

Validação do critério diagnóstico clínico-epidemiológico para confirmação da cólera

Validation of clinical and epidemiological diagnosis criterion for confirming cholera

Fernando de A Pedrosa^a e Ricardo Arraes de A Ximenes^b

^aDepartamento de Patologia da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, AL, Brasil. ^bDepartamento de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

Descritores

Cólera, diagnóstico. *Vibrio cholerae*.
Surto de doenças. Validade.
Sensibilidade e especificidade. Valor
preditivo.

Resumo

Objetivo

Validar o critério diagnóstico clínico-epidemiológico para confirmação de casos suspeitos da cólera.

Métodos

Foram estudados pacientes em um hospital público em Maceió, sendo 2.687 do ano de 1992 e 716 de 1997. Nos pacientes admitidos com diarreia, que realizaram pesquisa do *Vibrio cholerae* O1 (Koch, 1884) pelo cultivo em TCBS-agar, foi aplicado o critério clínico-epidemiológico comparando-o com o padrão-ouro. A análise foi feita por faixa etária – menor que cinco anos e igual ou maior a cinco anos – em 1992 e 1997.

Resultados

Foram estudados 833 pacientes, 517 em 1992 e 316 em 1997; 72 com idade menor que cinco anos e 761 com idade igual ou maior a cinco anos. Nos pacientes menores que cinco anos, em 1992, a sensibilidade foi de 40%, enquanto a especificidade foi de 84,6%. Para a mesma faixa etária, em 1997, a sensibilidade foi de 28,6%. Já a especificidade foi de 62,5%. Nos pacientes com idade igual ou superior a cinco anos, em 1992, a sensibilidade e a especificidade foram de 99% e 1,2%; respectivamente. Para a mesma faixa etária, em 1997, a sensibilidade foi de 86,9%, enquanto a especificidade foi de 8,7%.

Conclusão

A elevada sensibilidade do critério diagnóstico clínico-epidemiológico da cólera nos pacientes com idade igual ou maior que cinco anos, nos dois anos estudados, recomenda sua aplicação nos períodos de epidemia. Quando a incidência baixa, todos os casos devem ter confirmação laboratorial.

Keywords

Cholera, diagnosis. Vibrio cholerae.
Disease outbreaks. Validity. Sensitivity
and specificity. Predictive value.

Abstract

Objective

To validate the clinical and epidemiological diagnosis criterion for confirming cholera suspect cases.

Methods

The study comprised 2,687 and 716 patients admitted with diarrhea to a public hospital in Maceió, Brazil, in 1992 and 1997 respectively. Culture of *V. cholerae* O1 (Koch, 1884) in TCBS-agar was performed and the clinical and epidemiological criterion was applied and compared to the gold standard. The statistical analysis

Correspondência para/ Correspondence to:

Fernando de Araújo Pedrosa
Cond. Aldebaran Beta, Qd. C. Lote 2 Serraria
57080-900 Maceió, AL, Brasil
E-mail: fernandopedrosa@uol.com.br

Baseada na dissertação de mestrado apresentada à Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2000.
Recebido em 28/8/2001. Reapresentado em 16/12/2002. Aprovado em 30/1/2003.

was carried out in two age-groups: less than five years old and five years old or more.

Results

There were studied 833 patients, of which 517 in 1992 and 316 in 1997; 72 aged less than five years and 761 aged five years or more. In those aged less than five years in 1992, sensitivity was 40% and specificity 84.6%. For this same age-group in 1997, sensitivity was 28.6% and specificity 62.5%. In patients aged five years or more in 1992, sensitivity was 99% and specificity 1.2%. For this same age-group in 1997, sensitivity was 86.9% and specificity 8.7%.

Conclusion

The higher sensitivity of the clinical and epidemiological cholera diagnosis criterion in patients aged five years or more found in the study support its application during epidemics periods. In periods of lower incidence, all cases need to be confirmed using laboratory methods.

INTRODUÇÃO

A sétima pandemia de cólera foi introduzida no Brasil em 1991. Desta data até o final do ano 2000, o Ministério da Saúde havia confirmado 168.286 casos de cólera, com 2.019 óbitos. A maior taxa de incidência por cólera no Brasil ocorreu em 1993, com 38,24 casos por 100 mil habitantes. Neste mesmo ano, o Nordeste foi a região mais afetada com uma taxa de incidência de 131,32/100 mil, sendo o Estado com maior coeficiente o Ceará, com 347,19, seguido de Pernambuco, com 245,19 e Alagoas, com 209,57 casos por 100 mil habitantes (Gerolamo et al,³ 1999). De março de 1992, quando a epidemia atingiu o Estado de Alagoas, até o ano 2000, foram confirmados 16.924 casos de cólera, com 154 óbitos. A letalidade variou de 0,51% em 1994 para 2,31% em 2000.

Presente há dez anos no Brasil, a cólera não dá sinais de que desaparecerá em curto espaço de tempo, mostrando tendência a endemização, com ocorrência regular de casos e/ou flutuações cíclicas de maior ou menor gravidade nos locais onde as condições ambientais favorecem a circulação do *Vibrio cholerae* (Koch, 1884).

A aplicação de diversos critérios na definição diagnóstica de casos de cólera em diferentes países e, às vezes, dentro de um mesmo país, interfere na confiabilidade dos dados, podendo provocar sub ou superestimativas no número de casos em algumas áreas. Desta forma, esses diferentes critérios têm prejudicado a aplicação de medidas de controle adequadas e sua avaliação, dificultando o acompanhamento da dinâmica da pandemia no mundo pela Organização Mundial de Saúde, principalmente em locais onde não existe vigilância epidemiológica bem estruturada.

No Brasil, o Ministério da Saúde não adotou o critério clínico-epidemiológico quando a epidemia se instalou, gerando, possivelmente, uma subnotificação

dos casos. A partir de fevereiro de 1992, o Ministério da Saúde passou a adotar o critério, atendendo à recomendação da Organização Pan-americana de Saúde⁵ e de profissionais de saúde do Brasil que faziam pressão nesse sentido, inclusive com divulgação de estatísticas paralelas. Como não houve revisão dos casos notificados, até aquela data somente foram confirmados os casos pelo critério laboratorial.

Após a introdução do critério diagnóstico clínico-epidemiológico e, conseqüentemente, o aumento no número de casos confirmados, ocorreram, em alguns estados, problemas de natureza político-econômica devido à redução do turismo, o que culminou em pressão no sentido de se abrir mão do novo critério, mantido, entretanto, pelo Ministério da Saúde.

Apesar da preocupação quanto à uniformidade da aplicação do critério clínico-epidemiológico no diagnóstico da cólera, poucas publicações vem procurando avaliar esse critério. Vugia et al⁷ (1991) propuseram definir casos de cólera, quando em situação de epidemia, em duas categorias: *caso suspeito em indivíduos com diarreia aguda aquosa afetando pessoas com idade igual ou superior a cinco anos* e *caso confirmado através do isolamento do V. cholerae O1 em indivíduos com diarreia*.

Já Koo et al³ (1996) recomendaram, para os países da América Latina, que a notificação de cólera seja feita a partir da seguinte definição:

Caso confirmado de cólera O1: através da confirmação laboratorial do *V. cholerae* O1 em paciente com diarreia;

Caso confirmado de cólera O139: através da confirmação laboratorial do *V. cholerae* O139 em paciente com diarreia;

Caso clínico de cólera: paciente com idade igual

ou superior a cinco anos com diarreia aguda aquosa que procura atendimento médico;

Morte atribuída à cólera: morte em paciente com diarreia iniciada há uma semana, com confirmação ou clinicamente definido como cólera;

Hospitalização de paciente com cólera: paciente com confirmação ou definição clínica de cólera, quando permanecer por mais de 12 horas em tratamento para cólera.

Observa-se que, tanto na proposta de Vugia et al⁷ (1991) como na de Koo et al³ (1996), não foram considerados os aspectos epidemiológicos na confirmação dos casos. Os autores sugerem que os casos confirmados em laboratório sejam notificados separadamente dos casos clínicos, e que os países tenham uma padronização no que se refere à internação dos pacientes.

No Brasil, o critério de definição de casos adotado pelo Ministério da Saúde⁴ (1994) é o laboratorial pelo isolamento do *V. cholerae* patogênico (O1 e O139) e o clínico-epidemiológico, que alia, além dos dados de sinais e sintomas, aspectos epidemiológicos, como procedência, idade e ocorrência de cólera, confirmada em laboratório de pacientes ou ambiente em área comum.

O objetivo do presente trabalho foi validar o critério diagnóstico clínico-epidemiológico da cólera.

MÉTODOS*

A população de estudo foi composta de pacientes atendidos em um hospital, com quadro clínico de diarreia aguda, nos anos de 1992 e 1997, que realizaram cultura para *V. cholerae* pela técnica de TCBS-agar durante a vigência de uma epidemia de cólera que tem atingido o Estado de Alagoas desde 1992. Neste ano, o serviço atendeu 2.687 pacientes suspeitos de cólera. Em 1997, foram atendidos 716 pacientes. Foram submetidos à cultura para *V. cholerae* 517 pacientes em 1992, correspondendo a 19,2% dos casos, e 316, em 1997, correspondendo a 44,1%.

A escolha desses dois anos deveu-se a uma maior proporção de exames laboratoriais realizados.

O hospital estudado é mantido exclusivamente com recursos do Sistema Único de Saúde e atua como referência para o Estado de Alagoas no tratamento ambulatorial e no regime de internação de pacientes acometidos com enfermidades infecciosas. Possui uma capacidade operacional de 120 leitos.

Todos os pacientes admitidos no serviço obedecem à mesma rotina de atendimento e são internados independentemente do seu estado clínico. Do universo estudado, 9,2% não apresentavam sinais de desidratação, 24,2% tinham desidratação leve ou moderada, e 66,6% estavam com desidratação grave.

No início da epidemia, foi elaborado um instrumento de coleta para que fosse possível a obtenção de informações de uma forma padronizada sobre a enfermidade, para utilização posterior em diversos estudos. Para a seleção da amostra, referente à coleta do exame laboratorial, não foi aplicado critério randômico, nem houve qualquer orientação para que se coletasse exame de pacientes com determinada característica. Obedeceu-se o que recomenda o Ministério da Saúde⁴ (1994): em caso de epidemia, coleta-se exame laboratorial de aproximadamente 10% dos pacientes suspeitos de cólera. Como para a coleta do exame não foi aplicada nenhuma randomização, pode ter ocorrido viés de seleção não programada dentre os pacientes com diarreia, quando da realização do *swab* retal.

Na definição de casos, foram utilizados os critérios do Ministério da Saúde⁴ (1994), sendo aplicado como critério laboratorial a cultura positiva em material colhido através do “swab” retal e conservado em meio de Cary-Blair.

Para validação do critério diagnóstico clínico-epidemiológico da cólera, foi utilizado como padrão-ouro a cultura do *V. cholerae* em TCBS-agar. Para a validação diagnóstica, foi calculada a sensibilidade e especificidade, com seus respectivos intervalos de confiança, e estimado o valor preditivo positivo e negativo do critério clínico-epidemiológico de diagnóstico da cólera.⁴

Tendo em vista a existência de diferentes critérios no diagnóstico clínico-epidemiológico da cólera, separou-se o universo pesquisado em dois grupos: os menores de cinco anos e os de idade igual ou maior que cinco anos, estudando-os nos anos de 1992 e 1997, separadamente.

RESULTADOS

Foram estudados 833 pacientes, que realizaram cultura para *V. cholerae*, sendo 517 em 1992 e 316 em 1997; 72 pacientes tinham idade menor que cinco anos e 761 possuíam idade igual ou maior que cinco anos.

Entre os pacientes menores de cinco anos, a prevalência da cólera foi de 69,8%, em 1992, e 72,4%, em

*Projeto de estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas.

1997. Para os pacientes com idade igual ou superior a cinco anos, no ano de 1992, a prevalência da cólera foi de 81,9%, e, em 1997, de 55,7%.

A sensibilidade do critério clínico-epidemiológico mostrou-se muita elevada nos pacientes com idade igual ou maior a cinco anos – valor de 99,0% para o ano de 1992 e de 86,9% para o ano de 1997 – e baixa nos pacientes menores que cinco anos – 40% para o ano de 1992 e 28,6% para o ano de 1997.

A especificidade foi elevada nos pacientes com idade menor que cinco anos, sendo de 84,6%, em 1992, e de 62,5%, em 1997; entretanto, mostrou-se muito baixa nos pacientes com idade maior ou igual que cinco anos, com 1,2% para o ano de 1992, e de 8,7% para o ano de 1997.

Os valores preditivos positivos mostraram-se elevados em todos os grupos com percentagem superior a 50%. Já os valores preditivos negativos mostraram-se baixos com valores inferiores a 40% em todos os grupos estudados.

DISCUSSÃO

A busca de um critério clínico e epidemiológico que possa, com maior probabilidade de acerto, confirmar o diagnóstico da cólera, tem sido objeto de ampla discussão. Ao longo da epidemia na América Latina,³ diversos países vêm utilizando critérios de diagnóstico diferentes para confirmação de casos de cólera, quer a partir do método laboratorial, isoladamente ou associado a sintomas, quer através da definição clínica de casos de modo exclusivo ou associado a critério epidemiológico, e, às vezes, limitando sua aplicação a determinadas faixas etárias. Nesse sentido Koo et al³ (1996) realizaram uma pesquisa, em outubro de 1993, solicitando a 21 países da América Latina que informassem qual o critério que vinha sendo empregado. O resultado mostrou considerável disparidade de aplicação nas diversas nações.

A Organização Pan-americana de Saúde⁵ (1991) reconhece que muitos casos de cólera são leves e podem não se distinguir de outros tipos de diarreia, só podendo ser reconhecido pelo cultivo do *V. cholerae* nas fe-

zes, e ressalta sua importância epidemiológica na permanência do bacilo na comunidade.

Como a doença diarreica é uma síndrome comum a diversas etiologias, a validação do critério clínico-epidemiológico da cólera é fundamental para subsidiar as medidas de vigilância epidemiológica, assegurando uma melhor qualidade nos dados produzidos, bem como uma possível redução dos custos com a realização de exames laboratoriais.

O estudo de validação diagnóstica do critério clínico-epidemiológico adotado pelo Brasil mostrou-se bastante sensível, tanto no ano de 1992 (99%), quando a epidemia se iniciou, como em 1997 (86,9%), para os pacientes com idade igual ou maior que cinco anos. Já no critério adotado para as crianças menores, o resultado não se repetiu, (40% em 1992 e 28,6% em 1997). Desta forma, pode-se considerar que o critério clínico-epidemiológico de diagnóstico, para a faixa etária igual ou maior que cinco anos, aplicado à cólera em Alagoas, permitiu a identificação de uma proporção grande de casos e deve ser mantido em situações semelhantes. Para as crianças menores, deve ser utilizado exclusivamente o critério laboratorial, uma vez que a sensibilidade mostrou-se baixa nos dois anos. A incorporação de outras informações clínicas pode melhorar a sensibilidade deste critério, que deve ser validado na prática. Os dados foram semelhantes aos de Castañeda et al¹ (1992), em estudo de 185 casos clínicos de diarreia que obtiveram sensibilidade de 91,2%.

A cultura para *V. cholerae* não foi realizada em todos os pacientes com diarreia que procuraram o hospital durante o período de estudo. A não existência de um processo randômico na escolha dos pacientes que fariam a cultura pode ter levado a uma “seleção” não programada entre os pacientes com diarreia, quando da realização do *swab* retal para a cultura em TCBS-agar. Para avaliar essa possibilidade, procedeu-se a comparação dos pacientes que realizaram cultura com uma amostra daqueles que não foram submetidos a esse procedimento.⁶ Verificou-se que os dois grupos eram semelhantes com relação à distribuição por sexo, queixa de febre e média de idade. Entre os que não realizaram cultura, foi mai-

Tabela - Sensibilidade, especificidade e valores preditivos do critério clínico-epidemiológico de diagnóstico da cólera em pacientes admitidos com diarreia no hospital estudado. Maceió, AL, 1992 e 1997.

Idade /anos Data /ano	Sensibilidade % (IC 95%)	Especificidade % (IC 95%)	VPP %	VPN %
<5 – 1992	40,0 (22,5-57,5)	84,6 (65,0-100)	85,7	37,9
<5 – 1997	28,6 (9,0-47,9)	62,5 (29,0-96,0)	66,7	25,0
≥5 – 1992	99,0 (98,9-99,1)	1,2 (1,1-3,4)	81,4	20,0
≥5 – 1997	86,9 (73,1-86,9)	8,7 (3,8-8,7)	54,5	34,4

VPP: Valor Preditivo Positivo.

VPN: Valor Preditivo Negativo.

or a proporção de indivíduos procedentes da capital e de área urbana. Como, tomando-se apenas os indivíduos que realizaram cultura, a frequência de positividade foi maior nos indivíduos procedentes de área urbana e capital, sugere-se que a proporção de casos diagnosticados pelo critério laboratorial pode ter sido subestimada, o que, por si só, não compromete a avaliação da validade do critério clínico-epidemiológico. Um outro achado foi o de que a referência de diarreia líquida, assim como a proporção de pacientes com desidratação grave, foi maior nos pacientes com cultura do que nos sem cultura. Neste caso, pode ter havido alguma distorção no sentido de elevar a sensibilidade do critério clínico-epidemiológico.

A baixa especificidade encontrada, principalmente nos pacientes de idade igual ou maior que cinco anos (1,2% em 1992 e 8,7% em 1997), não deve ser encarada como fator limitante. Embora a presença de falsos positivos possa levar a uma superestimativa dos casos, ela não implicaria nenhum efeito danoso para os indivíduos sem cólera. Em tese, a existência de falsos positivos exigiria o cuidado de garantir um tratamento não nocivo, para que não viesse a prejudicar indivíduos sem a doença. No que concerne à cólera, a preocupação praticamente não existe, já que os casos falsos positivos, sendo portadores de diarreia de outra etiologia, também se beneficiarão com a terapia de reidratação. No estudo de Castañeda et al¹ (1992), a especificidade foi melhor, alcançando 36,7%.

Para as crianças menores de cinco anos, a especificidade foi relativamente alta (84,5% em 1992 e 62,5% em 1997). Sendo menor o número de falsos positivos, os indivíduos identificados como tendo cólera tem maior probabilidade de ter a doença. Por outro lado, a baixa sensibilidade, e, conseqüentemente, o percentual elevado de falsos negativos podem determinar que as medidas terapêuticas não sejam tomadas com a mesma presteza para indivíduos que têm a doença, mas que não foram identificados como tal.

Observando o valor preditivo positivo dos pacientes com idade igual ou superior a cinco anos, nota-se que seu valor, em 1992, foi bastante elevado (81,9%), sofrendo decréscimo (54,5%) em 1997, refletindo a magnitude da epidemia em 1992, caracterizada pela elevada prevalência, diferentemente do ocorrido no ano de 1997. Comportamento semelhante foi encontrado nos pacientes menores que cinco anos, Castañeda et al¹ (1992) obtiveram valor aproximado (75%).

No momento que a cólera vai se tornando endêmica, a menor incidência determinará um menor valor preditivo positivo. Ou seja, do total de indivíduos identificados pelo critério clínico-epidemiológico como tendo a doença, será menor o percentual, ou a probabilidade, de que eles realmente a tenham, o que traz como conseqüência a necessidade de aprimorar o critério clínico-epidemiológico e aumentar a quantidade de culturas. Isto não determinará aumento no custo laboratorial, face ao decréscimo no número de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Castañeda E, Molineros R, Castillo R. Cólera: correlacion del diagnostico clinico com el diagnostico bacteriológico. *Biomedica* 1992;12:123-5.
2. Gerolomo M, Penna MLF. Os primeiros cinco anos da epidemia de cólera no Brasil. *Inf Epidemiol SUS* 1999;8:49-58.
3. Koo D, Traverso H, Libel M, Drasbek C, Tauxe D, Brandling-Bennett. Epidemic cholera in Latin America, 1991-1993: implications of case definitions used public health surveillance. *Bul Pan Am Health Organ* 1996;30:134-43.
4. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Manual integrado de prevenção e controle da cólera*. Brasília (DF); 1994.
5. Organización Panamericana de la Saúde. *Curso de capacitacion manejo correcto de casos de diarrea*. Washington (DC); 1991.
6. Pedrosa FA. Aspectos clínicos e diagnósticos da cólera em pacientes admitidos no hospital de ensino Prof. Hélio Auto, Maceió-AL, em 1992 e 1997 [Dissertação de mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2000.
7. Vugia DJ, Koehler JE, Ries AA. Surveillance for epidemic cholera in the Americas: an assessment. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41:27-34.