GRAZIELA ALMEIDA DA SILVA

**FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA : UMA
CONTRIBUIÇÃO AOS CONHECIMENTOS
CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE UMA
DOENÇA RECÉM IDENTIFICADA**

**Tese apresentada à Faculdade de
Saúde Pública da Universidade de
São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Saúde Pública.**

Orientador : Prof. Catedrático Dr. Oswaldo Paulo Forattini

**SÃO PAULO
1996**

A meu pai Ju, (in memoriam)
À minha mãe Oraide
Aos meus irmãos
Aos sobrinhos
Ao Julinho

Dedico
Ainda

À Jam
À Sarah V.
Ao Prince of Leeds,
queridos companheiros e
À Queen e Zé que partiram

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Oswaldo Paulo Forattini, referencial para que este trabalho se tornasse realidade.

Ao Professor Alexandre Vranjac (in memoriam). A saudade e os ensinamentos permanecem vivos.

À Professora, Maria Lúcia Lebrão pelo encorajamento inicial.

À Professora Maria Lúcia Soboll e aos funcionários da Biblioteca pela solidariedade ...

Aos companheiros do CVE que, para evitar o pecado de omissão prefiro não citar nomes e os agradeço nas pessoas dos dirigentes Dr. Wagner Augusto da Costa, Dr. Antonio Guilherme de Souza e Dra. Inês Kazue Koizumi.

Ainda do CVE, um especial agradecimento à Dra. Yasue Higaki e a Carlos Eduardo de Oliveira Godoy - "Kadu", companheiros da Divisão de Infecção Hospitalar e a Rose, Wilmar, Sandra, Cláudia e Odila, da seção de apoio.

Aos responsáveis pela vigilância epidemiológica regionais e municipais do Estado de São Paulo e de todos os níveis dos Estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, que abraçaram conosco a causa da FPB.

Aos colegas da Seção de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz, na pessoa de sua chefe, a pesquisadora Vera Simonsen Dias Vieira. Um especial agradecimento à pesquisadora Rosimeire Cobozeanella.

Aos amigos do "Centers for Disease Control and Prevention"- CDC , na pessoa da Dra. Claire V. Broome, à época das primeiras descobertas, chefe do "Meningitis and Special Pathogens Branch" .

Aos Professores Arary da Cruz Tiriba, Edmundo Juarez , Marcelo Nascimento Burattini, Evandro Ararigboia Rivitti, Eliseu Alves Waldman e Walter Belda Júnior pelas valiosas correções e sugestões à redação final.

À Professora Sabina Léa Davidson Gotlieb pelo carinho de sempre , e agora pela revisão das tabelas e gráficos.

Ao amigo Nelson Bedin pelas sugestões e revisão da redação.

À Sra. Maria Lúcia F. Ferraz, pela carinhosa colaboração com relação à organização das referências bibliográficas.

Aos companheiros da ARS 1, nas pessoas da Dra. Emilia Lurico Sokei Umezu e Dr. Waldemar Chaves Ribeiro Júnior.

À Faculdade de Medicina de Jundiai na pessoa de seu diretor Professor Doutor Paulo R. Cunha.

Ao Hospital de Medicina Veterinária da USP nas pessoas dos Doutores Luciano, Luciana e Cláudia, pelo carinho.

À Leda, Luis, Júlia e Bel pelo carinho sempre acolhedor.

Aos sobrinhos Adriano e Fernandinha que vieram da Bahia cheios de Axé.

Ao meu companheiro, Julio Cesar de Magalhães Alves, pelos gráficos, tabelas, críticas e paciência.

ÍNDICE

RESUMO	vi
SUMMARY	vii
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	13
METODOLOGIA	14
RESULTADOS	22
Descrição da investigação.....	22
A FPB e as conjuntivites.....	24
Promissão.....	24
Serrana, Pradópolis, Promissão e São Paulo Tucuruvi).....	28
Mato Grosso.....	29
São Paulo.....	30
Mato Grosso do Sul.....	31
Casuística.....	31
Variações com o tempo.....	32
Variações espaciais.....	33
Isolamento do agente etiológico no hospedeiro.....	33
Fonte de infecção.....	34
Período de incubação.....	34
Quadro clínico.....	35
Quadro laboratorial.....	36
O agente etiológico.....	38
Caracterização do <i>Haemophilus influenzae</i> biogrupo <i>aegyptius</i>	38
São Paulo.....	40
Mato Grosso.....	41
Mato Grosso do Sul.....	41
Vetor.....	42
Caracterização clínica , epidemiológica e laboratorial da FPB.....	42
DISCUSSÃO	44
Estrutura epidemiológica.....	44
Casuística.....	48
Serviços de investigação.....	55
O processo de identificação do agente etiológico.....	56
Sobre o conhecimento da doença.....	58
CONSIDERAÇÕES	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
TABELAS	88
FIGURAS	
ANEXOS	

RESUMO

A Febre Purpúrica Brasileira - FPB - foi reconhecida como uma doença pediátrica fulminante, caracterizada por febre alta com rápida progressão para púrpura, choque e óbito. A grande maioria dos pacientes apresentaram conjuntivite prévia.

O presente trabalho procura descrever os aspectos epidemiológicos desta doença, desde o surgimento dos primeiros casos, em 1984, em Promissão, Estado de São Paulo, Brasil.

Foram registrados 277 casos distribuídos no Brasil em cinco Estados: São Paulo, Paraná, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais. Fora do Brasil, dois casos foram relatados na Austrália.

Cerca de 89% dos casos ocorreram em crianças de até cinco anos de idade. A letalidade foi de 38%. Estima-se o período de incubação médio de 15 dias. O quadro inicial se caracteriza por conjuntivite e febre.

O agente etiológico é a bactéria *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptius*, clone invasivo, tendo sido isolado de sangue, liquor, lesão hemorrágica de pele, secreção de conjuntiva e de orofaringe em 1986, de pacientes no Estado de São Paulo. Os estudos moleculares identificaram características diferentes das descritas até então para o *Haemophilus aegyptius* isolado de surtos de conjuntivite.

Os principais surtos da doença ocorreram em Serrana, Valparaíso no Estado de São Paulo e Maracaju no Estado do Mato Grosso do Sul.

Em algumas localidades com surtos de conjuntivite se observou a presença de moscas (Diptera). Acredita-se que estes insetos tenham participação na disseminação da doença.

O diagnóstico precoce da FPB é um fator importante para redução da letalidade.

SUMMARY

Brazilian Purpuric Fever - BPF - has been recognized as a fulminant pediatric disease characterized by fever with rapid progression to purpura, shock and death. The vast majority of BPF patients have previously presented conjunctivitis.

The present work aims to describe epidemiological aspects of BPF since the appearance of the first cases, in 1984, in Promissão, State of São Paulo, Brazil.

It has been reported 277 cases in Brazil, distributed by five states : São Paulo, Paraná, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul and Minas Gerais. Outside Brazil, only two cases have been reported in Australia.

About 89% from the total number of cases occurred in children aging five years old or less. The case fatality rate was 38%. The average incubation period is estimated as being 15 days. The initial clinical symptoms are conjunctivitis and fever.

The etiologic agent of BPF is the bacteria *Haemophilus influenzae* biogroup *aegyptius*, invasive clone. It has been isolated from blood, cerebrospinal fluid, hemorrhagic skin lesion and conjunctival and orofarynx secretions in 1986, from São Paulo State patients. Molecular studies have identified different features from those described to *H.aegyptius* which have been isolated during conjunctivitis outbreaks since then.

The most important BPF outbreaks occurred in Serrana and Valparaíso, State of São Paulo and in Maracaju, State of Mato Grosso do Sul.

The presence of gnats (Diptera) has been observed in some of the places where conjunctivitis outbreaks have occurred. It is believed that these insects are associated with BPF transmission.

Early diagnosis is an important factor in fatality reduction.

INTRODUÇÃO

Trata-se neste trabalho de apresentar um panorama epidemiológico da Febre Purpúrica Brasileira (FPB), uma doença emergente (Musser, 1996). Morse (1995) define como infecção emergente aquela de aparecimento recente na população ou infecção que já existiu e aumenta rapidamente a sua incidência ou se expande para outras áreas geográficas. Outros exemplos recentes de doenças emergentes em várias partes do mundo incluem a Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida, a cólera clássica na América do Sul e África; a cólera pelo *Vibrio cholerae* O139; a síndrome pulmonar por hantavírus; a doença de Lyme, a síndrome urêmica hemolítica por *Escherichia coli* O157:H7, entre outras. Para Morse, por mais inexplicável que possa parecer a ocorrência destas doenças, fatores específicos responsáveis pelo surgimento dos agravos podem ser identificados para cada uma delas. Este autor sugere a consideração de dois pontos de partida para entender o processo: o patógeno oriundo do meio ambiente, possivelmente de outra espécie ou variante de uma infecção humana existente (introdução de agente numa nova população), seguido por uma domiciliação e posterior disseminação; qualquer que seja sua origem a infecção emerge quando alcança a nova população. Os fatores que promovem um ou ambos os pontos, por conseguinte tenderiam a desencadear a doença. Esses fatores decorrem da ação humana e podem ser agrupados em alterações ecológicas (agricultura, mudanças no ecossistema da água, desmatamento, reflorestamento), comportamento humano demográfico (migração, comportamento sexual, uso de drogas, conflito social), viagem e comércio internacional, tecnologia e industrialização (globalização de alimentos), adaptação microbiana e a quebra das medidas de saúde pública.

As mudanças ecológicas decorrentes de atividades na agricultura freqüentemente constituem fatores relevantes em surtos de doença previamente desconhecida e com alta letalidade. As populações entram em contato com

reservatórios naturais ou hospedeiros de infecção, até então não familiares, por conta de determinações do desenvolvimento na agricultura.

Wilson (1995) discute a introdução de espécies em novas áreas geográficas com a globalização em volume e frequência sem precedentes: a intensa movimentação não apenas das pessoas, mas de alimentos frescos, animais, plantas, insetos, microorganismos. Os microorganismos têm grande capacidade de recuperar sua resistência e adaptação, eles têm vida curta com mudanças genéticas rápidas. Em contrapartida, os humanos têm mudanças genéticas lentas, mas podem mudar seu comportamento. Se, por um lado, a tecnologia favorece a percepção da invencibilidade humana, por outro cria novas vulnerabilidades. A proposta de Wilson é que pesquisa e vigilância possam mapear o movimento global e evolução de microorganismos. Assim, o foco da análise, em lugar de doença, micróbio ou hospedeiro, seria de sistema e do ecossistema.

A Febre Purpúrica Brasileira (FPB) foi definida como uma doença infecciosa aguda, cujo agente etiológico é o *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptius* clone¹ invasor (Brenner, 1988), que se manifesta nas crianças após conjuntivite e que se caracteriza pelo aparecimento abrupto de febre alta e sinais e sintomas de toxemia, como dor abdominal, vômitos, cianose peri-oral, petéquias, púrpuras e sufusões hemorrágicas (Silva e col., 1993).

A doença foi percebida pela primeira vez no Brasil, no Estado de São Paulo, no município de Promissão e no Estado do Paraná em 1984 (Veneziani, 1984, 1985; SESSP-CSC, 1984; CDC, 1985; MS, 1985; Milstein, 1985; SSBESPA, 1986). Em 1986 ela foi identificada em diversas outras localidades (CVE, 1986; CDC, 1986) do Estado de São Paulo, ano em que ocorreu o isolamento do agente etiológico a partir do sangue e liquor de doentes (CVE, 1986; SILVA, 1986; MS, 1986; CDC, 1986; BPF, 1987 b).

¹ Termo usado pela 1ª vez por Hebert J. Webber em 1903. Atualmente utilizado em bacteriologia para designar populações de bactérias isoladas de culturas de locais e épocas distintas cuja identidade de características fenotípicas e genotípicas apontam para uma origem comum (Ørskov, F. e col., 1983; Musser, J.M., 1996)

Cinco anos após a descrição dos primeiros casos ela é diagnosticada no Estado do Mato Grosso (Alves e col 1990, Silva e col., 1990), e em 1991 no Estado do Mato Grosso do Sul (Alves e col., 1992; Silva e col., 1993).

Fora do Brasil, há o registro de dois casos na Austrália (McIntyre, 1987; Wild et col., 1989).

A FPB, quando surgiu em Promissão, se constituiu em um acontecimento com repercussão social (Pinto, 1979), determinando uma inquietação na coletividade, decorrente da evolução rápida da doença para óbito.

Aos médicos e profissionais de saúde dos serviços públicos coube a tarefa de intervir com a finalidade de esclarecimento e de intervenção para modificação do processo da doença (Veneziani e col., 1984, 1985).

Pode-se considerar este evento como sendo a expressão de um processo organizado com início meio e fim desconhecidos. A investigação teve como ponto de partida óbitos em crianças com quadro clínico em alguns aspectos semelhante à meningococemia (Veneziani, 1984; CDC, 1985).

As investigações em Promissão delinearão pistas e indícios (Forattini, 1996) no campo de compreensão do possível quadro epidemiológico antecedente (Veneziani, 1984, 1985), clínico (Milstein, 1985), terapêutico (Milstein, 1985), etiológico e de prevenção (Veneziani, 1984, 1985; Carson e col., 1986; Alves, 1987). Esses estudos forneceram as bases para a primeira descrição da doença (MS, 1985; CDC, 1985).

As ocorrências subseqüentes desta enfermidade e os estudos conduzidos se constituíram na oportunidade de verificação e eleição de algumas pistas e alguns indícios que passaram a compor um elenco de características para o reconhecimento futuro e retrospectivo da doença e, certamente, delinear novas pistas e indícios.

De 1984 até os dias atuais os casos de FPB foram se acumulando (Silva e col., 1993) e se diversificando na forma de apresentação clínica (BPFSG, 1987; Silva, 1993). A percepção desta diversificação foi uma decorrência do domínio paulatino do conhecimento da estrutura epidemiológica da doença (SESSP-CSC,

1984; Bachelard, 1984; Ayres, 1995; Fleming e col. 1986; CDC, 1986; BPFG, 1987; CVE, 1988, Alves e col. 1990).

De antecedente as conjuntivites passaram a ser entendidas como morbidade precedente ao aparecimento desta doença grave em criança e uma decorrência do agente etiológico presente nos surtos de conjuntivite (CVE, 1986, 1988; Silva, 1988a,b, 1992,1993).

O *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptius* primeiro clone invasor (Brenner, 1988) foi isolado em 1986 em sangue, liquor, secreção de conjuntiva, secreção de orofaringe e pele de casos de FPB. O segundo clone invasor foi isolado em sangue, liquor e secreção de conjuntiva em casos de FPB em 1990. Este microorganismo corresponde àqueles vistos pela primeira por J. Hirschberg e F. Krause em 1881 em casos de tracoma e por Robert Koch em 1883 em secreção ocular de casos de conjuntivite no Egito . Foi cultivado por John Weeks em 1886, nos Estados Unidos, e por Morax na França em 1894 em secreção de conjuntiva (Morax, 1903) sendo denominado de bacilo de Koch-Weeks. Recebeu diversas denominações e propostas de classificação taxonômica (Irino, 1992). Há consenso entre os diferentes autores na classificação da bactéria até o gênero. Quando se trata da espécie os autores se dividem em dois grupos: um que defende a inclusão da bactéria na espécie dos *Haemophilus influenzae*, outro que a considera uma espécie separada. Em 1950 Pittman e Davis propuseram a designação de *Haemophilus aegyptius* e a consideraram uma espécie distinta. O habitat, a morfologia, aspectos de crescimento, reações bioquímicas e sorológicas são as provas utilizadas na diferenciação dos *Haemophilus*. A descrição geral é de bacilo Gram-negativo, muito fino e mais ou menos longo, às vezes cocobacilar; cresce bem no agar chocolate e não no agar sangue e não é cultivável nos meios comuns. Foi largamente estudado por Pittman e Davis na década de 50 (1950), Leidy e col. (1959,1965), Kilian (1976), Mazloun e col. (1982) Albritton(1982) Albritton e col. (1984).

Morax (1903) estudando a conjuntivite aguda contagiosa (Conjuntivite por bacilos de Weeks, cocotte ou Pink eye) refere trabalho de Guillee em 1820

demonstrando a característica contagiosa de uma conjuntivite aguda endêmica no hospital “des Enfants-Malades” .

Pittman & Davis (1950) desenvolveram estudos sorológicos em coelhos com cepas de Koch-Weeks (K.W.) e *Haemophilus influenzae* observando que o antisoro obtido só aglutinava com cepa homóloga. Eles usaram 8 cepas de K.W. para inoculação nos coelhos e obtenção dos respectivos antisoro. Fizeram testes de aglutinação entre estas cepas e observaram reação de aglutinação negativa e positiva com gradação de uma cruz a quatro cruces. O mesmo resultado foi obtido com as outras 20 cepas de K.W. do estudo. O antisoro de uma cepa aglutinou com todas as cepas de K.W. e foi aglutinada com gradação variável com os antisoros das outras sete. Observou que 5 culturas obtidas de cinco membros de uma família apresentaram o mesmo padrão de aglutinação. Os autores concluem que “as 28 cepas de K.W. parecem relacionadas uma com as outras direta ou indiretamente. O padrão de aglutinação cruzada sugere que deve existir diversos componentes antigênicos que são distribuídos desigual entre as cepas. Deve existir no mínimo 3 e provavelmente 4 componentes para explicar a diferente combinação de reações. Por outro lado , deve-se levar em consideração que os coelhos podem não ter tido uma resposta igual para cada componente presente em um antígeno. Os bacilos de Koch-Weeks formam um grupo sorológico relativamente homogêneo que não é próximo do relacionado ao *Haemophilus influenzae*”.

De Robert Koch, que se dedicou à criação das técnicas para manipular as bactérias e obter culturas puras (Rose, 1994), até os dias atuais com as novas tecnologias, persistem dúvidas quanto à classificação da espécie destes seres unicelulares (bacilos de Koch-Weeks ou *Haemophilus aegyptius* segundo Pittman e Davis 1950). Brenner (1988), após estudos realizados com as cepas oriundas das investigações da FPB com os recursos tecnológicos disponíveis, propôs a designação de *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptius*.

Musser e Selander (1990) indexaram a bactéria em 17 biogrupos e demonstraram que o clone obtido das culturas provenientes de casos de FPB é geneticamente distante de outros clones do biogrupo *aegyptius* do *H. influenzae*

e está associado com os *H. influenzae* com cápsula de polissacáride sorotipo c , uma vez que ambos produzem IgA1 protease tipo 2 enquanto os outros clones do biogrupo *aegyptius* produzem o tipo 1 desta enzima.

Tendo em mente os aspectos que , de certa forma , estabelecem certa polêmica em torno da questão taxonômica, optou-se, neste trabalho , por utilizar o termo ***Haemophilus aegyptius*** para designar o gênero e espécie do agente etiológico da FPB.

Nas investigações de FPB em 1986, outro aspecto epidemiológico que foi chamando a atenção foi a presença de moscas conhecidas por “lambe-olhos”. Estes insetos foram reconhecidos como dípteros da família Chloropidae (Mulla, 1959; Greenberg, 1973; Payne e cols, 1977; Guimarães, 1981). Passaram a ser vistos em abundância nas localidades com casos de FPB e conjuntivite a partir de 1989. Chamou à atenção especialmente pelos seus hábitos persistentes de permanecerem em volta do rosto e se alimentarem de secreção ocular . Foram identificadas nos municípios com FPB e surtos de conjuntivite os gêneros *Hippelates* e *Liohippelates* e mais raramente *Sinphunculina* . Nas amostras procedentes do Estado do Mato Grosso foram identificadas cinco novas espécies de *Hippelates*, *Liohippelates currani*, *L. flavipes*, *L. peruanus*, *L.sp* (complexo *pusio*) e *Sinphunculina striolata*. Em Valparaíso, São Paulo, foram identificadas as espécies *L. flavipes*, *L. peruanus* e *H. parvicar*, n. sp. (Paganelli & Sabrosky, 1993).

Se, por um lado, a população do Estado de São Paulo foi vítima de uma doença que não havia ainda sido descrita, pôde a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo prestar uma valiosa colaboração na detecção, treinamento de pessoal e controle da FPB nos demais estados brasileiros afetados (Alves, 1990,1991).

Uma parte das fontes dos dados utilizados no presente estudo foi substrato de trabalhos parciais publicados à época das descobertas (MS, 1985; CDC, 1985; CVE, 1986; BPFSG, 1987a, Brenner e col, 1988; Pontes, 1991; Bortolotto, 1992). A maior parte dos trabalhos focaliza os estudos com o microorganismo (Carlone col, 1985,1989 ; Arko, 1986; Carson e col. 1986; Casin e col, 1986; Tanaka e col

1986; White e col, 1986; Mayer e col, 1989; Irino e col, 1987, 1988; Brandileone e col, 1989,1993; Tondella, 1994). Outros, apesar de relatar acontecimentos epidemiológicos posteriores a Promissão, consideram como critério de seleção dos casos a definição de 1985 (MS, 1985; CDC, 1985) e a de 1986 que é a de 1985 (CDC, 1986) modificada no item referente ao antecedente de conjuntivite e acrescida de um item que é o isolamento do agente etiológico em sangue de doente com febre. Estas definições acabaram por influenciar alguns autores de trabalhos na área da microbiologia (Irino, 1992; Tondella, 1994) e alguns na de epidemiologia de ocorrências específicas da doença (Bortolotto, 1992; Pontes, 1988) que selecionaram os casos de FPB de acordo com a evolução para as formas mais graves. É importante observar estas tendências, visto que as análises epidemiológicas realizadas com uma parte apenas dos casos identificados no decorrer das investigações poderia refletir uma tendência passiva ou mesmo estática da doença em curso e dificultar o diagnóstico nas fases iniciais. Sacks (1985), em artigo que discute a utilização de definição de caso e informação laboratorial na vigilância de doença de notificação obrigatória nos Estados Unidos, opina que a utilização de definição de caso pode distorcer os dados uma vez que diminui a contagem dos casos por critérios mais restritivos. Este pesquisador usa o exemplo de surtos em que todos os casos da doença não puderam ou mesmo não precisam de confirmação de laboratório. Para o autor não está claro se a uniformidade em definições resulta em aumentar a prevenção das doenças.

Para a compreensão e discussão do comportamento epidemiológico da FPB é importante descrever o quadro da doença à luz do conjunto de casos identificados no processo das investigações.

O Centro de Vigilância Epidemiológica

Na década de 70 no Estado de São Paulo ocorreram a epidemia de meningite meningocócica (Iversson, 1976, Barata, 1988) e a de encefalite por

arbovírus na região do Vale do Ribeira (Tiriba, 1975, Iversson, 1979; Bichir, 1995). As dificuldades enfrentadas pelos órgãos responsáveis pelo controle das doenças na Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, aliadas à pressão da população (Barata, 1988) devem ter influenciado uma série de mudanças que começaram a ocorrer naquela Secretaria.

Em 1976 a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e a Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo iniciaram os Cursos de Especialização em Saúde Pública - Nível Local, para formar médicos sanitaristas. Ao final de cada um destes cursos a Secretaria da Saúde realizava concurso público para contratação destes profissionais. É interessante lembrar que estes novos sanitaristas eram provenientes, em sua maioria, de residências de pediatria, medicina preventiva, medicina do trabalho e moléstias infecciosas, áreas consideradas mais próximas da saúde pública (Gonçalves, 1994). Os sanitaristas foram designados para ocupar cargos de direção nas unidades de saúde e distritos sanitários. Desta forma, em um espaço de tempo relativamente pequeno (3 anos), a Secretaria renovou e ampliou o número destes profissionais nos seus quadros.

Em 1978, o Centro de Informações da Saúde (CIS) órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo foi definido como o nível central do Sistema de Vigilância Epidemiológica. Foi editado o Manual de Vigilância Epidemiológica com o propósito de ser um instrumento essencial para o desenvolvimento das ações de vigilância em todo o Estado, com objetivo de melhorar o nível de saúde da população. Foi estabelecida a estrutura do sistema de vigilância e do subsistema de informações da vigilância epidemiológica (impressos SVE1, SVE2, SVE3, SVE4, SVE5 e seus fluxos) e atribuição dos diferentes níveis (Secretaria de Estado da Saúde, 1978). "A Unidade básica do Sistema de Vigilância Epidemiológica será constituída por todos os Centros de Saúde" e correspondia ao nível local que seria coordenado pelo distrito sanitário que por sua vez era coordenado pelos Departamentos de Saúde da Grande São Paulo e Departamentos de Saúde do Interior. À Coordenadoria da Saúde da Comunidade competia coordenar os níveis de Departamento, Distrito Sanitário e unidade local.

Cabia ao nível central da Coordenadoria de Serviços Técnicos Especializados:

- Adequar todos os seus Institutos às necessidades do Sistema de Vigilância Epidemiológica;
- Supervisionar, coordenar e controlar as atividades dos seus Institutos, no que se refere ao cumprimento da programação da Vigilância Epidemiológica, acionando qualquer destes órgãos sempre que a situação assim o exigir;
- Supervisionar, coordenar e controlar as atividades do Programa Estadual de Profilaxia de Raiva através da Comissão Permanente de Controle de Raiva, criada pelo Decreto nº 2.862, de 21/11/73.

Foi definido o papel do Instituto Adolfo Lutz, da Seção de Epidemiologia do Hospital Emílio Ribas, da Coordenadoria de Assistência Hospitalar, da Coordenadoria de Saúde Mental e da Superintendência de Controle de Endemias.

Os sanitaristas, ocupando funções nos diversos níveis do sistema, foram desenvolvendo atividades próprias de vigilância como notificação, investigação de caso, coberturas de foco de doença imunoprevinível, elaboração de material didático para treinamento (módulos do Treinamento básico em vigilância epidemiológica - TBVE) e execução de treinamentos. Alguns módulos foram elaborados utilizando as experiências reais de investigação. A febre tifóide em Diadema (Silva, 1983) e o surto de difteria em Santo Amaro são exemplos de investigações desenvolvidas no final da década de 70 e início da década de 1980 utilizadas como exemplo nos treinamentos.

O fluxo de informação através os impressos formais do subsistema de vigilância sempre foi lento e como tal a comunicação entre as equipes dos diferentes níveis do sistema se dava por outros mecanismos. Gradativamente alguns impressos foram perdendo a finalidade de comunicar rapidamente os acontecimentos do âmbito da vigilância.

O marco importante para o desenvolvimento de trabalho desta natureza foi a determinação política do Secretário da Saúde, aliada à existência de quadros de pessoal estimulados, adequados e motivados.

No Governo do Dr. Franco Montoro, entre as reestruturações ocorridas na Secretaria de Estado da Saúde, foram criados os Escritórios Regionais de Saúde (ERSAs) e o Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE (São Paulo, 1985).

A criação do CVE foi conduzida pelo Professor Alexandre Vranjac em 1985, a quem coube também a escolha da equipe inicial.

Ao CVE foi delegado:

I - Coordenar as ações do Sistema de Vigilância Epidemiológica instituído pelo Decreto Federal nº 78.231 de 12 de agosto de 1976, que regulamenta a Lei Federal nº 6.259, de 30 de outubro de 1975.

II - Normatizar as ações de Vigilância Epidemiológica;

III - Supervisionar o Sistema de Vigilância Epidemiológica;

IV - Coordenar e participar de estudos epidemiológicos de interesse da Secretaria da Saúde.

O CVE foi criado com nível de Departamento Técnico com a seguinte estrutura:

I - Diretoria

II - Conselho Técnico

III - Assistência Técnica;

IV - Central de Vigilância Epidemiológica;

V - 27 (vinte e sete) grupos de Vigilância Epidemiológica;

VI - Seção de Apoio Administrativo.

Foi estabelecido no primeiro parágrafo o funcionamento da Central de Vigilância ininterruptamente, em 4 (quatro) turnos, em regime de 24 (vinte e quatro) horas diárias, todos os dias da semana. O artigo 3º definia que 10 grupos tinham atuação no nível central e 17 com atuação nas áreas territoriais de jurisdição dos Departamentos da Coordenadoria de Saúde da Comunidade.

A Seção III trata das atribuições relacionadas em 12 itens, com abrangência de coordenação das ações de vigilância epidemiológica no Estado de São Paulo: assumir, quando necessário, controle operativo de situações epidêmicas, quer de doenças de notificação compulsória, quer de agravos inusitados à saúde; promover a realização de pesquisas epidemiológicas,

recomendar a inclusão de doenças no Sistema de Vigilância Epidemiológica, conhecer e prever a evolução do comportamento epidemiológico mediante a análise contínua dos dados de morbidade e mortalidade; divulgar, periodicamente, informes epidemiológicos.

A atribuição da Central foi de funcionar como Posto de Recebimento de Notificação e orientação clínica e epidemiológica para doenças infecciosas, no Estado de São Paulo.

Ao pensar e criar o CVE o Professor Alexandre Vranjac destacava que sua estrutura deveria ser leve, ágil, sem burocracia, para atender as demandas das doenças de notificação em tempo hábil. É interessante ressaltar que o CVE foi criado e o subsistema de informações da vigilância epidemiológica só foi transferido do CIS em 1989.

A inovação do CVE estava na proposta de trabalho, na equipe e na estrutura. O diretor do CVE estava ligado diretamente ao Gabinete do Secretário e foi estruturado com equipes técnicas regionais.

Este breve histórico pretende situar o Centro de Vigilância Epidemiológica, órgão de onde se conduziu o trabalho de investigação da FPB.

A investigação permanente da FPB ia gerando ações decorrentes do conhecimento recém adquirido na prática da investigação da doença de forma muito dinâmica e rápida. Estes conhecimentos eram transformados em recomendações, difundidas regularmente em pequenos informes nos boletins do CVE (1986a-i) e formulações de novos protocolos de investigação.

Ao se investigar a FPB, as questões instigantes eram no sentido de conhecer o processo daquela enfermidade que permitisse uma intervenção, particularidade do conhecimento em medicina cuja meta cognoscitiva não é primordialmente a extensão do saber em si mesmo e sim outra mais pragmática que é o domínio dos estados patológicos (Fleck, 1986). Uma enfermidade depende em cada momento concreto de duas variáveis interrelacionadas: a enfermidade em si e o organismo afetado. O papel do investigador foi fundamentalmente explorar exhaustivamente as ocorrências naturais do fenômeno (Goodman, 1990). Certamente a inquietação e concepção do processo saúde e

doença (Ayres, 1993,1995; Abed, 1993; Bunge, 1969) os recursos metodológicos (Feyerabend, 1977; Forattini, 1992;) do investigador (Bachelard, 1984; Pinto, 1979; Habermas, 1987, 1990) exerceram influência na apreensão dos acontecimentos.

Pretende-se desenvolver esta proposta tomando por base a investigação da entidade nosológica realizada pelos serviços de vigilância das doenças, coordenado, num primeiro momento pela Coordenadoria de Saúde da Comunidade e pelo Centro de Vigilância Epidemiológica "Professor Alexandre Vranjac" (CVE), órgãos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (São Paulo, 1985,1986). Em que pese as diferentes concepções teóricas a respeito do papel dos órgãos de Vigilância Epidemiológica (Waldman, 1991), o CVE conduziu a vigilância da FPB nos aspectos de investigação e medidas de controle da doença a um só tempo (CVE, 1986,1988,1989).

OBJETIVOS

Geral

Este trabalho tem como objetivo geral descrever os aspectos epidemiológicos da Febre Purpúrica Brasileira, considerando as investigações e os casos identificados e documentados nos arquivos do Centro de Vigilância Epidemiológica "Professor Alexandre Vranjac" da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Secretaria de Estado da Saúde do Mato Grosso e da Secretaria de Estado da Saúde do Mato Grosso do Sul.

Específicos

Descrever a investigação.

Estudar a estrutura epidemiológica das conjuntivites e da FPB

Quantificar os casos, os óbitos e sua distribuição.

Descrever as formas de apresentação clínica

Caracterizar o quadro epidemiológico, etiológico e laboratorial da FPB

METODOLOGIA

A FPB foi estudada desde o seu reconhecimento, em 1984, pelas instituições responsáveis pela Vigilância Epidemiológica das doenças da Secretaria de Estado da Saúde. De 1984 até dezembro de 1985 as atividades eram coordenadas pela Coordenadoria de Saúde da Comunidade através da CprE (Serviço de Epidemiologia e Estatística da Divisão de Estudos e Programas). Com a criação do Centro de Vigilância Epidemiológica em dezembro de 1985 a coordenação das investigações passaram a ser de responsabilidade deste órgão. Neste órgão a coordenação das investigações em FPB foi atribuída à autora.

Após levantamento de todo material disponível sobre as investigações em Promissão na Coordenadoria de Saúde da Comunidade, no Departamento Regional de Bauru, resultados de exames no Instituto Adolfo Lutz, especialmente na Bacteriologia, anatomia patológica e virologia, foi feita leitura cuidadosa dos artigos e dos relatórios e formulada a hipótese: o agente etiológico não foi isolado porque não houve coleta de sangue dos doentes para hemocultura. Estabeleceu-se como prioridade para aquela etapa do conhecimento da doença a realização de culturas de sangue e liquor no suspeito de doença de Promissão ou Febre Purpúrica Brasileira. Foram estabelecidas as recomendações e providenciado para que não faltassem os meios de culturas para esta finalidade.

O trabalho no CVE foi direcionado para que os responsáveis pela vigilância epidemiológica em níveis local e regional formulassem a suspeita de FPB como diagnóstico diferencial de caso suspeito de meningococemia e de doença infecciosa aguda e grave em criança, com quadros clínicos parecidos aos descritos em Promissão. Foram distribuídas instruções para os procedimentos para coleta e transporte do material, e acertado com o Instituto Adolfo Lutz o fornecimento dos meios de cultura. Os Departamentos Regionais foram equipados com balão de nitrogênio líquido para o transporte de material para investigação também de agente viral, apesar da inexistência de pistas para esta

natureza de agente nos relatórios examinados. Era também uma oportunidade de descartar a hipótese de associação de vírus, pois os relatórios recuperados das investigações em Promissão continham observações referentes a material enviado para exames cujos resultados não foram localizados. Em um destes relatórios falta uma página. Para a viabilização na prática das recomendações foi necessária uma dedicação especial da equipe do CVE, acompanhando diariamente as demandas nesta área. Para instituir a rotina de pensar na doença de Promissão, este assunto entrava na pauta de todas as reuniões regionais regulares instituídas como sistemática de trabalho pelo CVE, em que se informava o que estava acontecendo com a doença em questão e com as demais de notificação obrigatória. Para ilustrar esta maneira de trabalho na vigilância, no final de março de 1986 houve uma reunião em Campinas, com os Escritórios Regionais de Saúde (ERSAs) da região em que, entre os informes dados sobre a FPB, apresentou-se o caso da criança de Fartura que chegou morta no Pronto Socorro. Na oportunidade, colheu-se liquor, havendo crescimento de *Haemophilus aegyptius*. A responsável pela Vigilância do ERSA de Ribeirão Preto informou a ocorrência de três óbitos em Serrana, notificados como suspeitos de meningococemia, iniciando aí a hipótese de FPB, sendo então as investigações desencadeadas.

Com o isolamento do agente etiológico, houve um crescimento na notificação de casos e grande interesse nas investigações. O grande problema era a evolução rápida da doença para óbito. Com os indícios de que o agente isolado do sangue era o mesmo que podia ser identificado na conjuntiva, formulou-se a hipótese da porta de entrada ser o olho, durante a conjuntivite. Considerando que a doença se desenvolve, na maioria dos casos, 1 a 2 semanas depois da conjuntivite, esta fase da doença poderia vir a ser objeto das ações de vigilância. A concomitância de surto de conjuntivite e FPB foi observada em Promissão e novamente em Serrana. Com o aumento das notificações e investigações de suspeitos de FPB e meningococemia, nas visitas aos locais freqüentados pelos doentes, detectava-se ocorrência de conjuntivite entre os contatantes quando se tratava de FPB, o que não se observava quando se

tratava de meningococemia. A conjuntivite passou a ser um dado epidemiológico que servia para distinguir de meningococemia e meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b. Para distinguir meningococemia de FPB passou-se também a recomendar a realização de reação de contraímuno-elektroforese em soro nos suspeitos de FPB e de liquor quando houvesse indicação clínica.

As investigações de FPB foram desencadeadas em suspeito de FPB e aumento de casos de conjuntivite.

A investigação epidemiológica da notificação de FPB consistia de :

A - Visita ao doente

- 1 - Caracterização da história clínica e epidemiológica
- 2 - Coleta de material para exames etiológicos
- 3 - Realização de estudo anatomopatológico- patológico em caso de óbito
- 4 - Recomendações referentes a tratamento e acompanhamento.

B - Trabalho de campo no município de origem ou no local provável fonte de infecção:

- 1 - Busca ativa de outros casos de FPB
- 2 - Busca ativa de caso de conjuntivite
- 3 - Coleta de material para exames de laboratório voltados para isolamento do agente etiológico da FPB, em casos de FPB, em contatos domiciliares e em casos de conjuntivite.
- 4 - Pesquisa de outros fatores para explicar o quadro epidemiológico.
- 5 -Adoção de medidas voltadas para interrupção de transmissão do agente etiológico da doença, diagnóstico precoce da FPB e tratamento precoce dos casos.

C - Vigilância das conjuntivites para detecção precoce de surto, identificação do agente etiológico da FPB e tratamento das conjuntivites.

A investigação epidemiológica da notificação de conjuntivite consistia prioritariamente de:

A - Levantamento do número de casos

B - Coleta de secreção de conjuntiva com vistas a identificação do envolvimento do *Haemophilus aegyptius*, clone invasor.

C - Alerta aos serviços de saúde a respeito da possibilidade de aparecimento de FPB, fornecimento de meios de culturas para a investigação de caso de FPB.

D - Diagnóstico e tratamento precoce de FPB.

Os materiais coletados durante as investigações referentes à identificação etiológica desde a investigação em Promissão eram encaminhados para a rede de Laboratório de Saúde Pública - Instituto Adolfo Lutz. As cepas isoladas dos *Haemophilus sp* de 1984, 1985 e 1986 foram enviadas para estudos em laboratórios fora do Brasil. Em 1985 o Instituto Adolfo Lutz Central iniciou a identificação bioquímica de *Haemophilus sp* classificando-os como *Haemophilus aegyptius*. O serviço de patologia do Instituto Adolfo Lutz, usando toxina padrão em cobaias, reproduziu um quadro clínico semelhante ao quadro descrito para os óbitos de Promissão. Em fevereiro de 1986 o Centro de Controle de Doenças do governo norte-americano (CDC) envia o resultado de alguns estudos realizados com as cepas de *Haemophilus sp* (isoladas de conjuntiva e pele de um caso de FPB) confirmando ser *Haemophilus aegyptius*. Esta identificação foi feita por estudos do perfil de proteínas da membrana externa e suscetibilidade a troleandomicina. Apenas o *Haemophilus aegyptius* com perfil tipo 1 tinham um plasmídio de 35 megadaltons. Com as cepas isoladas de liquor e sangue e a

utilização das recentes técnicas moleculares, o agente etiológico tem suas características especificadas. São iniciados os estudos com plasmídeo e perfil de rDNA nas cepas *Haemophilus aegyptius*. A implantação das técnicas moleculares no IAL ocorreu mais tarde após a aquisição de novos equipamentos, enzimas e capacitação de recursos humanos fora do País. Estes exames não estavam disponíveis para atender a vigilância, desta maneira os estudos realizados com a cepas fizeram parte de estudos de pesquisa de microbiologia.

Detalhou-se acima de maneira pontual os passos seguidos para investigar a FPB e detectar a circulação do *Haemophilus aegyptius* nos surtos de conjuntivite. Esta foi a maneira de obtenção dos dados sobre FPB.

A metodologia para este trabalho foi fazer a revisão do material arquivado no Centro de Vigilância Epidemiológica, pela autora, que também, investigou e documentou a ocorrência da doença nos Estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul.

Com dados extraídos dos protocolos, fichas de investigação, ficha de atendimento hospitalar e relatórios montou-se um banco com 277 casos, de 1984 a 1993. Os critérios utilizados para inclusão dos casos de 1984 e 1985 foram clínico e epidemiológico. A partir de 1986 além do clínico e epidemiológico, já se conhece o agente etiológico e se agrega o critério de isolamento do *Haemophilus aegyptius*. Até 1986 se recomendava a realização de necropsia; assim, para alguns óbitos se dispõe destes dados.

O quadro epidemiológico foi sendo estabelecido na investigação do caso cujo objetivo era procurar outros casos da doença e características epidemiológicas, nas áreas habitualmente freqüentadas pelo caso índice. Esta atividade nas doenças infecciosas se constitui num recurso diagnóstico precioso, uma vez que apenas uma parcela pequena da população que adoece é que chega ao serviço hospitalar, e no nosso meio é freqüente o uso de antimicrobianos antes de coleta de material para o diagnóstico etiológico. A outra vantagem desta prática é permitir o reconhecimento de outras formas de apresentação da doença. O sucesso desta atividade está na dependência do

momento no qual a mesma é realizada, que deve ser imediato à descoberta do caso que desencadeou esta ação. Este foi um procedimento que no Estado de São Paulo foi realizado diante de todas as notificações de FPB, com o envolvimento de equipes de Vigilância do CVE, do nível regional e do nível local. Neste processo se excluíram os casos em que se confirmou outra doença, quase sempre meningococemia por meningococo do sorogrupo B e meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b. Ficaram de fora desta casuística os casos classificados como indeterminados e aqueles com história de conjuntivite ou associado a esta ocorrência na comunidade mas que tiveram diagnóstico de infecção localizada do tipo de pneumonia ou amigdalite. Os casos que foram identificados durante as investigações dos surtos, internados e tratados como FPB e que nos relatórios foram designados como suspeitos, prováveis, possíveis foram incluídos. A exclusão destes casos de algumas análises e publicações da época ocorreu menos porque se aproximasse de outro diagnóstico e mais porque não apresentaram os sinais de gravidade. Não se levou em consideração que a evolução para cura tivesse relação com a intervenção do sistema de vigilância e assistência médica que para eles fora diferente. Estes casos foram revistos e incluídos; eles apresentaram um quadro caracterizado por febre alta e conjuntivite ou antecedente de conjuntivite sem identificação de foco infeccioso localizado. Os que realizaram leucograma apresentaram leucocitose.

Esta casuística foi o resultado da atividade desenvolvida quando o sistema de vigilância recebia a notificação de suspeito de FPB. Os doentes foram diagnosticados em diferentes fases da doença. O(s) caso(s) índice(s) correspondem àqueles que chegaram ou retornaram grave ao hospital. O conjunto de casos se compõem de casos índices, casos que foram identificados no processo de investigação e casos isolados em municípios de regiões com isolamento do agente etiológico. Diante de suspeita clínica de FPB estabeleceu-se a rotina de ir buscar elementos para confirmar o diagnóstico na comunidade. Apesar desta prática ter como fundamento teórico os conhecimentos mais antigos da epidemiologia e infectologia, continua mostrando-se de grande utilidade para compreender melhor as doenças que chegam aos serviços terciários de saúde.

A principal informação epidemiológica para o diagnóstico da FPB foi a presença de casos de conjuntivite, de outros doentes com conjuntivite e febre e o isolamento de *Haemophilus aegyptius* na investigação laboratorial.

Utilizou-se o *software* Epi Info para a montagem do banco e tabulação dos dados.

As fichas de notificação e investigação epidemiológica substituíram os protocolos de investigação e foram elaboradas no CVE após o reconhecimento do agente etiológico. Para os treinamentos das equipes de vigilância foi preparado pela autora um manual de investigação da FPB que foi sendo usado, atualizado e aprimorado sempre que acontecia um fato novo nas investigações da doença. Este material ainda nas versões denominadas de provisória serviu de documento básico para o treinamento das equipes no Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Apesar do uso difundido, a primeira publicação foi feita em 1994.

O material utilizado neste trabalho consta de:

- 1 - Protocolos de investigação de caso.
- 2 - Ficha de investigação de Febre Purpúrica Brasileira.
- 3 - Relatórios das investigações.
- 4 - Manuscritos das investigações.
- 5 - Relação de resultados de exames laboratoriais devolvidos pelo CDC.
- 6 - Relação de resultados de exames enviados pelo Instituto Adolfo Lutz
- 7 - Laudos de necropsias
- 8 - Livro de registro de exames laboratoriais do Instituto Adolfo Lutz
- 9 - Literatura sobre a microbiologia das cepas de *Haemophilus aegyptius* provenientes do sistema de vigilância e investigação epidemiológica.
- 10 - Literatura sobre a classificação dos dípteros provenientes das investigações de Febre Purpúrica Brasileira.

Os dados referentes aos casos do Paraná foram obtidos da relação elaborada após levantamento retrospectivo realizado em 1985 e de boletim da Secretaria de Saúde do Paraná.

A metodologia de análise foi a releitura deste material produzido em diferentes fases do conhecimento da doença, procurando identificar as evidências registradas e incluir na análise aspectos que foram excluídos, ou pouco enfatizados pela limitação do conhecimento por um lado e por outro pelo impacto da morte em FPB, demandando uma certa tendência em circunscrever a história da doença ao período de evolução grave.

RESULTADOS

Descrição da investigação

No anexo 1 apresenta-se, de forma detalhada e pontual, a cronologia de acontecimentos que levaram ao conhecimento da FPB.

Na segunda quinzena de outubro de 1984 em Promissão, município de 20430 habitantes, localizado a 416 km da cidade de São Paulo, num intervalo de uma semana ocorreram três óbitos de crianças, com quadro clínico semelhante a meningococemia. Este fato desencadeia a investigação da doença que seria denominada de FPB.

No decorrer de 1985, os estudos prosseguiram em laboratórios com os espécimes coletados em Promissão e cidades vizinhas.

Com o recrudescimento de registro de casos semelhantes aos de Promissão, em fevereiro de 1986, no Centro de Vigilância Epidemiológica se direcionou a investigação para coleta de sangue e liquor nos casos suspeitos de FPB e meningococemia.

Em março, cresceu *Haemophilus aegyptius* em liquor de uma criança com um quadro clínico semelhante ao descrito em Promissão, embora a valorização deste dado ainda estava sujeita a críticas, visto que a coleta do material havia sido feita imediatamente após o óbito.

No final de março, já em funcionamento a nova prática de trabalho com a criação do Centro de Vigilância Epidemiológica, inicia-se a detecção do surto de Serrana e se consegue isolar o agente etiológico de sangue de vários casos. Neste ano a doença é reconhecida em outras localidades do Estado de São Paulo.

O *Haemophilus aegyptius* foi isolado de sangue, liquor, conjuntiva e orofaringe de casos de FPB. Identificou-se surto de conjuntivite pelo mesmo microorganismo isolado dos casos de FPB e se constatou que criança com conjuntivite apesar do tratamento com colírios desenvolveu quadro septicêmico

(Silva, 1986). Para a vigilância ficou evidente a importância das conjuntivites na compreensão da epidemiologia e nas medidas de prevenção e diminuição da forma grave da doença. O Centro de Vigilância Epidemiológica passou a investigar também a ocorrência das conjuntivites. Em localidades com aumento do número de casos detectados de conjuntivite se investigava a presença de *Haemophilus aegyptius*.

Com o soro obtido de cobaios inoculados com cepas isoladas de sangue testou-se em campo a reação de soroaglutinação. Antes de a vigilância dispor deste recurso diagnóstico o tempo entre a coleta de material para cultura e a identificação bioquímica de *Haemophilus aegyptius* era de pelo menos 15 dias. Em 1987 foi implantado no sistema de vigilância da doença o uso rotineiro da reação de aglutinação em lâmina em cultura positiva para *Haemophilus sp* de secreção de conjuntiva de casos de conjuntivite e de secreção de orofaringe. Este procedimento permitiu um diagnóstico rápido presumível de circulação do agente etiológico da FPB, o que definia a área como de risco para o surgimento de doença sistêmica e auxiliava no diagnóstico de FPB. Este foi de fato o procedimento laboratorial de maior utilidade na vigilância, uma vez que o resultado rápido direcionava as condutas. O resultado dos estudos mais completos com o *Haemophilus aegyptius* só esteve disponível quando no Estado de São Paulo já se observava uma diminuição do número de casos de FPB. O alto custo para a complementação dos estudos com as cepas também foi um determinante para que apenas uma parte do material coletado nas investigações fosse submetida a análise.

Quando a doença foi reconhecida no Estado do Mato Grosso em 1989, uma característica marcante foi a grande quantidade de dípteros (Guimarães, 1981; SESSP/SUCEN, 1984), conhecida popularmente como "lambe olhos". Estas moscas apresentavam a característica que o nome popular já revela de ficar voando e pousar sobre os olhos, observadas principalmente em volta dos olhos das crianças com conjuntivite, no colo das mães enquanto aguardavam o atendimento médico. Esta observação desencadeou uma extensiva coleta de exemplares de dípteros em diferentes situações : ao pousar nos olhos de pessoas

com conjuntivite, no ambiente em áreas próximas a domicílios de caso de FPB, áreas de plantação de cana de açúcar, de usinas de beneficiamento de cana de açúcar e de gramíneas das cidades.

Em 1990 foi realizada uma pesquisa de *Haemophilus aegyptius* em sangue de crianças menores de 10 anos, internadas com suspeita diagnóstica de doença bacteriana, nos hospitais de Cuiabá e cidades vizinhas.

Em 1991 a doença foi reconhecida também no Estado do Mato Grosso do Sul.

A FPB e as conjuntivites

Promissão

Em outubro de 1984, o Hospital Geral de Promissão começou a atender crianças com uma doença semelhante à septicemia meningocócica fulminante. O Departamento Regional de Saúde de Bauru foi chamado para comparecer à cidade de Promissão. A equipe de Vigilância epidemiológica regional fez a primeira visita ao Hospital e Centro de Saúde local. Com a sucessão dos casos e a gravidade, a direção do Hospital pediu ajuda à Coordenadoria de Assistência Hospitalar. Este órgão enviou como representante a autora para Promissão. Nesta visita foi feito um levantamento dos casos e recomendado aos médicos que para os próximos doentes que chegassem ao Hospital se fizesse coleta de liquor e sangue para culturas, bacterioscopia e contraímunoeletroforese de liquor, estudo anatomopatológico em óbito e encaminhar os doentes graves para hospitais de referência. Foi feito contato com o laboratório regional do Instituto Adolfo Lutz de Marília para receber os materiais para exames. A gravidade da situação foi comunicada à equipe do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde e ao coordenador da Coordenadoria de Assistência Hospitalar, assim como a necessidade urgente da colaboração no Hospital de Promissão de equipe do Hospital Emílio Ribas, referência para moléstias infecciosas do Estado de São Paulo. No dia 4 de novembro uma criança foi transferida de Promissão para o Hospital Emílio Ribas. A Coordenadoria de Assistência da Comunidade e o

Hospital Emílio Ribas enviaram representantes para avaliar a situação. Em 6 de novembro foi realizada uma reunião no Gabinete do Secretário da Saúde com a participação do Departamento regional de Bauru (DRS-7) Hospital Geral de Promissão (HGP), Hospital Emílio Ribas (HER) Coordenadoria de Saúde da Comunidade (CSC), Coordenadoria de Assistência Hospitalar (CAH), Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), Instituto Adolfo Lutz (IAL), e Centro de Informação da Saúde (CIS). Nesta reunião foram levantadas as hipóteses diagnósticas de rickettsiose, dengue, febre amarela, síndrome de Reye, peste septicêmica e intoxicação por agrotóxico. Foi definido o papel e as tarefas de cada órgão para a continuidade da investigação. Médicos sanitaristas, epidemiologistas e infectologistas foram para Promissão, verificar o que estava ocorrendo. O documento "Relatório preliminar referente à situação da ocorrência de casos de doença febril de etiologia desconhecida no município de Promissão", datado de 06 de dezembro de 1984, tinha o objetivo de consolidar as informações disponíveis e registrar os esforços para identificar o(s) agente(s) etiológico(s) e as medidas de controle. Assinalava que até aquela data havia 9 óbitos e que a partir da primeira semana de novembro passou-se a internar todos os casos com quadro clínico de febre de etiologia desconhecida, sendo instituído, em todos, esquema terapêutico com ampicilina e cloranfenicol. Ressalta-se que houve uma diminuição das mortes a partir de 12 de novembro. O grupo etário mais atingido foi o de menores de cinco anos. O coeficiente de incidência para menores de 1 ano (por 1000 habitantes) foi de 15,6 e 21,2 para a idade compreendida entre 1 e 5 anos. "Os casos ocorreram em área urbana ou muito próximo dela" e os doentes "residiam em bairros periféricos da cidade". No item das manifestações clínicas consta: "as manifestações mais freqüentes foram: febre, sinais e sintomas gastrointestinais (principalmente vômitos), e conjuntivite. A ocorrência de púrpuras foi mais freqüente nos casos que evoluíram para óbito".

Até aquele momento a investigação laboratorial constava de Reação de hemaglutinação para meningococos, contraímunoeletroforese no liquor para os mesmos meningococos, para *Streptococos pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* teste de Limulus no soro e liquor, dosagem de C3 e proteínas totais, sorologia

para Rubéola, hemocultura, cultura de secreção de conjuntiva e orofaringe, cultura em tecido para rickettsia, reação de Weil-Felix, sorologia e cultura de tecido para Arbovírus e sorologia para arena vírus. A equipe da coordenadoria de Saúde da Comunidade, que tinha a tarefa de levantamentos epidemiológicos, e a equipe de atendimento médico detectaram a ocorrência de um surto de conjuntivite e por este motivo se realizou em novembro um inquérito populacional registrando-se 70 casos de conjuntivite em 219 entrevistados. Os achados do inquérito revelavam que “Os casos se distribuíam em todos os grupos etários e em ambos os sexos com ligeiro predomínio no sexo feminino e no grupo etário de menores de 15 anos” (Veneziani & Macharelli, 1984). Assim como a doença indeterminada a conjuntivite se distribuía pelos bairros da periferia da Cidade (anexo 2 e tabela 1) e cerca de 46,0% dos casos não haviam procurado serviço de saúde (Tabela 2).

O relatório de 2 de janeiro de 1985 “Síndrome da Febre Hemorrágica de Promissão” resume o seguinte: “Em virtude da evolução fulminante poucos foram os exames laboratoriais realizados nesses casos”. “Em virtude do não isolamento, até a presente data do(s) agente(s) etiológico(s) responsável(is) e das características clínicas peculiares da doença em questão procurou-se estabelecer critérios para a identificação dos casos e sua confirmação diagnóstica, em função dos dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos observados”. “Os 10 casos que tiveram evolução letal apresentaram manifestações clínicas bastante semelhantes. O quadro iniciou com febre alta (superior a 38.5 C) evoluindo rapidamente para quadro septicêmico com vômitos e dor abdominal. Mais de 70% desses casos apresentaram petéquias e sufusões hemorrágicas em extremidades e eventualmente no tronco. Um caso apresentou necrose de lobos de orelhas e nariz. Após um tempo, que variou de poucas horas a 2 dias dos primeiros sintomas, os pacientes evoluíram com quadro de choque septicêmico, torpor, cianose, coma e óbito. Dois casos apresentaram convulsão tônico-clônicas. Cerca de 80% dos casos estavam, ou haviam estado recentemente, com quadro de conjuntivite purulenta bilateral”. O hemograma era de leucopenia nos pacientes graves e leucocitose nos demais que não evoluíram

para óbito sendo verificado leucocitose de até 35000 células. No período de 3 a 29 de novembro foram internadas 48 crianças com febre alta sem foco infeccioso aparente. No acompanhamento da internação 15 casos foram excluídos, sendo considerados 43 casos da doença indeterminada com 10 óbitos (Tabela 3). As observações de natureza epidemiológicas foram:

A distribuição geográfica dos casos segundo a evolução (cura e óbito) era semelhante. Com exceção de dois óbitos que residiam em zona rural, próxima a cidade os casos se distribuíam pelos bairros periféricos da cidade. O coeficiente de incidência na população do município foi de 2,10 por 1000 habitantes.

“Havia uma nítida diferença entre o que se considerava como a data de início de sintomas entre os casos que evoluíram para óbito e os que foram identificados em novembro. Uma das hipóteses para explicar esse fato é que a partir do início de novembro passou-se a investigar todos os possíveis suspeitos com conseqüente notificação e internação e se introduzia a conduta terapêutica em todos os casos”. “A rápida evolução clínica dos casos tanto para óbito como para cura, sugere que o período de incubação também seja curto”. “Em relação ao contágio pessoa a pessoa, os intervalos entre os primeiros casos sugerem, em se acreditando em curto período de incubação, que se trate de doença de baixa transmissibilidade e/ ou baixa patogenicidade implicando, esta segunda hipótese, a existência de casos inaparentes ou subclínicos desconhecidos”. Nesse relatório se conclui que “a rápida resposta dos casos, à terapêutica antimicrobiana utilizada, e com desaparecimento da febre em menos de 24 horas após sua instituição, sugere fortemente a presença de bactérias sensíveis a esses medicamentos”.

As conclusões registradas nesse relatório apontam como mais provável a hipótese de um agente infeccioso cujas características de patogenicidade e virulência não tenham sido observadas anteriormente ou uma alteração de comportamento do hospedeiro que propiciaria uma resposta a um agente conhecido diferente da habitual, neste caso, a suspeita recairia “principalmente sobre o *Haemophilus sp (influenzae)* e esta suspeita poderia ser explicada pela

existência de epidemia de conjuntivite bacteriana na população, tendo sido isolada esta bactéria de secreção ocular de alguns casos. Este agente ainda explicaria o grupo etário mais atingido bem como o quadro de septicemia fulminante. Estranha-se, no entanto, a não ocorrência de casos de meningites na região” (Veneziani & Macharelli, 1985).

Serrana, Pradópolis, Promissão e São Paulo (Tucuruvi)

Em Serrana simultaneamente ao surto de FPB ocorreu uma epidemia de conjuntivite (Pontes, 1991) e o levantamento do número de casos atendidos mensalmente pelo Centro de Saúde em 1986 mostrava um aumento da demanda a partir do mês de março (Tabela 4 e figura 1).

Em Pradópolis em 1987 foi detectado surto de conjuntivite e realizada cultura de secreção de conjuntiva em 55 casos sendo isolado o *Haemophilus aegyptius* cepa aglutinante em 32,7% (Tabela 5 e figura 2). O estudo da duração da conjuntivite dos 18 casos com cepa aglutinante mostrava que 66,6% tinha até 15 dias (Tabela 6). No decorrer da investigação foi diagnosticado um caso de FPB (Anexo 3).

Em dezembro de 1987 foi identificado um surto de conjuntivite em uma população de acampados (chamados “sem-terra”) em uma Fazenda próxima a Promissão. A maior parte das pessoas eram oriundas da região de Campinas. Foi feito um estudo com coleta de secreção de conjuntiva, tratamento e acompanhamento de 28 pessoas. Houve crescimento de *Haemophilus aegyptius* em 17 pessoas e em 11 esta bactéria não foi isolada. Entre os 17 com cultura positiva, 15 repetiram o exame laboratorial no sétimo dia de tratamento; ao exame clínico 3 apresentavam cura e 12 não. O resultado da cultura no primeiro grupo foi: 2 negativaram e 1 continuava com cultura positiva; o segundo grupo em que não havia cura clínica, em 11 o resultado da cultura foi negativo e em 1 positivo. Uma semana após a segunda coleta, realizou-se uma terceira coleta em 12 pessoas com os seguintes resultados: em 7 pessoas com cura clínica a cultura foi positiva em 3, negativa em 3 e 1 sem informação. Em 5 pessoas sem cura, 3

foram cultura negativa e 2 positiva. O grupo de 11 pessoas cuja cultura foi negativa no primeiro exame foi seguido e em 8 que fizeram a segunda coleta todos foram negativos, apesar de cinco ainda apresentarem sinais clínicos; na terceira coleta a cultura foi realizada em 6 pessoas e dos 4 sem cura a cultura foi positiva em 1 caso (Anexo 4).

No surto de FPB no município de São Paulo, subdistrito do Tucuruvi foi a partir da investigação do caso índice que se identificou um surto de conjuntivite na creche freqüentada pela criança e em familiares das crianças da creche. Em 68 casos de conjuntivite se procedeu coleta de secreção de conjuntiva e em 67 também de secreção de orofaringe. Entre dez pessoas com crescimento de *Haemophilus aegyptius* em secreção de conjuntiva em nove a reação de soroaglutinação foi positiva (Tabela 7); o clone foi o invasivo (rDNA tipo 3A).

Mato Grosso

No Mato Grosso a investigação de FPB teve início em Alto Taquari após dois óbitos. A primeira visita ao município ocorreu 32 dias decorridos da última morte. Foram identificados 20 casos de conjuntivite e realizada coleta de secreção de conjuntiva em 14. Foi identificado um caso de FPB, procedeu-se coleta de sangue para hemocultura.

Verificou-se na cidade uma grande quantidade de moscas em volta dos olhos, principalmente das crianças com conjuntivite. Foram capturados exemplares para identificação e algumas capturadas nas placas com meios de cultura.

O *Haemophilus aegyptius* invasivo foi isolado de conjuntiva de casos de conjuntivite e de sangue do caso de FPB acima mencionado. Após o conhecimento destes fatos e a divulgação no Estado do Mato Grosso, foi iniciada a suspeição de FPB em Cuiabá e Várzea Grande e detectada uma epidemia de conjuntivite. Nos três primeiros meses de 1990 se realizou uma extensa coleta de secreção de conjuntiva em casos de conjuntivite, FPB e em comunicantes. Foram realizadas cerca de 410 culturas de secreção de conjuntiva em pessoas que

chegavam ao Laboratório Central (LACEN) sendo encontrados 6,6% de *Haemophilus sp* com presença de antígenos aglutinantes (Tabela 8). Em 112 culturas de secreção de conjuntiva realizada em casos de FPB, em contatantes de pessoas *Haemophilus sp* com aglutinação positiva se encontrou 33,0% (Tabela 9).

São Paulo

Em Valparaíso, em 1990, o conhecimento pela comunidade de uma morte por FPB, no final do mês de agosto, estimulou o aumento da demanda de conjuntivite do Centro de Saúde local, verificando-se 157 atendimentos no mês de setembro (Tabela 10). Foi feita uma busca ativa de conjuntivite em 22 de setembro, dia nacional de vacinação, na região de Araçatuba. Os casos eram detectados na fila e encaminhado para coleta de secreção de conjuntiva e tratamento. Foram identificados 198 casos na região (Tabela 11).

Em 163 pessoas com cultura positiva de secreção de conjuntiva em 40,0% se isolou o *Haemophilus aegyptius* (Tabela 12). A cepa invasora foi diagnosticada inicialmente por reação de soroaglutinação no município de Bento de Abreu e Penápolis e não foi verificada a ocorrência de FPB (Tabela 13). As análises moleculares das cepas realizadas posteriormente estabeleceram os perfis do rDNA do *Haemophilus aegyptius* de tipo 4A em Araçatuba, e 3B em Bento de Abreu, mesmo perfil da cepa isolada em sangue e liquor de doentes de FPB em Valparaíso.

A distribuição por idade de 153 casos de conjuntivite da região de Araçatuba mostrou que 62,0% tinham até dois anos, a média foi de 3,5 anos (Tabela 14).

Os principais surtos de conjuntivite detectados sem a notificação prévia de FPB foram em Guariba em 1986, Pradópolis e Promissão em 1987 e Bento de Abreu, em 1990, todos municípios do Estado de São Paulo. Em Pradópolis se isolou *Haemophilus aegyptius* de conjuntiva considerados à época, pelos microbiologistas, como padrão intermediário em relação às características das

cepas de sangue. Em 1990 estas cepas foram isoladas de sangue e liquor no surto de FPB em Valparaíso. Estas cepas apresentaram reação de aglutinação em lâmina positiva e não apresentaram plasmídio. No estudo do surto de conjuntivite em Promissão se isolou um clone de *Haemophilus aegyptius* com reação de soroaglutinação em lâmina positiva, às vezes duvidosa ou inespecífica e negativa. Algumas cepas foram submetidas aos estudos do rDNA e foram classificadas como pertencentes a um perfil designado de 1B.

Mato Grosso do Sul

O caso índice de FPB no Mato Grosso do Sul foi do município de Maracaju. A investigação epidemiológica mostrou uma epidemia de conjuntivite com identificação do *Haemophilus aegyptius* cepa invasora em cerca de 10% das amostras coletadas. Na primeira semana de trabalho a incidência de conjuntivite foi de 26,11 por 1000 habitantes e a taxa de ataque foi de 10,08% para a população de 1 a 4 anos.

Casuística

São examinados 277 casos de FPB resultado das investigações realizadas, em São Paulo, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Essas investigações foram feitas pelos serviços de Vigilância Epidemiológica das respectivas Secretarias de Estado da Saúde com a colaboração de outras instituições (Anexo 1). O coeficiente de letalidade variou entre os Estados, em São Paulo foi de 35,24 e 56,25 no Estado do Mato Grosso (Tabela 15). A distribuição por idade mostra que a doença atinge menores de 1 ano até 11 e que 72,1 % dos casos aconteceram em crianças de até 3 anos de idade. 53,8 % dos casos foi no sexo masculino (Tabela 16) (Figura 3). A letalidade para o sexo masculino foi de 42,0% sendo que para a idade de um ano foi de 57,1% (Tabela 17). Para o sexo feminino de 33,6% e de 43,7% para 3 anos (Tabela 18). Ao se observar o número de casos ano a ano, de 1984 até 1993, verifica-se um

aumento do número de casos em um ano e no ano seguinte uma diminuição. O coeficiente de letalidade teve uma variação anual de 100,0 a 27,8% (Tabela 19). Para o Estado de São Paulo o ano de 1990 teve o coeficiente de letalidade mais baixo: 16,1% (Tabela 20).

Entre 258 crianças, 119 ainda apresentavam conjuntivite à internação ou seja 46,1% (Tabela 21). A evolução para cura deste grupo foi de 75,6% (Tabela 22). Em 80 casos para os quais havia a informação do número de dias entre a conjuntivite e início dos sintomas a média foi de 9,6 dias (Tabela 23). Entre 139 casos que não apresentavam conjuntivite na internação a evolução para cura foi de 51,8% (Tabela 24), e em 97 casos com informação do tempo entre a conjuntivite e o início dos sintomas foi de 16,8 dias (Tabela 25).

Variações com o tempo

Utilizou-se a data de início dos primeiros sintomas para estudar a variação temporal dos casos de FPB que foram agrupados segundo mês e ano. De 1984 a 1991 pode-se observar cinco aglomerados de casos diferentes entre si em quantidade de casos e no intervalo de tempo. A circulação de *Haemophilus aegyptius* soroaglutinação positiva foi usada para o reconhecimento de FPB e sua distribuição no tempo também pode ser observada (Figuras 4, 5, 6 e 7).

O terceiro agrupamento começa em novembro de 1987 e se estende até outubro de 1988. O mês de abril de 1988 se destaca com um número maior de casos. No quarto agrupamento da doença observa-se que, após um período sem a enfermidade, voltam a surgir casos em agosto de 1989, continuando a aparecer até dezembro de 1990. Verifica-se um intervalo de quatro meses sem a doença e em março de 1991 nova ocorrência é constatada durando até abril de 1992.

Observa-se que a partir do registro do primeiro caso, a doença se mantém presente por períodos relativamente longos. Em 1994 e 1995 pode-se observar o

isolamento de cepas soroadglutinação positiva sem registro de casos de FPB. Estas cepas foram enviadas pela Secretaria de Saúde do Mato Grosso do Sul que estabeleceu como doença de notificação obrigatória além da FPB as conjuntivites.

Variações espaciais

A doença foi identificada no Brasil em cinco Estados: Paraná, São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais (Figura 8).

A FPB se espalha entre 1984 e 1992 (Figuras de 9 a 16). De 1984 a 1986, chama a atenção a expansão da doença para a região norte do Estado de São Paulo (Figuras 9, 10 e 11). Nota-se que a doença vai sendo registrada em localidades sem casos anteriores e também a persistência em outras (Tabelas 26, 27, 28, 29, 30 e 31).

A maioria dos municípios atingidos possui população de até 20.000 habitantes. A principal atividade agrícola destas localidades é de cana-de-açúcar e soja. Uma parcela da população realiza movimentos migratórios decorrente do ciclo de produção. Estas cidades estão em regiões com áreas extensas de desmatamento.

Isolamento do agente etiológico no hospedeiro

Entre os casos a bactéria foi isolada de secreção de conjuntiva (28) de sangue (18), de orofaringe (6), de lesão de pele (1), e de liquor (4). Em conjuntiva, orofaringe e sangue (2). Em conjuntiva e sangue (2), sangue e orofaringe (1), sangue e liquor (1), conjuntiva mais orofaringe (1) e pele e orofaringe (1) (Tabela 32).

Fonte de infecção

As fontes de infecção conhecidas são principalmente as pessoas no curso de conjuntivite e os doentes de FPB.

Durante as investigações no bairro Tucuruvi, município de São Paulo em 1988, foi identificado um surto de conjuntivite e isolado o *Haemophilus aegyptius* clone invasor. As pessoas com conjuntivite e cultura de secreção de conjuntiva positiva receberam o tratamento à base de colírios, conforme recomendação da época, e foram seguidas com realização de cultura de secreção conjuntival. Verificou-se a persistência de resultados positivos, o que suscitou a necessidade de testes terapêuticos voltados para eliminar rapidamente a cepa de conjuntiva. Pensou-se em oportunamente testar a rifampicina, medicamento utilizado com finalidade de erradicação em *Haemophilus influenzae* tipo b. O surto de conjuntivite em janeiro de 1990 em Cuiabá foi a oportunidade epidemiológica e se testou a rifampicina (suspensão oral) como uma alternativa para tratamento sistêmico em pessoas com conjuntivite ocasionada por *Haemophilus aegyptius* cepa invasora. Verificaram-se bons resultados com o uso da rifampicina, passando-se a recomendar o seu uso nos casos de conjuntivite por cepa invasora e casos de conjuntivite e febre. No surto de FPB em Valparaíso os casos de conjuntivite e febre e conjuntivite com isolamento de cepa invasora foram tratados com rifampicina.

Período de incubação

Em 177 casos com informação do número de dias entre o surgimento da conjuntivite e os primeiros sinais e sintomas de FPB, a média foi de 13,5 dias e em 50% dos casos a doença estava presente até o oitavo dia (Tabela 33).

A doença se apresentou sobre a forma de ondas epidêmicas. Os principais ocorreram nos municípios de Promissão, Serrana e Valparaíso (Estado de São Paulo); Alto Taquari, Cuiabá, Várzea Grande (Estado do Mato Grosso) e Maracaju (Estado do Mato Grosso do Sul). O intervalo de tempo entre o início dos primeiros sintomas do primeiro caso (15/10/1984) e o último (09/01/85) em Promissão foi de

86 dias, em Serrana (27/03/86 e 26/06/86) 81 e em Valparaíso (17/08/90 e 27/12/90) 133 dias.

Na investigação da doença no bairro do Tucuruvi, São Paulo, os casos de conjuntivite com cultura positiva para cepa invasora foram tratados com medicação ocular e seguidos com realização de culturas, observou-se que três casos continuaram positivos em três controles subsequentes e dois outros em dois controles. O intervalo entre estes controles foi em média de 20 dias entre o primeiro e segundo e uma semana entre o segundo e terceiro (Figura 17).

Durante a vigilância e investigação destes surtos, identificou-se casos em fases iniciais, com febre e leucocitose, observando-se a evolução rápida para cura à internação com início imediato de uso de antimicrobiano.

Quadro clínico

A doença começa com uma conjuntivite purulenta podendo ser unilateral ou bilateral, de intensidade variável; quase sempre esta conjuntivite é acompanhada de febre intermitente muitas vezes passando despercebida pelos familiares. A conjuntivite pode regredir ou não e se instalar um quadro de febre alta persistente acompanhado de algum sinal sugestivo de toxemia. A evolução deste quadro é rápida, cerca de 24 a 48 horas. Os sinais mais freqüentes, indicativos de septicemia, são febre, vômitos, manifestações hemorrágicas, prostração, cianose labial, extremidades frias e convulsão (Tabela 34).

As alterações hematológicas na FPB foram observados nas formas graves e a maioria destes casos evoluíram para óbito. As manifestações clínicas mais freqüentes foram lesões hemorrágicas em pele. As lesões progrediam de petéquias para púrpuras, equimoses e sufusões muito rapidamente. Verificou-se plaquetopenia, fibrinogênio diminuído, tempo de protrombina aumentado, atividade de protrombina diminuído e tempo de tromboplastina parcial ativado aumentado.

Infelizmente a investigação no campo da hematologia da FPB pode ser considerada como limitada (Tabela 35).

O transcurso rápido mais o componente hemorrágico foi marcante, principalmente para os médicos, que assistiam a evolução destes fenômenos com pouca ou nenhuma possibilidade de reversão.

De 32 cadáveres, o diagnóstico à necropsia foi de coagulação intravascular disseminada.

O resumo de quatro casos com acompanhamento de hematologista pode ser verificado no anexo 5.

Quadro laboratorial

O quadro de conjuntivite e febre é acompanhado de leucocitose. Em 155 casos nos quais o leucograma foi realizado, detectou-se uma variação de 47100 a 2400. A média de leucócitos foi de 13839. A leucopenia ocorre nos casos graves. A média de plaquetas em 66 pacientes foi de 167973 por mm. O número médio de leucócitos no liquor em 71 casos nos quais o exame foi realizado foi de 20 (Tabela 35).

Alterações anatomopatológicas

Foram realizadas 32 necropsias. Estes estudos anatomopatológicos foram processados em Marília (primeira em 27/10/1984), no Hospital Emílio Ribas, na Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Instituto de Patologia de Campinas. A histopatologia foi também realizada no "Center for Advanced Pathology" do Instituto de Patologia em Washington, D.C., EUA, em vários órgãos de seis cadáveres (Gorelkin, 1986).

O achado histológico mais marcante foi a diátese hemorrágica compatível com *purpura fulminans*, assim caracterizada pela congestão vascular generalizada e hemorragia maciça e recente da supra-renal. Em seguida é

apresentado, de forma resumida, o que se observou de maneira geral nestas necropsias:

Pele : congestão e equimoses na derme superficial com deposição focal de fibrina intravascular. Infiltrado moderado de mononucleares e eosinófilos ao redor de vasos e anexos.

Pulmão : com congestão, hemorragia focal, coágulo de fibrina intraalveolar e megacariócitos intravasculares.

Encéfalo : acentuado edema com aumento de peso e hiperemia de meninges.

À microscopia congestão vascular arterial e venosa - meningite de base (CVE, 1986a).

Fígado : Hiperplasia de células de Kupffer, neutrofilia sinusoidal, esteatose microgoticular

Baço : congestão de polpa vermelha, com histiócitos, polimorfonucleares e poucos linfócitos nos cordões de Bilioth, polpa branca com folículos com centros germinativos exuberantes, necrose central, onde se apresenta “poeira nuclear” e rede de fibrina, “alterações tóxicas” microabcesso e esplenite aguda (26).

Linfonodos : Os folículos se apresentaram com centros germinativos evidentes , os seios cortical e medulares preenchidos por células macrofágicas, alguns linfócitos e polimorfonucleares. Linfócitos diminuídos, “alterações tóxicas”(26). Hiperplasia linfóide reacional.

Rim : Alças capilares congestionadas e deposição de fibrina observada em raros glomérulos.

Coração : Edema muscular, trombo de fibrina e hemorragia sub-endocárdica.

O agente etiológico

Caracterização dos *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptius*

O *Haemophilus aegyptius* isolado de sangue, liquor, raspado de lesão de pele, secreção de conjuntiva e secreção de orofaringe de casos de FPB e de casos de conjuntivite foram enviados para os laboratórios do "Centers for Disease Control" nos EUA. Nestes laboratórios se iniciaram uma série de estudos, utilizando-se as novas técnicas moleculares.

Foram realizados estudos de natureza bioquímica, sorológica, análise de proteína da membrana externa, estudos de hibridização de DNA, padrões de restrição do gene rDNA, suscetibilidade antimicrobiana, estudos das proteínas totais da bactéria por eletroforese em gel de poliacrilamida / sulfato de sódio dodecil - SDS-PAGE, pesquisa de plasmídio, determinação do tamanho e o perfil de restrição, tipagem por multilocus enzimático utilizando diferentes enzimas (Arko e col., 1986; Casin e col., 1986; Brenner e col., 1988; Swaminathan e col., 1989; Mayer e col., 1989; Erwin e col., 1989).

As cepas isoladas de sangue e liquor foram submetidas às análises acima mencionadas e os resultados obtidos definidos como as características padrão para definir o perfil das cepas de *Haemophilus aegyptius* invasivas. Estas cepas foram inoculadas em animais para produção de anti-soro (Brandileone e col. 1989; Swaminathan e col., 1989), reprodução de bacteremia (Rubin, 1989) e virulência (Brandileone e col. 1993). Musser e col, 1990 receberam exemplares das cepas de caso e estudaram a evolução genética, comparando com sua coleção de *Haemophilus*.

Definidas as características invasivas, algumas cepas originárias do processo de investigação da FPB, cultivadas de secreção de conjuntiva e de orofaringe de casos de conjuntivite, foram estudadas e comparadas com as cepas isoladas de sangue e liquor.

Em 1988 foi publicado o primeiro artigo com o resultado destes estudos analisando 99 cepas enviadas de São Paulo, isoladas nos estudos de investigação da FPB desde Promissão, em 1984, até 1986 (Brenner, 1988).

O primeiro clone invasor descrito para as cepas isoladas durante o surto de Promissão e as ocorrências no Estado de São Paulo em 1986 apresentava as seguintes características:

1 - Reação de aglutinação positiva em lâmina com anti-soro policlonal produzido em coelho com uma cepa isolada de sangue de doente de FPB (definido como clone invasor) (Brandileone e col., 1989).

2 - Presença de um plasmídio de 24 megadáltons com um perfil de restrição específico, utilizando a enzima Acc I, denominado perfil de restrição 3031 (Brenner, 1988).

3 - Descrito dois perfis de restrições do gene rDNA denominado tipo 3 e tipo 4.

4 - O estudo das proteínas totais das cepas pelo método de eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), apresentou um único perfil denominado de 3031.

5 - Teste ELISA positivo com anticorpo monoclonal

6 - Presença de banda protéica de 25 KD evidenciada pelo SDS-Page caracterizado como uma proteína presente na estrutura da fímbria.

Em 1987, durante surto de conjuntivite em Pradópolis, identificou-se a linhagem de cepa de *Haemophilus aegyptius* que apresentava a reação de aglutinação em lâmina positiva, ausência de plasmídio, PAGE 3031, ET 2, rDNA 4, e ausência da proteína de 25K.

Em 1990 as cepas identificadas em surto de FPB e conjuntivite em Valparaíso e isoladas de sangue, liquor e conjuntiva apresentaram as mesmas características encontradas nas cepas de Pradópolis, ficando estabelecida a capacidade invasiva deste segundo clone de *Haemophilus aegyptius*. Por ocasião do surto de conjuntivite em Pradópolis em 1987 foi documentado um caso de FPB.

Estudos dos perfis de restrição do rDNA realizados no Instituto Adolfo Lutz com cepas de caso de FPB e de conjuntivite subdividem o grupos 3 em 3A e 3B e o grupo 4 em 4A para as cepas isoladas no Brasil e o 4B para as duas cepas da Austrália (Irrino, 1992).

São Paulo

O *Haemophilus aegyptius* foi pesquisado nas conjuntivas inflamadas, principalmente nas localidades com ocorrência de FPB e com surtos de conjuntivite. Entre 1243 culturas realizadas de 1984 a 1995 verificou-se o crescimento do *Haemophilus aegyptius* em 643 culturas. A reação de soroaglutinação foi positiva em 27,4% (Tabela 36).

De 1984 até 1986 quase todas as cepas de *Haemophilus aegyptius* isoladas foram submetidas aos estudos moleculares já mencionados; a partir de 1987 foi diminuindo o número de cepas nas quais se prosseguiram os estudos moleculares (Tabela 37 e 38).

Os municípios onde foram isoladas cepas com antígenos de aglutinação em lâmina positiva foram: Araçatuba (1), Americana (1) Bento de Abreu (8), Cosmorama (2), Dois Córregos (2), Fartura (1), Fernandópolis (5), Guariba (1), Guataporã (1), Nova Granada (7), Penápolis (4), Piracicaba (2), Pradópolis (21), Presidente Epitácio (1), Promissão (12), Ribeirão Preto (1), Rosana (1), São José do Rio Preto (8), São Paulo (18), Serra Azul (4), Serrana (28), Sumaré (2), Valparaíso (27) e Votuporanga (11) (Anexo 6).

Em 282 cepas estudadas quanto à presença de plasmídeo e reação de soroaglutinação encontraram-se 176 sem plasmídeo e 106 com plasmídeo. A determinação do tamanho foi de 24 megadaltons em 92 cepas. Entre as cepas sem plasmídeo 25,6% foram soroaglutinação positiva e entre as com plasmídeo de 24 megadaltons 45,6% foram soroaglutinação positiva; entre as 50 cepas com plasmídeo e soroaglutinação negativa (Tabela 39), o perfil de restrição de 7 delas foi dos tipos 1947 e 3055. O perfil de restrição das cepas com reação de

soroaglutinação positiva com plasmídio de 24 megadaltons e sem este plasmídio foi o perfil de cepa invasora denominado de 3031.

A distribuição do padrão de restrição do gene rDNA de 243 cepas, sendo 121 soroaglutinação positivas e 122 negativas foi feita em 17 grupos (tabela 40) três dos quais foram os considerados invasivos (Os padrões de cepas isoladas de sangue e liquor), 3A, 3B e 4A. Entre as cepas soroaglutinação negativas três tiveram o perfil de cepa invasora. Em 139 cepas pesquisou-se o plasmídio e determinou-se também o perfil do rDNA. As cepas invasoras sem plasmídio foram classificadas no perfil 3B e 4A; as invasoras com plasmídio apresentaram o padrão 3A (Tabela 41). Nove cepas com perfil 1B e que tiveram plasmídio de 24 DAL (Tabela 42), o padrão de restrição deste plasmídio não foi o 3031.

Algumas cepas com reação de soroaglutinação positiva com estudo de rDNA foram classificadas no grupo 1B.

Mato Grosso

A determinação do padrão de restrição do gene rDNA realizada no IAL em 198 cepas isoladas no Estado do Mato Grosso identificou 29 cepas como pertencentes ao grupo 3A; 58 cepas ao grupo 3B e 12 cepas ao grupo 4A (Tabela 43). O tipo de restrição do plasmídio de peso molecular de 24 megadaltons foi identificado em 89 cepas e 53% tiveram o perfil 3031 (Tabela 44).

Mato Grosso do Sul

Entre as cepas enviadas pela Secretaria de Estado da Saúde do Estado do Mato Grosso do Sul para complementação dos estudos no IAL 94 foram soroaglutinação positiva (tabela 45). O perfil de restrição do gene rDNA foi realizado em 17 cepas, sendo encontrado: com perfil 1A - 1 cepa; perfil 3A -10

cepas e perfil 4A - 2 cepas (tabela 46). Os perfis de restrição do plasmídio foram do tipo 3031 em 10 cepas e do tipo 1947 em 3 cepas (tabela 47).

Vetor

As principais espécies de dípteros capturadas sobre a face de pessoas com conjuntivite nos Estados de São Paulo, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul foram : *Hippelates neoproboscideus*, *Hippelates parvicalcar*, *Liohippelates peruanus* e *Liohippelates currani* (Paganelli, 1993).

Caracterização clínica, epidemiológica e laboratorial de FPB.

A investigação repetida frente à repetição de ocorrência da doença permitiu a construção dos quadros:

Clínico:

- 1 - Conjuntivite purulenta e febre.
- 2 - Febre e antecedente de conjuntivite purulenta
- 3 - 1 ou 2 e as manifestações clínicas decorrentes da evolução de uma septicemia bacteriana.
- 4 - Sinais e sintomas de septicemia bacteriana e sem informação de conjuntivite

epidemiológico individual (presente no caso de FPB)

- 1 - Conjuntivite purulenta
- 2 - Antecedente de conjuntivite purulenta

epidemiológico coletivo

- 1 - Detecção ou aparecimento de outros casos com quadro clínico e epidemiológico

2 - Detecção de surto de conjuntivite purulenta

etiológico individual

1 - Isolamento do *Haemophilus aegyptius* no sangue ou no liquor ou conjuntiva ou orofaringe ou em raspado de lesão de pele no caso de FPB.

etiológico coletivo

1 - Quadro clínico de FPB e é contato ou associado a caso com Isolamento do *Haemophilus aegyptius* (etiológico individual)

2 - Isolamento do agente etiológico da FPB em casos de conjuntivite associado a quadro clínico de FPB.

auxiliares

1 - Resultado de exames laboratoriais -contagem de leucócitos, comportamento dos fatores de coagulação.

2 - Estudo anatomopatológico.

DISCUSSÃO

Estrutura epidemiológica

Entende-se como estrutura epidemiológica das doenças o conjunto formado pelos fatores vinculados ao ambiente, ao agente etiológico e ao suscetível, dotado de uma organização interna que define as interações determinantes da produção de doença (Almeida Filho e col., 1992). A noção de ecologia da doença considera o encadeamento dos fatores determinantes, de natureza física, biológica e social, como propiciatório das condições necessárias para a ocorrência da doença e do nível de qualidade de vida. Para que esta trama atue é necessário a existência de situação preexistente ao desencadeamento da doença (Forattini, 1996).

O desenvolvimento da situação preexistente de natureza física e social na maioria das vezes é uma consequência da ação direta do homem sobre o meio ambiente e sobre as relações sociais. Se a doença é uma consequência complexa da forma de organização da sociedade, os instrumentos para estudá-la, compreendê-la e modificá-la nem sempre dão conta desta complexidade. A organização desta estrutura se dá fora da esfera concreta em que se enfoca a doença. Num dado momento há uma população de suscetíveis, num determinando espaço geográfico e temporal.

A ecologia da paisagem (Forattini, 1996) das cidades com surtos de FPB guarda semelhanças assim como suas principais atividades econômicas. No Estado de São Paulo, muitas destas cidades são próximas dos canaviais, que determinam padrões espaciais e temporais das paisagens (Forattini, 1992). Esta ecologia paisagística se caracteriza por vegetações que vivem um curto espaço de tempo e parece ter relação com as revoadas dos cloropídeos, verificadas nestas cidades. Estes aspectos merecem estudos aprofundados, procurando conhecer possível influência nos diferentes elementos da estrutura da FPB.

Esta doença inclui na sua trama crianças com conjuntivite (presente ou passada) por *Haemophilus aegyptius*. As pessoas com esta conjuntivite

representam a fonte de infecção. O agente deve alcançar outros indivíduos através de fômites e poeira. A veiculação do agente também parece ocorrer pelos dípteros das espécies *Hippelates* e *Liohippelates*. Não está claro ainda se isto se dá apenas de forma mecânica ou se há multiplicação bacteriana nestes insetos (que se alimentam da secreção purulenta ocular). Nas localidades com epidemia de conjuntivite estes insetos estavam presentes em grande quantidade.

A população de suscetíveis encontra-se distribuída principalmente pelos menores de 11 anos que tiveram ou estavam com conjuntivite por *Haemophilus aegyptius*. Por não ser considerada doença grave, a conjuntivite, em geral, segue uma evolução clínica tal que apenas uma parcela dos acometidos procura atendimento médico. O primeiro inquérito realizado em Promissão mostrou que 29,1% dos casos de conjuntivite foram ao hospital, centro de saúde ou médico particular. Quando se observa a demanda por serviços de saúde para os menores de 10 anos (Tabela 2) a demanda foi de 14% e a visita à farmácia foi de 29,4%.

Em Serrana, a curva de distribuição dos casos de conjuntivite e FPB mostra que ao aumentar o número de casos de conjuntivite também aumenta o número de casos de FPB (Tabela 4 e Figura 1). De março a junho estas proporções foram de 18,2%, 45,8%, 43,5% e 13,0%. Esta figura sugere que o agente etiológico presente nas conjuntivites foi com predominância o agente etiológico da FPB. O número de casos de conjuntivite só diminuiu em dezembro de 1986. Nota-se que aumenta o número de casos de conjuntivite em outubro e novembro e é detectado mais um caso grave de FPB em novembro.

O surto de Promissão foi identificado mais tardiamente que o surto de Serrana. Quando se organizou uma equipe na cidade de Promissão para estudar o evento já haviam acontecido cinco mortes e pouco se sabia sobre a doença. O coeficiente de letalidade foi de 23,3%, considerando os dados do relatório (Veneziani e col. , 1985) e de 25,0% considerando a casuística deste trabalho. Em Serrana, onde a equipe se instalou após a ocorrência do segundo óbito, a letalidade foi menor (19,5%) e nesta investigação identificou-se o agente etiológico (Tabelas 3 e 27).

O surto de conjuntivite em Pradópolis foi investigado sem notificação prévia de caso de FPB, tendo sido testada em campo a reação de soroaglutinação em lâmina. A busca ativa de conjuntivite e investigação etiológica detectou clone invasivo de *Haemophilus aegyptius* em 32,7% dos casos. Estudando-se o tempo de duração das conjuntivites, verificou-se que 44,4% dos casos relatavam início do quadro há menos de sete dias. Isto demonstra uma detecção precoce de surto. É possível que isto tenha modificado as condições epidemiológicas para o aparecimento da doença. No decorrer destes estudos um caso apresentou febre alta e petéquias, a suspeita e tratamento foram feitos cerca de duas horas após a instalação da febre, tendo o paciente evoluído para cura.

O uso da reação de aglutinação passou a se constituir em recurso importante para a vigilância epidemiológica no diagnóstico precoce do agente etiológico da FPB nos surtos de conjuntivite.

O estudo do surto de conjuntivite em Promissão em 1987 mostrou a persistência do *Haemophilus aegyptius* em secreção de conjuntiva de casos de conjuntivite, mesmo após o tratamento local à base de colírios com antibióticos. Em alguns casos, mesmo com cura clínica, demonstrou-se a persistência da bactéria na convalescença (anexo 4).

Em 1988, o surto de FPB em São Paulo, bairro do Tucuruvi, foi detectado a partir de notificação, pelo Hospital Emílio Ribas, de um óbito suspeito. Ao se proceder à investigação, deparou-se com um surto de conjuntivite pelo agente etiológico da doença na creche freqüentada pela criança e entre familiares das crianças que freqüentavam a creche. Os casos de conjuntivite com cepas invasoras de *Haemophilus aegyptius* foram seguidos com controle de culturas e observada a persistência de culturas positivas. Alguns casos só negativaram a cultura após tratamento com antibióticos sistêmicos.

Em 1989 a FPB foi diagnosticada no Estado do Mato Grosso. A investigação começou por Alto Taquari, onde também estava ocorrendo um surto de conjuntivite. O isolamento do agente etiológico foi feito em sangue (de caso de FPB) e em casos de conjuntivite. A grande quantidade de dípteros na cidade,

despertou para a investigação do papel destes insetos na transmissão das conjuntivites. Houve divulgação em televisão, jornais e rádios sobre a doença e sua recente identificação naquele Estado. Em dezembro foi feito o diagnóstico do primeiro caso de FPB em Cuiabá concomitante a uma epidemia de conjuntivite naquela cidade. Na cidade vizinha de Várzea Grande, também ocorreu conjuntivite e FPB. O estudo bacteriológico das conjuntivites na demanda estimulada para coleta de material no laboratório de Saúde Pública de Cuiabá (LACEN) identificou o agente etiológico em 6,6% dos casos de conjuntivite (Tabela 8). Entre os casos de FPB, casos de conjuntivite contatos de caso de FPB e contato de conjuntivite com cepa invasora, a proporção de cepa invasora foi de 33,0% (Tabela 9). Após o surto do Tucuruvi, no CVE discutia-se a necessidade de se dispor de tratamento com poder de eliminação das cepas em conjuntiva. Após discussão com infectologistas e epidemiologistas, foi feita revisão bibliográfica das experiências em meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b, tendo se optado por testar o uso da rifampicina. Quando surgiu a FPB e conjuntivite em Cuiabá, realizou-se o teste com a rifampicina na dosagem recomendada para quimioprofilaxia do *Haemophilus influenzae* tipo b. Para o grupo que usou rifampicina, as culturas subseqüentes foram negativas (Perkins e col. 1992). É importante mencionar que desde Promissão para os casos de FPB que também eram suspeitos de meningococemia, fazia-se a quimioprofilaxia segundo as recomendações para o meningococo.

Em agosto de 1990 em Valparaíso, Estado de São Paulo, ocorreu um óbito suspeito de FPB. Novamente a investigação revelou um surto de conjuntivite e outros casos de FPB. O agente etiológico isolado de sangue, liquor e conjuntiva apresentou as mesmas características do *Haemophilus aegyptius* isolados em Pradópolis de secreção de conjuntiva, quando se testou pela primeira vez em campo a reação de soroaglutinação (Brandileone e col. 1988). Observou-se que havia na cidade o que também havia sido visto no Estado do Mato Grosso: uma infestação de dípteros. Eles estavam presentes na cidade, nas gramíneas em volta dos domicílios, do hospital, centro de saúde, escolas, canaviais e na usina de cana de açúcar. Um número grande de casos de conjuntivite foi

identificado na cidade. Neste episódio, os casos de FPB foram identificados de agosto a dezembro. Apenas em março de 1991 o número de casos de conjuntivite voltou a ser semelhante ao que ocorria nos três meses anteriores a agosto (Tabela 10). Os casos de conjuntivite com cepa invasora e crianças com conjuntivite e febre receberam rifampicina na dosagem testada (20 mg/kg/dia em uma tomada diária durante 4 dias). A pesquisa de conjuntivite foi estendida para a região do ERSa de Araçatuba, sendo o *Haemophilus aegyptius* identificado em cinco cidades. De 163 culturas positivas se isolou *Haemophilus aegyptius* em 40% e *Haemophilus influenzae* tipo II e III em 54,5% das culturas; em Bento de Abreu 89% das cepas isoladas foram *Haemophilus aegyptius* cepa com padrão invasivo (Tabela 12) e não foi registrado caso de FPB.

Casuística

Na casuística apresentada, 77,8% dos casos foram identificados no Estado de São Paulo. Acredita-se que a prioridade dada à vigilância da doença naquele estado tenha sido fundamental.

A FPB é uma doença pediátrica com 57,3% dos casos incidindo em pacientes de até 2 anos de idade (Tabela 16). As crianças do sexo masculino menores de 1 ano foram atingidas mais precocemente que as de sexo feminino. A letalidade entre os meninos foi maior na idade de 1 ano, e entre as meninas aos três anos de idade (Tabelas 17 e 18).

O estudo da letalidade por ano mostra uma variação grande de um ano para outro (Tabela 19). Observa-se que quando o número de casos é pequeno a letalidade é maior. Quando a doença surge pela primeira vez em um Estado ou nova região a letalidade é mais alta. Isto possivelmente está relacionado com os conhecimentos sobre a doença e a disponibilidade de cuidados intensivos. No Estado de São Paulo (Tabela 20), excluindo-se os anos com poucos casos, a partir de 1986 (ano da identificação do agente etiológico), a letalidade foi diminuindo.

Considerando a conjuntivite como a primeira experiência do suscetível com o agente etiológico, este evento pode ser considerado para estimar o período

de incubação. Weeks (1886), estudando as conjuntivites, fez inoculação ocular com os bacilos de Koch-Weeks e determinou o tempo de incubação de conjuntivite como sendo de dois dias. O intervalo entre o surgimento da conjuntivite e o aparecimento dos primeiros sintomas da FPB variou de 1 dia a 90 dias, contudo 50,0% dos casos com esta informação desenvolveram a doença até o oitavo dia e até o décimo quinto dia 75,0% dos casos haviam iniciado a doença (Tabela 33). Os intervalos mais curtos entre a conjuntivite e os sinais de disseminação interna da bactéria explicam o aparecimento dos primeiros casos de FPB quando o surto de conjuntivite está se iniciando. Os intervalos mais longos explicam o aparecimento esparsos de casos de FPB e o recrudescimento de casos de conjuntivite. A presença de conjuntivite ou não à internação (Tabela 21) pode ser tomado com um indício de diagnóstico em fases mais precoces da septicemia. No grupo de pacientes que ao internar apresentava conjuntivite em 60,0% dos casos esta havia surgido há sete dias e a evolução para cura foi de 75,6% (Tabelas 22 e 23). O grupo que não apresentava conjuntivite à internação em cerca de 60% dos casos esta havia surgido há duas semanas (Tabela 25); a evolução para cura neste grupo foi de 51,8% (Tabela 24).

Em municípios como Serrana e Nova Granada (SP), Maracaju e Naviraí (MS), Alto Taquari e Várzea Grande (MS) foi registrada a ocorrência de FPB em anos próximos ou subseqüentes. Isto pode ser uma evidência de que estas localidades reúnam condições favoráveis para a persistência da estrutura epidemiológica necessária à doença.

Diagnóstico precoce de caso de FPB foi feito em Promissão, Serrana, Pradópolis e Valparaíso no decorrer das investigações dos surtos. Nestas situações havia equipes prestando atendimento nos hospitais locais e centro de saúde, tendo em mente a doença. Fora destas situações especiais, o doente recebe atendimento médico, mas o diagnóstico acaba sendo feito apenas quando retorna por agravamento das condições clínicas. A natureza da dificuldade dos médicos em fazer o diagnóstico não parece advir do processo intrínseco da doença mas das características da prestação do atendimento (consultas rápidas, por exemplo) e do nível de informação e conhecimento da doença. Uma boa

história e exame clínico, aliados ao conhecimento da evolução da FPB, certamente determinará a suspeita e conseqüente conduta. A história ou presença de conjuntivite é característica marcante. O tipo de conjuntivite é diferente das descritas para as doenças virais. Os principais sinais e sintomas indicativos de gravidade são: sufusão hemorrágica, choque, extremidades frias, torpor, cianose labial, púrpuras, sonolência, prostração, petéquias, convulsão, vômitos e dor abdominal.

O agente etiológico foi isolado no Estado de São Paulo, pela primeira vez em dezembro de 1984, embora isto só tenha sido percebido depois do isolamento no sangue de caso de FPB em 1986, graças às técnicas de conservação para estudos posteriores. O isolamento do *Haemophilus aegyptius* em sangue a partir de 1986 foi uma decorrência das ações de vigilância. Estas ações aumentaram a demanda para o laboratório. Talvez por isto, apenas uma parte das cepas eram submetidas aos estudos moleculares.

As cepas com plasmídeo de 24 megadaltons apresentaram perfis de rDNA 1A, 1B, 2, 3A. O padrão de restrição desses plasmídios foi diferente para os diferentes perfis de rDNA. Os clones definidos como invasivos, segundo o perfil de rDNA, foram os denominados de 3A, 3B e 4A. Os plasmídios não estavam presentes nas cepas 3B e 4A. As cepas invasivas foram isoladas também nos Estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul.

O agente etiológico pôde ser identificado com maior frequência em secreção de conjuntiva. O isolamento em sangue e liquor é mais raro. A realização de hemoculturas em quadros infecciosos antes de administração de antibióticos, no nosso meio, na rotina de atendimento médico não é uma regra seguida, infelizmente. É possível que avanços nas técnicas moleculares, incluindo PCR (*Polymerase chain reaction*), produzam meios alternativos para identificação do agente etiológico (Perkins e cols. 1996).

A releitura dos relatórios, protocolos dos óbitos, fichas de atendimento médicos, fichas de investigação epidemiológica dos casos de FPB, à luz dos conhecimentos atuais, permitiu a identificação de um comportamento clínico, epidemiológico e etiológico da doença desde o surto de Promissão.

A combinação do quadro epidemiológico, clínico, laboratorial e etiológico permite compreender e distinguir a doença de outras enfermidades.

O quadro epidemiológico começa com o aparecimento na localidade de casos de conjuntivite por *Haemophilus aegyptius* cepas invasivas. Muitos fatores atuam favorecendo a velocidade de disseminação desse agente na população infantil que é a suscetível para FPB (Tabela 16 e Figura 3).

O grande número de casos novos de conjuntivite nos surtos que se diagnosticava quando se investigava FPB (Tabelas 1, 4, 7, 9 e 10) sugere que o período de incubação das conjuntivites por *Haemophilus aegyptius* cepas invasivas seja curto. A conjuntivite tem-se apresentado como epidemias progressivas ou propagadas. É difundida de pessoa a pessoa e, em cadeia, gera uma verdadeira corrente de transmissão, podendo ter um desenrolar explosivo. Estes eventos podem ainda ser classificados como epidemias por fonte persistente, onde a exposição da população se prolonga por um largo lapso de tempo (Almeida Filho e col, 1992).

O período de incubação da conjuntivite mais o intervalo de tempo entre a conjuntivite e a febre na FPB pode ser usado como uma forma de estimar o período de incubação da FPB. O intervalo de tempo entre a conjuntivite e febre foi de 1 a 90 dias, sendo que até o 8º dia após o início da conjuntivite 50% apresentavam sintomas; até o 15º dia, 75% (Tabela 33).

No final do século passado e início do atual as epidemias de conjuntivite se constituíam em problema de saúde pública. Foi a época das descobertas dos microorganismos e estudos dos processos das doenças transmissíveis (Rosen, 1994).

Sinais e sintomas se combinam diferentemente nas pessoas para expressarem processos de doença com o envolvimento de um mesmo agente etiológico. Ao se construirem definições das doenças nem sempre é possível levar em consideração estes aspectos. As definições focalizam um determinado momento do processo de determinados doentes, é como se fizesse um corte transversal na história natural da doença.

Em Promissão a análise, interpretação e valorização dos achados específicos de cada campo do conhecimento (epidemiológico, clínico e etiológico) foram marcadas por ambigüidades e incertezas. Os clínicos identificaram os doentes, a equipe de vigilância epidemiológica ao escrever os relatórios fez uma classificação e às vezes analisa os óbitos em separado, às vezes considera óbitos e não óbitos como os casos da doença indeterminada e ora se refere a óbitos e suspeitos. Os doentes que durante as investigações em Promissão foram atendidos no Hospital Geral e tiveram diagnósticos de pneumonia, bronquite, estado gripal e meningite viral foram excluídos. Clínicos e epidemiologistas verificaram a conjuntivite como uma morbidade relacionada à doença e realizaram o primeiro inquérito epidemiológico.

A investigação da doença envolveu profissionais da área clínica, da área de saúde pública com as formações mais diversas e de laboratório. O foco de atenção, intervenção, idéia de valor de cada uma destas áreas foi diferente, embora se completassem e guardassem relação de dependência. O objeto do clínico é o doente, do microbiologista é o microorganismo e dos profissionais inseridos no campo da saúde pública é a compreensão deste processo. A articulação dos profissionais dessas áreas é complexa e sujeita a interferência de natureza diversa. O especialista em qualquer campo da medicina (ciências biológicas) sabe a dificuldade quando se trata de doença, doente, de proceder classificações. Fleck (1986) em livro sobre a gênese e o desenvolvimento de um fato científico faz considerações sobre o coletivo de pensamento e o trabalho de equipe que pode representar duas formas: pode ser simplesmente aditivo, como por exemplo, levantar em comum um peso ou pode ser um trabalho coletivo propriamente dito que consiste em criar, mediante o esforço conjunto, uma estrutura especial que não é igual à soma dos trabalhos individuais e é comparável a um time de futebol, a uma conversação ou ao atuar de uma orquestra. As duas formas se encontram no pensar e especialmente no conhecer.

A documentação exaustiva de acontecimentos semelhantes ao da FPB constitui um legado importante à história visto que o trabalho com o envolvimento interdisciplinar dificilmente se encontra no pensar e no conhecer.

Nos relatórios de Promissão há muita ambigüidade em relação a como proceder a análise e classificação posterior dos casos da doença com as terminologias próprias de sistema de vigilância utilizados para doença conhecida. A interpretação dos achados nos estudos epidemiológicos tinha as limitações das lacunas do conhecimento da época. Talvez a vinculação do trabalho a um órgão de vigilância tenha contribuído para que o foco de preocupação tenha sido as classificações de caso quando a doença era pouco conhecida.

Waldman (1991) discute pesquisa em saúde pública e ressalta a importância da investigação epidemiológica de campo, sua vinculação com a vigilância e a contribuição para o conhecimento de novos agravos à saúde e atualizações em mudanças de comportamento de velhos agravos.

No século passado, quando Weeks (1886) estudava os bacilos da conjuntivite aguda catarral ou "Pink Eye", e fez experimentos em humanos inoculando os bacilos em conjuntiva e verificou o aparecimento de conjuntivite dois dias depois, observou que a doença segue o seu curso de três semanas a dois meses podendo se estender por um tempo maior se não for tratada. Referia ainda que esta conjuntivite é contagiosa e epidêmica na primavera e outono, mas casos isolados podem ser encontrados durante todo o ano. Além de cefaléia não há descrição nas observações de Weeks (1886) de manifestações clínicas gerais entre cerca de 1000 pacientes por ele acompanhados. Davis-Pittman estudando uma epidemia de conjuntivite aguda no Texas, EUA, de outubro de 1947 até maio de 1948, descreve diversos graus de severidade da doença, muitos pacientes particularmente criança com elevação de temperatura de 1 a 2 graus e a ocorrência, embora rara, de aumento e engurgitamento de linfonodos preauriculares.

É interessante verificar que descrições do comportamento epidemiológico das conjuntivites no final do século passado e na década de 50 são semelhantes aos verificados nas ocorrências das conjuntivites e FPB nos dias atuais.

Os experimentos e observações de Weeks demonstram que as conjuntivites pelos bacilos por ele descritos têm um período de incubação curto e duração da doença arrastada. As observações nos estudos de conjuntivite e FPB

nos levam a pensar em período de incubação curto e a duração longa e recorrente, nos casos de conjuntivite. No intervalo de cem anos os *Haemophilus aegyptius* tornaram -se reconhecidamente invasivos.

Davis e Pittman estudaram a distribuição etária de 473 casos de conjuntivite e verificaram que 57% foram em menores de cinco anos e 82% em menores de 10 anos; a agregação da doença foi estudada em 27 famílias e durante dois meses a contar da data de início dos sintomas do caso índice, se verificou aparecimento de novos casos no domicílio. A taxa de ataque foi de 48.5% para os menores de cinco anos. Foi observado ainda que várias crianças tiveram recidiva todo mês por um período de diversos meses.

O comportamento epidemiológico acima descrito foi observado nos surtos recentes de conjuntivite. Quando se investigava a FPB no Tucuruvi a persistência de culturas positivas com isolamento do *Haemophilus aegyptius* invasivo teve a duração de 105 dias. Uma das crianças desenvolveu um quadro de febre e poliadenopatia.

Há uma diferença marcante na investigação de FPB quando esta foi desencadeada por um caso de óbito; nestas situações o clone invasivo do *Haemophilus aegyptius* estava presente em uma proporção maior que o considerado não invasivo. No surto do bairro Tucuruvi, em São Paulo, 90% das cepas isoladas de *Haemophilus aegyptius* eram do clone invasivo. Na experiência de investigação do surto de Valparaíso, a pesquisa do agente etiológico da FPB foi ampliada para municípios da região com casos de conjuntivite sem ocorrência de FPB e foi identificada a cepa invasora antes da ocorrência de FPB. O reconhecimento precoce de óbito por FPB e a investigação imediata, identificando e tratando os casos de conjuntivite, devem ter contribuído para a redução do número de óbitos nas ocorrências da doença subsequente ao episódio de Promissão.

A conjuntivite, na grande maioria dos casos, não se constituiu num problema de saúde que levasse a população das áreas estudadas a procurar tratamento nos serviço de assistência médica. Pequenos aumentos na demanda

nos serviços de saúde podem significar que este agravo esteja em expansão na população. No surto de Valparaíso, a ocorrência de óbito sugestivo de FPB e sua vinculação com conjuntivite aumentou a demanda por cuidados médicos (Tabela 10).

Serviços de investigação

A FPB foi objeto de estudos por órgãos da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. É doença de notificação e investigação obrigatória no Estado de São Paulo e foi incluída na 10ª revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde - CID 10 - codificada como A. 48.4 (São Paulo, 1995). O manual de normas e investigação da doença do CVE inclui o monitoramento (Waldman, 1991) das conjuntivites purulentas (Silva e col., 1993) pelo sistema de vigilância. O Estado do Mato Grosso do Sul incluiu a FPB e as conjuntivites como de notificação obrigatória (Campo Grande, 1993). As conjuntivites são monitoradas através de cultura de secreção conjuntival para identificação do agente etiológico da FPB.

A identificação precoce das condições epidemiológicas para o aparecimento da doença deve ser a estratégia de vigilância. A FPB é um problema permanente de saúde pública, cabendo aos serviços de saúde a detecção precoce da sua ocorrência.

No serviço ambulatorial a doença pode ser diagnosticada na fase inicial (Silva, 1993) e, apesar de o agente etiológico possuir uma grande capacidade invasiva (BPFG, 1987; Rubin, 1989; Tanaka e col. 1986; White e col., 1986), tem demonstrado sensibilidade ao uso de antimicrobianos sistêmicos.

Nos surtos de conjuntivite, interessa identificar entre os múltiplos agentes envolvidos o *Haemophilus aegyptius* com características invasivas.

O processo de identificação do agente etiológico

Ao se iniciar a coleta de secreção de conjuntiva em dezembro de 1984, cerca de dois meses após o início das investigações da "doença desconhecida", nos meios de cultura semeados para bactéria, os microbiologistas começaram a reconhecer colônias e identificá-las como *Bacilos* e *Haemophilus sp.* Algumas destas bactérias viriam depois a ser identificadas como *Haemophilus aegyptius* pelo Instituto Adolfo Lutz e Centers For Disease Control em Atlanta, EUA. Esses microorganismos foram submetidos a estudos detalhados anteriormente, verificando-se uma variação importante nas suas características (White e col. 1986; Arko e col., 1986), retomando-se antigo debate acerca da taxonomia do *Haemophilus aegyptius* (Kilian, 1976; Carlone, 1985; Casin, 1986). Morse (1995) ao discutir alguns fatores referentes às doenças emergentes, interroga se o agente etiológico da FPB é uma nova espécie.

Trabalho experimental com cepas de *Haemophilus aegyptius* com padrão invasivo e não invasivo demonstraram capacidade invasiva a depender da dose mínima capaz de desencadear bacteremia (Brandileone e col., 1993). Nos estudos de campo quando se isolaram as cepas de Pradópolis estas foram designadas de padrão invasivo intermediário até quando foram isoladas de sangue cerca de quatro anos depois.

Embora o clone que apresenta as seguintes características - reação de soroaglutinação positiva e algumas vezes negativas, plasmídio de 24 DAL, perfil de restrição designado de 1947 e rDNA tipo 1B - não tenha sido isolado de sangue freqüentemente está associado a caso.

Os clones invasivos foram isolados em cultivo de secreção de conjuntiva, secreção de orofaringe, raspado de lesão de pele, liquor e sangue de caso de FPB (Brenner, 1988; CDC, 1986; CVE, 1986, 1988, Irino e col., 1987; Pontes e col., 1987). Foi isolado de secreção de conjuntiva em casos de conjuntivite purulenta, convalescença e contatante de caso de FPB em São Paulo desde Promissão, no Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Entre prováveis vetores a cepa foi isolada de moscas da família Chloropidae (Tondela, 1991).

A conjuntivite se constitui na principal fonte de disseminação do agente etiológico e a principal porta de entrada para a septicemia é o olho.

O saco conjuntival não é usualmente considerado como porta de entrada para infecções sistêmicas graves. Várias razões costumam ser apontadas para esta concepção. Considera-se que a conjuntivite é sempre acompanhada de produção de lágrima; como resultado o saco conjuntival é mecanicamente "lavado" sendo as bactérias e outras partículas eliminadas pela passagem nasal. Além do mais, a lágrima contém IgA secretora capaz de neutralizar bactérias e vírus (Little, 1969) e lisozimas que inibem o crescimento bacteriano (Hobart, 1950).

Em 1990 foi publicado um artigo com o título de "Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review". São discutidos 84 casos com conjuntivite meningocócica primária sendo 63 de revisão de literatura. Em 1899 Fraenkel descreveu três casos de conjuntivite com isolamento de *Neisseria meningitidis*. Há relato de um paciente com meningite meningocócica, com história de conjuntivite anterior ao aparecimento das manifestações meníngeas. Este caso foi relatado em 1904 por Koplic. Apesar dos mecanismos de defesa sabidamente existentes, 17,8% dos casos desenvolveram doença sistêmica. Dois casos evoluíram para óbito. São apresentados oito casos entre 1936 e 1983 de doença sistêmica tendo como provável porta de entrada o olho após conjuntivite (Basquet, 1990).

É possível que o olho não seja a única porta de entrada para as infecções sistêmicas pelo *Haemophilus aegyptius* e que ocorram portas adicionais de entrada e saída.

Há na literatura a descrição de uma paciente adulta com pericardite com isolamento de *Haemophilus aegyptius*. Esta paciente apresentava focos dentários de infecção (Porath, 1986).

Sobre o conhecimento da doença

A epidemiologia (Forattini, 1992; Almeida Filho, 1992), semiologia e a hermenêutica (Abed, 1993; Habermas, 1990) foram áreas do conhecimento a delinear como ponto de partida o evento a se estudar. Foram feitas as descrições clínicas individuais com as intervenções terapêuticas e seus resultados (Milstein, 1985). As descrições clínicas e terapêuticas configuravam um quadro epidemiológico e etiológico que direcionavam as investigações ao nível do corpo dos doentes que chegavam “espontaneamente” ao serviço hospitalar e investigações na população de fatores que de alguma forma pudessem estar relacionadas aos doentes e a doença em si. A combinação de características clínicas e epidemiológicas se retroalimentavam de forma a fornecer os elementos para construir as hipóteses diagnósticas e pensar relações de causalidade (Bunge, 1969). As investigações foram conduzidas no sentido de identificar ao nível do corpo o quadro clínico próprio daquela doença, as alterações no funcionamento de sistemas e a expressão anatomopatológica.

O campo da clínica não foi superado pela epidemiologia ou pela microbiologia, uma vez que estes dois últimos se desenvolveram no sentido de objetivar parte do subjetivo percebido na clínica.

A descoberta da FPB começou pela clínica. A epidemiologia prestou a sua contribuição e direcionou o trabalho da microbiologia. A clínica, a epidemiologia e a microbiologia, no círculo do conhecimento (Fleck, 1986), têm um espaço de incerteza (Habermas, 1987). A classificação taxonômica dos *Haemophilus aegyptius* revela a incerteza intrínseca ao campo de conhecimento da microbiologia.

As incertezas de diferentes áreas do conhecimento talvez se resolvam nas suas interfaces desde que rompidas as barreiras impostas pelo modelo de organização das disciplinas. Assim, a microbiologia e a epidemiologia não podem inverter a ordem na gênese do conhecimento mas abrir espaços para complementar as descrições clínicas para que se confirme que se está no caminho certo das investigações. O conhecimento da FPB vem sendo construído segundo evidências fornecidas, na medida do possível, pelas investigações de

cada ocorrência natural da doença. No início do século, antes da organização da Epidemiologia como disciplina, a doença infecciosa era reproduzida experimentalmente em humanos. Assim eram descritos o período de incubação, dose infectante e outro aspectos. A proibição destes experimentos obriga os pesquisadores a considerar o campo de conhecimento da epidemiologia como ferramenta fundamental para descrição e compreensão das doenças.

Cada caso investigado de FPB possui particularidades tanto da história clínica e pessoal, quanto da investigação possível. Há um elenco de características pertinentes a cada campo do conhecimento a ser reconhecido nesta doença, que o método mais adequado para estudá-la talvez não esteja necessariamente dado, devendo ser construído à medida da sua ocorrência (Feyerabend, 1975). Em um só doente certamente não se encontrará todas as características almejadas por todas as áreas do conhecimento mas no conjunto dos casos sim, poder-se-ão fazer recomposições. Para isto necessário se faz considerar não só as certezas mas também as incertezas (Aires, 1993). Para a autora, os casos apresentados neste trabalho, selecionados por critérios clínicos, epidemiológicos, laboratoriais, etiológicos, individuais e coletivos, conferem um grau de certeza da doença em estudo ser FPB. Por cerca de um ano e meio os casos de FPB foram investigados e a certeza para os casos graves vinha do campo de conhecimento da clínica e da epidemiologia até que ocorresse a identificação do agente etiológico. Quando se reconheceu o agente etiológico no sangue, no liquor, na conjuntiva, em lesão de pele e na orofaringe, abriu-se um espaço para ampliar-se o reconhecimento da doença e não o contrário. Passar a considerar FPB apenas quando a hemocultura, ou cultura de liquor revelar o agente etiológico, ou ainda quando o quadro clínico foi grave o bastante para evoluir para óbito vai de encontro aos conhecimentos gerais do comportamento das doenças infecciosas, dos conceitos de saúde e doença, das concepções de história natural das doenças. Fora do Brasil apenas dois casos são descritos. É possível que as definições por demais codificadas publicadas na literatura internacional não tenham contribuído no sentido facilitar a identificação da doença. O segundo caso de FPB descrito na Austrália, a criança foi internada no

dia 24 de abril com febre e lesões hemorrágicas que se espalharam rapidamente em duas horas, o diagnóstico provisório na sala de emergência foi de meningococemia. A evolução do caso suscitou dúvidas quanto ao diagnóstico inicial. Foi realizada hemocultura antes da administração de antibióticos e quando foram vistos bacilos Gram-negativos finos e alongados à microscopia de cultura de sangue a família então foi interrogada mais detalhadamente sobre eventos que levaram à doença (Wild e cols, 1989). A criança tinha uma história clínica e epidemiológica característica de FPB: 12 dias antes tinha tido uma severa conjuntivite, sendo internada por três dias em um hospital de Karratha (12 de abril), no dia 20 de abril teve dor de cabeça, estado febril, prostração e anorexia, no dia 22 de abril foi vista na emergência de um Hospital Pediátrico com dor abdominal, febre, vômitos e diarreia aquosa. Ao exame tinha faringite. Teve diagnóstico de gastroenterite viral e medicada para tratamento em casa. No dia 24 de abril continuava com febre, diarreia e vômitos foi vista por um clínico que medicou com paracetamol; à noite começaram a aparecer manchas hemorrágicas, recebeu atendimento domiciliar e foi encaminhada para o hospital com diagnóstico de septicemia e provável meningite. Há que se ressaltar a boa qualidade da assistência médica, a criança recebeu cuidados intensivos, recuperando-se apesar de seqüelas e correção com enxerto de pele. Não há relatos de investigação epidemiológica possivelmente por ausência de uma compreensão dinâmica da doença e desconhecimento da importância da investigação epidemiológica de outros casos e de surto de conjuntivite. Dificilmente um caso deste pode ser interpretado como caso isolado ou caso esporádico.

Na nossa experiência um caso no qual se conseguiu isolar o agente etiológico geralmente estava associado a outros casos com história clínica e epidemiológica em que, por razões conhecidas (não foi colhido material para hemocultura ou o material colhido se perdeu, ou ainda a coleta ocorreu após o uso de antimicrobianos) e desconhecidas, não se verificou crescimento bacteriano. O significado do resultado positivo de uma cultura de sangue e liquor tem uma expressão individual e coletiva para os demais casos pois é mais uma

evidência da doença em questão ser FPB e não outra doença. É importante destacar que o crescimento bacteriano se dá como decorrência da caracterização prévia do quadro clínico e epidemiológico (definido *a priori*) que encaminha ao laboratório o material que foi colhido de doente segundo critérios clínicos e epidemiológicos. O quadro clínico e epidemiológico caracterizam a FPB e permitem identificar casos quando não se dispõe do isolamento do agente etiológico.

O diagnóstico diferencial dos casos graves de FPB deve ser feito com a meningococemia. A estrutura epidemiológica das duas doenças é bem distinta. As infecções pelos meningococos determinam quadros clínicos que se apresentam sob a forma de meningite (30-40%), meningite mais meningococemia (cerca de 50%) e meningococemia (10%) (Camargo, 1996).

Na FPB, bacteremia e gravidade tem uma relação direta. Nos casos nos quais se verificou o crescimento do agente etiológico no liquor, a coleta ocorreu imediatamente após ou poucas horas antes do óbito.

A Febre Purpúrica Brasileira foi, desde a sua origem, estudada pelos órgãos públicos responsáveis pela vigilância epidemiológica das doenças.

Estes órgãos tinham ao mesmo tempo a função de conhecer a doença e adotar medidas de controle e prevenção.

Para conhecer a doença foi necessário, desde Promissão, contar com o envolvimento de recursos além dos disponíveis na rotina de funcionamento de atendimento às demandas das doenças conhecidas e com rotinas de intervenção padronizadas.

A maneira pela qual a FPB se apresentou em Promissão impôs que diferentes profissionais das áreas de epidemiologia, clínica e laboratório trabalhassem juntos e articulados com contemporaneidade ao acontecimento dos fatos. Esta necessidade imposta pelos acontecimentos clínicos revelou por outro lado o despreparo das diferentes áreas em desvendar um processo mórbido desconhecido.

As equipes que se foram formando e se envolvendo na condução das investigações foram buscando colaborações técnicas nas universidades, laboratórios fora de São Paulo e do Brasil.

O desvendar da FPB dependia do processo de articulação necessário dos recursos existentes na áreas de saúde, localizados nas diferentes instituições. A constatação da capacidade da FPB de matar em poucas horas crianças "relativamente saudáveis" quebrava um pouco a dificuldade em fazer as instituições funcionarem no tempo determinado pelo desenrolar dos fatos. Por exemplo, providências para a realização de uma necropsia haviam que ser tomadas o mais próximo possível do óbito. Era necessário que alguém estivesse particularmente interessado neste procedimento que não faz parte da rotina de investigação da doença de notificação. Assim, nada estava dado para desvendar a FPB e foi sendo montado à medida do impacto causado na coletividade.

Com a criação do CVE, houve uma reestruturação na coordenação e desenvolvimento das ações de vigilância epidemiológica no Estado de São Paulo. Cada Escritório Regional de Saúde tinha uma equipe de vigilância epidemiológica sob a coordenação técnica do CVE.

Organizou-se um sistema de veiculação de conhecimento existente sobre a doença para subsidiar a notificação e investigação, que consistia de forma resumida no seguinte:

- Divulgar os conhecimentos existentes sobre FPB nas reuniões regionais com os responsáveis pela vigilância epidemiológica, para que fossem formuladas as suspeitas de caso e desencadeadas prontamente as investigações etiológica e epidemiológica de campo.
- O estabelecimento de um sistema de notificação imediato de suspeito, por telefone para o CVE. O objetivo era desencadear as investigações o mais rápido possível de maneira que se pudesse apreender os fatos no seu desenrolar.

Em 1986 rastreava-se o agente etiológico nos casos suspeitos de FPB e rastreava-se a ocorrência de conjuntivite entre os comunicantes, nos locais freqüentados pelo caso, domicílio, creche, escola, rua, bairro, cidade. Conduzia-se a identificação do agente etiológico nos casos de conjuntivite detectados. Em

1987 a introdução no sistema de vigilância do uso da reação de soroaglutinação para o diagnóstico presuntivo do agente etiológico da FPB permitiu uma redução no tempo de processamento do exame de cerca de no mínimo 15 dias para 3 a 5 dias. Entendia-se que no caso da FPB dever-se-ia correr contra o tempo. O objetivo era a detecção precoce dos surtos de conjuntivite por mais utópico que parecesse (Harrison, 1989). Com este pensamento foram-se treinando e mobilizando as equipes de vigilância regionais e das unidades de saúde por ocasião da ocorrência de suspeitos de FPB e de aumento de demanda nos serviços de saúde das conjuntivites.

Os passos seguintes da investigação se definiam também em função dos achados no campo da bacteriologia. Assim, acontecia de o laboratório passar por telefone o resultado do exame para o CVE que, por telefone, acionava as equipes regionais e locais para a visita domiciliar à pessoa que havia sido submetida àquele exame. Alguns casos foram encaminhados para internação pois, ao se realizar a visita domiciliar, apresentavam um quadro inicial de FPB.

Muito esforço tinha que se desprender sempre para que as instituições saíssem da sua rotina e dessem respostas numa velocidade um pouco mais próxima da velocidade de evolução da doença. Entendia-se que o tempo de uma semana a quinze dias entre a conjuntivite e o quadro de FPB era o tempo que a vigilância teria para tomar algumas medidas que de fato fossem além do que constatar os fatos a posteriori.

Um dos aspectos que merece destaque diz respeito à variedade de modelos dos protocolos usados na investigação e documentação.

Esta variedade de protocolos está relacionada com o conhecimento existente em cada momento da ocorrência da doença e dos estudos que se necessitavam realizar.

A quantidade e a qualidade dos dados registrados foram uma decorrência dos recursos humanos e materiais, da vigilância, de laboratório e de assistência hospitalar. A agilidade no sistema de saúde, as diferentes equipes capazes de atender prontamente as demandas da investigação propriamente dita, determinaram boa parte do conhecimento da doença. O preenchimento de

protocolos e fichas era uma decorrência dessas ações. A FPB despertou o interesse científico, mobilizando muita gente, ainda que de forma episódica.

O preenchimento dos impressos reflete, não só a qualidade do registro das informações, como eficiência e deficiência no processo investigatório. Em última análise, reflete as diferenças regionais nos serviços de saúde na investigação clínica, laboratorial e epidemiológica dos casos.

Em cada episódio de ocorrência da doença, as investigações eram mais ou menos aprofundadas, na medida em que as equipes de vigilância epidemiológica dos diferentes níveis do sistema contavam com recursos humanos especializados na vigilância e microbiologia. O apoio laboratorial e a retaguarda hospitalar às necessidades epidemiológicas e clínicas (Rocha, 1988) constituíram ponto de avanço ou de limitação.

Cada ocorrência da doença e as investigações ilustram a descoberta de aspectos parciais da estrutura epidemiológica que no conjunto permitem a síntese e a recomposição de um quadro mais completo da doença. A descoberta da FPB foi de trás para frente, isto é, começou-se identificando e descrevendo os óbitos.

De novembro de 1989 até março de 1990 os trabalhos no Mato Grosso consistiram em detecção de surtos ou epidemias de conjuntivite, investigação etiológica das conjuntivites, diagnóstico de FPB, testes com a rifampicina e estudos entomológicos. Houve também capacitação de recursos humanos para que os exames laboratoriais fossem realizados no Mato Grosso. É importante ressaltar que, nesta época, já se dispunha de um melhor entendimento da estrutura epidemiológica da FPB. Embora se almejasse elucidar vários outros aspectos do conhecimento, o objetivo maior foi evitar o surgimento de novos casos, controlando-se as conjuntivites.

A partir de abril de 1990, apesar das discordâncias internas do grupo que coordenava os trabalhos, teve início uma pesquisa denominada de “vigilância ativa” no Mato Grosso. Este projeto tinha como linha básica: a coleta para cultura de sangue e liquor de crianças internadas com quadro de doença infecciosa sistêmica em 26 hospitais da área de abrangência do Pólo Regional de Cuiabá. O

material colhido foi enviado para processamento no laboratório central do Instituto Adolfo Lutz em São Paulo. Os profissionais que trabalhavam na Divisão de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Estado de Mato Grosso foram envolvidos no "Projeto Vigilância Ativa". Conseqüentemente a vigilância epidemiológica de FPB no Mato Grosso, de abril de 1990 a maio de 1991, concentrou-se principalmente no recolhimento dos meios de cultura semeados nos hospitais para serem enviados a São Paulo e preenchimento de fichas. Como a operacionalização era tarefa que consumia grande parte do tempo, os profissionais envolvidos, mesmo preenchendo as fichas, não percebiam que muitos vezes estavam diante de um suspeito de FPB. Estas situações somente foram identificadas quando a ficha foi examinada posteriormente ou quando o resultado da cultura foi positivo. Assim, em certas ocasiões, houve uma inversão do curso da investigação: os pacientes e seus contatantes eram investigados apenas mediante resultado positivo de cultura. De 1079 culturas enviadas a São Paulo (948 de sangue e 131 de liquor) em 71 houve crescimento bacteriano (6,6%). O *Haemophilus aegyptius* foi isolado em 5 oportunidades (0,46%). Quando se comparam os resultados de um ano de "vigilância ativa" - trabalho que, como já foi dito, exigia visitas constantes aos 26 hospitais da região e transporte aéreo de material biológico para São Paulo - com os de 5 meses (de novembro de 1989 a março de 1990) da vigilância voltada para as conjuntivites e FPB - demanda das unidades de saúde estimulada gratuitamente pelos meios de comunicação de massa - observa-se que, de 410 culturas de secreção de conjuntiva, isolou-se a cepa invasora de *Haemophilus aegyptius* em 27 (6,6%) e que, ao se examinar 112 contatantes destes 27, isolou-se a cepa em 37 (33,0%). Assim, embora o projeto de "vigilância ativa" tenha sido delineado primariamente para a FPB, parece ter gerado mais frutos para outras áreas da bacteriologia, visto que foram isoladas 22 espécies de bactérias, sendo a maior parte delas o *Haemophilus influenzae* tipo b (28,2%) e *Staphylococcus aureus* (18,3%) (DVE/SSMT, 1991).

CONSIDERAÇÕES

O quadro clínico grave ficou marcado nas definições e descrições desde Promissão, onde também já se apontava a ocorrência de casos considerados “leves” (Milstein, 1985), que permaneceram na categoria de suspeitos e foram excluídos da maioria das “análises epidemiológicas”.

Define-se como quadro clínico de FPB um conjunto de sinais e sintomas denotando um quadro de doença infecciosa com alguma repercussão sistêmica, para diferenciar da conjuntivite enquanto uma infecção “localizada” sempre que se possa associar a conjuntivite e identificação do *Haemophilus aegyptius*.

Sabe-se que os sinais e sintomas da doença infecciosa são decorrentes do estágio de evolução do processo em curso e de características peculiares ao hospedeiro. Sendo a FPB uma doença cuja descrição clínica está em construção deve-se explorar a diversidade do quadro clínico para destacar os diferentes momentos e formas de manifestação da doença na qual o diagnóstico pode ser feito precocemente.

Os estudos anatomopatológicos foram realizados em dois momentos da investigação da doença. No primeiro momento, por ocasião do surto de Promissão, este procedimento foi iniciado por ocasião de óbito ocorrido em 27 de outubro de 1984. O segundo momento, em 1986, em casos nos quais se verificou o isolamento de bactéria no sangue e liquor dos doentes. Os achados macroscópicos e microscópicos no primeiro momento indicavam a provável origem bacteriana, confirmada no segundo momento pela realização de necropsias em casos com hemocultura positiva, demonstrando quadros anatomopatológicos superponíveis nos dois momentos. Os aspectos encontrados, descritos pelos patologistas no conjunto das necropsias realizadas pela equipe de patologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, permitem estabelecer a ação de toxinas e presumir a presença de bactéria em alguns órgãos, como na medula óssea e descrição de microabscessos no baço.

Alto Taquari, Cuiabá, Valparaíso e Maracaju

A investigação de FPB nestas localidades, revelou particularidades epidemiológicas importantes. A primeira foi a grande quantidade de casos de conjuntivite com características diversas. A segunda foi a imensa quantidade de moscas dos gêneros *Hippelates* (Vargas, 1941; Payne, 1977) e *Liohippelates*. Foi bastante comum observar nos ambulatórios uma grande quantidade de moscas em volta dos olhos das crianças que aguardavam atendimento médico. Estas observações colocaram novos desafios à compreensão da doença, à sua vigilância epidemiológica e medidas de controle.

Em Maracaju, cerca de 14% dos casos com conjuntivite apresentavam febre. O surto de conjuntivite se espalhou num espaço de tempo curto, levando a supor que um dos principais mecanismos de transmissão envolvia os cloropídeos. Estas características também foram observadas nos surtos de conjuntivite em diversas localidades do Mato Grosso e em Valparaíso, SP. Já na ocorrência de FPB e conjuntivite no bairro Tucuruvi, São Paulo e Nova Granada, localidades com surtos mais arrastados e menos exuberantes, o principal mecanismo de transmissão pareceu ser por contato pessoa a pessoa e por objetos inanimados.

Morbidade e letalidade

Por todas as questões já vistas, acredita-se que a maneira mais adequada de se quantificar a FPB é através dos números absolutos de caso. Muito importante é o esforço no sentido de detectar os casos da doença e estabelecer relação numérica com casos de conjuntivite. O cálculo da letalidade também envolve variáveis de natureza conceitual: se o sistema de saúde capta apenas a forma grave da doença a letalidade é muito alta. Se se levam em consideração os diferentes estágios da doença e o sistema identifica estes casos, certamente a taxa de letalidade cai. Independente do aspecto conceitual, não há dúvidas quanto ao papel do diagnóstico e tratamento precoces na queda da letalidade.

A persistência de casos de conjuntivite nas localidades é uma constatação e possível explicação para o aparecimento de casos da doença por períodos relativamente longos (Figuras de 4 a 7).

Frente ao aparecimento de casos de conjuntivite purulenta e febre em crianças, é recomendável que a primeira hipótese seja a de FPB e além da internação se proceda uma exaustiva investigação epidemiológica.

A FPB foi uma doença descoberta no Brasil por pesquisadores brasileiros. Contou-se com a valiosa colaboração externa principalmente do "Centers for Disease Control" nos aspectos de elucidação das características do agente etiológico e divulgação mundial da doença.

Durante as investigações da FPB, os conhecimentos que iam sendo adquiridos iam sendo colocados em prática através de atividades de natureza preventiva. Estas compreendiam os esforços no diagnóstico precoce da FPB e das ocorrências de conjuntivite. O aprendizado permitia a tomada de algumas decisões anteriores a resultados de exames laboratoriais.

Acredita-se que estas ações tenham repercutido na diminuição dos casos de FPB e redução da letalidade. A quantificação desta diminuição se reveste de algumas dificuldades. Nos surtos de conjuntivite e de FPB se isolava o *Haemophilus aegyptius*, clones invasivos, além de outros *Haemophilus sp.* O número de casos de conjuntivite pelo agente etiológico da FPB nos surtos de conjuntivite sempre foi difícil de se determinar.

O *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptius*, pertencentes a um dos clones invasivos pode estar presente nos surtos de conjuntivite.

Recomenda-se que a vigilância da FPB seja uma combinação de um subsistema de vigilância das conjuntivites e de casos de FPB.

Pacientes com conjuntivite e febre devem ser investigados do ponto de vista laboratorial da seguinte maneira:

- 1 - Hemograma completo;
- 2 - Cultura de sangue (Caldo BHI acrescido de heparina ou S. P. S. ou meios tradicionais para hemocultura disponíveis no mercado);
- 3 - Cultura de secreção de conjuntiva (placas de agar BHI chocolate 10% com sangue desfibrinado).

Na vigência de surtos ou epidemias de conjuntivite, onde tenha sido possível o isolamento de cepa invasora de *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptius* , para crianças com conjuntivite e febre, sem comprometimento do estado geral, recomenda-se, após a colheita de secreção de conjuntiva, o uso de rifampicina na dosagem de 20 mg/kg/dia em 1 tomada diária, durante 4 dias.

Ocorrendo febre alta, comprometimento do estado geral, com conjuntivite ou antecedente, recomenda-se a internação.

O aumento de casos de conjuntivite atendidos em ambulatório deve ser motivo de notificação aos órgãos de vigilância e investigação do agente etiológico.

O uso da reação de soroaglutinação em lâmina nas investigações de surto de conjuntivite se constitui no meio mais rápido, até o momento, para o diagnóstico precoce das condições epidemiológicas para ocorrência de FPB e para o desencadeamento das ações de prevenção.

O reconhecimento tardio da ocorrência de FPB é um fator importante no aumento da letalidade da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABED, L.C.; *La enfermedad en la Historia*. Córdoba, Dirección General de Publicaciones, de la Universidad Nacional de Córdoba, 1993.
- ALBRITTON, W.L. Infections due to *Haemophilus* other than *H. influenzae*. *Ann. Rev. Microbiol.*, 36: 199-216, 1987.
- ALBRITTON, W.L.; J.K.; THOMAS, M.; SOTTNEK, F. ; STEIGERWALT, A.G. Heterospecific transformation in the genus *Haemophilus*. *Mol. Gen. Genet.*, 193: 358-63, 1984.
- ALMEIDA FILHO, N. *A clínica e a epidemiologia*. Salvador Ed. APCE Abrasco, 1992.
- ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M.Z *Introdução à epidemiologia moderna*. 2 ed. Belo Horizonte/ Salvador/Rio de Janeiro COOPMED/ APCE/ Abrasco, 1992.
- ALVES, J.C.M.; SILVA, G.A.; PERKINS, B.A.; TONDELLA, M.L.C.; BORTOLOTTI, I.M.; TAKANO, O.A.; NETO, B.M Confirmação da Febre Purpúrica Brasileira em uma nova região do Brasil. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 1º Campinas, 1990. Programa e resumos r. 80
- ALVES, J. C. M.; SILVA, G. A.; FREITAS, H. G.; ELKHOURY, M. R.; SILVA, V.L.C.; COBOZZANELLA, R.; ANTONIALLI, S. A. C.; MAIA, A.N.S. Febre Purpúrica Brasileira no Mato Grosso do Sul. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2º, Belo Horizonte, 1992. Programa e resumos p. 69.

ALVES, V.A.F.; ARAUJO, M.F.; COSTA, R.S.; FRANCO, M.F.; LANCELOTTI, E.L.P.; GORELKIN, L.; MECELLIS, L.P.; OTTOBONI, M.; LOPES, M.B.S.; VELLUDO, M.A.S.L.; BARBIERI NETO, J.; BRANDILEONE, M.C.C.; TONDELLA, M.L.C.; SACCHI, C.T.; THOMÉ, S.M.G.; MONTENEGRO, M.TR. Febre Purpúrica Brasileira: padrões histopatológicos em necrópsias *Rev.Soc.Bras.Med.Trop.* São Paulo, 20 (Supl): 128, 1987.

ALVES, V.A.F. Pesquisas laboratoriais em Febre Purpúrica Brasileira. *Rev. Bras.Med.Trop.* São Paulo, 20 (Supl): 160-1, 1987.

ARKO, R.J.; SOTTNEK, F.O.; REEVES, M.W.; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Effects of laboratory and animal passage on surface components of *Haemophilus aegyptius*. In: *Annual Meeting of the American Society for Microbiology*, 86th., Washington D.C., 1986. Abstract. p.329

AYRES, J. R. C. M. *Epidemiologia e emancipação*. São Paulo, Hucitec/ Abrasco, 1995.

AYRES, J. R. C. M. - A doença na sociedade como entidade e como processo: subsídios para pensar a epidemiologia. *Rev. Saúde Soc.* 2:135-62, 1993.

BACHELARD, G. *A Epistemologia*. Lisboa, Edições 70, 1984.

BALDY, J.L.S.; ANZAI, E.T.; JABUR, A.; BONAMETTI, A.M.; PASSOS, J.N.; TAKATA, P.K.; QUESADA, R.M.B. Febre Purpúrica Brasileira: relato de oito casos prováveis, observados em Londrina-PR, no primeiro semestre de 1984. *Rev. Soc. Bras. Med Trop.* São Paulo, 20 (Supl): 128, 1987.

BARBIERI NETO, J. Brazilian Purpuric Fever. *Lancet*, 2:883,1988.

- BARQUET, N.; GASSER, I.; DOMINGO, P.; MORAGA, F.A.; MACAYA, A. & ELCUAZ, R. Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review. *Rev. Infect. Dis.*, 12:838-47, 1990.
- BASSETT, D.C.J. *Hippelates* flies and Streptococcal skin infection in Trinidad. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 64 :138-47, 1970.
- BICHIR, A. Encefalite por Arbovírus nas regiões do Vale do Ribeira, Baixada Santista e municípios limítrofes, São Paulo, Brasil, período de 1983/1993 situação dos diagnóstico etiológico e características epidemiológicas. São Paulo, 1995 [Dissertação de mestrado - Faculdade de Saúde Pública da USP]
- BORTOLOTTI, I.M. A descriptive study of Brazilian Purpuric Fever focusing on the reported cases in Mato Grosso state - Brazil . London, 1992 [Dissertação de Mestrado - London School of Hygiene and Tropical Medicine - University of London].
- BRANDILEONE, M.C.C.; VIEIRA, V.S.D.; TONDELLA, M.L.C.; SACHHI, C.T.; LANDGRAF, I.M.; ZANELLA, R.C.; BIBB, W.F.; IRINO, K.; GRUPO DE ESTUDOS DA FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA. Caracterização antigênica de *Haemophilus aegyptius* associados à Febre Purpúrica Brasileira e a utilização da aglutinação em lâmina para triagem das cepas invasivas. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 31: 221-7, 1989.
- BRANDILEONE, M.C.C.; ZANELLA, R.C.; TONDELLA, M.L.C.; GHEESLING, L.; VIEIRA, V.S.D.; CARLONE, G.M.; GRUPO DE ESTUDO DA FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA. Febre Purpúrica Brasileira, virulência em modelo animal do *Haemophilus aegyptius* (*Haemophilus influenzae* biogrupo *aegyptius*). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 35:259-69, 1993.

BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Brazilian Purpuric Fever: Epidemic purpura fulminans associated with antecedent purulent conjunctivitis. *Lancet*, 2: 757-61, 1987.

BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. *Haemophilus aegyptius* bacteremia in Brazilian Purpuric Fever. *Lancet*, 2; 761-3, 1987.

BRENNER, D.J.; MAYER, L.W.; CARLONE, G.M.; HARRISON, L.H.; BIBB, W.F.; BRANDILEONE, M.C.C.; SOTTNEK, F.O.; IRINO, K.; REEVES, W.M.; SWENSON, J.M.; BIRKNESS, K.A.; WEYANT, R.S.; BERKLEY, S.F.; WOODS, T.C.; STEIGERWALT, A.G.; GRIMONT, P.A.D; MCKINNEY, R.M.; FLEMING, D.W.; GHEESLING, L.L.; COOKSEY, R.C.; ARKO, R.J.; BROOME, C.V.; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Biochemical, genetic and epidemiologic characterization of *Haemophilus influenzae* biogroup *aegyptius* (*Haemophilus aegyptius*). Strains associated with Brazilian Purpuric Fever. *J. Clin. Microbiol.*, 26: 1524-34, 1988.

BUEHLER, J.W.; HOLLOWAY, J.T.; GOODMAN, R.A.; SIKES, R.K. Gnat sore eyes: Seasonal, acute conjunctivitis in a Southern State. *South. Med. J.*, 76:587-89, 1983.

BUNGE, M. *Causalidad - el principio de causalidad en la ciencia moderna*. Buenos Aires, Eudeba, 1969.

CAMARGO, M.C.C. Doença Meningocócica no Município de São Paulo, no período de 1979 a 1993. Endemia e epidemia. São Paulo, 1996.
[Dissertação de Mestrado - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].

CARLONE, G.M.; SOTTNEK, F.O.; PLIKAYTIS, B.D. Comparison of outer membrane protein and biochemical profiles of *Haemophilus aegyptius* and *Haemophilus influenzae* biotype III. *J.Clin. Microbiol.*, 22: 708-13, 1985.

CARLONE, G.M.; GORELKIN, L.; GHEESLING, L.L.; HOISETH, S.K.; MULKS, M.H.; O'CONNOR, S.P.; WEYANT, R.S.; MYRICK, J.E.; MAYER, L.W.; ARKO, R.J. & THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Potential virulence factors of *Haemophilus influenzae*. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 8:245-7 1989.

CARSON, L.A.; BLOND, L.A.; CUSIK, L.B.; FAVERO, M.S.; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Endotoxemia in Brazilian Purpuric Fever and Endotoxin Studies of *Haemophilus aegyptius*. In: Annual Meeting of the American Society for Microbiology, 86th, Washington, D.C.; 1986. *Abstract*. p. 328.

CASIN, L.F.; GRIMONT, F.; GRIMONT, P.A.D. Desoxyribonucleic acid relatedness between *Haemophilus aegyptius* and *Haemophilus influenzae*. *Ann. Microbiol. (Paris)*, 137B: 155-63, 1986.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Preliminary report: epidemic fatal purpuric fever among children - Brazil. *MMWR .Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 34: 217-9, 1985.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Brazilian Purpuric Fever: *Haemophilus aegyptius* bacteremia complicating purulent conjunctivitis. *MMWR.,Morb. Mortal Wkly Rep.*, 35: 553-4, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC . *Relatório do Seminário sobre Febre Purpúrica do Brasil* , São Paulo, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC .
Ocorrência de F.P.B. em diversas localidades do Estado de São Paulo. *Bol. Centro Vigilância Epidemiol.*, I (1):2, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC .
Ocorrência de F.P.B. em diversas localidades do Estado de São Paulo. *Bol. Centro Vigilância Epidemiol.*, I (5):5, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC .
Ocorrência de F.P.B. em diversas localidades do Estado de São Paulo. *Bol. Centro Vigilância Epidemiol.*, I (7):2-3, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC .
Ocorrência de F.P.B. em diversas localidades do Estado de São Paulo. *Bol. Centro Vigilância Epidemiol.*, I (8):2, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC .
Ocorrência de F.P.B. em diversas localidades do Estado de São Paulo. *Bol. Centro Vigilância Epidemiol.*, I (9):2, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC .
Ocorrência de F.P.B. em diversas localidades do Estado de São Paulo. *Bol. Centro Vigilância Epidemiol.* I (13):1, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC .
Aspectos clínicos - epidemiológicos de 14 casos de F.P.B. com *Haemophilus aegyptius* no sangue. *Bol. Centro Vigilância Epidemiol.* I (19):1, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF.ALEXANDRE VRANJAC .

Resultados Preliminares de Estudos com cepas de *Haemophilus aegyptius* (CDC-Atlanta) procedentes de diversas regiões do Estado de São Paulo. *Bol. Centro Vigilância Epidemiol.* 1 (20):1, 1986.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF.ALEXANDRE VRANJAC.

F.P.B. e a vigilância das Conjuntivites *Bol. Inf.* 2 (32):1, 1988.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF.ALEXANDRE VRANJAC .

F.P.B. no município de São Paulo - *Bol.Inf.,31* (37):1, 1989.

CLASSIFICAÇÃO Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde : 10ª revisão (1994) . São Paulo, EDUSP , 1995.

DAWSON, C.R. Epidemic Koch-Weeks conjunctivitis and trachoma *Am. J. Ophthalmol.*, 49: 801-8 , 1960.

DELEUZE, G.; GUATTARI, F. *O que é a filosofia?* Rio de Janeiro, Ed. 34, 1993.

DERRIDA, J. *Limited inc.* Campinas, SP. Ed. Papirus, 1991.

DIVISÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA/DECD/FSCMR/SESB - CURITIBA.

Febre Purpúrica Brasileira: aparecimento de uma nova doença *Bol. Inf., Curitiba* 6 (2) :2, 1986.

DIVISÃO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA SECRETARIA DE SAÚDE DE

MATO GROSSO. Boletim informativo da Febre Purpúrica Brasileira: *Bol. Inf., Cuiabá n 04* , 1991.

ERWIN, A.L.; MUNFORD, R.S. ;THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP Comparison of lipopolysaccharides from Brazilian Purpuric Fever

isolates and conjunctivitis isolates of *Haemophilus influenzae* biogroup *aegyptius*. *J. Clin. Microbiol.*, 27 : 726-67, 1989.

FEYERABEND, P. *Contra o método*. Rio de Janeiro, Francisco Alves, 1977

FLECK, LUDWIK. *La génesis y el desarrollo de um hecho científico*, Madri, Ed. Alianza, 1986.

FLEMING, D.W.; BERKLEY, S.F.; BROOME, C.V.; BRANDILEONE, M.C.C.; WALDMAN, E. A.; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. *Haemophilus aegyptius* conjuntivitis associated with Brazilian Purpuric Fever. In: *Annual Meeting of the American Society for Microbiology*, 86th, Washington, D.C., 1986. *Abstract*. C.2

FORATTINI, O.P. *Ecologia , epidemiologia e sociedade* São Paulo, EDUSP/ Artes Médicas, 1992.

FORATTINI, O.P. *Epidemiologia geral*. 2 ed. São Paulo, Artes Médicas, 1996.

FUMAROLA, D. & MIRAGLIOTTA, G. Brazilian Purpuric Fever *Haemophilus aegyptius*, and endotoxin. *Lancet*, 2: 1157, 1987.

GONÇALVES, R.B.M. *Tecnologia e organização social das práticas de saúde*. São Paulo. Hucitec/Abrasco, 1994.

GOODMAN, R.A.; BUEHLER, J.W.; KOPLAN, J.P. The epidemiologic field investigation: science and judgment in the public health practice. *Am. J. Epidemiol.* 132 (1): 9-16. 1990

GORELKIN, L.; ALVES, V.A.; MONTENEGRO, M.R.; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Brazilian Purpuric Fever -

- Histopathologic Studies. In: *Annual Meeting of the American Society for Microbiology*, 86th, Washington, D.C. 1986. Abstracts p. 328
- GUIMARÃES, J.H. *Moscas*. São Paulo, 1981.
- HABERMAS, J. *Pensamento pós-metafísico: estudos filosóficos*. Rio de Janeiro, Tempo Brasileiro, 1990.
- HABERMAS, J. *Técnica e ciência como ideologia*. Lisboa, Edições 70, 1987.
- HARRISON, L.H.; SILVA, G.A.; VRANJAC, A.; BROOME, C.V.; THE BRAZILIAAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Brazilian Purpuric Fever: an epidemiologic and clinical summary. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 8: 239 - 41, 1989.
- HARRISON, L.H.; SILVA, G.A.; PITTMAN, M.; FLEMING, D.W.; VRANJAC, A.; BROOME, C.V.; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Epidemiology and clinical spectrum of Brazilian Purpuric Fever. *J. Clin. Microbiol.* 27 : 599-604, 1989.
- HOBART, C. Lysozyme in ophthalmic conditions. *Am. J. Ophthalmol.* 33:1409, 1950.
- IRINO, K.; LEE, I.M.L.; KAKU, M.; BRANDILEONE, M.C.C.; MELLES, C.E.A.; LEVY, C.E.; BERKLEY, S.,E.; FLEMMING, D.W.; SILVA, G.A. ; HARRISON, L. Febre Purpúrica Brasileira: resultados preliminares da investigação etiológica. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 29: 174-7, 1987.
- IRINO, K.; GRIMONT, F.; CASIN, I.; GRIMONT, P.A.; THE BRAZILIAN PURPURIC STUDY GROUP. rDNA gene restriction patterns of

Haemophilus influenzae biogroup *aegyptius* strains associated with Brazilian Purpuric Fever. *J. Clin. Microbiol.*, 26: 1536-8, 1988.

IRINO, K. Ribotipo como marcador molecular de *Haemophilus aegyptius*, agente etiológico da Febre Purpúrica Brasileira. São Paulo, 1992 [Tese de Doutorado - Instituto de Ciências Biomédicas da USP]

IVERSSON, L.B. Aspectos Epidemiológicos da Encefalite por Arbovirus na Região do Vale do Ribeira, São Paulo, Brasil, no período de 1975 a 1978. São Paulo, 1979 [Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública da USP]

KILIAN, M. A taxonomic study of the genus *Haemophilus* with the proposal of a new species. *J. Gen. Microbiol.*, 93: 9-62, 1976.

LEIDY, G.; HAHN, E. ; ALEXANDER, H.E. Interspecific transmutation in *Haemophilus*: a possible index of relationship between *H. influenzae* and *H. aegyptius*. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 102:86-8, 1959.

LEIDY, G.; JAFFEE, I. ; ALEXANDER, H.E. Further evidence of a high degree of genetic homology between *H. influenzae* and *H. aegyptius*. *Proc Soc. Exp. Biol. Med.*, 118: 671-9, 1965.

LITTLE, J.M.; CENTIFANO Y. M. ;KAUFMAN, H. E. Studies of immunoglobins in human tears. *Am. J. Ophthalmol.* 68: 898. 1969.

MAYER, L.W.; BIBB, W.F.; BIRKNESS, K.A.; IRINO, K.; WEVANT, R.S.; REEVES, M.W.; SWENSON, J.M. ; THE BRASILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Distinguishing clonal characteristics of the Brazilian Purpuric Fever producing strain. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 8:241-3, 1989.

- MAZLOUM, H.A.; KILIAN, M.; MOHAMED, Z.M. ; SAID. M.D Differentiation of *Haemophilus aegyptius* and *Haemophilus influenzae*. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect B*, 90: 109-12, 1982.
- MCINTYRE, P.G.; WHEATON, G.; ERLICH, J. ; HANSMAN, D. Brazilian Purpuric Fever in Central Australia. *Lancet*, 2: 122, 1987.
- MILSTEIN, T. - Doença indeterminada na cidade de Promissão: nota prévia. *Rev. Paul. Med.*, 103: 95-8, 1985.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença ou Febre Purpúrica Brasileira (FPB). *Bol. Epidemiol.* 17(1) :1-3, 1985.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - "Febre Purpúrica Brasileira (FPB)", em Serrana- São Paulo. *Bol. Epidemiol.* 18: 1-11 , 1986.
- MORAX, M.V. Maladies de la conjunctive. In: *Encyclopedie Française d'Ophtalmologie*, 5. Paris . 1906 . p.625-43
- MORSE, S. S. - Factors in the Emengence of Infectious Diseases. *Emerg. Infect. Dis.*, 1(1):7- 15, 1995.
- MUSSER, J.M. & SELANDER, R.K. Brazilian Purpuric Fever: evolutionary genetic relationships of the case clone of *Haemophilus influenzae* biogroup *aegyptius* to encapsulated strains of *Haemophilus influenzae*. *J. Infect.Dis.*, 161:130 -3 , 1990.
- MUSSER, J. M. Molecular population genetic analysis of emergent bacterial pathogens: selected insights. *Emerg. Infect.Dis.*, 2:1-17, 1996.

- ØRSKOV, F. & ØRSKOV, I. Summary of a workshop on the clone concept in the epidemiology, taxonomy and evolution of the *Enterobacteriaceae* and other bacteriae. *J. Infect. Dis.* , 148 (2): 346-57, 1983
- PAGANELLI, C.H. & SABROSKY, C.W. *Hippelates* flies (Diptera: Chloropidae) possibly associated with Brazilian Purpuric Fever. *Proc. Entomol. Soc. Wash.*, 95: 165-74, 1993 .
- PERKINS, B.A.; FLOOD, J. M.; DANILA, R. C. H.; REINGOLD, A. L.; KLUG, L. A.; VIRATA, M.; CIESLAC, P. R.; ZAKI, S. R.; PINNER, R. W.; KHABBAZ, R. E.; AND THE UNEXPLAINED DEATHS WORKING GROUP. Unexplained Deaths Due to Possibly Infectious Causes in the United States: Defining the Problem and Designing Surveillance and Laboratory Approaches. *Emerg. Infect. Dis.*, 2(1):47-53, 1996.
- PERKINS, B.A.; TONDELLA, M.L.C.; BORTOLOTTI, I.M.; TAKANO, O.A.; SILVA, G.A.; IRINO, K.; BRANDILEONE, M.C.C.; HARRISON, L.H.; WENGER, J.D.; BROOME, C.V. ; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Comparative efficacy of oral rifampin and topical chloramphenicol in erradicating conjunctival carriage of *Haemophilus influenzae* biogroup *aegyptius*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* , 11:717-21, 1992.
- PAYNE, W.J.; COLE, J.R.; SNODDY, E.L.; SEIBOLD, H.R. The eyegnat *Hippelates pusio* as a vector of bacterial conjunctivitis using rabbits as an animal model. *J. Med. Entomol.* 13, : 599-603, 1977.
- PINTO, A.V. *Ciência e existência: problemas filosóficos da pesquisa científica*. São Paulo, Paz e Terra, 1979.
- PITTMAN, M. & DAVIS, D.J. Identification of the Koch-Weeks bacillus (*Haemophilus aegyptius*). *J. Bacteriol.* 59: 413-26, 1950.

- PONTES, L.R.S.K.; RUFFINO NETO. Estudo epidemiológico da febre purpúrica brasileira - Epidemia em localidade do Estado de São paulo Brasil), 1986. *Rev. Saúde Pública*, 25 : 375-80, 1991.
- PONTES, L.R.S.K.; RUFFINO NETO, A.; GERMANO NETO, J. ; ROCHA, G.M. Febre Purpúrica Brasileira: associação com conjuntivite e efeito "cluster" da aglomeração. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop. São Paulo*, 20 (Supl): 127, 1987.
- PORATH, A.; WANDERMAN, K.; SIMU, A.; VIDNE, B. ; ALKAN, M. Case report: endocarditis caused by *Haemophilus*. *Am. J. Med. Sci.*, 292: 110-1, 1986.
- ROCHA, G.M.; ISAAC, M.L.; LIMA, M.; RAMOS, P.M.R. Febre Purpúrica do Brasil. *J. Pediatr.*, 64: 473-8, 1988.
- ROSEN, G. *Uma história da saúde pública* São Paulo, Hucitec /Unesp/ Abrasco, 1994.
- RUBIN, L.G.; GLOSTER, E.S.; CARLONE, G.M. ; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. An infant rat model of bacteremia with Brazilian Purpuric Fever isolates of *Haemophilus influenzae* biogroup *aegyptius* *J. Infect. Dis.*, 160 : 476-82, 1989.
- SACKS, J.J. Utilization of case definitions and laboratory reporting in the surveillance of Notifiable Communicable Diseases in the United States *Am. J. Public Health.*, 75(12):1420-22, 1985.
- SÃO PAULO (Estado) Leis, etc. Decreto nº 24.565 de 27 de dezembro de 1985: Cria e organiza na Secretaria da Saúde o Centro de Vigilância Epidemiológica e dá providências correlatas. *Diário Oficial do Estado de São Paulo*, São Paulo, 28 dez. 1985. p.18.

SÃO PAULO (Estado) Leis, etc. Decreto nº 24.233 de 03 de março de 1988: Dá nova redação a dispositivo do Decreto nº 24.565 de 27 de dezembro de 1985 e dá outras providências. *Diário Oficial do Estado de São Paulo*, São Paulo, 04 mar. 1988. p. 03.

SECRETARIA DA SAÚDE E DO BEM ESTAR SOCIAL. Febre Purpúrica em Londrina- Paraná, *Bol. Epidemiol.* 5: 51 - 1986.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO MATO GROSSO DO SUL. Resolução SES nº 049, de 21 de Janeiro de 1993: dispõe sobre a obrigatoriedade de notificação de doença e agravos. *Diário Oficial do Estado do Mato Grosso do Sul*. Campo Grande, 21 jan. 1993. Anexo 05.

SECRETARIA DE SAÚDE DE ESTADO DE SÃO PAULO/ CENTRO DE INFORMAÇÕES DA SAÚDE. Manual de Vigilância Epidemiológica- Normas e Instruções. São Paulo. 1978.

SECRETARIA DE SAÚDE DE ESTADO DE SÃO PAULO/ COORDENADORIA DE SAÚDE DA COMUNIDADE. Relatório do inquérito sobre conjuntivite no Município de Promissão. São Paulo, 1984.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO - SUPERINTENDÊNCIA DE CONTROLE DE ENDEMIAS - SUCEN. Relatório de Investigação de vetores em Promissão. São Paulo, 1984.

SILVA, G.A. Febre tifóide no município de Diadema, Estado de São Paulo. Uma contribuição para o estudo epidemiológico da doença. São Paulo, 1983. [Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo]

SILVA, G.A. Estudo clínico epidemiológico de 13 casos de Febre Purpúrica do Brasil com *Haemophilus aegyptius* no sangue e/ou liquor - In: _Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva, 1º, Rio de Janeiro, 1986. Programa e resumos. p.74.

SILVA, G.A.; PANACHÃO, M.R.I.R.; ROCHA, M.C.A.; KAVAKAMA, B.B.; BARROS, C.M.; GAWRVSVENSKI, V.P. ; IRINO, K. Investigação epidemiológica de um caso de F.P.B. no Município de São Paulo In: Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica, 6º, São Paulo , 1988. Temas livres (sem numeração de páginas).

SILVA, G.A.; HARRISON, L.H. ; KAVAKAMA, B.B. - Vigilância para conjuntivites e Febre Purpúrica do Brasil no Estado de São Paulo - In: Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica, 6º, São Paulo, 1988. Temas livres (sem numeração de páginas).

SILVA, G.A.; ALVES, J.C.M.; BORTOLOTTTO, I.M.; NETO, B.M. ; SEMEGUINI, M.G.; Investigação epidemiológica de F.P.B. no Estado do Mato Grosso. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 1º, Campinas, 1990. Programa e resumos. n.79.

SILVA, G.A.; PERKINS; B.A.; ALVES, J.C.M.; TONDELLA, M.L.C.; BORTOLOTTTO, I.M.; TAKANO, O.A.; Avaliação da rifampicina oral como forma de erradicar estado de portador de *Haemophilus aegyptius* e prevenir F.P.B. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 1º, Campinas, 1990. Programa e resumos. n.78.

SILVA, G.A. ; ALVES, J.C.M.; WEN, F.W.; Modelo para investigação epidemiológica de Febre Purpúrica Brasileira. In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2º, Belo Horizonte, 1992. Programa e resumos. p.69.

SILVA, G.A.; ALVES, J.C.M. *Manual de vigilância epidemiológica da Febre Purpúrica Brasileira*. São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 1993.

SWAMINATHAN, B.; MAYER, L.W.; BIBB, W.F.; AJELLO, G.W.; IRINO, K.; BIRKNESS, K.A.; GARON, C.F.; REEVE, M.W.; BRANDILEONE M.C.C.; SOTTNEK, F.O.; BRENNER, D.J.; STEIGERWALT, A.G. ; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. *Microbiology of Brazilian Purpuric Fever and diagnostic tests. J. Clin. Microbiol.* ,7:605 - 8, 1989.

TANAKA, H.; UEDA, M.; JOAZEIRO, P.P.; KISIELUIS, J.J.; VIEIRA, V.S.D.; IRINO, K.; BRANDILEONE, M.C.C.; ZANELLA, R.C.; GRUPO DE ESTUDO DA FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA. Aplicação das técnicas de constatação negativa e imunomicroscopia eletrônica (IME) no estudo das fímbrias de *Haemophilus aegyptius*, associado a Febre Purpúrica Brasileira (FPB). In: *Congresso da Sociedade Brasileira de Microscopia Eletrônica*, 12º, Caxambú, 1986. *Anais* p.117.

TIRIBA, A.C. Epidemia de encefalite atribuída a arbovírus, ocorrida no litoral Sul do Estado de São Paulo em 1975 - Contribuição para o estudo clínico. São Paulo, 1975. [Tese de Docência-Livre - Escola Paulista de Medicina].

TONDELLA, M.L.C.; PAGANELLI, C.H.; BORTOLOTTI, I.M.; TAKANO, O.A.; PERKINS, B.A.; SILVA, G.A.; IRINO, K.; MEZZACAPA, N.B.; SANTOS, A.S.; GHILARD, A.C.R. ; GRUPO DE ESTUDO DA FPB Isolamento de clone invasor de *Haemophilus aegyptius*, responsável pela Febre Purpúrica Brasileira de cloropídeos dos gêneros *Hippelates* e *Liohipellates*. apresentado no Congresso Brasileiro de Microbiologia, 16º, Santos 1991. Resumos. MB-30. (*Rev. Microbiol.*, 22 (supl.1):157. 1991).

- TONDELLA, M.L.C. Febre Purpúrica Brasileira, aplicação de técnicas moleculares no estudo e detecção de *Haemophilus aegyptius*. São Paulo, 1994 [Tese de Doutorado - Instituto de Ciências Biomédicas da USP]
- TONDELLA, M.L.C.; QUINN, F.D.; PERKINS, B.A. Brazilian Purpuric Fever caused by *Haemophilus influenzae* biogroup *aegyptius* strain lacking the 3031 plasmid *J. Infect. Dis.*, 171:209 -12, 1995.
- VARGAS, L. Note sobre el papel que se atribuye a los *Chloropidae* en la transmisión de enfermedades *Rev.Med.*, 22:306-10, 1941.
- VENEZIANI, P. & MACHARELLI, C. A. Relatório preliminar referente à situação da ocorrência de casos de doença febril de etiologia desconhecida no Município de Promissão. São Paulo, Coordenadoria de Saúde da Comunidade/ Secretaria de Estado da Saúde, 1984.
- VENEZIANI, P. & MACHARELLI, C. A. Relatório - Síndrome da Febre Hemorrágica de Promissão. São Paulo. Coordenadoria de Saúde da Comunidade/ Secretaria de Estado da Saúde, 1985.
- WALDMAN, E.A. Vigilância Epidemiológica como prática de saúde pública. São Paulo, 1991. [Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública da USP]
- WEEKS, J.E. The bacillus of acute conjunctival catarrh, or "pink eye". *Arch. Ophthalmol.*, 15: 441-51, 1886.
- WHITE, E.H.; CARLONE, G.M.; THE BRAZILIAN PURPURIC FEVER STUDY GROUP. Presence of capsules on strains of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus aegyptius*. In: Annual Meeting of the American Society for Microbiology, 86th., Washington D.C., 1986. Abstract C-8.

WILD, B.E. ; PEARMAN,J.W.; CAMPBELL, P.B.; SWAN,P.K.; GURRY,D.I.
Brazilian Purpuric Fever in Western Australia. *Med. J. Aust.*,150 : 344-5,
1989.

WILSON, M. E. Travel and the Emergence of Infecious Diseases. *Emerg. Infect.
Dis.*, 1(2):39-45.1995

TABELAS

Tabela 1

Distribuição dos casos de conjuntivite segundo bairro de residência.
Promissão, SP -Inquérito populacional, novembro de 1984.

BAIRRO DE RESIDÊNCIA	Nº DE CASOS DE CONJUNTIVITE	Nº DE ENTREVISTADOS	% DE CONJUNTIVITE ENTRE OS ENTREVISTADOS
Jardim Primavera	1	20	5,0
Nosso Teto	15	34	44,0
Jardim Alvorada	10	25	40,0
Campos Sales	4	34	11,7
Jardim Mariluz	11	35	31,4
Vila São João	25	33	75,7
Centro	-	33	-
TOTAL	66	214	30,1

Fonte: SES - SP . Relatório do inquérito sobre conjuntivite no município de
Promissão, 1984

Tabela 2

Distribuição dos casos de conjuntivite segundo local de procura por atendimento.
Promissão, SP -Inquérito populacional, novembro de 1984.

Serviços Procurados	Grupo Etário					TOTAL	
	<1ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15 e +	Nº	%
Hospital	-	-	-	-	8	8	11,1
Médico	1	-	-	-	3	4	5,5
Centro de Saúde	-	3	2	-	4	9	12,5
Farmácia	-	7	3	-	1	11	15,3
Nenhum	-	10	9	1	13	33	45,8
Sem informação	-	-	-	1	6	7	9,7
TOTAL	1	20	14	2	35	72	100,0

Fonte: SES - SP . Relatório do inquérito sobre conjuntivite no município de Promissão, 1984

Tabela 3

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira
segundo mês de ocorrência e evolução
Promissão, SP - 1984

MÊS	<u>EVOLUÇÃO</u>				TOTAL	
	CURA		ÓBITO		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Outubro	-	-	5	100,0	5	100,0
Novembro	33	89,2	4	10,8	37	100,0
Dezembro	-	-	1	100,0	1	100,0
	33	76,7	10	23,3	43	100,0

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 4

Distribuição mensal dos casos de conjuntivite e de Febre Purpúrica Brasileira (FPB) atendidos no Centro de Saúde de Serrana, SP - 1986.

MES	CASOS DE CONJUNTIVITE	CASOS DE F P B
Janeiro	2	-
Fevereiro	2	-
Março	11	2
Abril	59	27
Maio	23	10
Junho	15	2
Julho	8	-
Agosto	5	-
Setembro	4	-
Outubro	9	-
Novembro	11	1
Dezembro	2	-
TOTAL	151	42

Fonte : CVE - SES/SP.

Tabela 5

Distribuição dos resultados de cultura de secreção de conjuntiva
Pradópolis, SP - 1987

RESULTADO	NÚMERO	PORCENTAGEM
<i>Haemophilus aegyptius</i> cepa aglutinante	18	32,7
<i>Haemophilus aegyptius</i> cepa não aglutinante	1	1,8
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo I	3	5,5
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo II	11	20,0
<i>Haemophilus</i> sp.	6	10,9
Negativo	16	29,1
TOTAL	55	100,0

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 6

Casos de conjuntivite com resultado de cultura positivo para *H. aegyptius*,
 cepa aglutinante, distribuídos segundo sua duração.
 Pradópolis, SP - 1987

Duração da conjuntivite (dias)	Número	Porcentagem	Porcentagem acumulada
Menos que 7	8	44,4	44,4
Entre 7 e 15	4	22,2	66,6
Mais que 15	2	11,1	77,8
ignorado	4	22,2	100,0
TOTAL	18	100,0	

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 7

Distribuição dos resultados de cultura e reação de soroaglutinação
 de secreção de conjuntiva e de orofaringe segundo data da coleta.
 Surto de Febre Purpúrica Brasileira, Bairro Tucuruvi, São Paulo, SP 1988.

DATA	CONJUNTIVITE				OROFARINGE			
	Nº de amostras	soroagl. p/ <i>H.aegyptius</i>			Nº de amostras	soroagl. p/ <i>H.aegyptius</i>		
		positiva	negativa	total		positiva	negativa	total
07/04	16	-	1	1	16	-	-	-
08/04	6	3	-	3	6	-	-	-
11/04	7	-	-	-	7	-	-	-
12/04	4	-	-	-	4	-	-	-
19/04	2	-	-	-	2	-	2	2
26/04	15	4	-	4	15	-	-	-
29/04	17	1	-	1	17	-	1	1
06/05	1	1	-	1	-	-	-	-
TOTAL	68	9	1	10	67	-	3	3

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 8

Resultados de cultura e soroaglutinação de secreção de conjuntiva dos casos de conjuntivite que compareceram ao Laboratório Central (LACEN) para coleta, distribuídos segundo espécie.
Cuiabá, MT - 1990

ESPÉCIE	SOROAGLUTINAÇÃO						TOTAL	
	POSITIVA		NEGATIVA		NÃO SE APLICA			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Haemophilus sp.</i>	27	14,9	154	85,1	-	-	181	100,0
Outros	-	-	-	-	229	100,0	229	100,0
TOTAL	27	6,6	154	37,6	229	55,8	410	100,0

Fontes :LACEN (SES/MT) , IAL, CVE (SES/SP)

Tabela 9

Resultados de cultura e soroaglutinação de secreção de conjuntiva dos casos de Febre Purpúrica Brasileira, contatantes de casos de Febre Purpúrica Brasileira e contatantes de casos de conjuntivite por *Haemophilus sp.* soroaglutinação positiva, distribuídos segundo espécie. Cuiabá, MT - 1990.

ESPÉCIE	SOROAGLUTINAÇÃO						TOTAL	
	POSITIVA		NEGATIVA		NÃO SE APLICA			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Haemophilus sp.</i>	37	56,9	28	43,1	-	-	65	100,0
Outros	-	-	-	-	47	100,0	45	100,0
TOTAL	37	33,0	28	25,0	47	42,0	112	100,0

Fontes :LACEN (SES/MT) , IAL, CVE (SES/SP)

Tabela 10

Distribuição dos casos de conjuntivite⁽¹⁾ e Febre Purpúrica Brasileira segundo mês e ano. Surto de Valparaíso, SP, 1989 a 1991

MÊS ↓	ANO →					
	1989		1990		1991	
	conjuntivite	FPB	conjuntivite	FPB	conjuntivite	FPB
Janeiro	19	-	4	-	16	-
Fevereiro	21	-	4	-	9	-
Março	12	-	9	-	4	-
Abril	13	-	1	-	4	-
Maio	15	-	4	-	...	-
Junho	14	-	6	-	...	-
Julho	4	-	3	-	...	-
Agosto	5	-	6	7 ^(*)	...	-
Setembro	6	-	157	5	...	-
Outubro	18	-	61	1	...	-
Novembro	4	-	64	4 ^(**)	...	-
Dezembro	2	-	48	7	...	-
TOTAL	133	-	367	24	...	-

Fonte : CVE - SES/SP

(1) Dados do livro de registro de doenças de notificação obrigatória (SVE₂) do Centro de Saúde de Valparaíso.

(*) Inclui dois óbitos

(**) Inclui 1 óbito

Tabela 11

Número de casos de conjuntivite detectados nos postos de vacinação durante o 2º Dia Nacional de Vacinação contra Poliomielite segundo municípios^(*) de abrangência do então Escritório Regional de Saúde (ERSA) de Araçatuba. São Paulo, dia 22 de setembro de 1990.

MUNICÍPIO	Nº DE CASOS	POPULAÇÃO ⁽¹⁾ < 5 ANOS	RELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE CASOS E POPULAÇÃO ⁽²⁾
Alto Alegre	2	516	38,75
Araçatuba	103	17.724	58,11
Auriflama	1	1.145	8,73
Barbosa	3	797	37,64
Bento de Abreu	5	171	292,39
Birigüi	5	8.567	5,80
Braúna	5	323	154,79
Buritama	2	1.528	13,08
Clementina	2	261	76,62
Coroados	2	614	35,57
Gabriel Monteiro	2	173	115,60
Guararapes	5	2.334	21,42
Luiziânia	16	358	446,92
Penápolis	8	5.544	14,43
Piacatu	3	328	91,46
Rubiácea	1	161	62,11
Santópolis	1	371	26,95
Valparaíso	32	1.418	225,66
TOTAL	198	45.049 ⁽³⁾	43,95

⁽¹⁾ População : estimativa SEADE

⁽²⁾ por 10.000 habitantes menores de 5 anos

⁽³⁾ incluídas também as populações de menores de 5 anos dos municípios onde não foram detectados casos.

^(*) Não foram detectados casos em Bilac, Gastão Vidigal, General Salgado, Glicério, Guzolândia, Nova Lusitânia e Turiuba, municípios que também faziam parte do antigo ERSa - Araçatuba.

Fonte : CVE - SES/SP.

Tabela 12

Distribuição dos resultados de culturas positivas de secreção
de conjuntiva segundo microrganismo e município.
Região de Araçatuba (*), SP. 1990

MUNICÍPIO	MICRORGANISMO						TOTAL	
	<i>H.aegyptius</i>		<i>H.influenzae</i>		Outros		nº	%
	nº	%	nº	%	nº	%		
Araçatuba	16	27,1	38	64,4	5	8,5	59	100,0
Auriflama	6	75,0	2	25,0	-	-	8	100,0
Bento de Abreu	8	89,0	1	11,0	-	-	9	100,0
Birigui	2	33,3	3	50,0	1	16,7	6	100,0
Buritama	-	-	2	100,0	-	-	2	100,0
Guzolândia	-	-	4	80,0	1	20,0	5	100,0
Penápolis	8	80,0	2	20,0	-	-	10	100,0
Valparaíso	25	39,1	37	57,8	2	3,0	64	100,0
TOTAL	65	40,0	89	54,5	9	5,5	163	100,0

(*) Investigação de surto de Febre Purpúrica Brasileira em Valparaíso, SP

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 13

Resultados de reação de soroaglutinação em cepas
de culturas (*) de *H. aegyptius* segundo município.
Região de Araçatuba (**), SP. 1990

MUNICÍPIO	SOROAGLUTINAÇÃO				TOTAL	
	Positiva		Negativa		nº	%
	nº	%	nº	%		
Araçatuba	1	6,0	15	94,0	16	100,0
Auriflama	-	-	6	100,0	6	100,0
Bento de Abreu	8	100,0	-	-	8	100,0
Birigui	-	-	2	100,0	2	100,0
Penápolis	4	50,0	4	50,0	8	100,0
Valparaíso	25	92,6	2	7,4	27	100,0
TOTAL	38	57,0	29	43,0	67	100,0

(*) Inclui cepas de culturas de secreção de conjuntiva (65) , sangue (1) e liquor (1)

(**) Investigação de surto de Febre Purpúrica Brasileira em Valparaíso, SP

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 14

Distribuição de casos de conjuntivite com cultura positiva, segundo idade.
Região de Araçatuba (*). São Paulo, 1990.

IDADE	Nº	%	%
			Acumulada
Menor de 1 ano	29	19,1	19,1
1 ano	38	25,1	44,2
2 anos	27	17,8	62,0
3 anos	7	4,6	66,6
4 anos	9	5,9	72,5
5 anos	12	7,8	80,3
6 anos	7	4,6	84,9
7 anos	7	4,6	89,5
8 anos	8	5,2	94,7
9 anos	2	1,3	96,0
10 anos	1	0,7	96,7
11 anos	2	1,3	98,0
de 12 a 40 anos	4	2,8	100,0
TOTAL	153	100,0	

(*) Investigação de surto de Febre Purpúrica Brasileira em Valparaíso, SP

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 15

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira,
por Unidade Federada (UF), segundo evolução.
Brasil, de 1984 a 1993

UNIDADE FEDERADA	<u>EVOLUÇÃO</u>				TOTAL	
	CURA		ÓBITO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
SÃO PAULO	136	64,76	74	35,24	210	100,0
MATO GROSSO	14	43,75	18	56,25	32	100,0
MATO GROSSO DO SUL	15	71,43	6	28,57	21	100,0
PARANÁ	6	46,15	7	53,85	13	100,0
MINAS GERAIS	-	-	1	100,0	1	100,0
TOTAL	171	61,73	106	38,27	277	100,0

Fontes: CVE- SES/SP, SES/MT, SES/MS.

Tabela 16

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira
segundo sexo e idade. Brasil, de 1984 a 1993.

IDADE	SEXO				TOTAL		
	MASCULINO		FEMININO				
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	% ACUM.
Menor de 1 ano	35	23,5	18	14,0	53	19,1	19,1
1 ano	28	18,8	28	21,9	56	20,2	39,3
2 anos	22	14,8	28	21,9	50	18,0	57,3
3 anos	25	16,8	16	12,5	41	14,8	72,1
4 anos	18	12,0	11	8,6	29	10,5	82,6
5 anos	6	4,0	13	10,2	19	6,9	89,5
6 anos	4	2,7	2	1,6	6	2,2	91,7
7 anos	5	3,4	6	4,7	11	4,0	95,7
8 anos	2	1,3	3	2,3	5	1,8	97,5
9 anos	4	2,7	-	-	4	1,4	98,9
10 anos	-	-	1	0,8	1	0,4	99,3
11 anos	-	-	2	1,6	2	0,7	100,0
TOTAL	149	100,0	128	100,0	277	100,0	
		53,8		46,3			

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 17

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira no sexo masculino segundo idade e evolução. Brasil, de 1984 a 1993.

IDADE	EVOLUÇÃO				TOTAL	
	CURA		ÓBITO		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Menor de 1 ano	20	57,1	15	42,9	35	100,0
1 ano	12	42,9	16	57,1	28	100,0
2 anos	12	54,5	10	45,5	22	100,0
3 anos	14	56,0	11	44,0	25	100,0
4 anos	14	77,8	4	22,2	18	100,0
5 anos	4	66,7	2	33,3	6	100,0
6 anos	3	75,0	1	25,0	4	100,0
7 anos	3	60,0	2	40,0	5	100,0
8 anos	-	-	-	-	-	-
9 anos	1	50,0	1	50,0	2	100,0
10 anos	-	-	-	-	-	-
11 anos	3	75,0	1	25,0	4	100,0
TOTAL	86	58,0	63	42,0	149	100,0

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 18

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira no sexo feminino segundo idade e evolução. Brasil, de 1984 a 1993.

IDADE	EVOLUÇÃO				TOTAL	
	CURA		ÓBITO		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Menor de 1 ano	11	61,0	7	39,0	18	100,0
1 ano	22	78,6	6	21,4	28	100,0
2 anos	16	57,1	12	42,9	28	100,0
3 anos	9	56,3	7	43,7	16	100,0
4 anos	7	63,6	4	36,4	11	100,0
5 anos	9	69,2	4	30,8	13	100,0
6 anos	2	100,0	-	-	2	100,0
7 anos	4	66,7	2	33,3	6	100,0
8 anos	2	66,7	1	33,3	3	-
9 anos	-	-	-	-	-	100,0
10 anos	1	100,0	-	-	1	-
11 anos	2	100,0	-	-	2	100,0
TOTAL	85	66,4	43	33,6	128	100,0

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 19

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira
segundo ano e evolução. Brasil, de 1984 a 1993.

ANO	<u>EVOLUÇÃO</u>				TOTAL	
	CURA		ÓBITO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1984	36	67,9	17	32,1	53	100,0
1985	-	-	6	100,0	6	100,0
1986	49	57,6	36	42,4	85	100,0
1987	3	37,5	5	62,5	8	100,0
1988	26	72,2	10	27,8	36	100,0
1989	9	52,1	8	47,9	17	100,0
1990	33	66,0	17	34,0	50	100,0
1991	8	57,1	6	42,9	14	100,0
1992	-	-	1	100,0	1	100,0
1993	7	100,0	-	-	7	100,0
TOTAL	171	61,7	106	38,3	277	100,0

Fontes: CVE- SES/SP, SES/MT, SES/MS.

Tabela 20

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira
segundo ano e evolução. São Paulo, de 1984 a 1993.

ANO	<u>EVOLUÇÃO</u>				TOTAL	
	CURA		ÓBITO			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1984	30	75,0	10	25,0	40	100,0
1985	-	-	6	100,0	6	100,0
1986	49	57,6	36	42,4	85	100,0
1987	3	37,5	5	62,5	8	100,0
1988	26	72,2	10	27,8	36	100,0
1989	2	66,7	1	33,3	3	100,0
1990	26	83,9	5	16,1	31	100,0
1992	-	-	1	100,0	1	100,0
TOTAL	136	64,8	74	35,2	210	100,0

Fontes: CVE- SES/SP, SES/MT, SES/MS.

Tabela 21

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira segundo a presença de conjuntivite no dia da internação. Brasil, 1984 a 1993.

CONJUNTIVITE À INTERNAÇÃO	Nº	%
SIM	119	46,1
NÃO	139	53,9
TOTAL	258	100,0

Fonte : CVE - SES/SP , SES/MT, SES/MS

Tabela 22

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira com conjuntivite à internação , segundo evolução.
Brasil de 1984 a 1993

EVOLUÇÃO	Nº	%
CURA	90	75,6
ÓBITO	29	24,4
TOTAL	119	100,0

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 23

Casos de Febre Purpúrica Brasileira que apresentavam conjuntivite à internação dos quais foi possível obter informação sobre o número de dias entre o surgimento de conjuntivite e os primeiros sinais e/ou sintomas de FPB.
Brasil, 1984 a 1993

QUANTIDADE DE DIAS	Nº	%	% acumulada
1	4	5,0	5,0
2	10	12,5	17,5
3	5	6,3	23,8
4	7	8,8	32,5
5	5	6,3	38,8
6	4	5,0	43,8
7	13	16,3	60,0
8	6	7,5	67,5
9	2	2,5	70,0
10	4	5,0	75,0
12	1	1,3	76,3
15	4	5,0	81,3
20	9	11,3	92,5
30	5	6,3	98,8
60	1	1,0	100,0
TOTAL	80	100,0	

média = 9,6 dias

Fonte : CVE - SES/SP , SES/MT, SES/MS

Tabela 24

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira
com antecedente de conjuntivite , segundo evolução.
Brasil de 1984 a 1993

EVOLUÇÃO	Nº	%
CURA	72	51,8
ÓBITO	67	48,2
TOTAL	139	100,0

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 25

Intervalo de tempo, em dias, entre o desaparecimento de sinais de
conjuntivite e a internação de casos de Febre Purpúrica Brasileira.
Brasil, 1984 a 1993

QUANTIDADE DE DIAS	Nº	%	% acumulada
2	1	1,0	1,0
3	1	1,0	2,1
4	3	3,1	5,2
5	3	3,1	8,2
6	4	4,1	12,4
7	21	21,6	34,0
8	2	2,1	36,1
10	12	12,4	48,5
11	1	1,0	49,5
12	1	1,0	50,5
13	1	1,0	51,5
14	5	5,2	56,7
15	14	14,4	71,1
20	8	8,2	79,4
21	2	2,1	81,4
27	1	1,0	82,5
30	10	10,3	92,8
40	1	1,0	93,8
50	1	1,0	94,8
60	3	3,1	97,9
90	2	2,1	100,0
TOTAL	97	100,0	

Fonte : CVE - SES/SP , SES/MT, SES/MS

Tabela 26

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira segundo município e evolução. Estado de São Paulo, 1985

MUNICÍPIO	EVOLUÇÃO		TOTAL
	CURA	ÓBITO	
Américo de Campos	-	1	1
Martinópolis	-	2	2
Promissão	-	2	2
São Paulo/Pirajui	-	1	1
TOTAL	-	6	6

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 27

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira segundo município e evolução. Estado de São Paulo, 1986

MUNICÍPIO	EVOLUÇÃO		TOTAL
	CURA	ÓBITO	
Américo de Campos	-	1	1
Araçatuba	-	1	1
Araraquara	-	1	1
Barretos	-	1	1
Birigui	1	-	1
Campinas	-	1	1
Castilho	1	1	2
Fartura	-	1	1
Ilha Solteira	-	1	1
Itaporanga	-	1	1
Martinópolis	1	-	1
Monte Alto	-	1	1
Nova Granada	-	4	4
Pereira Barreto	-	1	1
Piracicaba	3	2	5
Planalto	-	1	1
Pradópolis	1	-	1
Ribeirão Preto	5	1	6
Rosana	-	1	1
São Carlos	-	2	2
São José do Rio Preto	4	2	6
São José dos Campos	-	1	1
Serrana	33	8	41
Taguaí	-	1	1
Votuporanga	-	2	2
TOTAL	49	36	85

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 28

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira segundo município e evolução. Estado de São Paulo, 1987

MUNICÍPIO	EVOLUÇÃO		TOTAL
	CURA	ÓBITO	
Andradina	-	1	1
Nova Granada	-	2	2
Nova Odessa	-	1	1
Serra Azul	2	1	3
Serrana	1	-	1
TOTAL	3	5	8

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 29

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira segundo município e evolução. Estado de São Paulo, 1988

MUNICÍPIO	EVOLUÇÃO		TOTAL
	CURA	ÓBITO	
Cardoso	1	-	1
Indiaporã	1	-	1
Monte Aprazível	1	-	1
Nova Granada	1	1	2
Osasco	-	2	2
Riolândia	1	-	1
São José do Rio Preto	7	2	9
São Paulo	3	1	4
Serra Azul	3	2	5
Serrana	1	-	1
Sumaré	1	-	1
Votuporanga	6	2	8
TOTAL	26	10	36

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 30

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira segundo município e evolução. Estado de São Paulo, 1989

MUNICÍPIO	EVOLUÇÃO		TOTAL
	CURA	ÓBITO	
Campinas	1	-	1
Guarani D'Oeste	1	-	1
Nova Granada	-	1	1
TOTAL	2	3	3

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 31

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira segundo município e evolução. Estado de São Paulo, 1990

MUNICÍPIO	EVOLUÇÃO		TOTAL
	CURA	ÓBITO	
Americana	1	-	1
Campinas	2	-	2
Leme	-	1	1
Marília	1	-	1
Rincão	-	1	1
Serrana	1	0	1
Valparaíso	21	3	24
TOTAL	26	5	31

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 32

Distribuição de casos de FPB (dos quais foi isolado o agente) por município
e material de onde foi isolado *Haemophilus aegyptius* - 1984 a 1995.

MATERIAL→ MUNICÍPIO ↓	SOMENTE SANGUE	SOMENTE SECR. DE CONJUNTIVA	SOMENTE LIQUOR	SOMENTE SECR. DE OROFARINGE	SOMENTE PELE	SANGUE + CONJUNTIVA + OROFARINGE	SANGUE + CONJUNTIVA	SANGUE + OROFARINGE	SANGUE + LIQUOR	CONJUNTIVA + OROFARINGE	PELE + CONJUNTIVA	TOTAIS
ALTO TAQUARI	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
AMERICANA	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
CAMPINAS	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
CAMPO GRANDE	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
CUIABÁ	1	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	4
FAZ GUATAPARÁ	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
GUARANI DOESTE	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
ILHA SOLTEIRA	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
N.S.LIVAMENTO	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
NOVA GRANADA	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2
OSASCO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
PIRACICABA	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
PROMISSÃO	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
RIBERÃO PRETO	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
RIOLÂNDIA	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
ROSANA	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
S.J.RIO PRETO	-	4	-	1	-	-	-	-	-	1	-	6
SÃO PAULO	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
SERRA AZUL	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
SERRANA	6	5	1	-	-	2	-	1	-	-	-	15
TAGUAÍ	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
VALPARAISO	1	10	1	-	-	-	1	-	-	-	-	13
VÁRZEA GRANDE	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
VOTUPORANGA	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
TOTAIS	18	28	4	6	1	2	2	1	1	1	1	65

FONTE : CVE - SES/SP

Tabela 33

Casos de Febre Purpúrica Brasileira dos quais foi possível obter informação sobre o número de dias entre o surgimento de conjuntivite e os primeiros sinais e/ou sintomas de FPB.
Brasil, 1984 a 1993

QUANTIDADE DE DIAS	Nº	%	% acumulada
1	4	2,3	2,3
2	11	6,2	8,5
3	6	3,4	11,9
4	10	5,6	17,5
5	8	4,5	22,0
6	8	4,5	26,6
7	34	19,2	45,8
8	8	4,5	50,3
9	2	1,1	51,4
10	16	9,0	60,5
11	1	0,6	61,0
12	2	1,1	62,1
13	1	0,6	62,7
14	5	2,8	65,5
15	18	10,2	75,7
20	17	9,6	85,3
21	2	1,1	86,4
27	1	0,6	87,0
30	15	8,5	95,5
40	1	0,6	96,0
50	1	0,6	96,6
60	4	2,3	98,9
90	2	1,1	100,0
TOTAL	177	100,0	

Fonte : CVE - SES/SP , SES/MT, SES/MS

Tabela 34

Distribuição dos principais sinais e sintomas observados
nos casos de Febre Purpúrica Brasileira - 1984 a 1993

SINAL/SINTOMA	EVOLUÇÃO				TOTAL	
	Cura		Óbito		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Febre	170	61,8	105	38,2	275	100,0
Vômitos	73	47,7	80	52,3	153	100,0
Petéquias	50	36,2	88	63,8	138	100,0
Púrpuras	28	25,5	82	74,5	110	100,0
Prostração	24	31,2	53	68,8	77	100,0
Dor abdominal	39	52,7	35	47,3	74	100,0
Diarréia	27	40,9	39	59,1	66	100,0
Choque	9	15,0	51	85,0	60	100,0
Torpor	10	19,2	42	80,0	52	100,0
Sufusão hemorrágica	5	10,0	45	90,0	50	100,0
Cianose labial	11	22,0	39	78,0	50	100,0
Convulsão	16	36,4	28	63,6	44	100,0
Extremidades frias	7	19,4	29	80,6	36	100,0
Cefaléia	23	67,6	11	32,4	34	100,0
Tosse	22	66,7	11	33,3	33	100,0
Sonolência	10	31,2	22	68,8	32	100,0
Coriza	14	70,0	6	30,0	20	100,0
Dispnéia	6	31,6	13	68,4	19	100,0
Apatia	6	75,0	2	25,0	8	100,0

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 35

Resumo de resultados disponíveis de análises laboratoriais
de sangue e liquor de pacientes de Febre Purpúrica Brasileira - 1984 a 1993

EXAME DE LABORATÓRIO	Nº DE PACIENTES	MÉDIA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO
<u>SANGUE</u>					
LEUCÓCITOS	155	13.839	2.400	47.100	7.780
Bastonetes (%)	133	11	0	53	12,0
Segmentados (%)	140	53	10	86	17,0
Linfócitos (%)	136	27	2	72	16,0
Eosinófilos (%)	111	2	0	20	3,0
Monócitos (%)	119	4	0	17	3,0
PLAQUETAS (/mm ³)	66	167.973	5.000	525.000	99.275
HEMÁCIAS (/mm ³)	80	4.016.000	2.500.00	5.500.00	480.000
			0	0	
HEMOGLOBINA(g/100ml)	78	10,7	7	14,4	1,5
HEMATÓCRITO (%)	67	34	23	43	4
<u>LÍQUOR</u>					
LEUCÓCITOS (/mm ³)	71	20	0	182	32
Neutrófilos (/mm ³)	37	22	0	90	29
Lifócitos (/mm ³)	39	69	1	99	34
HEMÁCIAS (/mm ³)	39	478	0	5.800	1.058
PROTEÍNAS (mg/100ml)	66	37	11,5	395	51
GLICOSE (mg/100ml)	64	57	14	99	19

Fonte : CVE - SES/SP

Tabela 36

Distribuição dos resultados das reações de soroaglutinação de cepas de *Haemophilus aegyptius* . Estado de São Paulo, 1984 a 1995.

RESULTADO DA REAÇÃO DE SOROAGLUTINAÇÃO	Nº	%
POSITIVO	169	27,4
NEGATIVO	449	72,6
TOTAL	618	100,0

Fonte : CVE, IAL (SES/SP)

Tabela 37

Distribuição das cepas de *Haemophilus aegyptius* isoladas por ano. São Paulo, 1984 a 1995

ANO	Nº DE CEPAS	%	% ACUMULADA
1984	6	0,9	0,9
1985	15	2,3	3,3
1986	81	12,6	15,9
1987	66	10,3	26,1
1988	175	27,2	53,3
1989	66	10,3	63,6
1990	185	28,8	92,4
1991	37	5,8	98,1
1992	4	0,6	98,8
1993	1	0,2	98,9
1994	6	0,9	99,8
1995	1	0,2	100,0
TOTAL	643	100,0	

Fonte : IAL, CVE (SES/SP)

Tabela 38

Distribuição das cepas de *Haemophilus aegyptius* por
ano de isolamento, segundo perfil do rDNA
São Paulo, 1984 a 1990

PERFIL DO rDNA	A N O							TOTAL
	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	
1A	-	-	3	1	12	-	-	16
1B	-	4	3	1	8	1	-	17
2	2	1	14	5	7	-	-	29
3A	4	2	36	-	23	-	-	65
3B	-	-	-	-	-	-	18	18
4A	-	-	6	6	2	-	9	23
5	-	-	7	10	4	-	-	21
6	-	1	-	-	-	-	-	1
7	-	-	1	-	-	-	-	1
8	-	-	1	-	-	-	-	1
9	-	2	-	1	4	-	-	7
10	-	-	8	4	4	-	-	16
11	-	1	-	-	3	-	-	4
12	-	1	-	-	1	-	-	2
13	-	1	-	-	-	-	-	1
14	-	1	-	-	3	-	-	4
15	-	1	-	-	-	-	-	1
NÃO IDENT.	-	-	-	-	6	10	3	19
TOTAL	6	15	79	28	77	11	30	246

Fonte : IAL, CVE (SES/SP)

Tabela 39

Distribuição das cepas de *Haemophilus aegyptius* segundo peso molecular do plasmídio e reação de soroaglutinação .
Estado de São Paulo, de 1987 a 1991

PESO MOLECULAR DO PLASMÍDIO	SOROAGLUTINAÇÃO				TOTAL	
	POSITIVA		NEGATIVA			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
sem plasmídio	45	25,6	131	74,4	176	100,0
2 megadaltons	-	-	14	100,0	14	100,0
24 megadaltons	42	45,6	50	54,4	92	100,0
TOTAL	87	30,8	195	69,2	282	100,0

Fonte : IAL , CVE (SES/SP)

Tabela 40

Distribuição das cepas de *Haemophilus aegyptius* segundo perfil de rDNA e reação de soroaglutinação .
Estado de São Paulo, de 1987 a 1991 ^(*)

PERFIL DE rDNA	SOROAGLUTINAÇÃO		TOTAL
	POSITIVA	NEGATIVA	
1A	-	16	16
1B	8	9	17
2	2	27	29
3A	63	2	65
3B	18	-	18
4A	22	1	23
5	2	19	21
6	-	1	1
7	-	1	1
8	-	1	1
9	-	6	6
10	1	15	16
11	-	4	4
12	-	2	2
13	-	1	1
14	-	4	4
15	-	1	1
NÃO IDENT.	5	12	17
TOTAL	121	122	243

Fonte : IAL , CVE (SES/SP)

(*) Não foi realizada reação de soroaglutinação : 1 no perfil 9 e 2 no perfil "não identificado"

Tabela 41

Cepas de *Haemophilus aegyptius* distribuídas segundo
perfil de rDNA e presença de plasmídeo.
São Paulo, 1987 a 1990

PERFIL DE rDNA	PRESENÇA DE PLASMÍDIO		TOTAL
	NÃO	SIM	
1A	9	3	12
1B	-	9	9
2	7	4	11
3A	-	23	23
3B	17	-	17
4A	14	-	14
5	14	-	14
9	4	1	5
10	3	5	8
11	2	1	3
12	-	1	1
14	3	-	3
NÃO IDENTIF.	2	17	19
TOTAL	75	64	139

Fonte : CVE , IAL (SES/SP)

Tabela 42

Distribuição das cepas de *Haemophilus aegyptius* segundo o perfil de rDNA e peso molecular do plasmídio . São Paulo, 1987 a 1990.

PERFIL DE rDNA	PESO MOLECULAR DO PLASMÍDIO			TOTAL
	PLASMÍDIO AUSENTE	2 MDa	24 MDa	
1A	9	-	3	12
1B	-	-	9	9
2	7	-	4	11
3A	-	-	23	23
3B	17	-	-	17
4A	14	-	-	14
5	14	-	-	14
9	4	1	-	5
10	3	5	-	8
11	2	1	-	3
12	-	-	1	1
14	3	-	-	3
NI	2	-	17	19
TOTAL	75	7	57	139

FONTE : CVE, IAL (SES/SP)

Tabela 43

Número de cepas de *Haemophilus aegyptius* segundo perfil de rDNA . Mato Grosso, 1989 a 1990.

PERFIL DE rDNA	Nº	%
3	1	0,5
3A	29	14,6
3B	58	29,3
4A	12	6,1
OUTROS	63	31,8
NÃO IDENTIF.	35	17,7
TOTAL	198	100,0

Fonte : CVE, IAL (SES/SP) , SES/MT

Tabela 44

Número de cepas de *Haemophilus aegyptius* segundo padrão de restrição da enzima Bgl II. Mato Grosso, 1989 a 1990.

PADRÃO DE RESTRIÇÃO	Nº	%
1947	19	21,1
1947a	5	5,6
3031	48	53,3
3031a	4	4,4
3055	2	2,2
3125	6	6,7
não especificado	5	5,6
TOTAL	89	100,0

Fonte : CVE, IAL (SES/SP) , SES/MT

Tabela 45

Distribuição das cepas de *Haemophilus aegyptius* segundo município e reação de soroaglutinação. Mato Grosso do Sul , 1991 a 1993

MUNICÍPIO	SOROAGLUTINAÇÃO		TOTAL
	POSITIVA	NEGATIVA	
Campo Grande	12	37	49
Dourados	-	1	1
Maracaju	82	67	149
Naviraí	-	4	4
Pedrolândia	-	1	1
Rio Brilhante	-	3	3
TOTAL	94	113	207

Fonte : CVE, IAL (SES/SP) , SES/MS

Tabela 46

Número de cepas de *Haemophilus aegyptius* segundo perfil de rDNA . Mato Grosso do Sul , 1991 a 1993.

PERFIL DE rDNA	Nº	%
1A	1	5,9
3A	10	58,8
4A	2	11,8
NÃO IDENTIF.	4	23,5
TOTAL	17	100,0

Fonte : CVE, IAL (SES/SP) , SES/MS

Tabela 47

Número de cepas de *Haemophilus aegyptius* segundo padrão de restrição da enzima Bgl II. Mato Grosso do Sul, 1991 a 1993.

PADRÃO DE RESTRIÇÃO	Nº	%
1947	2	15,4
1947a	1	7,7
3031	8	61,5
3031b	2	15,4
TOTAL	13	100,0

Fonte : CVE, IAL (SES/SP) , SES/MS

FIGURAS

Figura 1

Distribuição mensal dos casos de conjuntivite e de Febre
Purpúrica Brasileira. Serrana, SP . 1986

Fonte : CVE - SES/SP

Distribuição dos resultados de cultura de secreção conjuntival
Pradópolis, SP, Brasil, 1987

Fonte : CVE, SES/SP

Figura 3

Distribuição dos casos de Febre Purpúrica Brasileira segundo idade , Brasil de 1984 a 1993.

Fonte: CVE - SES/SP

Figura 4

Distribuição mensal dos casos de Febre Purpúrica Brasileira e de culturas positivas para *H. aegyptius* clone invasor. São Paulo, Brasil, de 1984 a 1986

Figura 3

Distribuição mensal dos casos de Febre Purpúrica Brasileira e de culturas positivas para *H.aegyptius* com soroaglutinação positiva. Brasil, de 1987 a 1989

Fonte :CVE-SES/SP

Figura 6

Distribuição mensal dos casos de Febre Purpúrica Brasileira e de culturas positivas para *H. aegyptius* com soroaglutinação positiva. Brasil, de 1990 a 1992

Figura 7

Distribuição mensal dos casos de Febre Purpúrica Brasileira e de culturas positivas para *H.aegyptius* com soroaglutinação positiva. Brasil, de 1993 a 1995

Fonte: CVE - SES/SP

Figura 8

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA SEGUNDO UNIDADE FEDERADA. BRASIL, 1984 A 1993

Fontes: CVE/SES-SP, SES-MT, SES-MS

Figura 9

Localização geográfica do município de Promissão onde
ocorreram os primeiros casos de Febre Purpúrica
Brasileira. Estado de São Paulo, Brasil , 1984.

Fonte: CVE/SES-SP

Figura 10

Distribuição por município dos casos de Febre Purpúrica Brasileira. Estado de São Paulo, Brasil, 1985

Fonte: CVE/SES-SP

Figura 11

Distribuição por município dos casos de Febre Purpúrica
Brasileira. Estado de São Paulo, Brasil, 1986

Fonte: CVE/SES-SP

Figura 12

Distribuição por município dos casos de Febre Purpúrica Brasileira. Estado de São Paulo, Brasil, 1987

Fonte: CVE/SES-SP

Figura 13

Distribuição por município dos casos de Febre Purpúrica Brasileira. Estado de São Paulo, Brasil, 1988

Fonte: CVE/SES-SP

Figura 14

Distribuição por município dos casos de Febre Purpúrica Brasileira. Estado de São Paulo, Brasil, 1989

Fonte: CVE/SES-SP

Figura 15

Distribuição por município dos casos de Febre Purpúrica Brasileira. Estado de São Paulo, Brasil, 1990

Fonte: CVE/SES-SP

Figura 16

Localização geográfica do município de Dois Córregos onde ocorreu o único caso de Febre Purpúrica Brasileira no Estado de São Paulo, Brasil em 1992.

Fonte: CVE/SES-SP

Figura 17

MAPA MUNDI

LOCALIZAÇÃO DOS PRIMEIROS CASOS DE FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA POR PAÍS, 1984 e 1987

ANEXOS

**FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA :
CRONOLOGIA DOS PRINCIPAIS ACONTECIMENTOS**

DATA	
1984	
Outubro	<ul style="list-style-type: none">• Hospital geral de Promissão - SP notifica ao centro de saúde local ocorrência de óbitos com quadro clínico semelhante a doença meningocócica.• Notificação ao Departamento Regional de Saúde 7, Bauru - DRS-7• Responsável pela vigilância epidemiológica do DRS-7, Dr. Carlos Alberto Macharelli, viaja para Promissão. Conduta para meningococemia.• Hospital Geral de Promissão notifica a Coordenadoria de Assistência Hospitalar (CAH).• CAH envia a autora (então assistente do Coordenador para a área de epidemiologia) para Promissão : Visitas ao Hospital, Centro de Saúde e domicílios, com levantamento de casos.• Estabelecimento de coleta de exames para diagnóstico etiológico (sangue e líquido para cultura) e realização de necrópsia em caso de novos óbitos.• Primeiro óbito encaminhado para necrópsia.• Envolvimento direto do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde , níveis centrais da Vigilância Epidemiológica e do Hospital Emílio Ribas - HER.
Novembro	<ul style="list-style-type: none">• Dia 01/11 - Chegam a Promissão: um médico do HER, um assistente da Coordenadoria de Saúde da Comunidade (C.S.C.) e uma médica sanitária do Serviço de Epidemiologia e Estatística da C.S.C. (Cpr.E.) para discutir os casos e as condutas a serem tomadas.• Suspeita de rickettsiose. Terapêutica sugerida: ampicilina e cloranfenicol. A partir da primeira semana de novembro passou-se a internar todos os casos com quadro clínico de febre de etiologia desconhecida e tratar com aquela terapêutica.• Dia 06/11 - Reunião no Gabinete do Secretário Estadual da Saúde: oito casos em cerca de 15 dias. Hipóteses diagnósticas e definição do papel de cada órgão.• 1ª quinzena - Quatro médicos da Cpr.E. realizaram levantamento de alguns dados epidemiológicos dos casos e principais dados de morbidade da população de Promissão. Os médicos da cidade referiam aumento dos casos de conjuntivite na população e os casos de óbitos tinham história de conjuntivite.• Inicia-se coleta de secreção de conjuntiva (para pesquisa de bactéria e vírus) entre os casos suspeitos que chegam ao hospital. Os exames são encaminhados para o Instituto Adolfo Lutz de Marília e de São Paulo.• Realiza-se o primeiro inquérito populacional sobre ocorrência de conjuntivite relacionada a FPB.

CONTINUA...

FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA : CRONOLOGIA DE ACONTECIMENTOS
(continuação)

D A T A	
<u>1984</u> Novembro	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 15/11: Médicos clínicos e infectologistas são escalados para permanecerem em rodízio no Hospital Geral de Promissão até 15 de dezembro, com objetivo de orientar conduta frente a suspeitos.
Dezembro	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 04/12 : início de ampla coleta de secreção de conjuntiva em pacientes atendidos no Hospital Geral de Promissão e em crianças da periferia da cidade. • A bacteriologista Maria Cristina C. Brandileone, do Instituto Adolfo Lutz, se integra à equipe já formada por epidemiologistas da CSC, clínicos do HER e do HGP para a coleta <i>in loco</i>. • Verifica-se o crescimento de <i>Haemophilus sp.</i> em casos de conjuntivite e em suspeito de FPB. Posteriormente estas cepas são identificadas como <i>Haemophilus aegyptius</i> com as mesmas características daquelas que seriam isoladas em sangue e líquido de caso de FPB em 1986. • Dia 17/12 : Ocorrência de óbito em Promissão com quadro clínico semelhante aos outros óbitos. Realizada coleta de material de lesão de pele para cultura com isolamento de <i>Haemophilus</i> identificado posteriormente com <i>H. aegyptius</i>.
<u>1985</u> Janeiro	<ul style="list-style-type: none"> • Dia 02/01 : Relatório dos médicos sanitaristas Pedro Veneziani e Carlos Alberto Macharelli (CPr-E e DRS-7 respectivamente). • A Dra. Claire Broome, do "Centers for Disease Control" (CDC - EUA), envia como representantes os médicos David Fleming e Seth Berkley para colaborar nas investigações.
Fevereiro	<ul style="list-style-type: none"> • Realiza-se a segunda pesquisa de conjuntivite relacionada a FPB ampliando-se para outros municípios vizinhos de Promissão (Garça, Lins e Bauru), com coleta de secreção de conjuntiva. Os representantes do CDC participam desta investigação e levam para estudos, material de necrópsias e soro dos casos além das cepas isoladas de casos suspeitos de FPB e de casos conjuntivite no primeiro e segundo inquérito.
Dezembro	<ul style="list-style-type: none"> • É criado , na Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, o Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE.
<u>1986</u> Fevereiro	<ul style="list-style-type: none"> • O Professor Alexandre Vranjac atribui à autora a coordenação das atividades relacionadas à FPB. • Início de treinamento das equipes de vigilância epidemiológica dos Departamentos Regionais de Saúde - DRS - para suspeita de FPB em todos os casos de febre e manifestações hemorrágicas, notificação imediata por telefone para o CVE e as rotinas laboratoriais para investigação etiológica no primeiro atendimento.

CONTINUA...

FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA : CRONOLOGIA DE ACONTECIMENTOS
(continuação)

DATA	
<u>1986</u>	
Fevereiro	<ul style="list-style-type: none"> • Retorno do Dr. Berkley ao Brasil notificando o isolamento de <i>Haemophilus aegyptius</i> de amostras de secreção de conjuntiva, raspado de lesão cutânea de caso de FPB. Estes resultados são divulgados para todos os envolvidos na investigação.
Março	<ul style="list-style-type: none"> • Isolamento de <i>Haemophilus aegyptius</i> no líquido de uma criança que chegou em óbito no pronto socorro de Marília procedente de Fartura (Taguaí). • Reunião técnica do CVE com as áreas de vigilância epidemiológica das regionais, em Campinas, com discussão e informes das demandas. A Dra. Ana Alice, da regional de Ribeirão Preto, relatou a notificação de três casos suspeitos de meningococemia em Serrana iniciando aí a suspeita de FPB, dando-se o início da organização da equipe de investigação. A Santa Casa de Serrana foi equipada para investigação etiológica de toda criança com febre. Inicia-se também a busca ativa de casos de conjuntivite.
Abril / Maio	<ul style="list-style-type: none"> • Identificado um surto de conjuntivite e FPB em Serrana. • Isolamento de <i>Haemophilus aegyptius</i> no sangue e conjuntiva de casos de FPB, em caso de criança com febre e história de conjuntivite e de conjuntivite. • Identificação de casos de FPB em diversas outras localidades do Estado de São Paulo com isolamento da cepa em sangue e líquido.
Junho a Dezembro	<ul style="list-style-type: none"> • Organização de Seminário pelo CVE para divulgar as recentes descobertas. O CDC, convidado a participar, enviou os Drs. Lee Harrison e Seth Berkley. • Envio das cepas acompanhadas do protocolo de investigação epidemiológica para o CDC. • Notificação de suspeitos de FPB e investigação de todas as notificações.
<u>1987</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Além da vigilância dos suspeitos de FPB é iniciada a vigilância das conjuntivites. • Teste em campo da reação de soroaglutinação em lâmina para identificação rápida do clone invasor. • Identificação de cepa com características do clone invasor, mas sem plasmídeo (Pradópolis). • Introdução da rotina de reação de soroaglutinação na vigilância das conjuntivites. • Detecção precoce de cepa invasora em surto de conjuntivite.
<u>1988</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Surto do conjuntivite e FPB no município de São Paulo (Bairro Tucuruvi), com início das investigações coordenado pelo Dr. Julio Cesar de M. Alves, do CVE.

CONTINUA...

FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA : CRONOLOGIA DE ACONTECIMENTOS
(continuação)

DATA	
<u>1989</u>	<ul style="list-style-type: none"> • A autora é convidada (como representante do CVE/SES-SP) pelo Ministério da Saúde e pela Divisão de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde do Mato Grosso, coordenada à época por Ione Bortoloto, para investigar possível ocorrência de FPB naquele Estado. Na oportunidade a doença é identificada. • Durante as investigações, chama a atenção a grande quantidade de moscas <i>Hippelates</i> ao redor dos olhos de crianças. Alguns exemplares são capturados em placa contendo meio usado para semear secreção de conjuntiva. Este material é processado pelo Instituto Adolfo Lutz. • Cresce <i>H.aegyptius</i> em hemocultura de criança com febre e antecedente de conjuntivite. • Cresce <i>Haemophilus sp</i> nas placas "semeadas" com moscas. • Identificado na região um surto de conjuntivite.
<u>1990</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Após os resultados positivos, a Dra. Claire Broome, do CDC demonstra grande interesse em continuar colaborando, o mesmo acontecendo com o Instituto Adolfo Lutz. • Com o apoio do CVE, a Secretaria de Saúde do Mato Grosso realiza seminário para profissionais de saúde. Nesta oportunidade juntam-se aos técnicos do CVE o Dr. Bradley Perkins do CDC e os pesquisadores Braz Mezzacapa e Maria Lucia Tondella, do Instituto Adolfo Lutz. • Surto de conjuntivite e FPB em Cuiabá e outros seis municípios no Mato Grosso e em Valparaíso, SP. • Iniciada coleta de moscas no Mato Grosso e São Paulo. • Testa-se a rifampicina no tratamento de conjuntivites pela cepa invasora. • Implantação de coleta de sangue, soro e líquido em crianças de até 10 anos admitidas em 26 hospitais do Polo Regional de Cuiabá com hipóteses diagnósticas de FPB, doença meningocócica, septicemia, pneumonia ou febre a esclarecer. • Contratação, pelo CVE através do FESIMA (Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo), de serviço de assessoria da microempresa Paganelli Consultoria Ambiental S/C Ltda. para coleta e identificação das moscas <i>Hipellates</i>. Isolamento de <i>H. aegyptius</i> clone invasor de macerado de moscas <i>Hipellates</i> coletadas ao redor de olhos de crianças do MT.
<u>1991</u>	<ul style="list-style-type: none"> • O CVE recebe a notificação de um óbito suspeito de FPB de criança proveniente de Maracajú, Mato Grosso do Sul. • O CVE é convidado pelo Ministério da Saúde e pela Secretaria Estadual de Saúde do Mato Grosso do Sul a coordenar a realização da investigação epidemiológica. A doença é identificada também em Campo Grande e Naviraí. <i>continua...</i>

FEBRE PURPÚRICA BRASILEIRA : CRONOLOGIA DE ACONTECIMENTOS
(continuação)

DATA

1991

(cont.)

- Realização de seminário pela Secretaria de Estado da Saúde do Mato Grosso do Sul, para profissionais de saúde .
- Junta-se à equipe local , no Mato Grosso do Sul, a pesquisadora Roseli Cobozzanela, do Instituto Adolfo Lutz.

1992

- Confirmado um caso de FPB em Jaú, SP.

1993

- Confirmados novos casos de FPB em Maracajú, MS
-

Croquis de Promissão, SP
(sem escala)

Anexo 3

DISTRIBUIÇÃO DA EVOLUÇÃO DOS CASOS DE FPB SEGUNDO MUNICÍPIO BRASIL, 1984 A 1993

MUNICÍPIO	EVOLUÇÃO		
	CURA	ÓBITO	TOTAL
ALTO TAQUARI	6	3	9
AMERICANA	1	0	1
AMÉRICO DE CAMPOS	0	2	2
ANDIRÁ	1	0	1
ANDRADINA	0	1	1
ARAÇATUBA	0	1	1
ARARAQUARA	0	1	1
ASSAI	0	1	1
BARRETOS	0	1	1
BIRIGUI	1	0	1
BOAVENTURA	0	1	1
CAMBE	1	0	1
CAMPINAS	3	1	4
CAMPO GRANDE	3	0	3
CARDOSO	1	0	1
CASTILHO	1	1	2
CHIMBUVA	0	2	2
COXIM	1	0	1
CUIABÁ	5	4	9
DOIS Córregos	0	1	1
FARTURA	0	1	1
GUATAPARÁ	1	0	1
FIGUEIRA	1	0	1
FLORESTÓPOLIS	1	0	1
FRONTEIRA	0	1	1
GUARANI DOESTE	1	0	1
IGUAPEMI	1	0	1
ILHA SOLTEIRA	0	1	1
INDIAPORÁ	1	0	1
ITAPORANGA/TAGUAI	0	1	1
LEME	0	1	1
LONDRINA	2	6	8
MARACAJU	8	3	11
MARÍLIA	1	0	1
MARTINÓPOLIS	1	2	3
MONTE ALTO	0	1	1
MONTE APRAZÍVEL	1	0	1
NAVIRAI	2	3	5
NORTE LÂNDIA	0	2	2
NOVA GRANADA	1	8	9
NOVA ODESSA	0	1	1
N.S. LIVRAMENTO	0	1	1
OSASCO	0	2	2
PEREIRA BARRETO	0	1	1
PIRACICABA	3	2	5
PLANALTO	0	1	1
POCONÉ	1	0	1
PRADÓPOLIS	1	0	1
PROMISSÃO	30	12	42
RIBEIRÃO PRETO	4	1	5
RINCÃO	0	1	1
RIOLÂNDIA	1	0	1

(CONTINUA)

(Anexo 3 - continuação)

**DISTRIBUIÇÃO DA EVOLUÇÃO DOS CASOS DE FPB SEGUNDO MUNICÍPIO
1984 A 1993**

MUNICÍPIO	EVOLUÇÃO		
	CURA	ÓBITO	TOTAL
ROSANA	0	1	1
SÃO CARLOS	0	2	2
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO	11	4	15
SÃO JOSÉ DOS CAMPOS	0	1	1
SÃO PAULO- PIRAJUI	0	1	1
SÃO PAULO/TUCURUVI	3	1	4
SERRA AZUL	5	3	8
SERRANA	36	8	44
STO. ANTONIO LEVERGER	0	1	1
SUMARÉ	1	0	1
TAGUAI	0	1	1
TANGARÁ DA SERRA	1	0	1
VALPARAISO	21	3	24
VÁRZEA GRANDE	1	4	5
VOTUPORANGA	6	4	10
TOTAL	171	106	277

Fontes: CVE- SES/SP, SES/MT, SES/MS.

Anexo 4

Esquema do seguimento clínico-laboratorial de 28 pacientes com conjuntivite . Promissão , 1987

Anexo 5

A investigação hematológica de quatro casos em Piracicaba apresentou os seguintes resultados:

Caso 1 : A.R.S.S. - 1 ano e dez meses, masculino, óbito em 19/04/86

O intervalo de tempo entre a internação e o óbito foi de nove horas e trinta minutos. À internação apresentava lesões "vinhosas" no rosto e membros percebida por familiar poucas horas antes. Plaquetas de 37000. Hemoglobina de 10.9, Ht de 36%.

Caso 2 : R.A.S. , 2 anos , masculino, alta por cura em 10/05/86.

Na internação apresentava púrpuras em face, membros superiores e inferiores com aparecimento há aproximadamente 24 horas.

Dia da internação 28/04/86

Tabela a1

Evolução do quadro laboratorial hematológico do paciente R.A.S., 2 anos Piracicaba, SP, 1986

DATA	PLAQUETAS N:150 A 400 MIL	FIBRINOGENIO mg% N: 200 a 400	TEMPO DE PROTROMBINA (segundos) N: 14	ATIVIDADE DE PROTROMBINA (%) N: 100%	TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADO (segundos) N: de 30 a 45
28/04/86	25.000	360	16	76	52
29/04/86	32.000	269	14	100	36
30/04/86	35.000	345	13	100	31
01/05/86	30.000	não realizado	não realizado	não realizado	não realizado
06/05/86	288.000	não realizado	não realizado	não realizado	não realizado

Anexo 5 (continuação)**Caso 3: R.A.S., 3 anos e sete meses, masculino, alta por cura em 29/04/96**

No dia da internação apresentava púrpuras em face e membros inferiores há cerca de duas horas.

**Evolução do quadro laboratorial hematológico do paciente
R.A.S., 3 anos e sete meses . Piracicaba, SP, 1986**

DATA	PLAQUETAS N: 150 A 400 MIL	FIBRINOGENIO mg% N: 200 a 400	TEMPO DE PROTROMBINA segundos N: 12	ATIVIDADE DE PROTROMBINA % N: 100%	TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADO segundos N: de 30 a 45
21/04/86 16:50h	256.000	175	26	22	42
22/04/86 01:30h	não realizado	160	36	15	96
22/04/86 10:20h	94.000	320	27	21	64
22/04/86 19:00h	87.000	370	22	28	43
23/04/86 08:30h	81.000	460	13	86	26
23/04/86 21:00h	102.000	420	12	93	22
24/04/86 10:20h	102.000	460	13	86	22
25/04/86 10:15h	não realizado	440	12	100	21
26/04/86 10:30h	155.000	340	12	100	18
29/04/86 10:10h	248.000	não realizado	não realizado	não realizado	não realizado
15/05/86	245.000	210	14	88	29

Anexo 5 (continuação)

Caso 4: C.P.R. , 6 anos , feminino, alta por cura em 20/06/86

Petéquias e púrpuras em face, membros superiores e inferiores há 24 horas.

**Evolução do quadro laboratorial hematológico da paciente C.P.R., 6 anos .
Piracicaba, SP, 1986**

DATA	PLAQUETAS N:150 A 400 MIL	FIBRINOGENIO mg% N: 200 a 400	TEMPO DE PROTROMBINA segundos N: 14	ATIVIDADE DE PROTROMBINA % N: 100%	TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADO segundos N: de 30 a 45
10/06/86 08:30h	72.000	180	22	30	40
10/06/86 21:00h	46.000	240	22	30	42

ANEXO 8

**DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DE REAÇÃO DE SOROAGLUTINAÇÃO
DAS CEPAS DE *Haemophilus aegyptius* ISOLADAS SEGUNDO MUNICÍPIO.
ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL. 1984 A 1995**

MUNICÍPIO	SOROAGLUTINAÇÃO			TOTAL
	POS	NEG	N REAL	
AMERICANA	1	4	-	5
AMÉRICO BRASILIENSE	-	2	-	2
ARAÇATUBA	1	15	-	16
ARARAQUARA	-	2	-	2
ARARAS	-	2	-	2
AURIFLAMA	-	6	-	6
BARRETOS	-	1	-	1
BASTOS	-	2	-	2
BAURU	-	13	3	16
BENTO DE ABREU	8	-	-	8
BIRIGUI	-	2	-	2
BONFIM PAULISTA	-	4	-	4
CAMPINAS	-	37	1	38
CASA BRANCA	-	1	1	2
COSMORAMA	2	-	-	2
CRAVINHOS	-	1	-	1
DOIS Córregos	2	-	-	2
FARTURA	1	-	-	1
FERNANDÓPOLIS	5	3	-	8
GARÇA	-	3	-	3
GUAPIAÇU	-	2	-	2
GUARIBA	1	18	-	19
GUATAPARÁ	1	-	-	1
ICÉM	-	1	1	2
JARDINÓPOLIS	-	2	-	2
JARINU	-	2	-	2
JUNDIAI	-	1	-	1
LENÇÓIS PAULISTA	-	1	-	1
LINS	-	8	-	8
MARACAI	-	1	-	1
MARÍLIA	-	2	-	2
MOGI MIRIM	-	2	-	2
NOVA ALIANÇA	-	1	-	1
NOVA GRANADA	7	10	-	17
OSASCO	-	1	-	1
PAULÍNIA	-	11	-	11
PENÁPOLIS	4	4	-	8
PIRACICABA	2	1	-	3
PRADÓPOLIS	21	73	6	100
PRESIDENTE EPITÁCIO	1	3	-	4
PRESIDENTE VENCESLAU	-	1	-	1
PROMISSÃO	12	47	-	59
RESTINGA	-	2	-	2
RIBEIRÃO PRETO	1	39	5	45
ROSANA	1	-	-	1
SÃO JOSÉ DO RIO PARDO	-	-	1	1
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO	8	23	-	31
SÃO PAULO	18	32	2	52
SÃO SIMÃO	-	1	-	1
SERRA AZUL	4	-	-	4
SERRANA	28	18	4	50
SOROCABA	-	5	-	5
SANTA BÁRBARA D'OESTE	-	3	-	3
SUMARÉ	2	2	-	4
TANABI	-	7	-	7
TEODORO SAMPAIO	-	2	-	2
VALPARAÍSO	27	2	-	29
VISTA ALEGRE DO ALTO	-	1	-	1
VOTUPORANGA	11	22	1	34
TOTAL (59 MUNICÍPIOS)	169	449	25	643

FONTE: CVE, IAL (SES/SP)