

CONJUNTIVITE HEMORRÁGICA AGUDA CAUSADA PELA VARIANTE DO COXSACKIEVIRUS A24, EM BELÉM, PARÁ, BRASIL, 1987.

Elisabeth de O. SANTOS, Olinda MACEDO, Maria de Lourdes C. GOMES & Célia Maria NAKAETH.

RESUMO

Durante um surto de conjuntivite hemorrágica aguda (CHA), ocorrido em Belém, Pará, Brasil, em 1987, foi feita investigação etiológica clínica e laboratorial, atendidos 83 pacientes e colhidos espécimes da conjuntiva, orofaringe e soro.

Na linhagem celular HEP-2 obteve-se 73 isolamentos de um enterovírus posteriormente identificado pelo Centers for Disease Control (CDC), Atlanta, Georgia, USA, como sendo uma variante do coxsackievirus A24.

Em 56 pares de soro foram realizados testes de neutralização para o EV70 e para a cepa isolada, tendo havido 57% (32) de conversão sorológica para essa última.

UNITERMOS: Conjuntivite hemorrágica; Epidemiologia; Coxsackievirus.

INTRODUÇÃO

A entidade clínica conhecida a partir de 1969 como conjuntivite hemorrágica aguda (CHA), causada sobretudo pelos enterovírus, notadamente o enterovírus 70 (EV70) e uma variante do coxsackievirus A24 (VCOXA24), desempenha hoje papel importante entre as doenças oculares de caráter epidêmico, deixando em segundo plano àquelas devidas aos adenovírus e demais agentes de natureza viral. Ocorrências de CHA de menor alcance, já foram associadas aos adenovirus 4, 11 e 19^{8, 13, 14}.

A partir de 1981, quando o primeiro surto de CHA ocorreu no Norte do Brasil, em Macapá, Território Federal do Amapá e em Belém^{3, 10}, dois outros surtos já foram registrados nessa última cidade, um, em 1984¹² e outro, no início de 1987.

A primeira ocorrência marcou a entrada do EV70 no Brasil e na América do Sul^{7, 10, 11, 12}, e certamente foi importado da Ásia.

O surto de 1984, causado pelo mesmo agente, comporta a hipótese de que o vírus tenha permanecido endêmico na região pois nosso laboratório comprovou sorologicamente 3 casos desta virose no início de 1983¹², em residentes de Belém que não se ausentavam da cidade há longo tempo.

Notícia de outros surtos sucederam-se no Brasil no sentido Norte Sul, entre os anos de 1981 e 1984^{7, 11, 12}, alguns dos quais comprovados laboratorialmente pelo Instituto Evandro Chagas (IEC), da Fundação SESP.

No início de 1987, após 6 anos da primeira notificação, foi registrada a 3ª ocorrência de CHA em Belém, agora devida a outro agente.

O presente trabalho oferece informações sobre esse surto.

MATERIAIS E MÉTODOS

Meio ambiente e população:

A cidade de Belém, capital do Estado do Pará, possui, segundo o censo de 1980, 1.211.663 habitantes¹, está situada na região Amazônica, Norte do Brasil, possui clima tropical úmido no qual ocorrem apenas duas estações que são o verão e o inverno, caracterizadas pelo menor ou maior índice de pluviosidade. A média das temperaturas máximas e mínimas fica respectivamente em torno de 31,5 a 22,5°C⁴.

O surto de CHA teve início no mês de janeiro e pode ser observado na cidade até mais ou menos meados de março.

A pesquisa foi realizada em 83 pacientes de ambos os sexos com sintomas e sinais de conjuntivite aguda, que procuraram o IEC, enviados por oftalmologistas e sobretudo por médicos do Parque Militar da Aeronáutica. Todos os casos estudados ocorreram no mês de janeiro.

Foram sistematicamente colhidos de todos os pacientes na fase aguda da doença, "swabs" da conjuntiva e da orofaringe, e soro, totalizando 166 espécimes para tentativa de isolamento de vírus, e 83 para sorologia. De 56 casos foi possível obter a segunda amostra de sangue colhida na fase convalescente, com intervalo que variou de 15 a 45 dias após o início dos sintomas.

Tentativa de isolamento do vírus:

Os "swabs" colhidos da conjuntiva e da orofaringe na fase aguda da doença, em Hank's BSS com 10% de solução de gelatina a 5%, 100 unidades/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomicina e 0,06 µg/ml de fungison, após centrifugação clareadora foram inoculados nas linhagens celulares VERO HEP-2, e em camundongos (CM) albinos recém-nascidos.

Deteção de anticorpos neutralizantes específicos:

Com 56 pares de soro foram feitos testes de neutralização em cultura de tecidos (TN), para o EV70, usando como antígeno a cepa J6 70/7 (1982), recebida do CDC e cultivada em HEP-2 no IEC, título 1,0 x 10 a 5ª potência/0,1 ml TCD 50, e para o vírus isolado, Reg. 31718, título 1,0 x 10 a 7ª potência/0,1 ml TCD 50. Em quinze pares de soro também foi feito o teste de neutralização usando os isolamentos n° 31680 e 31693, ambos com o título de 1,0 x 10 a 7ª potência/0,1 ml TCD 50.

No TN os soros foram diluídos em série com razão igual a 4. A diluição mínima usada foi 1 = 4 sendo que a máxima para o soro agudo foi 1 = 16 e para o soro convalescente 1 = 64. Contra essas diluições foi usada dose única do vírus, igual a 100 TCD 50. Consideramos infecção recente, quando a diferença de título entre o soro agudo e o soro convalescente foi significativa, isto é, quatro vezes maior.

Paralelamente foram enviados ao CDC, vinte pares de soro para comprovação sorológica.

Quando não dispunhamos de soros pareados dos pacientes nos quais obteve-se isolamento do vírus, ou quando a neutralização com soro pareado não mostrou-se conclusiva, esses vírus isolados foram neutralizados em culturas celulares pelo soro das amostras identificadas no CDC.

RESULTADOS

Os dados clínicos dos pacientes deste surto, e que foram registrados no IEC ou relatados por oftalmologistas de Belém, são semelhantes àqueles anteriormente observados em outros surtos de CHA.

A doença é contagiosa, de rápida disseminação, a transmissão se faz de pessoa a pessoa ou através de objetos contaminados com secreções oculares ou respiratórias, sendo necessário levar em conta ainda a via fecal oral, e o período de incubação é curto, em torno de 3 dias.

Os principais sinais e sintomas observados foram: sensação de corpo estranho, ardência, la-

crimejamento, prurido, edema palpebral e hiperemia. A gravidade das manifestações hemorrágicas variou de simples petéquias até manchas hemorrágicas, e foram registradas em 20% dos pacientes atendidos no IEC, todos eles com mais de 48 horas de doença. Dos nossos atendimentos, 66% ocorreram dentro das primeiras 48 horas. Outras manifestações relatadas foram: coriza nasal, cefaléia, febre, dor de garganta e adenite pré-auricular.

A distribuição dos pacientes por grupo etário e sexo (Tabela 1), deverá ser interpretada levando-se em conta as características da amostra, 83% da qual foi colhida entre militares da Aeronáutica, que foram a nós enviados por médicos dessa instituição. Por outro lado a maior concentração de atendimentos ficou na faixa etária de adultos jovens, 20 — 33 anos. Não tivemos oportunidade de atender crianças na faixa entre 0 — 10 anos.

Os resultados das inoculações feitas em CM e em duas diferentes linhagens celulares, usando 166 espécimes colhidos da conjuntiva e da orofaringe, estão expostos na tabela 3. Os CM permaneceram sem sinais de doença assim como não foi observado efeito citopático na linhagem celular VERO. Entretanto, doze dias após as primeiras inoculações no laboratório, obtivemos na linhagem HEP-2, o isolamento de um agente com características citopáticas dos enterovírus, proveniente de um espécime colhido da conjuntiva.

TABELA 1

Distribuição por grupo etário e sexo, de 83 casos clínicos de conjuntivite hemorrágica aguda causada pela variante do COX A24 — Belém, Pará, Brasil — 1987.

Faixa etária	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
0 — 10	—	—	—
11 — 20	17 (20,5%)	—	17 (20,5%)
21 — 30	34 (41,0%)	2 (2,4%)	36 (43,4%)
31 — 40	8 (9,6%)	3 (3,6%)	11 (13,3%)
41 — 50	9 (10,8%)	1 (1,2%)	10 (12,0%)
> — 50	8 (9,6%)	1 (1,2%)	9 (10,8%)
Total	76 (91,5%)	7 (8,4%)	83 (100%)

OBS: A concentração de casos do sexo masculino se deve a que 83% da amostra foi colhida entre militares da Aeronáutica.

TABELA 2

Resultados dos isolamentos da variante do COX A24 obtidos após a inoculação de 166 espécimes colhidos em 83 pacientes durante o surto de CHA — Belém, Pará, Brasil — 1987.

Sistemas	S. Conjuntiva		S. Orofaringe		Total	
	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.
CM	0	83	0	83	0	166
HEP-2	51	32	22	61	73	93
VERO	0	83	0	83	0	166

TABELA 3

Resultados dos testes de neutralização (TN) em cultura de tecidos, contra o enterovirus 70 e a variante do COX A24 (VCOX A24), em 56 pares de soro — Belém, Pará, Brasil — 1987.

Resultado	EV — 70	VCOX A24
Conversões sorológicas	—	32 (57%)
Presença de AC em títulos estacionários	19 (34%)	1 (2%)
Ausência de anticorpos	37 (66%)	23 (41%)

Outros isolamentos sucederam-se, 73 ao todo, apenas em HEP-2, quer de “swab” de conjuntiva — cinquenta e um — quer de “swab” da orofaringe — vinte e dois.

Com a finalidade de identificarmos a cepa obtida, foram feitos testes de neutralização com o “pool” de Melnick e com o soro homólogo do EV70 produzido em coelho e fornecido pelo CDC, sem que se lograsse caracterizar o agente isolado.

Pelo fato de não dispormos de soro-imune padrão adequado, enviamos para o CDC com o propósito de identificação correta da cepa, as amostras de registro 31693, 31699, 31710 e 31718. Posteriormente recebemos carta confirmando tratar-se da variante do coxsackievirus A24.

Dos 56 pares de soro com os quais foram feitos testes de neutralização (Tabela 3), obtivemos 32 (57%) conversões sorológicas para a cepa isolada; 1 par de soro (2%) apresentou anticorpos para o vírus em títulos estáveis, e 23 (41%) não possuíam anticorpos para o vírus, segundo a metodologia e diluição inicial usada.

Quanto ao EV70, não houve conversão sorológica; 19 (34%) possuíam anticorpos em títulos estáveis compatíveis e sugestivos de infecção an-

tiga, e 37 (66%) não possuíam anticorpos contra esse agente.

Quer por sorologia, quer por isolamento do vírus, foi possível fazer o diagnóstico etiológico de certeza da variante do COX A24 em 62 pacientes, ou seja, em 74,6% da amostra estudada.

DISCUSSÃO

O surto de CHA que ocorreu em Belém, 1987, o terceiro notificado nessa cidade no espaço de 6 anos, não obstante a diferença entre os agentes, reproduziu nos pacientes quase que exatamente, o mesmo quadro clínico verificado nos surtos anteriores.

As manifestações hemorrágicas que, no caso dos surtos anteriores se instalavam nas primeiras 24 horas, só foram observadas por nós, em pacientes atendidos após 48 horas de doença. O fato de 66% dos casos terem sido examinados nas primeiras 48 horas, justificaria o percentual relativamente baixo dessas manifestações em nossos registros.

A doença ocorreu indistintamente em ambos os sexos e em todos os níveis sócio-econômicos.

O surto, mais uma vez, coincidiu com os primeiros meses do ano, época em que se verificam os mais altos índices de calor, umidade e pluviosidade na região.

A relativa facilidade com que o agente foi isolado, indicou inicialmente tratar-se de um vírus distinto do EV70, restando a possibilidade de ser a variante do coxsackievirus A24, implicada em extensos surtos da doença na Ásia a partir de 1970 e 1971 e posteriormente de 1975 a 1979^{2, 5, 14, 15}. Mais recentemente, no final de 1986 e início de 1987, na zona do Caribe, nas ilhas de Trinidad, Jamaica e Santa Cruz⁶, este vírus foi causador de surtos desta infecção que, até então, no Brasil, só havia sido causada pelo EV70.

A suspeita etiológica foi confirmada pelos resultados do CDC e agora, temos circulando no país os dois vírus mais significativos causadores de CHA.

Em princípio, a VCOXA24 causa apenas a doença ocular auto-limitada. Pouco sabemos sobre o que vem acontecendo no Brasil no campo das CHA, mesmo com as relacionadas ao EV70, que já está entre nós há 7 anos.

Seria da maior utilidade para a Saúde Pública que o laboratório especializado, o oftalmologista — e em se tratando do EV70, também o neurologista — trabalhassem conjuntamente.

O diagnóstico laboratorial das CHA é importante, inclusive para possibilitar ao oftalmologista adequar o tratamento às peculiaridades inerentes a cada agente causal.

Vale registrar que a literatura refere a ocorrência de conjuntivite crônica e ulcerações na córnea, associadas ao uso de corticosteróides durante o tratamento¹⁴, além do relato de PRAMANIK⁹, sugerindo que “mesmo causando um rápido alívio, o tratamento com corticosteroide pode impedir o desenvolvimento de imunidade, permitindo várias recidivas da doença num mesmo paciente”.

Com a presença de mais este enterovírus causando CHA no Brasil, será necessário somar esforços para reunir informações que permitam medidas apropriadas de tratamento e controle, durante os surtos.

SUMMARY

Acute haemorrhagic conjunctivitis caused by coxsackievirus A24 (variant), in Belém, Pará, Brazil, 1987.

An epidemic of acute haemorrhagic conjunctivitis in Belém, Pará, Brazil, was investigated. From 83 patients, 73 samples of virus was isolated in cultures of HEP-2 cells from conjunctival swab and throat swab.

The virus isolates were identified in Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA, as an antigenic variant of coxsackievirus A24.

Neutralization Test was done on 56 paired serum samples, using entero virus type 70 (EV70) and virus isolates.

Serological conversions for virus isolates were found in 57% (32 patients).

AGRADECIMENTOS

Aos oftalmologistas de Belém que nos deram todo o apoio.

À Dra. Corinha Fischer pela atenção em rever nosso trabalho.

À Da. Léa Costa Lima e sua datilografia perfeita.

À Laura Nakauchi de Souza, Cereja Kazuko Nakauth e Euda Galiza Primo, pelo trabalho cuidadoso.

Ao Sr. Raimundo Paixão, nosso auxiliar competente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANUÁRIO Estatístico do Brasil. Rio de Janeiro, IBGE, 1980.
2. CHRISTOPHER, S.; THEOGARAJ, S.; GODBOLE, S. & JOHN, T. J. — An epidemic of acute hemorrhagic conjunctivitis due to coxsackievirus A24. *J. infect. Dis.*, 145: 16-19, 1982.
3. GABBAY, Y. B.; FREITAS, R. B.; SANTOS, E. O. & LINHARES, A. C. — Surto de conjuntivite hemorrágica aguda em Belém do Pará (Nota Prévía). *Rev. paraen. Med.*, 3: 93-96, 1981.
4. LE COINTE, P. — Estado do Pará, a terra, a água e o ar. Belém, Companhia Editora Nacional, 1945. p. 79-84.
5. MIRKOVIC, R. R.; SCHMIDT, N. J.; YIN MURPHY, M. & MELNICK, J. L. — Enterovirus etiology of the 1970 Singapore epidemic of acute conjunctivitis. *Intervirology*, 4: 119-127, 1974.
6. MMWR. Acute hemorrhagic conjunctivitis caused by coxsackievirus A24 — Caribbean. *MMWR*, 36 (16): 245-251, 1987.
7. NÓBREGA, M. J.; DEL REY FILHO, M. & BELFORT JR., R. — Estudo prospectivo de casos de conjuntivite viral aguda na cidade de S. Paulo. Caracterização do enterovirus 70 (conjuntivite hemorrágica aguda). *Rev. Ass. méd. bras.*, 32: 47-50, 1986.
8. OPAS — OMS. Epidemia de conjuntivite hemorrágica aguda. *Bol. epidem. OPS*, 2 (5): 7, 1981.
9. PRAMANIK, D. D. — An epidemic of conjunctivitis in India. *Practitioner*, 207: 805-806, 1971.
10. SANTOS, E. O.; GABBAY, Y. B.; FREITAS, R. B. & LINHARES, A. C. — Surto de conjuntivite hemorrágica aguda no Norte do Brasil. *Bol. epidem. (Rio de J.)*, 15 (2): 1-11, 1983.
11. SANTOS, E. O.; MACÉDO, O.; GOMES, M. L. C. & NAKAUTH, C. M. — Conjuntivite hemorrágica aguda em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, 1983. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 29: 47-52, 1987.
12. SANTOS, E. O.; MACÉDO, O. & NAKAUTH, C. M. — Conjuntivite hemorrágica aguda por EV70. In: *Instituto Evandro Chagas: 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical*. Belém, Fundação Serviços de Saúde Pública, 1986. v. 2, p. 717-730.
13. TAYLOR, J. W.; CHANDLER, J. W. & COONEY, M. K. — Acute hemorrhagic conjunctivitis associated with adenovirus type 19. *New Engl. J. Med.*, 292: 978-979, 1975.
14. YIN MURPHY, M. — Acute hemorrhagic conjunctivitis. *Prog. med. Virol.*, 29: 23-44, 1984.
15. YIN MURPHY, M. — An epidemic of picornavirus conjunctivitis in Singapore. *Southeast Asian J. trop. Med. publ. Hlth.*, 3: 303-309, 1972.

Recebido para publicação em 28/12/1988.