



Secretaria
de Vigilância em Saúde

ANO 08, Nº 18
01/12/2008

EXPEDIENTE:

Ministro da Saúde
José Gomes Temporão

Secretário de Vigilância em Saúde
Gerson Oliveira Penna

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Edifício-sede - Bloco G - 1º Andar
Brasília-DF
CEP: 70058-900
Fone: (0xx61) 315.3777

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLOGICO

Meningite eosinofílica

Investigação de casos de meningite eosinofílica causada pela infecção por *Angiostrongylus cantonensis* no Espírito Santo, Brasil

Introdução: a meningite eosinofílica é caracterizada pelo aumento de eosinófilos no líquido céfalo-raquidiano (LCR), uma das causas mais comum é a invasão do sistema nervoso central (SNC) por helmintos, porém outros processos infecciosos ou não infecciosos também podem estar associados.¹ Dentre os helmintos, destacam-se o *Angiostrongylus cantonensis* (Figura 1), nematódeo que tem moluscos terrestres (caramujos e lesmas) como hospedeiros intermediários (ex. *Achatina fulica*, *Bradybaena similaris*, *Subulina octona*, *Veronicella alte*) e ratos como hospedeiros definitivos (ex. *Rattus rattus*, *R. muelleri* e *R. norvegicus*).² Os ratos albergam os parasitas adultos nos pulmões, onde as fêmeas depositam os ovos que eclodem liberando larvas de primeiro estágio (L1).

Estas larvas migram para a faringe onde são engolidas e passam para o sistema digestivo e então são eliminadas nas fezes. Caramujos e lesmas podem ser infectados por estas larvas, onde sofrem duas mudas e

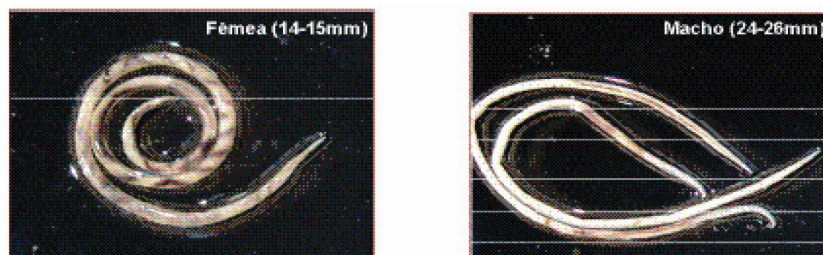


Figura 1 - Fêmea e macho adulto de *Angiostrongylus cantonensis*

alcançam o terceiro estágio (L3). As larvas L3 são ingeridas por ratos e lá se desenvolvem até a fase adulta completando o ciclo. O homem é hospedeiro acidental, podendo se infectar pela ingestão de moluscos ou alimentos crus ou mal cozidos contaminados com larvas L3. Estas larvas migram para o cérebro (ou raramente para os pulmões), onde finalmente morrem causando a doença. Outros animais (ex. caranguejos, camarões, sapos) podem albergar as larvas, são considerados hospedeiros paratênicos e podem ser fonte de infecção para o homem (Figura 2).³

O primeiro caso registrado de meningite eosinofílica causada pelo *A. cantonensis* ocorreu em Taiwan na China no ano de 1944. A doença é endêmica no sudoeste Asiático e regiões do Pacífico.¹ Existem casos relatados

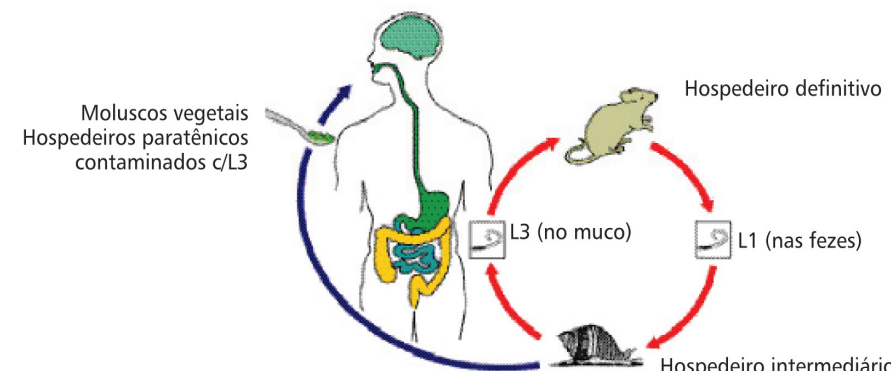


Figura 2 - Ciclo evolutivo do *Angiostrongylus cantonensis* (adaptado)

nos Estados Unidos, Jamaica, Nova Zelândia, Haiti, Reino Unido, Suíça, a maioria destes não são casos autóctones.⁴⁻⁹ No Brasil, há apenas um relato de caso.¹⁰

As características clínicas da doença são variáveis, podendo ter início de dois a 35 dias após a infecção do parasita. Os sinais e sintomas mais comuns são dores de cabeça, rigidez de nuca e distúrbios visuais. A febre está presente na metade dos pacientes. Parestesia de extremidades, tronco e face são achados neurológicos mais distintos e podem persistir por semanas ou meses após os outros sintomas desaparecerem. Paralisia de nervos extra-ocular e facial, delírios, ataques e disfunção cognitiva também são reportados.^{1,11}

O diagnóstico laboratorial inespecífico é feito através de exame do LCR, que geralmente apresenta-se claro ou um pouco turvo e a contagem total de leucócitos fica entre 150 e 2.000 células/ μ l e o percentual de eosinófilos excede 10% em 95% dos casos. A concentração de proteína é elevada e a glicose se mantém normal ou um pouco reduzida. No sangue periférico pode ser verificada eosinofilia, que acontece em pelo menos 2/3 dos pacientes. A ausência de lesão focal nos exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética distingue a meningite por *A. cantonensis* de outras infecções do SNC por helmintos, como por exemplo: *Gnathostoma spinigerum*, *Baylisascaris procyonis*, Neurocisticercose, Paragonimíase Cerebral, Neurotrichinosis, Toxocaríase Cerebral, Esquistossomose Cerebral, *Coccidiose immitis*.¹

O diagnóstico laboratorial específico é baseado na pesquisa das larvas do parasita no LCR de pacientes (padrão ouro) e na detecção de anticorpos para *Angiostrongylus cantonensis* no soro ou LCR através da técnica de Western Blot.¹ As medidas preventivas recomendadas consistem em não ingerir moluscos terrestres crus ou mal cozidos e ao manipular estes moluscos utilizar luvas ou sacos plásticos, e após o manuseio lavar bem as mãos. Deve-se ter cuidado especial com as crianças para que não brinquem com estes animais ou ambientes contaminados por eles.¹²

Antecedentes: em 22 de janeiro de 2007, as Secretaria Municipal de Saúde de Cariacica (SMS de Cariacica) e a Secretaria de Estado de Saúde do Espírito Santo (SES/ES) foram notificadas sobre dois casos suspeitos de meningite

eosinofílica causados provavelmente por *A. cantonensis*. Os casos haviam ingerido “lesmas de jardim” cruas no dia 31 de dezembro de 2006. Eram residiam no município de Cariacica, que se localiza a 15 km da capital Vitória (Figura 3). O município possui uma população estimada de aproximadamente 361 mil habitantes.¹³ No dia 23 de janeiro, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) foi notificada pela SES-ES e em 13 de fevereiro, uma equipe da SVS/MS se deslocou até o estado para apoiar as atividades de investigação epidemiológica desenvolvidas pela SMS de Cariacica e SES/ES.

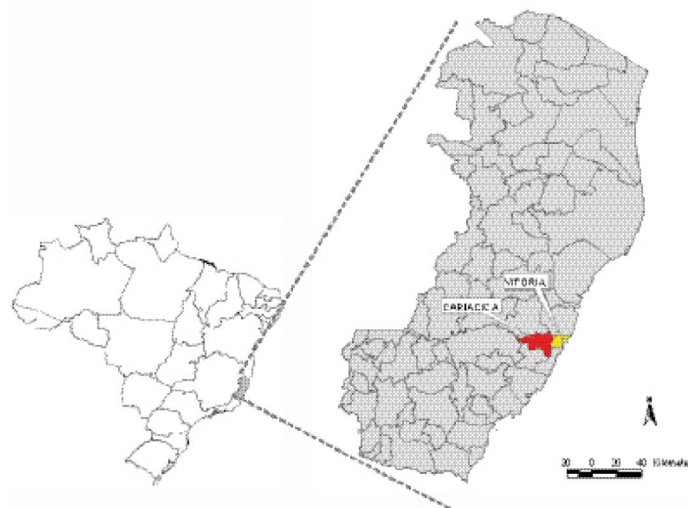


Figura 3 - Estado do Espírito Santo com destaque para a localização dos municípios de Cariacica e Vitória

Objetivos da investigação: descrever o evento por pessoa, tempo e lugar; confirmar o agente etiológico; identificar hospedeiros intermediários envolvidos; e, propor medidas de prevenção e controle.

Metodologia: foi realizado um estudo epidemiológico do tipo descritivo. Definições de caso suspeito, provável e confirmado foram elaboradas. O estudo descritivo foi composto por: descrição clínico-epidemiológica dos casos, busca retrospectiva de novos casos, e investigação ambiental e laboratorial.

Definições de caso: Caso suspeito: todo caso de meningite que apresente no resultado de exame diferencial de leucócitos no LCR mais de 10% de eosinófilos, no período de 01 de janeiro de 2006 a 15 de fevereiro de 2007 no estado do Espírito Santo. Caso provável: todo caso suspeito com resultado sorológico positivo para *Angiostrongylus sp*, no período de 01 de janeiro de 2006 a 15 de fevereiro de 2007 no estado do Espírito Santo. Caso confirmado: todo caso suspeito com história de ingestão de moluscos terrestres crus/mal cozidos ou com isolamento e identificação de larvas de *A. cantonensis* no LCR, no período de 01 de janeiro de 2006 a 15 de fevereiro de 2007 no estado do Espírito Santo.

Descrição clínico-epidemiológica dos casos: informações demográficas, sobre quadro clínico e sobre exposições foram coletadas através de entrevistas, análise de prontuários médicos e dos resultados de exames laboratoriais inespecíficos (hematológico e diferencial de leucócitos no LCR).

Busca retrospectiva de casos: foi realizada uma busca de casos no Hospital Infantil de Vitória com o objetivo de verificar a ocorrência de meningite em crianças com aumento de eosinófilos no LCR. A busca foi desenvolvida junto ao setor de epidemiologia do hospital. A decisão de buscar casos suspeitos em uma população formada por crianças foi baseada na hipótese que estas poderiam ser mais expostas ao hospedeiro intermediário e/ou áreas contaminadas por eles, como caixas de areia, jardins e outras áreas de lazer. Uma busca de casos também foi realizada nos registros do banco de meningites do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Foram selecionados como casos suspeitos os casos notificados e confirmados de meningite que realizaram exame do LCR e diferencial de leucócitos apresentando mais de 10% de eosinófilos no LCR, conforme definição de caso. Os casos que possuíam informações referentes a resultados laboratoriais específicos para identificação de outros agentes etiológicos da meningite com resultados positivos foram excluídos.

Investigação ambiental: a investigação ambiental foi desenvolvida no domicílio e peridomicílio dos casos suspeitos e/ou local de exposição. Foram coletados moluscos terrestres (caramujos e lesmas) e fezes de roedores. As datas de coleta

foram 31/1, 08/2, 26/2, 28/2 e 14/3. Todas as amostras foram acondicionadas e enviadas ao Laboratório de Helmintos Intestinais do Centro de Pesquisa René Rachou/Fiocruz/MG, conforme as orientações técnicas repassadas. A partir das amostras coletadas foi realizada a identificação das larvas por técnicas de biologia molecular e também a infecção experimental em hospedeiros definitivos.

Metodologia utilizada para identificação das larvas: para extração do DNA foi utilizado o *kit* Wizard com o uso de fenol clorofórmio. O DNA dos helmintos foi submetido à PCR-RFLP (reação em cadeia de polimerase e polimorfismo do tamanho dos fragmentos de restrição). Os perfis obtidos foram comparados com os perfis estabelecidos por Caldeira e colaboradores (2003).¹⁴ Foi realizado o sequenciamento nucleotídeo pelo seqüenciador automático MegaBace e as seqüências foram comparadas aquelas disponíveis do banco de seqüências GeneBank.¹⁵

Infecção experimental em hospedeiros definitivos: foram utilizados ratos das espécies *Mus musculus*, *Sigmodon hispidus* e *Rattus norvegicus*. Entre 20 a 25 dias após a infecção, os roedores foram sacrificados, de acordo com normas éticas no uso de animais, submetidos à necropsia com remoção de todos os órgãos para realização de exames histopatológicos em cérebro, pulmões e coração. Quatro animais foram utilizados para verificar a instalação do ciclo completo em laboratório e obtenção de parasitas adultos maduros para caracterização parasitológica definitiva. O diagnóstico histopatológico foi realizado pelo Departamento de Patologia/IOC/Fiocruz/RJ.¹⁵

Investigação laboratorial: soros dos pacientes foram encaminhados para o Laboratório de Parasitologia Molecular da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS) para detecção de anticorpos IgG para *Angiostrongylus sp* e detecção de anticorpos IgG para *Toxocara s.* para diagnóstico diferencial no Laboratório de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP), ambos pelo método de ELISA.

Resultados: Descrição clínica e epidemiológica dos casos suspeitos - os dois casos suspeitos de meningite eosinofílica por *A. cantonensis* eram do sexo masculino, parentes (sobri-

nho e tio), 22 (J.E.D.) e 39 anos de idade (P.C.E.) e moravam em residências diferentes, no mesmo bairro (bairro São Conrado). A ingestão da “lesma de jardim” crua ocorreu na tarde de 31/12/2006, durante as comemorações de ano novo. Na festa havia comidas e bebidas, principalmente, churrasco, vinho e cerveja. Os dois homens ingeriram bebida alcoólica e fizeram uma aposta com o objetivo de “demonstrar bravura”, a qual consistia em ingerir uma metade de uma lesma crua cada um. A lesma ingerida foi encontrada no jardim da residência e pertencia a espécie *Sarasinula marginata*.

Os dois casos iniciaram os sinais e sintomas aproximadamente entre os dias 03 e 05 de janeiro de 2007, entretanto referem apresentar prurido intenso na madrugada do dia 01 de janeiro. Os principais sinais e sintomas apresentados pelos dois casos foram: cefaléia intensa, constipação, mialgia, artralgia, cervicalgia e/ou rigidez de nuca, desorientação, disartria, parestesia e/ou paralisia de membros inferiores e/ou superiores e dor abdominal no início do quadro clínico. O caso J.E.D. apresentou febre no início do quadro clínico e durante a internação apresentou disfagia, paralisia facial, estrabismo e um déficit visual importante, e o caso (P.C.E.) apresentou agitação psicomotora. Os pacientes J.E.D. e P.C.E., respectivamente, apresentaram 45 e 20% de eosinófilos no LCR nos primeiros exames.

Busca retrospectiva de casos: na busca de casos no Hospital Infantil foi detectado mais um caso de meningite eosinofílica (eosinófilos no LCR = 16%). Era uma criança com um ano e seis meses de idade, residente no bairro de Nova América em Vila Velha. A criança iniciou os sintomas no dia 02/1/2007 apresentando constipação e estrabismo. Não foi comprovada exposição a moluscos terrestres, entretanto constatou-se que a criança convive no pátio da residência onde foi observada a presença de caramujos e também de fezes de roedores. A criança freqüentava uma creche até a data do adoecimento, mas o estabelecimento não foi vistoriado. Não foi verificado vínculo epidemiológico entre a criança e os dois casos de Cariacica. No Sinan haviam notificados 528 casos suspeitos de meningite, destes 413 (78%) foram confirmados. Entre os casos confirmados, seis (1,5%) possuíam mais de 10% de eosinófilos no LCR. Estes seis casos,

de acordo com o município de notificação, se distribuíam da seguinte forma: Vitória (03), Cariacica, Vila Velha e São Matheus (01 cada um). Não foi realizada nova investigação epidemiológica desses casos.

Investigação ambiental: foi coletado um total de 420 moluscos terrestres, sendo 320 do bairro de São Conrado – Cariacica e 100 do bairro de Nova América – Vila Velha. Os moluscos pertenciam a quatro espécies diferentes: *Sarasinula marginata*, *Subulina octona*, *Achatina fulica* e *Bradybaena similares* (Figura 4).¹⁵

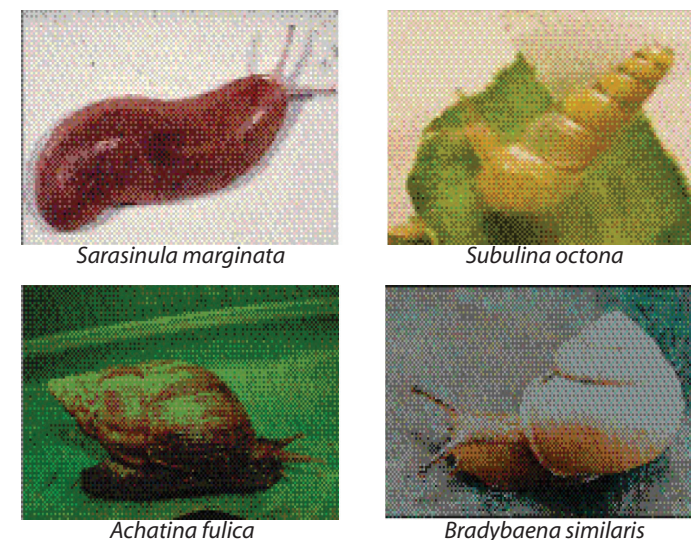


Figura 4 - Quatro espécies de moluscos terrestres identificadas

Das três espécies coletadas no bairro de São Conrado - Cariacica, duas (*Sarasinula marginata* e *Achatina fulica*) possuíam larvas e seus perfis moleculares corresponderam ao perfil do *A. cantonensis* (Figura 5). No bairro de Nova América – Vila Velha, as amostras das duas espécies de moluscos (*Subulina octona* e *Bradybaena similares*) e das fezes de roedores também possuíam larvas com perfis moleculares correspondentes ao perfil de *A. cantonensis* (Figura 5).¹⁵

As análises histológicas dos órgãos dos animais infectados experimentalmente sugerem infecção por *A. cantonensis*. Foi verificada presença de meningite e/ou meningoencefalite

extensa, além do encontro de vermes adultos imaturos nas meninges e no cérebro. Os resultados referente à obtenção de parasitas adultos nos ratos para caracterização parasitológica definitiva ainda não estão disponíveis.¹⁵

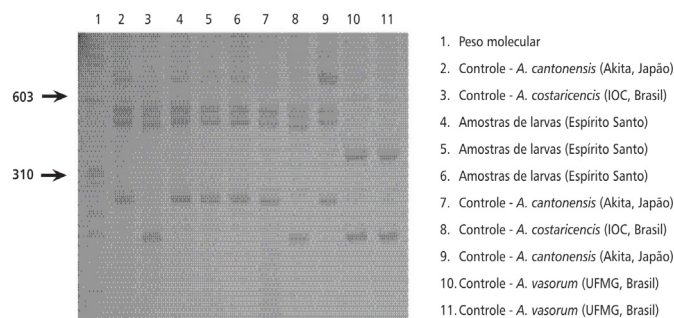


Figura 5 - Perfis moleculares das larvas extraídas de moluscos terrestres e fezes de roedores, Cariacica e Vila Velha, 2007

Investigação laboratorial: os resultados sorológicos demonstraram presença de anticorpos IgG para *Angiostrongylus sp* nos três casos. Quanto aos anticorpos IgG para *Toxocara sp*, um dos casos (J.E.D.) foi soro-reagente, outro (P.C.E.) foi negativo e o terceiro caso (G.C.G.) este exame não foi realizado.

Limitações: baixa qualidade de dados encontrados no banco de dados SINAN/Meningites; impossibilidade de obtenção de cópias de um dos prontuários médicos dos casos para melhor análise do quadro clínico; ausência do exame sorológico diferencial (IgG *Toxocara sp*) no caso detectado a partir da busca ativa (criança); e não realização de estudos de frequência de alelos (Equilíbrio de Hardy-Weinberg) nas larvas encontradas para avaliação de uma possível introdução de novos genótipos na população.

Conclusões: ocorreu um surto de meningite eosinofílica causada pela infecção por *A. cantonensis* com dois casos confirmados no município de Cariacica-ES no ano de 2007. Além desses casos, foi detectado um terceiro caso, considerado como provável no município de Vila Velha-ES. A investigação ambiental/laboratorial demonstrou várias espécies de moluscos terrestres infectados com larvas de *A. cantonensis*.

Recomendações:

Secretarias Municipais de Saúde de Cariacica e de Vila Velha

- Realizar exame de diferencial de leucócitos do LCR em 100% dos casos de meningite grave (internados);
- Desenvolver em parceria com a Secretaria Estadual de Saúde estratégias de monitoramento ambiental dos moluscos terrestres;
- Informar a população sobre os “perigos” desta doença e como prevenir a infecção e a ocorrência de novos casos.

Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo

- Apoiar as ações dos municípios com relação à investigação clínica, laboratorial e epidemiológica das meningites, e orientar e monitorar, através do LACEN, os laboratórios de análises clínicas para que realizem exames de diferenciais de leucócitos do LCR em 100% dos casos de meningite grave (internados);
- Promover reuniões técnicas com os médicos dos hospitais que atendem casos de meningites para divulgação da ocorrência desse agravo e discussão de propostas de protocolos diagnósticos e terapêuticos para a meningite eosinofílica por *A. cantonensis*.

Secretaria de Vigilância em Saúde

- Apoiar as ações dos estados, quando necessário, de investigação clínica, laboratorial e epidemiológica das meningites, principalmente das não-especificadas;
- Acompanhar e incentivar as pesquisas com o *Angiostrongylus cantonensis* no Brasil. Questões importantes: magnitude da ocorrência do parasita no Brasil, estudo de frequência alélica (Equilíbrio de Hardy-Weinberg), carga larval infectante, métodos de diagnóstico laboratorial, detecção de risco de infecção por alimentos contaminados.

Referências

1. Lo Re III V, Glukman S. Eosinophilic Meningitis. The American Journal of Medicine. 2003; 114:217-223.
2. Anderson RC. Nematode parasites of vertebrates: Their development and transmission. 1992; 1end ed. Cab international. 1992. Wallingford: U.K. 650 p.

3. Center for Diseases Control and Prevention. Ciclo evolutivo do *Angiostrongylus cantonensis*. Disponível em www.cdc.gov
4. Slom TJ, Cortese MM, Gerber SI, Jones, RC, Holtz TH, Lopez AS, Zambrano CH, Sufit RL, Salkovaree Y, Chaicumpa W, Herwaldt B, Johnson S. An outbreak of Eosinophilic Meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. The New England Journal of Medicine. 2002; 346(9):668-675.
5. Lindo JF, Escoffery CT, Reid B, Codrington G, Cunningham-Myrie C, Eberhard ML. Fatal autochthonous Eosinophilic Meningitis in a Jamaican child caused by *Angiostrongylus cantonensis*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2004; 70(4):425-428.
6. Lo Re III V, Glukman S. Eosinophilic Meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in a returned traveler: case report and review of the literature. Clinical Infectious Disease. 2001; 33:112-115.
7. Raccurt CP, Blaise J, Durette-Desset M. Présence d'*angiostrongylus cantonensis* en Haiti. 2003. Tropical Medicine and International Health; 2003; 8(5):423-426.
8. Jones M, Mohanraj R, Sahunak S. Eosinophilic Meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis*: First reported case in UK. ACNR. 2007; 6(620):21.
9. Bärtschi E, Bordmann G, Blum J, Rothen M. Eosinophilic Meningitis due to *Angiostrongylus cantonensis* in Switzerland. Infection. 2004; 32(2):116-118.
10. Zanini G, Graefi-Teixeira C, Brasil P. Primeiro caso de meningite eosinofílica por *Angiostrongylus cantonensis* no Brasil. Anais do V Congresso Paulista de Infectologia; 2006; São Paulo.
11. Bleck TP, Greenlee JE. Central Nervous System Infections. In: Mandell, Douglas and Bennet's. Principles and practice of Infectious Diseases. Volume 2, chapter 142. part III. Infectious diseases and their etiologic agents. London: Churchill livingstone; 2000. P. 1714-1736.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Caramujo gigante (*Achatina fulica*) e os riscos à saúde. 2005. Informe Técnico. Disponível em www.saude.gov.br/svs
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados demográficos – Estimativas para o ano de 2006. [Acesso em jan. 2007]. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>

Meningite eosinofílica (continuação)

14. Caldeira RL, Carvalho OS, Mendonça CLFG, Graeff-Teixeira C, Silva MCF, Bem R, Maurer R, Lima W, Lenzi HL. Molecular differentiation of *Angiostrongylus costaricensis*, *A. cantonensis*, and *A. vasorum* by Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003; 98:1039-1043.
15. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Relatórios Técnicos N° 2 e 3 - Diagnóstico molecular das larvas obtidos dos moluscos capturados e atividades desenvolvidas em Cariacica – ES. Minas Gerais: Ministério da Saúde; fevereiro de 2007.

Relatado por:

Márcio Henrique de Oliveira Garcia - Episu/SVS/MS

Camile de Moraes - Episu/SVS/MS

Gilton Luiz Almada – Coordenador da Unidade de Respostas Rápida da SES-ES

Wildo Navegantes de Araújo - Episu/SVS/MS

Participantes da investigação

Aline Vesely Reis - CGLAB/SVS/MS

Ana Carolina Faria e Silva Santelli - Episu/SVS/MS

Ana Cristina Gouvêa – Núcleo de Vigilância Ambiental da SES-ES

Anselmo Dantas - Secretário Municipal de Saúde de Cariacica-ES

Carlos Graeff Teixeira - PUC/RS

Cecília Calmon Pereira - Vigilância Epidemiológica (Meningites) da SMS - Cariacica

Cristiane Lafeté Mendonça - Centro de Pesquisas René Rachou/Fiocruz/MG

Daniela Mayumi Matsuoka Zanon - Hospital Antônio Bezerra de Farias

Denise Macedo Mancini - CGLAB/SVS/MS

Diana Frauches de Oliveira - Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória

Fabiola Assad Antunes - Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo

Gabriela Carvalho Zamprogue - Centro de Controle de Zoonoses da SMS - Cariacica

Henrique Leonel Lenzi - Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz/RJ

Hermínia Santos - Vigilância Epidemiológica da SMS - Cariacica

José Braz Mendes da Silva - Centro de Controle de Zoonoses da SMS - Cariacica

Luiz Cláudio Oliveira da Silva - Gerência Estratégica de Vigilância em Saúde da SES-ES

Marcos Takashi Obara - CGLAB/SVS/MS

Maria Julieta Motta Rios - Vigilância em Saúde da SMS - Cariacica

Omar dos Santos Carvalho- Centro de Pesquisas René Rachou/Fiocruz/MG

Shirley de Castro - Laboratório Central de Saúde Pública da SES - ES

Silvana Guasti Almeida - Núcleo de Vigilância Epidemiológica (Meningites) da SES-ES

Simone Daher - Núcleo de Vigilância Epidemiológica da SES-ES

Regina Terrão - Laboratório Central de Saúde Pública da SES-ES

Ricardo Pio Marins - Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis

Roberta Lima Caldeira - Centro de Pesquisas René Rachou/Fiocruz/MG

Agradecimentos

À Vera Gattas – Gerente Técnica de Doenças Emergentes e Reemergentes – GT-DER/SVS/MS, Wanderson Kleber Oliveira – Coordenador do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde – CIEVS/SVS/MS e equipe, Elizabeth David dos Santos - Coordenadora do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicado aos Serviços do SUS – Episu/SVS/MS e equipe, e a todos os treinandos que colaboraram direto ou indiretamente com o desenvolvimento deste trabalho.