ocorrência de infecções e óbitos.

MEDIDAS ADOTADAS E RECOMENDAÇÕES

O parque foi interditado para visitação pública depois da confirmação da epizootia. As reuniões semanais do Grupo Técnico Interinstitucional de Investigação passaram a ser realizadas no auditório do Parque. Periodicamente, notas técnicas foram redigidas e divulgadas à imprensa, para informar a população do andamento das investigações. Foram criadas quatro frentes de investigação: Equipe de Investigação da Epizootia, Equipe de Investigação de Casos Humanos, Equipe de Investigação Laboratorial e Investigação Entomológica. Um fluxograma para coleta e transporte de animais doentes/mortos foi criado e divulgado pela imprensa local. Foram realizados estudos ambientais e entomológicos no Parque das Dunas. Profissionais de saúde foram informados, por meio de palestras, sobre *Chromobacterium violaceum* e *Burkholderia pseudomallei*, uma das suspeitas iniciais. Material educativo contendo medidas básicas de educação e saúde foi distribuído para visitantes e moradores próximos ao parque.

Além dessas medidas, vem sendo desenvolvido um protocolo para diagnóstico laboratorial, investigação epidemiológica, detecção e tratamento das infecções por *Chromobacterium violaceum* e para confirmar a causa de óbitos de causa febril acompanhada de seps e hemorragia;

Entre as medidas recomendadas, destacam-se:

- Fortalecimento da vigilância prospectiva para doença grave e/ou óbitos de doença febril de causa indeterminada com coleta sistemática e oportuna de amostras de soro dos casos graves e tecido nos óbitos, para determinar a causa da doença/óbito.
- Capacitação de clínicos da SES/RN no Município de Natal, para monitorar doenças hemorrágicas e doenças que cursam com seps.
- Capacitação de profissionais clínicos e de laboratório para diagnosticar infecção por *Chromobacterium violaceum*.
- Implementação de medidas de educação em saúde e meio ambiente universais, principalmente nos locais adjacentes ao Parque das Dunas, onde populações alimentam e criam os sagüis.
- Implementação de sistema de vigilância de epizootias de primatas não humanos nas áreas de mata da região.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos. No prelo, 2004.
2. Chen CH, Lin LC, Liu CE, Young TG. *Chromobacterium violaceum* bacteremia: a case report. J Microbiol Immunol Infect. 2003;36(2):141-4.
3. Ender PT, Dolan MJ. Pneumonia associated with near-drowning. Clin Infect Dis. 1997;25:896-907.
4. Lee J, Kim JS, Nahm CH, Choi JW, Kim J, Pai SH, Moon KH, Lee K, Chong Y. Two cases of *Chromobacterium violaceum* infection after injury in a subtropical region. J Clin Microbiol. 1999;37(6):2068-2070.
5. Martinez R, Velludo MASL, Santos VR, Dinamarco PV. *Chromobacterium violaceum* infection in Brazil. A case report. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2000;42(2).
6. Dias JP. Surto de cromobacteriose em município do Estado da Bahia: investigação epidemiológica, clínica e laboratorial. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Julho de 2004

AGRADECIMENTOS

Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde/DF
Secretaria de Estado da Saúde/RN
Secretaria Municipal de Saúde de Natal/RN

Centro de Controle de Zoonoses de Natal/RN
Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública da SVS/MS /DF
Laboratório Central do Estado do RN/RN
Instituto Adolfo Lutz/SP
Fundação Oswaldo Cruz/RJ
Instituto Evandro Chagas/PA
Centro Nacional de Primatas/PA
Departamento de Primatologia/UFRN
Fundação Nacional de Saúde/RN
Hospital Giselda Trigueiro/Natal
Instituto de Desenvolvimento Econômico e do Meio Ambiente/RN
Instituto Brasileiro do Meio Ambiente/RN
U.S. Centers for Disease and Control (CDC, Atlanta, EUA)

AUTORES

Gisele de Cássia Barra Araújo-EPI-SUS/SVS/MS
Erica Tatto-EPI-SUS/SVS/MS
Wanderson Kleber de Oliveira-SVS/MS
Ana Cristina Simplicio-SVS/MS
Eduardo Hage Carmo-SVS/MS
Antônia Maria Teixeira-SES/RN
Kleber Giovanini Luz-HGT/UFRN
Nancy Aleixo de Gusmão-HGT
José Flávio V. Coutinho-UFRN
Maria Adelaide Millington-SVS/MS
Rosely Cerqueira de Oliveira-SVS/MS
Douglas Hatch-CDC Atlanta, EUA

DIAGRAMAÇÃO E EDITORAÇÃO ELETRÔNICA

Edite Damásio da Silva - SVS/MS

REVISÃO DE TEXTO

Ermenegildo Munhoz - SVS/MS