

MARIA LUCILIA NANDI BENATTO

A CÓLERA NO BRASIL DE 1991 A 2000:
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Florianópolis

2002

MARIA LUCÍLIA NANDI BENATTO

A CÓLERA NO BRASIL DE 1991 A 2000:
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós- Graduação em Saúde Pública do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia
Orientador: Prof. Dr. Emil Kupek

Florianópolis

2002



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

" A CÓLERA NO BRASIL DE 1991 A 2000: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO ".

AUTORA: Maria Lucília Nandi Benatto

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE:

MESTRE EM SAÚDE PÚBLICA

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: EPIDEMIOLOGIA

Profª. Dra. Vera Lúcia G. Blank
COORDENADORA DO CURSO

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Emil Kúpek
(Presidente)

Prof. Dr. Luciano Medeiros de Toledo
(Membro)

Profª. Dra. Vera Lúcia G. Blank

(Membro)

Profª. Msc. Lucy-Maria Bez Birolo Parucker
(Membro)

Prof. Dr. Nelson Blank
(Suplente)

Dedico este trabalho aos meus pais, Joventino Arcângelo Nandi e Vitalina Bez Fontana Nandi; aos meus avós, Gildo Bez Fontana e Tereza Fragnani Bez Fontana, Arcângelo Nandi (*in memorian*) e Angela Salvan Nandi (*in memorian*) , pelas vidas dedicadas à construção de caminhos e possibilidades para a sua descendência.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro Nacional de Epidemiologia da Fundação Nacional de Saúde/MS, pela oportunidade de realização deste curso; aos colegas de curso, professores e coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, pelo convívio e aprendizado; à toda a equipe da Coordenação de Vigilância das Doenças de Transmissão Hídrica, Alimentar, Sanguínea, Sexual e Outras-COVEH/CGVEP/CENEPI. E em especial para o Professor Emil, pela orientação e apoio recebido durante todo o processo de elaboração deste trabalho.

Nesses pontos limiars da história exibem-se – justapostos quando não emaranhados um no outro – uma espécie de tempo tropical de rivalidade e desenvolvimento, magnífico, multiforme, crescendo e lutando como uma floresta selvagem, e de outro lado, um poderoso impulso de destruição e autodestruição, resultante de egoísmos violentamente opostos, que explodem e batalham por sol e luz, incapazes de encontrar qualquer limitação, qualquer empecilho, qualquer consideração dentro da moralidade ao seu dispor. (...) Nada a não ser novos porquês, nenhuma fórmula comunitária...(NIETZSCHE, 1882, apud BERMAN, 1988, P. 21)

RESUMO

O espectro das doenças transmissíveis, atualmente, tem variado de forma acelerada e as doenças emergentes e reemergentes vêm se constituindo em fator de preocupação para as autoridades sanitárias de todos os países. Dentro do elenco de doenças reemergentes se inclui a cólera, que alcançou o continente americano em 1991, trinta anos após o início dessa que é a sétima pandemia a acometer a humanidade e a primeira a ser causada pelo *Vibrio cholerae* El Tor. **Objetivo:** Descrever o comportamento epidemiológico da cólera no Brasil no período de 1991 a 2000 segundo a distribuição dos casos por sexo e faixa etária; critério de confirmação de casos; tipo de atendimento prestado e evolução do caso; descrever o processo de difusão espaço-temporal da cólera e avaliar os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade no país. **Método:** Estudo descritivo do perfil epidemiológico da cólera no Brasil, de 1991 a 2000, através da avaliação das variáveis de pessoa, tempo e lugar constantes dos bancos de dados do Centro Nacional de Epidemiologia. **Resultados:** A sétima pandemia alcançou o território brasileiro em abril de 1991, através do município de Benjamim Constant, Amazonas. Até o ano 2.000, foram registrados 168.591 casos e 2.034 óbitos. Três padrões de comportamento diferenciados podem ser observados, tanto em termos de produção de casos no tempo quanto no espaço: 1991, restrição à Região Norte; 1992-94: epidemias explosivas na Região Nordeste; 1995-2000: queda abrupta de casos no país. Apesar de sua introdução pela Região Norte, foi no nordeste que a cólera se difundiu com toda a intensidade, concentrando 155.356 casos e 1.712 óbitos, o que corresponde a 92,15% dos casos e 84,17% dos óbitos registrados no país no período. Os coeficientes de incidência foram mais elevados para o sexo masculino; todas as faixas etárias foram afetadas, chamando a atenção a expressão da doença entre os menores de 1 ano e idosos, que também apresentaram as maiores taxas de letalidade. Após 1995, os coeficientes de incidência entre as crianças foram maiores naquelas de 1 a 4 anos. Do total de casos de cólera registrados, 65,69% foram confirmados pelo critério clínico-epidemiológico e 34,08%, pelo critério laboratorial, observando-se um uso inadequado de ambos os critérios em algumas Unidades Federadas. O atendimento foi hospitalar em 78,52% dos casos. **Conclusão:** Apesar da drástica redução de casos de cólera no país, chegando a sete casos em 2001, as precárias condições de saneamento continuam colocando extensas áreas do país em situação de vulnerabilidade, notadamente nas Regiões Norte e Nordeste. É importante manter a vigilância da cólera inserida num contexto maior de atenção às doenças diarreicas; além da realização de estudos, principalmente acerca da circulação e sobrevivência do *Vibrio cholerae* no ambiente em períodos interepidêmicos.

Palavras-chave: cólera; epidemiologia; pandemia.

ABSTRACT

Presently, the spectrum of transmissible diseases has been changing fast, and emerging and reemerging diseases have been causing concern to the sanitary authorities in all countries. Within the list of reemerging diseases is cholera, which reached the American continent in 1991; thirty years after the beginning of which, the seventh pandemic attacked humanity and the first to be caused by the *Vibrio cholerae* El Tor. **Objective:** To describe the epidemiological behavior of cholera in Brazil in the period of 1991 to 2000, based on the distribution of the cases by sex and age group; cases confirmation criterion; type of attendance rendered and evolution of the case. To describe the process of space-temporary diffusion of cholera; and to evaluate the incidence, mortality, and fatality coefficients in the country. **Method:** descriptive study of the epidemiological profile of cholera in Brazil from 1991 to 2000, through the evaluation of person's variables, time and place reflected in the National Center of Epidemiology databases. **Results:** The seventh pandemic reached Brazil in April of 1991, through the municipal district of Benjamin Constant, Amazonas. Until the year 2000, 168.591 cases and 2.034 deaths were registered. Three differentiated patterns of behavior can be observed, so much in terms of production of cases in the time as in the space: 1991, restriction to the Northern Region; 1992-94: explosive epidemics in the Northeast Region; 1995-2000: abrupt fall of cases in the country. In spite of its introduction to the North Area, it was in the northeast that the cholera spread with all intensity, concentrating 155.356 cases and 1.712 deaths, which corresponds to 92,15% of the cases and 84,17% of the mortality registered in the country at that period. The incidence coefficients were more elevated within the masculine sex; all the age groups were affected, note the appearance of the disease among the youngest of 1 year and seniors, which presented the highest fatality rates. After 1995, the incidence coefficients among children were higher among those 1 to 4 years old. Of the total of registered cases of cholera, 65,69% were confirmed by the clinical-epidemic criterion and 34,08% by the laboratorial criterion. It has been observed that there has been an inadequate use of both approaches in some Federate Units. The attendance was hospital-based in 78,52% of the cases. **Conclusion:** in spite of the drastic reduction of cases of cholera in the country, reaching at seven cases in 2001, the unpredictability of the epidemic behavior of the disease formed an alliance with the precarious sanitary conditions continues to place extensive areas of the country in situation of vulnerabilities, notably the Northern and Northeast regions. It is important to maintain surveillance of cholera inserted in a larger context of attention the diarrheic diseases, besides the accomplishment of studies, mainly concerning the circulation and survival of the *Vibrio cholerae* during the inter-epidemic periods.

Keywords: cholera; epidemiology; pandemic

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1. CÓLERA: O CONTEXTO DO PROBLEMA	14
1.1 ASPECTOS ETIOLÓGICOS	14
1.1.1 A Família <i>Vibrionaceae</i>	15
1.1.2 A Espécie <i>Vibrio cholerae</i>	18
1.1.3 <i>Vibrio cholerae</i> O139	20
1.1.4 <i>Vibrio cholerae</i> não O1 e não O139	22
1.1.5 <i>Vibrio cholerae</i> O1 não toxigênico	23
1.2 ASPECTOS CLÍNICOS E ESTRUTURA EPIDEMIOLÓGICA	25
1.3 ASPECTOS ECOLÓGICOS	34
1.4 ASPECTOS HISTÓRICOS	39
1.4.1 As Seis Primeiras Pandemias	40
1.4.2 A Sétima Pandemia	45
1.4.2.1 A Cólera no Continente Africano	47
1.4.2.2 A Cólera no Continente Asiático	48
1.4.2.3 A Cólera na Europa	50
1.4.2.4 A Cólera na Oceania	51
1.4.2.4.1 A Cólera Endêmica na Austrália	52
1.4.2.5 A Cólera nas Américas	53
1.4.2.5.1 A Cólera Endêmica nos Estados Unidos	57
2. OBJETIVOS	59
3.1 Objetivo Geral	59
3.2 Objetivos Específicos	59
3. REFERENCIAL METODOLÓGICO	60
4.1 Material e Métodos	60
4.2 Definições de Caso	61
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	64
4.1 A CÓLERA NA REGIÃO NORTE	74
4.1.1 Incidência, Mortalidade e Letalidade	74
4.1.2 Distribuição Espaço-Temporal	75
4.2 A CÓLERA NA REGIÃO NORDESTE	80

4.2.1 Incidência, Mortalidade e Letalidade	80
4.2.2 Distribuição Espaço-Temporal	82
4.3 A CÓLERA NA REGIÃO SUDESTE, CENTRO-OESTE E SUL	90
4.3.1 Incidência, Mortalidade e Letalidade	90
4.3.2 Distribuição Espaço-Temporal	93
4.4 A DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA CÓLERA E CONDIÇÕES DE SANEAMENTO NO BRASIL	94
4.5 CARACTERÍSTICAS DA CÓLERA NO BRASIL SEGUNDO SEXO	102
4.6 CARACTERÍSTICAS DA CÓLERA NO BRASIL SEGUNDO FAIXA ETÁRIA	105
4.7 O USO DOS CRITÉRIOS LABORATORIAL E CLÍNICO-EPIDEMIOLÓ- GICO NA CONFIRMAÇÃO DE CASOS	111
4.8 TIPO DE ATENDIMENTO PRESTADO	119
CONCLUSÃO	124
REFERÊNCIAS	127

INTRODUÇÃO

O espectro das doenças transmissíveis, atualmente, tem variado de forma acelerada e as doenças emergentes e reemergentes vêm se constituindo em fator de preocupação para as autoridades sanitárias de todos os países. O período que vai do início dos anos 70 ao início dos anos 90 é caracterizado por uma série de profundas transformações em todo o mundo, que vão ocorrendo de forma extremamente rápida e afetando principalmente as regiões mais pobres da América, Ásia e África. Processos intensos e desordenados de ocupação de espaços urbanos; expansão da pobreza; a rapidez e facilidade de deslocamentos entre países e continentes; intensificação de fluxos migratórios não controlados e de intercâmbio internacional, além do próprio progresso científico e tecnológico estão entre os fatores determinantes das transformações radicais vivenciadas pelo homem nesse fim de século. Modificações importantes no perfil de morbimortalidade, com o aparecimento de novos agravos e ressurgimento de outros fazem parte deste cenário, impondo novos desafios à saúde pública contemporânea, principalmente nos países subdesenvolvidos (CDC, 1994; WALDMAN, SILVA, MONTEIRO, 1999; BARRADAS, 1999).

Dentro do elenco de doenças reemergentes se inclui a cólera, que alcançou o continente americano e o território brasileiro em 1991, trinta anos após o início dessa que é a sétima pandemia a acometer a humanidade e a primeira a ser causada pelo *Vibrio cholerae* El Tor. Esta patologia, apesar de todo o conhecimento acumulado, continua impondo desafios não somente em função das características do agente, mas principalmente pela vulnerabilidade de grande parcela da população mundial, condenada a sobreviver em condições de pobreza extrema.

Entretanto, quando no início do século XX começaram a ser detectadas as primeiras ocorrências relacionadas ao *Vibrio cholerae* El Tor, os estudiosos não imaginavam estar diante de uma patologia que pudesse se estender aos cinco continentes e gerar grandes áreas de endemicidade ao redor do mundo. O Bureau de la Societè des Nations, em Singapura, em seu relatório anual para o ano de 1940, por exemplo, chama a atenção para “certos pontos interessantes” relacionados à infecção pelo *Vibrio cholerae* El Tor, ressaltando a questão da “limitação da infecção, que não apresenta tendências a assumir proporções epidêmicas” (POLLITZER, 1960, p.68). Contrariando as expectativas, a sétima pandemia iniciada em 1961 acompanha a humanidade em sua passagem para o terceiro milênio, com ocorrências periódicas de epidemias em algumas áreas e agregação de outras a um padrão endêmico, como em algumas partes da África e das Américas. Alcança toda a sua força principalmente nos locais com grandes adensamentos populacionais e precárias condições de saneamento do meio, como foi, por exemplo, a epidemia de 1994 no acampamento de refugiados rwandenses em Goma, República Democrática do Congo, onde no período de pouco mais de um mês foram registrados 70.000 casos de cólera, com 12.000 mortes (CHIN, 2001).

A sétima pandemia alcançou o território brasileiro em abril de 1991, através do município de Benjamin Constant, fronteira do estado do Amazonas com o Peru.

Dentre os principais objetivos perseguidos pelas ações de prevenção e controle adotadas pelas autoridades sanitárias no país estão a diminuição da incidência e da letalidade e a redução do risco de introdução do agravo em áreas indenes. Para se atingir estes objetivos, contudo, é necessário uma grande articulação entre as áreas afins, como a Vigilância Sanitária, Saneamento, Educação em Saúde, assistência ao paciente e outras. Também é importante a delimitação das áreas de risco, a realização da monitorização do meio ambiente e das diarréias para a detecção precoce da circulação do *Vibrio cholerae* numa área e rápida adoção das medidas de controle. E, principalmente, investimentos maciços na área de saneamento. No entanto, na prática, durante os anos de franca epidemia pode-se observar a uma pulverização de recursos em ações emergenciais e

pouquíssimas iniciativas no sentido de investir em soluções de real impacto (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a; GEROLOMO,1997).

O comportamento das diarreias por todas as etiologias mostra alta prevalência entre as crianças, principalmente onde o saneamento é precário. Considerando que as áreas de maior risco ainda não receberam melhorias consideráveis em relação ao saneamento, grandes parcelas da população mantêm-se vulneráveis ao agravo (BRASIL,1996).

Outro ponto a ser considerado é que, embora decorridos dez anos da introdução da cólera no país, muitos aspectos sobre o agravo precisam ser aprofundados. E apesar da necessidade de estudos que elucidem vários aspectos desta epidemia, o número de publicações, se comparado com o tempo decorrido desde a introdução do agravo em nosso meio, também tem se mostrado reduzido (BRASIL,1996).

O presente trabalho, ao refazer a trajetória da cólera no Brasil nesta década, pretende contribuir para a compreensão do comportamento da sétima pandemia no país, apontar questões que possam garantir maior impacto e direcionalidade às ações de prevenção e controle do agravo em todos os níveis de atuação, além de levantar aspectos importantes que possam porventura ser enfocados em estudos posteriores.

1 CÓLERA: O CONTEXTO DO PROBLEMA

1.1 ASPECTOS ETIOLÓGICOS

Pertencemos à intricada rede proveniente da tomada de posse original da Terra por parte das bactérias. A nossa capacidade de inteligência e a tecnologia de que dispomos não nos pertencem especificamente, mas sim à totalidade da vida. Visto os atributos úteis raramente serem postos de lado pela evolução, é provável que os nossos poderes, derivados do microcosmos, se mantenham e aí perdurem. A inteligência e a tecnologia, incubadas pela humanidade, são efetivamente pertences do microcosmos e poderão sobreviver à nossa espécie em formas de vida futuras que estão para além da limitada imaginação humana (MARGULIS; SAGAN, 1990).

O agente etiológico da cólera é o *Vibrio cholerae*, sorogrupo O1 biotipos El Tor ou clássico e o O139. Estes dois sorogrupos, O1 e O139, produzem uma enterotoxina quase idêntica, razão pela qual produzem quadros clínicos semelhantes. O *Vibrio cholerae* pertence à Família *Vibrionaceae* (Figura 1).

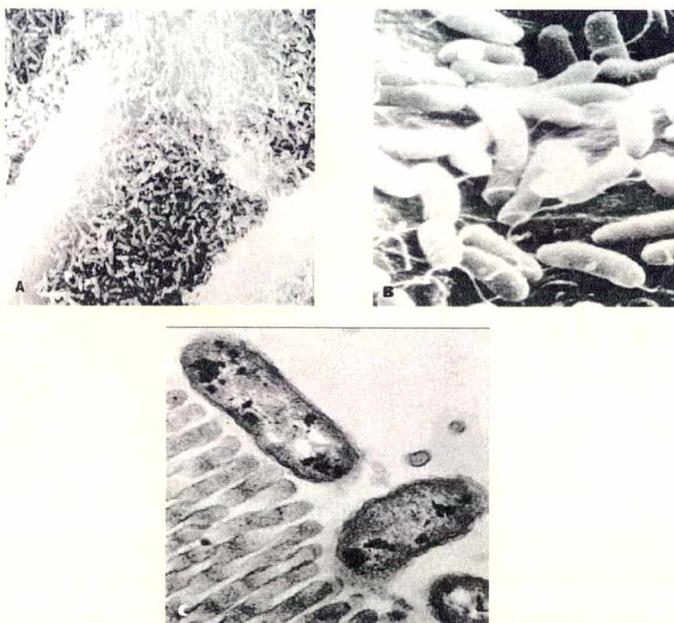


Figura 1 *Vibrio cholerae*: colonização experimental em coelhos. Os eventos são considerados similares aos da cólera humana. (A) Microscopia eletrônica durante início da infecção: vibriões aderindo à superfície epitelial. (B) Micrografia eletrônica exibindo flagelo polar único do *Vibrio cholerae*. (C) Microscopia eletrônica de vibriões junto às vilosidades intestinais.

Fonte: Finkelstein, 2000.

1.1.1 A Família *Vibrionaceae*

A Família *Vibrionaceae* inclui muitas espécies, a maioria das quais são habitantes normais dos ambientes aquáticos. Os membros do gênero *Vibrio* são bacilos gram-negativos curvos ou retos, anaeróbios facultativos, asporógenos e móveis (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1994). Dentre as mais de 30 espécies do complexo *Vibriophotobacterium*, somente 12 foram reconhecidos como patogênicos para o ser humano (Figura 2).

Espécies	Apresentação Clínica		
	Sintomas gastrointestinais	Ferimento, otites	Septicemia
<i>V. cholerae</i> O1	++	(+)	
Não-O1	++	+	+
<i>V. parahaemolyticus</i>	++	+	(+)
<i>V. fluvialis</i>	++		
<i>V. mimicus</i>	++	+	
<i>V. hollliasae</i>	++		(+)
<i>V. furnissii</i>	++		
<i>V. vulnificus</i>	+	++	++
<i>V. alginolyticus</i>		++	
<i>V. damsela</i>		++	
<i>V. cincinnatiensis</i>			+
<i>V. carchariae</i>		+	
<i>V. metschnikovii</i>	?		?

Figura 2 Espécies de *Vibrio* patogênicas ao homem.

Nota: ++ Apresentação mais comum;

+ outras apresentações clínicas;

(+) apresentação rara.

Fonte: Morris, 1994.

Os vibriões não identificados foram denominados “espécies marinhas” ou “vibriões marinhos”. De fato, a maior parte dos microorganismos isolados de águas oceânicas ou de estuários, pertencem ao grupo dos “vibriões marinhos” e são de difícil identificação, exceto em laboratórios especializados (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1994).

Depois do *Vibrio cholerae*, o *Vibrio parahaemolyticus* e o *Vibrio vulnificus* representam os patógenos mais importantes para o homem (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1994).

O *Vibrio parahaemolyticus*, um microorganismo invasivo que afeta primariamente o cólon, causa gastroenterite caracterizada por diarreia aquosa e cólicas abdominais na maioria dos casos, podendo ser ainda acompanhada por náuseas, vômitos, febre e cefaléia. Ocasionalmente apresenta-se como uma afecção disenteriforme com fezes sanguinolentas ou mucosas, febre alta e leucocitose.

Este vibrio halófilo tem seu habitat natural nas costas marinhas. A transmissão ocorre por ingestão de mariscos crus ou mal cozidos ou por alimentos que sofreram contaminações cruzadas (CHIN, 2001). Há uma marcada incidência de surtos nos meses quentes, e esta sazonalidade tem relação com a maior prevalência deste agente no ambiente aquático durante o verão. (RIVERA; MARTINS, 1996; TODAR, 1999). Tem sido observado um aumento global na ocorrência de infecção por este agente nos últimos cinco anos, com o aparecimento de uma nova cepa O3:K6. Até recentemente, *Vibrio parahaemolyticus* era conhecido por gerar casos isolados e esporádicos de diarreia. Com o advento desta nova cepa O3:K6 em 1996 (com características genéticas diferentes da antiga cepa O3:K6) , a epidemiologia deste patógeno sofreu rápida alteração. A sua extensa e rápida disseminação marca o início da primeira pandemia por *Vibrio parahaemolyticus*. Outros dois sorotipos O4:K68 e O1:K , surgidos após o advento do O3:K6, parecem ter se originado dela, de acordo com as características genéticas e cronologia dos seus aparecimentos. Cepas destes três sorotipos causaram gastroenterite na Índia, em países do Sudeste Asiático e Estados Unidos. Em Calcutá, cepas do sorotipo O3:K6 têm sido responsáveis por altas incidências de gastroenterite desde 1996. Este sorotipo foi isolado em outros países asiáticos, como Laos, Taiwan e Japão e também nos Estados Unidos. O surgimento abrupto deste novo clone pandêmico e a súbita aquisição de propriedades pandêmicas por três diferentes sorotipos de *Vibrio parahaemolyticus* em um curto período de tempo, já isolado em oito países, apontam para a necessidade de aprofundamento das investigações acerca destes patógenos (CHOWDHURY et al, 2000).

O *Vibrio vulnificus*, além de estar relacionado com gastroenterite, pode causar septicemia em pessoas com hepatopatia ou alcoolismo crônicos ou hemocromatose em pessoas imunodeprimidas, sendo que o quadro está relacionado ao consumo de mariscos crus ou mal-cozidos, em particular as ostras. Mais de 50% das pessoas com septicemia primária, morrem. A taxa de letalidade excede 90% nos casos em que se instala hipotensão. Este vibrio halófilo também infecta feridas, causando desde lesões leves até celulites e miosites de progressão rápida.

É o agente mais comum de infecções graves causadas pelo gênero *Vibrio* nos Estados Unidos, tendo sido registrados casos em muitas partes do mundo como Japão, Coréia, Taiwan, Israel, Espanha e Turquia (CHIN, 2001).

Outras espécies de *Vibrio* também causam doenças diarreicas, como o *Vibrio mimicus* (algumas cepas produzem toxina idêntica àquelas produzidas pelo *Vibrio cholerae* O1 e O139), *Vibrio fluvialis*, *Vibrio furnisii* e *Vibrio hollisae*. O *Vibrio alginolyticus* e o *Vibrio damsela* foram associados à infecção de feridas (CHIN, 2001).

Matté (1993), em um estudo para isolamento de vibrios potencialmente patogênicos em moluscos bivalves comercializados na cidade de São Paulo e de alguns pontos do litoral de São Paulo, encontrou os seguintes resultados: em 26 amostras de ostras (*Crassostrea gigas*) foram encontrados *Vibrio alginolyticus* (81%); *Vibrio parahaemolyticus* (77%); *Vibrio cholerae* não-O1 (31%); *Vibrio fluvialis* (27%); *Vibrio furnissii* (19%); *Vibrio mimicus* (12%) e *Vibrio vulnificus* (12%). Em 36 amostras de mexilhões (*Perna perna*) foram encontrados *Vibrio alginolyticus* (97%); *Vibrio parahaemolyticus* (75%); *Vibrio fluvialis* (47%); *Vibrio vulnificus* (11%); *Vibrio cholerae* não-O1 (6%); *Vibrio furnissii* (6%) e *Vibrio mimicus* (6%).

1.1.2 A Espécie *Vibrio cholerae*

Atualmente são conhecidos cerca de 200 sorogrupos de *Vibrio cholerae* (BELTRAN et al, 1999). E, embora somente o O1 e o O139 sejam considerados agentes da cólera, pelo potencial epidêmico e pandêmico que apresentam, outros sorogrupos podem ocasionar doença diarréica, inclusive com desidratação severa semelhante à cólera, produzindo casos isolados ou surtos de enterite, além de outras infecções ou patologias extraintestinais (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a; CORTÉS; ANTILLÓN, 1990). A Figura 3, a seguir, apresenta as principais características do *Vibrio cholerae*.

Características	Classificação	
	Associados à epidemias	Não associados à epidemias
Sorogrupos	O1 e O139	Cerca de 198 sorogrupos conhecidos
Biotipos	Clássico e El Tor (não aplicável ao sorogrupo O139)	Não aplicável aos sorogrupos não-O1
Sorotipos	Inaba, Ogawa e Hikojima	Os três sorotipos O1 e não são aplicáveis aos sorogrupos não-O1
Produção de toxina	Sim*	Usualmente não; outras toxinas às vezes são produzidas

Figura 3 Principais características do *Vibrio cholerae* e classificação quanto à associação ou não a epidemias.

* *Vibrio cholerae* O1 não toxigênico existe, mas não está relacionado à epidemias.

Fonte: KAY; BOPP; WELLS, 1994

O *Vibrio cholerae* sorogrupo O1 pode ser dividido em dois biotipos, clássico e El Tor, de acordo com as características fenotípicas. Esta classificação não é aplicável ao *Vibrio cholerae* O139 e aos demais *Vibrio cholerae* não-O1.

O biotipo clássico é considerado o agente das seis primeiras pandemias de cólera e nos últimos dez anos têm sido registrados casos por este biotipo em Bangladesh (CHIN, 2001). Nesta área, em 1982, foi constatado que esta cepa havia adquirido uma nova capacidade para produzir quadros clínicos mais severos e substituindo rapidamente o El Tor. Esta cepa clássica felizmente não produziu, até o momento, epidemias importantes em qualquer outro país (TODAR, 1999).

O biotipo El Tor apresenta algumas diferenças com relação ao clássico, as quais lhe conferem um maior potencial de disseminação e maior tendência à endemização. A resistência do biotipo El Tor é maior, sobrevive por mais tempo no meio ambiente, cresce melhor e mais rápido em meios de cultura, além de ser menos susceptível aos agentes químicos. (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a). Além destes fatores, a relação entre casos e assintomáticos é maior: enquanto no biotipo clássico é de 1:2, no El Tor é de 1:30 – 100. A duração do estado de portador após a infecção também é mais longa para o El Tor (TODAR, 1999).

O *Vibrio cholerae* sorogrupo O1 é subdividido ainda em três sorotipos: Inaba, Ogawa e Hikojima, conforme esquema apresentado na Figura 4. A identificação do sorotipo se baseia na aglutinação com anti-soros específicos dirigidos contra antígenos tipo específicos O. Estes sorotipos têm sido designados pelas formas antigênicas AB (Inaba), AC (Ogawa) e ABC (Hikojima), sendo o antígeno A comum aos três sorotipos. A identificação destes antígenos é válida somente para isolamentos do sorogrupo O1. Mudanças do sorotipo Inaba para Ogawa e vice-versa têm sido observadas em várias regiões do mundo, ocorrendo principalmente durante epidemias. Nos primeiros estágios da epidemia na América Latina, somente o sorotipo Inaba era isolado, mas cepas do sorotipo Ogawa, com genótipos indistinguíveis da cepa Inaba original, começaram a aparecer com a progressão da epidemia, chegando a ser predominante (KAY; BOPP; WELLS, 1994).

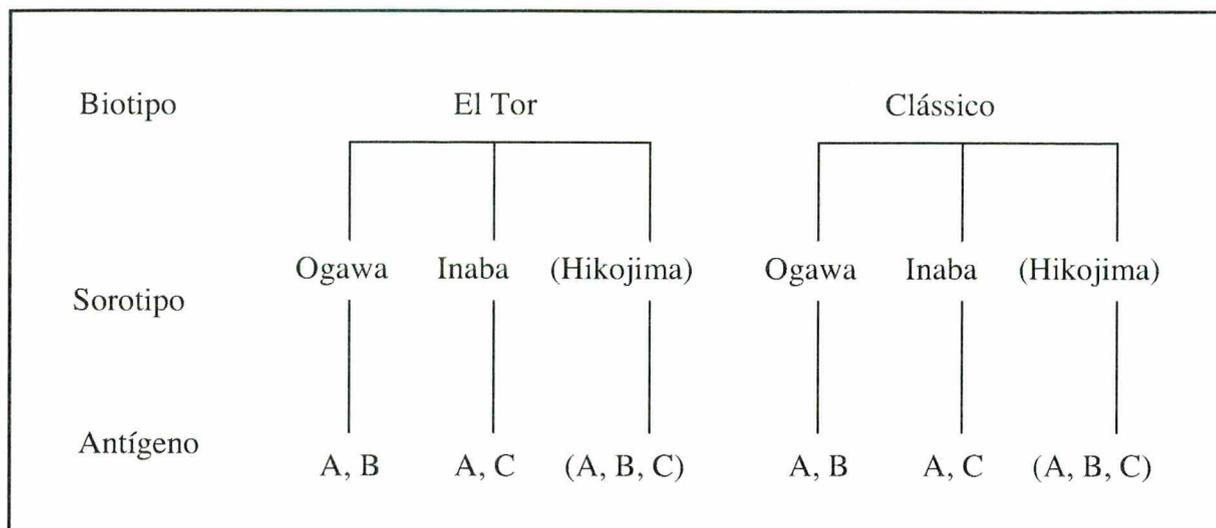


Figura 4 Classificação do *Vibrio Cholerae* O1, segundo biotipo, sorotipo e antígeno.

Fonte: Finkelstein, 2000

1.1.3 *Vibrio cholerae* O139

Em 1992 um acontecimento surpreendente veio aumentar as preocupações das autoridades sanitárias com relação ao futuro da cólera no mundo: a descoberta do *Vibrio cholerae* O139, nova cepa de vibrião colérico com grande potencial epidêmico. Em setembro do referido ano, ocorreu uma epidemia de diarreia coleriforme em Madrás, Índia, sendo que as cepas de *Vibrio cholerae* isoladas produziam toxina colérica, porém não se aglutinavam com o anti-soro O1. No início de 1993 novas epidemias com estas características foram detectadas em Calcutá, Índia, com registro de mais de 13.000 casos; e em Dhaka, Bangladesh, com cerca de 10.000 casos. As cepas foram enviadas para estudo no Japão, não tendo havido aglutinação com nenhum dos 138 anti-soros conhecidos. Após elaboração de um anti-soro em coelhos, estas cepas foram consideradas representantes de um novo sorogrupo, o O139, também conhecido como Bengal (CHIN, 2001). Este novo sorogrupo, geneticamente derivado do El Tor, elabora a mesma toxina das cepas O1, porém difere destas em sua estrutura de lipossacárides e porque produz antígeno capsular (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2000).

Durante a epidemia de cólera por *Vibrio cholerae* O139 na Índia entre 1992 e 1993, este novo sorogrupo substituiu o *Vibrio cholerae* O1 El Tor toxigênico, tornando-se o sorogrupo dominante em Calcutá e em muitas partes do

subcontinente indiano (BAG et al, 1998). As populações de todas as faixas etárias, nas áreas endêmicas mostraram-se susceptíveis ao agente, sendo que a exposição prévia ao *Vibrio cholerae* O1 não protege contra a infecção por *Vibrio cholerae* O139. O reservatório do agente parece ser o ambiente aquático. Um estudo realizado em Bangladesh em 1993, foram isoladas amostras de *Vibrio cholerae* O139 de 12% de 92 amostras de água de lagos, rios e canais da área rural de Matlab e área urbana de Dhaka (MORRIS et al, 1994a). A epidemia chegou a atingir pelo menos onze países na Ásia Meridional (TODAR, 1999). O aparecimento desta nova cepa teve implicações importantes para a saúde pública: levou à mudança do conceito de cólera pela inclusão do novo agente e à reorganização dos laboratórios de todos os países para o seu monitoramento (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1993). A Organização Mundial de Saúde considera impossível prever se o *Vibrio cholerae* O139 continuará restrito às atuais áreas geográficas de ocorrência ou se alastrará, sendo considerado por vários autores como o agente da oitava pandemia de cólera (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000b).

Um estudo de vigilância foi realizado pelo Instituto Nacional de Cólera e Doenças Entéricas da Índia, no período de 1992 a 1998, em Calcutá, para acompanhar e catalogar as mudanças da cepa O139 naquele país. Os resultados mostraram que o *Vibrio cholerae* O139 foi a maior causa de cólera em 1993 e de setembro de 1996 a setembro de 1997, sendo substituído, nos demais períodos pelo *Vibrio cholerae* O1 El Tor. A reemergência do agente em 1996 foi interpretada como uma demonstração do seu potencial para persistir e alcançar outros continentes (BASU et al, 2000).

A emergência do *Vibrio cholerae* O139 representa um evento enigmático na história da cólera. O súbito aparecimento deste sorogrupo em 1992, a sua rápida disseminação para o sudeste da Ásia em 1993, seguida por um período de silêncio no período entre 1994-95 e sua subsequente emergência em 1996-97 não foi adequadamente compreendida, porém caracteriza a imprevisível natureza da epidemiologia da cólera ((BASU et al, 2000).

1.1.4 *Vibrio cholerae* não-O1 e não-O139

Os sorogrupos de *Vibrio cholerae* diferentes de O1 e de O139 estão vinculados com casos esporádicos ou pequenos surtos de gastroenterite. Em raras ocasiões foram isolados de pessoas com enfermidade septicêmica, em geral indivíduos imunodeficientes. Em raras ocasiões as cepas de *Vibrio cholerae* não-O1 e não-O139 elaboram toxina ou possuem os fatores de colonização presentes nas cepas epidêmicas O1 e O139. Algumas cepas não-O1 e não-O139 elaboram uma toxina termoestável, chamada NAG-ST. As cepas não-O1 e não-O139 isoladas do sangue de doentes septicêmicos mostram notável encapsulamento (CHIN, 2001).

Estas cepas originam cerca de 2 a 3% dos casos de enfermidades diarréicas nos países tropicais em desenvolvimento. As taxas de isolamento são maiores nas zonas costeiras. Estes sorogrupos aparecem em reservas aquáticas em todo o mundo, principalmente nas águas salobres, onde fazem parte da flora autóctone, proliferando também em coleções de água doce, como os lagos. O número de vibriões aumenta nas épocas quentes do ano e são encontrados aderidos ao zooplâncton e aos crustáceos. Assim, os mecanismos de transmissão guardam forte relação com o consumo de mariscos crus ou mal cozidos ou ainda pela ingestão de águas superficiais (CHIN, 2001; MORRIS, 1994b).

Um estudo realizado em 60 amostras de afluentes de duas estações de tratamento de esgotos do Rio de Janeiro, no período de junho de 1976 a dezembro de 1977, com o objetivo de avaliar a incidência de *Vibrio cholerae* não-O1, resultou no isolamento e identificação de 644 amostras pertencentes ao gênero *Vibrio*, das quais 290 classificadas como *Vibrio cholerae* não-O1. Para os autores, ainda que não tenha sido estabelecida a fonte primária da origem do microorganismo, os afluentes das estações de esgoto poderiam estar atuando como nichos ecológicos (HOFER; ERNANDEZ, 1990).

1.1.5 *Vibrio cholerae* O1 não toxigênico

Durante as duas últimas décadas, cepas não toxigênicas de *Vibrio cholerae* O1, têm sido isoladas de muitos países, incluindo Bangladesh, Guam, Brasil, Peru, Japão, Inglaterra e Estados Unidos, tanto de amostras clínicas, quanto de esgotos, ostras e águas superficiais limpas ou contaminadas. A sua importância clínica, potencial epidêmico e pandêmico e o significado para a saúde pública contemporânea permanecem obscuros e controversos. Nos Estados Unidos, 14 amostras foram recebidas pelo laboratório nacional de referência entre 1977 e 1991: todas eram do biotipo El Tor, 11 das quais pertencentes ao sorotipo Inaba e três ao sorotipo Ogawa. Esta cepa é bioquímica e sorologicamente indistinguível do *Vibrio cholerae* O1 toxigênico, mas não produz a toxina colérica. Estas cepas foram isoladas das fezes em 10 pacientes, do trato biliar em um paciente e de outros tecidos ou fluidos corporais nos demais três casos. A clínica apresentada incluiu diarreia aquosa, câimbras abdominais, náuseas, vômitos e febre. Sua ocorrência tem sido observada em áreas costeiras, e o seu isolamento guarda relação com o consumo de bivalvos crus (RODRIGUE; POPOVIC; WACHSMUTH, 1994). Geraram, inclusive, grande preocupação no país em 1974, conforme relato abaixo:

Em 1974 o estado de São Paulo iniciou uma monitorização dos esgostos na capital e em algumas áreas consideradas de maior risco no interior do estado, através de colocação de mechas em determinados pontos, que permaneciam no local durante 3 ou 4 dias, sendo depois retiradas para análise e imediatamente substituídas por outras. Em abril de 1978, foram identificadas várias amostras positivas para *V. cholerae* El Tor, sorotipo Ogawa, coletadas em dias e locais diferentes, no município de Santos. Foi então montada pela Secretaria de Saúde do estado, em caráter emergencial, uma grande estrutura com autonomia administrativa e com poder para deslocar recursos humanos de outras áreas, "para dar suporte as investigações e ao tratamento de possíveis casos que pudessem surgir". Apesar de intensa busca ativa, não foram detectados casos da doença e, em 19 de maio, após o Center Diseases Control (CDC) de Atlanta comunicar que os testes de toxicidade demonstraram que tratava-se de *V. cholerae* não toxigênico, e portanto não patogênico, esta estrutura foi imediatamente desmontada, voltando-se às análises de rotina. (MONTEIRO, 1978 apud GEROLOMO, 1997, p. 37-38).

No Brasil, em 1995 foi descoberta uma nova variante do *Vibrio cholerae* O1, isolada a partir de amostras clínicas procedentes da região norte e coletadas entre 1991 e 1992, a qual foi denominada Amazônia. Esta cepa, que pode ser

considerada um novo patógeno humano, pertence à mesma espécie que a cepa epidêmica mas parece causar diarreia por um mecanismo diferente. A falta da toxina de cólera e a presença de uma citotoxina envolvida na ocorrência de lesão de tecido intestinal em coelhos, sugere fortemente um mecanismo diferente na produção da doença (BAPTISTA et al, 1998).

1.2 ASPECTOS CLÍNICOS E ESTRUTURA EPIDEMIOLÓGICA

...fui visitar uma menina de 15 anos que talvez escapasse se a própria mãe não lhe desse de manhã duas xícaras de caldo com farinha, tendo-se-lhe recomendado que se desse só o remédio, e agora disse-lhe que mandasse fazer a mortalha, e estando ainda a filha viva, foi pontual nesse desempenho, que se fosse tão obediente às prescrições [...] não teria assassinado a filha. São tão numerosos estes fatos [...] que causa admiração e até raiva em ter conhecimento deles. Um menino de 13 anos me disse que queria comer pirão, ainda que morresse logo (SOUZA, 1862 apud ALMEIDA, L. S., 1996, p. 105-106)

Na infecção causada pelo *Vibrio cholerae* El Tor, o agente etiológico responsável pela sétima pandemia, o quadro clínico manifesta-se de formas variadas, podendo apresentar desde infecções inaparentes, casos leves e moderados, clinicamente indistinguíveis de outros tipos de diarreia, que são as situações mais comumente encontradas, até casos graves com diarreia aquosa profusa, os quais representam o quadro clássico da doença.

Cerca de 75% ou mais das infecções iniciais por *Vibrio cholerae* O1 podem ser assintomáticas, o que depende da dose infectante. Dentre os 25% da população com infecção sintomática, cerca de 18% apresenta quadro clínico leve, 5% desenvolve diarreia moderada, exigindo atenção ambulatorial e 2% apresenta diarreia grave, com conseqüente hospitalização (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1994).

Além da diarreia, podem surgir vômitos, dor abdominal e, nas formas graves, câimbras, desidratação e choque. A febre não é uma manifestação comum. Nos casos graves, mais típicos, embora menos freqüentes (menos de 10% do total), o início é súbito, com diarreia aquosa, abundante e incoercível, com inúmeras dejeções diárias. A diarreia e os vômitos, nestes casos, determinam uma extraordinária perda de líquidos, que pode ser da ordem de 1 a 2 litros por hora. Nos casos graves, a diarreia pode causar a perda de 10% ou mais do peso corporal. Se não houver tratamento, a pessoa pode ir a óbito em poucas horas e a taxa de letalidade nessas situações pode exceder 50%. Com tratamento adequado a taxa de letalidade é menor de 1% (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a).

As complicações, na cólera, surgem como consequência à desidratação não corrigida, acarretando uma deterioração progressiva da circulação, da função renal e do balanço hidroeletrólítico, produzindo choque hipovolêmico, necrose tubular renal, íleo paralítico, hipocalcemia (levando a arritmias), hipoglicemia (com convulsão e coma em crianças). O aborto é comum no terceiro trimestre de gestação em casos de choque hipovolêmico (BRASIL, 1993; BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a).

A cólera é uma doença que causa diarreia do tipo secretório pela ação de uma enterotoxina. A produção desta toxina é uma propriedade essencial de virulência das cepas epidêmicas de *Vibrio cholerae* O1. Cada unidade de toxina é composta por cinco subunidades B e uma subunidade A. As subunidades B se unem aos receptores do gangliosídeo G_{M1} nas células epiteliais da mucosa intestinal. Depois desta união, se separam a subunidade A e componente A2, o qual facilita a entrada do componente A1 na célula. O componente A1 estimula a produção da enzima adenilciclase, que regula a produção do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Em decorrência, as altas concentrações intracelulares de AMPc ocasionam uma alteração do transporte ativo de eletrólitos através da membrana celular, impedindo a absorção de líquidos e aumentando sua secreção para o intestino delgado (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1994).

Recentemente, durante estudos para desenvolvimento de vacinas para cólera, foi observada a ocorrência de diarreia leve e moderada em voluntários por cepas incapazes de produzir a toxina colérica biologicamente viável. Estas observações conduziram à descoberta de outras toxinas envolvidas com a patogênese da cólera (NAIR; TAKEDA, 1994). As principais toxinas descobertas são a toxina da zônula ocludens (ZOT) e a enterotoxina acessória da cólera (Ace). A toxina da zônula ocludens aumenta a permeabilidade da mucosa do intestino delgado, em função da alteração da estrutura de junção intercelular chamada zônula ocludens. Esta estrutura é responsável pela restrição ou prevenção da difusão de moléculas hidrossolúveis do espaço intercelular para a luz intestinal. Já a Ace atua mais no nível da condutividade dos tecidos (KAPER; FASANO; TRUCKSIS, 1994).

Mecanismos de defesa não específicos representam a primeira linha de defesa na prevenção da colonização do intestino delgado pelo *Vibrio cholerae*. Estes fatores incluem a ação do ácido gástrico; a peristalse intestinal, que dificulta a colonização intestinal; as secreções intestinais, que continuamente lavam a superfície intestinal e contêm um grande número de enzimas proteolíticas; a flora normal, que compete com organismos patogênicos para garantir metabólitos essenciais; e o muco, que funciona como uma barreira química e mecânica. Quanto aos mecanismos específicos de proteção, a mais bem conhecida entidade é representada pela IgA. Embora a resposta seja de curta duração, não ultrapassando poucas semanas ou meses, este sistema pode garantir por mais de um ano uma memória imunológica, a qual pode ser rápida e eficientemente estimulada por repetidas exposições ao antígeno (SVENNERHOLM; JONSON; HOLMGREN, 1994). Em áreas endêmicas, as repetidas infecções tendem a incrementar a resposta IgA secretora e produzir constantes estímulos à resposta imunológica, que é capaz de manter a imunidade local de longa duração. Este mecanismo pode explicar a resistência demonstrada pelos adultos nestas áreas (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a). O aleitamento materno tem sido apontado como um fator de proteção para as crianças, tanto em áreas epidêmicas quanto nas endêmicas (GLASS; BLACK, 1992).

CARACTERÍSTICAS	CÓLERA EPIDÊMICA	CÓLERA ENDÊMICA	
		Países em Desenvolvimento	Países Desenvolvidos
Idade sob maior risco	Todas as idades (se expostas)	Crianças de 2 a 15 anos	Todas as idades (se expostas)
Modos de transmissão	Introdução por meio único e disseminação por via fecal-oral	Múltiplos meios de introdução (água, alimentos, fecal-oral)	Único (frequentemente moluscos, frutos do mar)
Reservatório	Ausente	Reservatórios aquáticos, indivíduos assintomáticos infectados	Reservatórios aquáticos
Infecções assintomáticas	Menos comum	Mais comum	Menos comum
Condição de Imunidade da População	Soronegativa, imunidade prévia não existente	Soropositiva, imunidade aumenta com a idade	Soronegativa, imunidade prévia não pré-existente
Disseminação Secundária	Variável	Presente	Menos comum

Figura 5 Comparação entre as Características da Cólera Epidêmica e Endêmica.

Fonte: GLASS, R. I.; BLACK, R.E., 1992

Cólera grave ocorre mais facilmente em pessoas expostas a um inóculo alto, quando a barreira de ácido gástrico está ausente ou em pacientes submetidos à gastrectomia. Pacientes com infecção por *Helicobacter pylori* podem desenvolver cólera grave em função da hipocloridria. Pacientes do grupo sanguíneo O apresentam quadros clínicos mais severos que pacientes de outros grupos sanguíneos. Este é um aspecto importante a ser considerado principalmente entre as populações da América Latina, onde o grupo sanguíneo O é predominante (TAUXE et al, 1994). Um inquérito domiciliar realizado em 1991 em Trujillo, Peru, demonstrou a relação entre sangue do tipo O e cólera grave. De 463 pessoas entrevistadas em 69 domicílios, 173 (37%) relataram ter tido diarreia, 21% teve necessidade de terapia de reidratação e 4% foi hospitalizada. Elevados títulos de anticorpos antivibriocidas e antitoxina foram encontrados em 52% das amostras de soro coletadas de 321 indivíduos; 227 (73%) destes eram do tipo sanguíneo O. As pessoas deste grupo sanguíneo apresentaram um maior número de evacuações por dia, além de terem relatado maior número de episódios de vômito e câimbras. A taxa de hospitalização foi cerca de oito vezes maior para este grupo que para os indivíduos com outros tipos sanguíneos. Tendo em vista que a prevalência de indivíduos com tipo sanguíneo O é maior na América do Sul que em qualquer outra parte do mundo, os autores ressaltam as importantes implicações que este fato pode acarretar, o que deve ser considerado pelas instituições de saúde na organização de serviços durante a ocorrência de epidemias (SWERDLOW et al, 1994).

O período de incubação, na maioria dos casos é de dois a três dias, podendo ser de algumas horas até cinco dias. Esta variação está relacionada com o tamanho do inóculo e com a susceptibilidade do indivíduo exposto. Em relação ao inóculo, alguns autores demonstraram a necessidade de 10^3 em alimentos, e maior do que 10^6 na água para produzir infecção.

A transmissão ocorre principalmente através da ingestão de água contaminada por fezes e/ou vômitos de doente ou portador. Inúmeras investigações têm vinculado a transmissão de cólera com água potável oriunda de poços, rios ou arroios pouco profundos. Há ainda o relato de um surto relacionado com água de manancial engarrafada e de casos relacionados ao gelo produzido com

água contaminada. Em algumas cidades, os próprios sistemas públicos de abastecimento podem estar contaminados, por deficiência nos processos de cloração. Por outro lado, a água armazenada no domicílio também pode ser contaminada. Os alimentos constituem outro importante meio de transmissão da cólera. Os mariscos e pescados têm sido freqüentemente incriminados, particularmente os moluscos e crustáceos crus ou mal cozidos, pescados em leitos marinhos contaminados por águas residuais ou em ambientes onde o *Vibrio cholerae* vive naturalmente. O caranguejo, camarão, ostras e o pescado seco têm sido responsáveis por surtos de origem alimentar. Ainda que o agente seja destruído facilmente pela dessecação, ação da luz solar e acidez, se multiplica bem em um grande número de alimentos úmidos nos quais a cocção prévia eliminou grande parte dos microorganismos competidores. O arroz cozido é um excelente meio de cultivo, assim como também as lentilhas, o milho e outros alimentos úmidos e com pH neutro. As frutas e verduras irrigadas com águas residuais durante seu cultivo e consumidas sem uma descontaminação prévia, podem ser veículos de transmissão da cólera. O congelamento de bebidas e alimentos não impede a transmissão da cólera (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1994). Experimentalmente, o *Vibrio cholerae* pode sobreviver de 10 a 13 dias em temperatura ambiente, e até 60 dias em água do mar sob refrigeração. Em água doce sua sobrevivência atinge até 19 dias, e em forma de gelo de 4 a 5 semanas (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a).

A elevada ocorrência dos assintomáticos em relação aos doentes torna importante seu papel na cadeia de transmissão da doença. A propagação de pessoa a pessoa, por contato direto, é uma via de transmissão menos importante (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a).

Pacientes com cólera eliminam 10^6 a 10^9 vibriões por mililitro de fezes. Assim, um paciente que elimine um volume de dez litros de fezes ao dia, pode teoricamente excretar 10^{13} vibriões. Em geral, os pacientes não tratados eliminam o microorganismo por um período de cinco a oito dias (TAUXE et al, 1994) sendo que o período de excreção raramente vai além de duas semanas (GLASS, BLACK, 1992). Porém, para fins de vigilância epidemiológica, o período de transmissibilidade

considerado como padrão é de 20 dias. Os portadores crônicos podem eliminar o vibrião de forma intermitente por meses e até anos (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a) mas são raros, sendo ainda desconhecido o papel dos mesmos na transmissão ou persistência da cólera (TAUXE et al, 1994).

Quando a cólera na forma epidêmica se apresenta pela primeira vez em uma população anteriormente não exposta, pode afetar a todos os grupos de idade. Ao contrário, em zonas endêmicas, a maioria dos adultos já adquiriu certo grau de imunidade natural como consequência de infecções repetidas, sejam assintomáticas ou sintomáticas. Nestas circunstâncias, a doença se apresenta principalmente entre as crianças pequenas, que se expõem ao bacilo pela primeira vez e nos anciãos, cuja produção de ácido gástrico é menor e cuja imunidade está decaindo.

Em uma área com risco de introdução de cólera, o laboratório de saúde pública desempenha uma função central na detecção da introdução da enfermidade. O *Vibrio cholerae* pode ser isolado a partir da cultura de amostras de vômitos ou fezes de doentes ou portadores assintomáticos. O diagnóstico laboratorial da cólera só deve ser utilizado para investigação de todos os casos suspeitos quando a área é considerada livre de circulação do *Vibrio cholerae*. Noutra situação deverá ser utilizado o critério clínico-epidemiológico, no qual são correlacionadas variáveis clínicas e epidemiológicas capazes de definir o diagnóstico (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a).

A detecção precoce dos casos facilita a adequada adoção das medidas de controle. Com este objetivo várias atividades podem ser desenvolvidas, dentre elas a monitorização clínica e ambiental. A realização periódica de exames clínicos em pacientes com quadros semelhantes à cólera, em unidades de saúde ou hospitais sentinela pode ser útil na identificação de casos antes que ocorra uma disseminação do agente etiológico na comunidade. A realização sistemática da monitorização ambiental pode identificar indivíduos infectados, sintomáticos ou assintomáticos, entre a população usuária de um sistema de captação de águas residuais. Entretanto, quando no transcurso de uma epidemia os exames ambientais resultam

sistematicamente positivos, esta atividade oferece escassa informação suplementar, podendo ser suspensa.

Na fase pré-epidêmica ou na fase endêmica da cólera, em que o número de isolamentos de *Vibrio cholerae* O1 é pequeno, estas cepas devem ser enviadas ao laboratório de referência para confirmação e caracterização. A confirmação do antígeno O, a identificação do sorotipo e determinação da produção de toxina são provas decisivas para confirmar a presença da cólera em uma dada região. Um número reduzido de isolamentos será submetido às provas bioquímicas de identificação, de determinação do biotipo e de avaliação da resistência aos antimicrobianos. Uma caracterização mais profunda dos isolamentos usando técnicas de subtipificação molecular poderá auxiliar na determinação da origem das cepas (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD , 1994).

No laboratório, a etapa inicial consiste na identificação do *Vibrio cholerae*. Para tanto são realizadas as provas bioquímicas e sorológicas, provas de hemólise, provas para determinação do biotipo e de sensibilidade aos antimicrobianos. Para a detecção da toxina da cólera existem vários métodos que avaliam desde a atividade da toxina até seus antígenos e os genes que os codificam. Podem ser usadas técnicas de bioavaliação, que utilizam animais ou tecidos de animais, ou técnicas de imunoavaliação, como ELISA, coaglutinação, sondas de DNA ou Reação de Polimerase em Cadeia (PCR).

A detecção de anticorpos contra *Vibrio cholerae* O1 e contra a toxina de cólera pode ser de grande auxílio para as investigações epidemiológicas. As provas de anticorpos podem ser particularmente valiosas para identificar pessoas sem infecção recente e que possam ser usadas como controle em estudos de caso-controle; para determinar, em áreas sem ocorrência de casos confirmados, se os casos suspeitos, sem exame laboratorial, foram de fato infectados pelo agente da cólera; e ainda para determinar a proporção de pessoas infectadas em uma área recém-afetada. As duas provas mais utilizadas para detecção de anticorpos são as de anticorpos vibriocidas (dirigidas contra os antígenos somáticos O de *Vibrio cholerae*) e as de anticorpos antitoxina (dirigidas contra a toxina da cólera).

Atualmente, o desenvolvimento e a proliferação de metodologias moleculares revolucionaram os meios pelos quais pode ser feita a caracterização molecular do *Vibrio cholerae*, sendo de grande utilidade para a compreensão do comportamento do agente etiológico nas diversas partes do mundo e para o acompanhamento das rápidas e freqüentes alterações observadas em várias regiões do planeta. Estas metodologias incluem: 1) análise do perfil plasmidial (exame do número e tamanho dos plasmídios, que são elementos de DNA extracromossômicos); 2) polimorfismo da longitude dos fragmentos de restrição (RFLP), identificando diferenças no tamanho do fragmento ou dos fragmentos de restrição de DNA específico entre as diferentes cepas; 3) análise de enzimas de loci múltiplos (identifica diferenças nas formas alélicas das enzimas que participam dos processos metabólicos de uma bactéria; esta prova foi utilizada para demonstrar, por exemplo, que a cepa de *Vibrio cholerae* O1 responsável pelas epidemias na América Latina é singular com relação aos isolamentos das cepas da sétima pandemia isoladas em outras regiões do mundo); 4) determinação da seqüência de DNA (determinação da seqüência de nucleotídios em uma molécula de DNA) (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD , 1994).

É fundamental que seja realizado o diagnóstico e tratamento precoce dos casos de cólera, o que aumenta a eficácia das medidas terapêuticas, diminui a contaminação do meio ambiente e propicia a pronta identificação e ação da vigilância epidemiológica sobre os comunicantes .

Para pacientes sem desidratação o tratamento é domiciliar, com o uso dos líquidos disponíveis no domicílio, dos sais de reidratação oral. As orientações ao paciente deverão reforçar a importância da manutenção da alimentação, a observação do estado de hidratação e retorno ao serviço de saúde se houver piora do quadro, além dos cuidados no domicílio quanto às medidas de higiene pessoal e do meio ambiente. Se houver algum grau de desidratação, o paciente permanecerá na unidade de saúde para reidratação oral. Em caso de desidratação grave, será internado para reidratação venosa e antibioticoterapia. As drogas de escolha são a tetraciclina (500 mg de 6/6 horas durante 3 dias, para maiores de 8 anos), sulfametoxazol+trimetropim (50mg/kg de 12/12 durante 3 dias, para menores de 8

anos) ou ampicilina (500 mg de 6/6 horas, durante 3 dias, para gestantes ou nutrízes) (BRASIL, 1993; BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a).

Na América Latina várias medidas de controle da cólera que se tinham mostrado ineficazes na luta contra a pandemia na Ásia e África foram abandonadas, como a quimioprofilaxia de massa, a vacinação e a restrição à circulação de pessoas e mercadorias através dos cordões sanitários (BRASIL, 1994; BRASIL, 1998a).

A quimioprofilaxia em massa e de contatos domiciliares mostrou-se ineficaz para conter a propagação da epidemia, e além disso a administração de antibióticos pode determinar a alteração da flora intestinal de indivíduos sadios, aumentando sua suscetibilidade à infecção e o surgimento de cepas resistentes de *Vibrio cholerae* e de outras bactérias.

Quanto às vacinas, apesar dos avanços alcançados mais recentemente, aquelas atualmente disponíveis não conseguem promover o controle da cólera, principalmente em função da baixa eficácia e da curta duração da imunidade.

Quanto às restrições à circulação de pessoas e mercadorias (cordão ou barreira sanitária), estas medidas não impedem a propagação da cólera de um país para outro e de uma região para outra dentro de um mesmo país. É impossível identificar e isolar todos os viajantes infectados, pois a grande maioria não apresentará sintomas.

1.3 ASPECTOS ECOLÓGICOS

Sendo o cólera uma moléstia pestilencial, cujo aparecimento depende da presença de miasmas espalhados na atmosfera, parece-me que será o primeiro cuidado da higiene procurar destruir todos os focos miasmáticos, para desta arte não ter lugar a infecção e assim permanecer em certo estado de salubridade o ar da atmosfera. E demais, sendo os miasmas exalados dos pântanos a causa mais próxima do Cólera epidêmico, entendo que será um meio eficaz não só ter-se em asseio completo as ruas, quintais e praias [...] como também se deve dirigir todas as atenções para as margens do rio... (ACIOLI, 1855 apud ALMEIDA L. S., 1996)

Para Colwell (1996), a cólera oferece um excelente exemplo de como informações referentes a fatores ambientais permitem uma melhor compreensão da doença, não somente com relação à virulência, mas também sobre os mecanismos de transmissão e sua epidemiologia.

Os vibriões estão entre os organismos mais comuns nas águas de superfície do globo terrestre. Podem ser encontrados tanto em habitats marinhos quanto de água doce (TODAR, 1999). São ambientes favoráveis para a sobrevivência do agente as águas com níveis moderados de salinidade, com grande disponibilidade de nutrientes, com temperaturas médias, de pH neutro ou ligeiramente alcalino, além da presença de macrófitas aquáticas, fitoplâncton, zooplâncton, peixes, moluscos e crustáceos.

Porém, até o final dos anos setenta e início dos anos oitenta, acreditava-se que o *Vibrio cholerae* era incapaz de sobreviver mais do que algumas horas ou dias fora do intestino humano (WAI; MIZUNOE; YOSHIDA, 1999; BORROTO, 1997, 1998). Atualmente esta idéia foi abandonada em função das constatações de que a presença deste microorganismo em ambientes aquáticos não depende da magnitude da contaminação fecal. Estudos realizados mais recentemente, têm demonstrado que este patógeno pode sobreviver em águas relativamente livres de contaminação fecal humana, apoiando a hipótese de que ele é um membro autóctone da flora microbiana das águas medianamente salinas, típicas de estuários e pântanos costeiros, tendo sido também encontrado por longos períodos em ambientes de água doce sem contaminação fecal (BORROTO, 1997).

Posteriormente, vários outros estudos revelaram a existência de *Vibrio cholerae* como bactéria de vida livre ou em associação com fitoplâncton, zooplâncton, crustáceos e moluscos em estuários e pântanos costeiros (WAI; MIZUNOE; YOSHIDA, 1999; FARUQUE, 1998; BORROTO, 1997). Estas observações, aliadas à capacidade de adaptação destes organismos às mudanças de temperatura, dos níveis de salinidade e de oferta de nutrientes, têm demonstrado que o *Vibrio cholerae* pode ocupar com sucesso uma grande variedade de habitats aquáticos (WAI; MIZUNOE; YOSHIDA, 1999).

Alguns fatores bióticos e abióticos, apresentados abaixo, desempenham funções importantes na sobrevivência do *Vibrio cholerae*.

Temperatura da água: o *Vibrio cholerae*, tem sido isolado com frequência de ambientes aquáticos como rios, baías, canais, águas subterrâneas, além de estuários e pântanos costeiros (BORROTO, 1997). O mais importante fator para a sobrevivência do *Vibrio cholerae* patogênico em ambientes naturais é a temperatura da água, que deve estar entre 10° e 30° C, sendo mais freqüentemente isolado durante o verão que no inverno (LACEY, 1994; BORROTO, 1997).

Nutrientes: o *Vibrio cholerae* é um anaeróbio facultativo. Em presença de oxigênio respira, e em ausência é capaz de fermentar. Pode crescer em meios que contêm carboidratos, particularmente a glicose, assim como nitrogênio, enxofre, fósforo e sódio. Tem necessidade de sódio para o seu crescimento. A adição de metais alcalinoterrosos, como cálcio e magnésio em presença de sódio, contribui para prolongar a existência. Cepas de *Vibrio cholerae* de origem clínica, El Tor e clássico, sobreviveram até 12 dias em águas não cloradas em presença de óxido férrico. A captação de nutrientes pelo *Vibrio cholerae* é mais difícil nas águas com correntes turbulentas.

Salinidade: na ausência de nutrientes, a salinidade ideal para o crescimento do *Vibrio cholerae* O1 toxigênico, biotipo El Tor, é de 25 por 1.000. Segundo Colwell, todos os *Vibrio spp* toxigênicos adaptam-se a níveis de salinidade entre 5 e 30 por

1.000. Os níveis de salinidade favoráveis para o desenvolvimento do *Vibrio cholerae* são encontrados em águas costeiras e estuários, mas a bactéria desenvolve-se bem em água do mar. Já foi demonstrada a sobrevivência do *Vibrio cholerae* em água do mar por mais de 50 dias. O *Vibrio cholerae* desenvolve-se em águas de baixa salinidade se a temperatura for relativamente alta e houver grande concentração de nutrientes orgânicos. Este é o caso das águas doces, cujo nível de salinidade em geral é menor que 1 por 1.000 partes.

Acidez: o pH mais favorável situa-se na faixa de 7 a 9, com limites de tolerância de 5,5 a 10, principalmente no caso do biotipo El tor (BRASIL, 1994).

Umidade: o *Vibrio cholerae* não resiste à dessecação.

- **Associação com organismos eucarióticos**

Muitas espécies patogênicas de vibrião utilizam organismos como plâncton, moluscos bivalves e peixes para prolongar sua sobrevivência, principalmente sob condições desfavoráveis no ambiente. Esta relação está bem estabelecida para o *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* e *Vibrio vulnificus*. Variações sazonais na ocorrência da cólera causada por consumo de moluscos bivalves têm sido mais associadas ao número de bactérias encontradas naturalmente no meio ambiente do que por contaminação das águas por material fecal humano (LACEY, 1994).

A associação do *Vibrio cholerae* com zooplâncton mostrou ser peça chave para decifrar a natureza global das epidemias de cólera. O *Vibrio cholerae* tem sido detectado, em áreas endêmicas, aderido à superfície quitinosa do zooplâncton, como por exemplo os copépodes (Figura 6). Para Colwell (1996) o aparecimento simultâneo da cólera em áreas distantes entre si no Peru em 1991, tem relação com o aumento da população de plâncton proporcionado pelo fenômeno El Niño. Como um simples copépode pode albergar acima de 10^4 células de *Vibrio cholerae*, muitos copépodes albergando o agente em suas superfícies ou nos seus intestinos podem

promover a dose infectante exigida para causar doença, o que pode então ocorrer com a ingestão de um único copo de água.

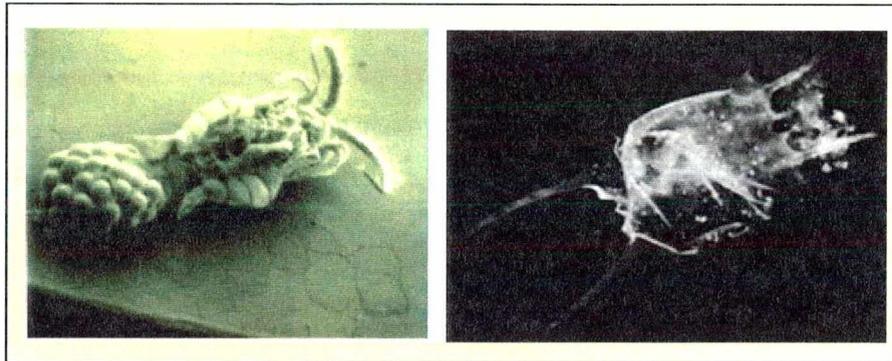


Figura 6: Copépodes: (a) imagem microscópica de copépode fêmea; (b) *Vibrio cholerae* aderidos a um copépode, marcados por meio de técnicas de fluorescência. Fontes: (a) FRONTIERS NEWSLETTER, 1996; (b) MANDELL; DOUGLAS; BENNETH, 2002.

- ***Vibrio cholerae* Viável mas Não Cultivável**

Este microorganismo, em situações de stress ambiental em reservatórios aquáticos adota um estado chamado viável mas não cultivável, no qual consegue realizar funções metabólicas e formar colônias sem que se possa cultivá-lo. O *Vibrio cholerae* O1 no estado viável mas não cultivável foi capaz de produzir cólera em voluntários. Estudos têm sugerido que o caráter endêmico e sazonal da cólera em Bangladesh está relacionado com a presença do microorganismo neste estado em nichos ecológicos localizados em reservatórios aquáticos durante períodos interepidêmicos. Neste estado de dormência, estas células conseguem sobreviver à mudanças de temperatura, salinidade ou disponibilidade de matéria orgânica, adotando uma forma pequena e esférica (COLWELL; HUQ, 1994; COLWELL, 1996; BORROTO, 1998). Estudos demonstraram a persistência do *Vibrio cholerae* O1 viável mas não cultivável, sob condições laboratoriais, por mais de 15 meses, em associação com cianobactérias. (ISLAM et al apud COLWELL; HUQ, 1994).

- ***Vibrio cholerae* com rugosidade**

A rugosidade pode representar um mecanismo normal de adaptação biológica de espécies que, como o *Vibrio cholerae*, habitam os ambientes marinhos e estuários. A presença de fenótipos rugosos de *Vibrio cholerae* pode ser observada quando as condições ambientais se mostram adversas à sobrevivência do agente. A variante rugosa do *Vibrio cholerae* apresenta uma elevada resistência à cloração. Além disso, estas cepas mantêm sua virulência e permanecem viáveis sob um pH ácido por 30 minutos, o que sugere que sob certas condições, a cepa rugosa pode apresentar uma melhor chance de sobreviver à barreira gástrica. O nível de resistência demonstrada por esta cepa é incomum em bactérias patogênicas, sendo mais característica de formas extremamente resistentes de microorganismos, como a *Giardia spp.* E embora a cloração da água seja uma medida de intervenção efetiva no controle da cólera, se a cepa rugosa estiver presente nos sistemas de água de consumo, esta medida contribuirá para diminuir o número de *Vibrio cholerae* viáveis, mas não o eliminará totalmente (WAI; MIZUNOE; YOSHIDA, 1999).

1.4 ASPECTOS HISTÓRICOS

Na verdade, ao ouvir os gritos de alegria que vinham da cidade, Rieux lembrava-se de que esta alegria estava sempre ameaçada. Porque ele sabia o que esta multidão eufórica ignorava e se pode ler nos livros: o bacilo da peste não morre nem desaparece nunca, pode ficar dezenas de anos adormecido nos móveis e na roupa, espera pacientemente nos quartos, nos porões, nos baús, nos lenços e na papelada. E sabia, também, que viria talvez o dia em que, para desgraça e ensinamento dos homens, a peste acordaria os seus ratos e os mandaria morrer numa cidade feliz (CAMUS, 1998, p. 268-269).

A reconstrução da história da cólera no mundo pode ser dividida em duas fases principais: aquela que precede 1817, período em que a cólera se restringiu ao Oriente, atingindo quase que exclusivamente a Índia; e a fase que vai desde 1817 até os dias atuais (POLLITZER, 1960), quando a doença se propagou para vários continentes, produzindo sete pandemias.

Os primeiros registros de cólera remontam aos primórdios da história escrita. Registros de cólera deixados por Hipócrates, Galeno e Wang-shooho, pioneiros da medicina atestam a antiguidade da doença, porém não na forma epidêmica. Na literatura médica da Índia Antiga também se encontram descrições de uma síndrome que apresenta características clínicas idênticas à da cólera. E, ainda que os registros existentes mostrem-se incompletos ou fragmentados, demonstram que a doença existe sob forma endêmica, desde épocas remotas, nas planícies dos deltas dos rios Ganges e Brahmaputra , na parte oriental da Índia e em Bangladesh. No entanto, as provas irrefutáveis de sua presença na Índia desde a antiguidade surgem com os navegantes europeus, a partir da época dos grandes descobrimentos. O relato de Vasco da Gama, redigido por Gaspar Correa, em 1503, sob o título "Lendas da Índia", se constitui no primeiro documento publicado sobre a doença. Entre esta data e 1817, vários outros relatos foram feitos, por observadores portugueses, holandeses, franceses e ingleses (POLLITZER, 1960).

1.4.1 As Seis Primeiras Pandemias

O ano de 1817 marca o início de uma nova era na história da cólera no mundo: a das sete grandes pandemias, que partiram do Oriente, em sua maioria do subcontinente índico (Figura 8), especialmente da região de Bengala (hoje representada pela província hindu de Calcutá e pela República de Bangladesh). Depois de atingir violentamente a Índia, se estende a outras partes do mundo, ignorando as distâncias e os obstáculos naturais e também as tentativas de contenção, como os sistemas de cordão sanitário e de quarentenas (POLLITZER, 1960).

Existem muitas controvérsias acerca das datas das primeiras seis pandemias. As datas mais comumente usadas são aquelas propostas por Pollitzer (BLAKE, 1994a), conforme Figura 7.

Pandemia	Período	Continente Afetado
Primeira	1817-1823	Ásia e África
Segunda	1829-1851	Ásia, África, Europa e Américas
Terceira	1852-1859	Ásia, África, Europa e Américas
Quarta	1863-1879	Ásia, África, Europa e Américas
Quinta	1881-1896	Ásia, África, Europa e Américas
Sexta	1899-1923	Ásia, África e Europa

Figura 7 Pandemias de cólera, segundo períodos de duração e continentes afetados, de 1817 a 1923.

Fonte: POLLITZER, 1960

O desenvolvimento da indústria, as guerras e a marinha mercante contribuíram notavelmente para a aproximação dos continentes entre si, favorecendo também a expansão da cólera. As péssimas condições de higiene pessoal e saneamento ambiental nas vastas regiões do globo, no século XIX, propiciaram a ocorrência das pandemias, assolando principalmente as grandes cidades européias, provocando altíssima mortalidade e disseminando o pânico na

população em geral (MATA JIMÉNEZ, 1992). A Europa reconhecia sua procedência geográfica do Oriente, mas não suas causas. Os "epidemistas" defendiam a teoria dos miasmas, que se difundiam pelo ar, impossíveis de controlar; os "contagionistas", ao contrário, defendiam a quarentena e o fechamento das fronteiras (BERLINGUER, 1993).

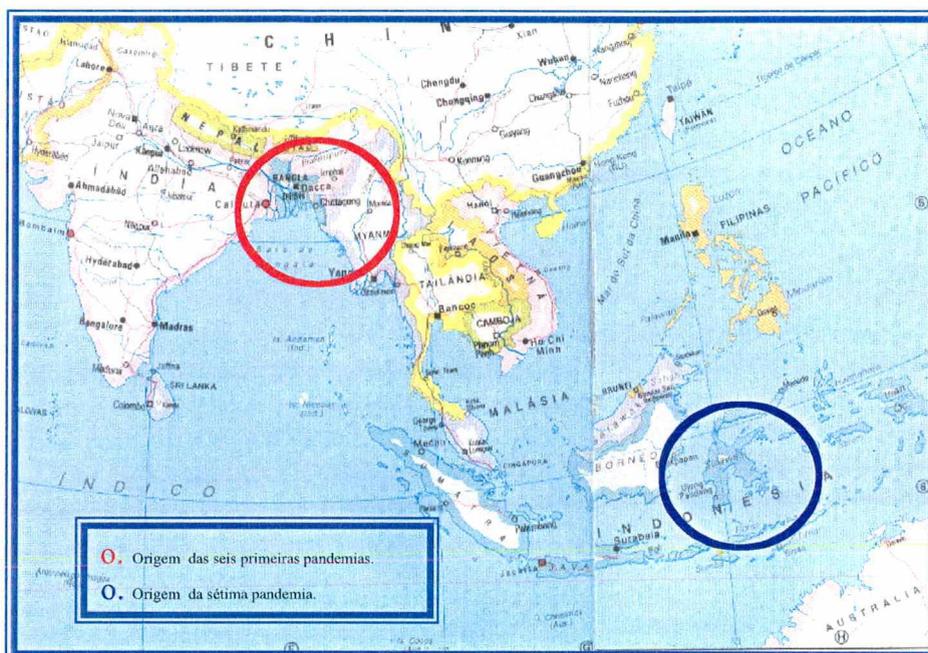


Figura 8 Localização Geográfica da Origem das Seis Primeiras Pandemias, no Subcontinente Índico, com destaque para a Região de Bengala e Origem da Sétima Pandemia, nas Ilhas Sulawesi, Indonésia.

Fonte: Atlas Geográfico Mundial, 1994

A **primeira pandemia**, que ocorreu no período de 1817 a 1823, estendeu-se do Vale do Rio Ganges a outras regiões da Ásia e à África (POLLITZER, 1960, p. 17-21). Esta pandemia iniciou-se num período considerado atípico do ponto de vista meteorológico, fato que Pollitzer não considera uma coincidência fortuita. Na Índia, o ano de 1815, mas especialmente o de 1817 foi marcado por chuvas extremamente fortes, que provocaram grandes inundações. E justamente neste período a cólera começa a manifestar-se com uma violência pouco comum. Partindo provavelmente da região de Bengala entre o Ganges e Brahmaputra atingiu Calcutá em agosto de 1817. Em 1818 propagou-se para diversas regiões da Ásia, alcançando a China em 1820 e o Japão em 1822. Chega também à África oriental entre 1820 e 1821.

A **segunda pandemia** iniciou-se em 1829 prolongando-se até 1851. Além da Ásia e África, esta pandemia atingiu pela primeira vez a Europa e alcançando também a costa das Américas (POLLITZER, 1960). A Rússia e particularmente Moscou foi duramente atingida durante esta epidemia. Epidemias importantes também foram registradas na Península Arábica entre 1828 e 1831. Foi especialmente violenta em Meca, de onde propagou-se para a Síria, Palestina, Egito, Tunísia, Istambul, Romênia e Bulgária.

Em 1832 chegou a Paris pela primeira vez. Em 1832, vencendo a barreira do Oceano Atlântico, alcançou as Américas (LACEY, 1994), através de barcos procedentes da Europa, atingindo o Canadá e, simultaneamente, os Estados Unidos. Neste mesmo ano invadiu também o Chile, Peru e Equador. Em 1833, atingiu o México e Cuba. Entre 1836 e 1837, epidemias devastadoras ocorreram na Guatemala e Nicarágua e também, possivelmente, foram atingidos Costa Rica e El Salvador. Em 1850 alcançou o Panamá, chegou pela primeira vez à Colômbia e em 1951, segundo dados não muito seguros, teria chegado pela primeira vez à Jamaica (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1991).

A **terceira pandemia** se estendeu de 1852 a 1859. A partir da ocorrência da epidemia na Índia em 1852, estendeu-se para a Pérsia e Mesopotâmia. Em 1853 atingiu a parte setentrional da Europa e novamente as Américas, através dos Estados Unidos, México e Antilhas. Em 1854 chegou ao Canadá e Colômbia. No ano de 1854 foram registradas as mais altas taxas de mortalidade na história da cólera. Em 1855, chega ao continente africano (POLLITZER, 1960).

O ano de 1855 marca a chegada da cólera também ao Brasil pela primeira vez. Entrou pelo Pará, através de um navio procedente de Porto, Portugal, atingindo em seguida outros estados da região Norte e alcançando as regiões Nordeste, Sudeste e Sul (BRASIL, 1994), conforme relato abaixo:

Tendo invadido a Europa mais uma vez, quis o nosso mau fado que, em 1855, nos chegasse a cólera: atacou o Pará, depois a Bahia (em 55-56, 36.000 vítimas), o Rio finalmente; destes pontos irradiou, ao norte para o Amazonas e Maranhão (13.000 óbitos); ao centro para Alagoas (19.000 vítimas), Sergipe (21.000 vidas), Rio Grande do Norte, Paraíba (28.000 óbitos) e Pernambuco (38.000 mortos); ao sul, no Espírito Santo, no Rio de

Janeiro. São Paulo, Santa Catarina e Rio Grande (4.000 perdas humanas), onde foi mais benigna. As províncias, a princípio poupadas, pagaram depois tributo ao mal; tais o Ceará e o Piauí, que, em 62, também foram contaminadas. Assim, até 67, matando ao todo a quase 200.000 pessoas, segundo os dados epidemiológicos do Barão do Lavradio (PEIXOTO, 1938 apud CENTRO DE ESTUDOS DE SANEAMENTO AMBIENTAL, 1993).

Entre a segunda e a terceira pandemias, John Snow desenvolveu numerosos estudos sobre as epidemias de cólera que assolaram Londres entre 1849 e 1854, conseguindo estabelecer a relação entre a produção da doença e o consumo de água contaminada e traçar os princípios de prevenção e controle de novos surtos, mesmo antes do isolamento do agente etiológico da doença, o que só viria a acontecer em 1884 (BRASIL, 1994).

A **quarta pandemia**, que durou de 1863 a 1879, talvez tenha sido a pior de todas as pandemias, pelas altíssimas taxas de mortalidade que ocasionou, sendo que pequenos povoados chegaram a ter cerca de 30% de sua população dizimada (TORNERO, 1995; POLLITZER, 1960). Ela é conseqüência da exacerbação de uma grande epidemia ocorrida durante as peregrinações à Meca em 1865. De 90.000 peregrinos que visitaram Meca naquele ano, 30.000 morreram de cólera. Os sobreviventes espalharam a doença pela Europa e África.

A epidemia também ganhou força na Europa em função das guerras entre Áustria e Itália e Áustria e Alemanha. Em 1866 morreram 80.000 pessoas na Áustria, 115.000 na Alemanha, 113.000 na Itália e 90.000 na Rússia. Nos Estados Unidos, as abomináveis condições sanitárias possibilitaram o retorno da cólera em 1865 (LACEY, 1994).

A **quinta pandemia**, ocorrida entre 1881 e 1896 propagou-se também a partir da Índia, porém, manifestou-se de forma menos severa que a anterior, embora tenha causado cerca de 800 mil mortes somente na Rússia (TORNERO, 1995; POLLITZER, 1960).

Um marco importante na história da cólera registrado no período desta pandemia, foi a descoberta do agente etiológico da cólera por Robert Koch, médico alemão, em 1884. Koch ganhou fama durante a quinta pandemia por várias razões. A partir de suas pesquisas em Alexandria, no Egito, além de provar ser o *Vibrio cholerae* o agente da cólera, a quem chamou de Komma bazillen, fez ainda múltiplas observações sobre a doença. Levantou hipóteses acerca da existência da toxina colérica; reconheceu a importância da relação entre a propagação da doença e mudanças no comportamento humano, como os movimentos populacionais ocorridos no século XIX. Koch também sugeriu a existência de portadores assintomáticos do vibrião, a baixa ocorrência de casos graves de cólera e o papel dos casos leves ou assintomáticos na contaminação ambiental. (LACEY,1994). É importante que se registre, contudo, que a primeira notícia sobre a existência de um bacilo curvo presente no intestino de pessoas que haviam morrido de cólera corresponde ao médico florentino Filippo Pacini, em 1854, ao estudar a epidemia que atingiu a região toscana. A descoberta porém, não teve publicação oficial. Suas notas de laboratório só vieram a ser reveladas em 1885, por Bianchi (MATA JIMÉNEZ, 1994; SAKASAKI; DONOVAN, 1984).

A **quinta pandemia** produziu na Europa taxas de letalidade em torno de 50%. Estas altas taxas conduziram os governos a investir na melhoria das condições de saneamento em alguns países da Europa e também nos Estados Unidos. Os resultados destas melhorias puderam ser constatados mais tarde, com o menor impacto da doença nestas regiões em investidas posteriores (LACEY,1994; BERLINGUER, 1993).

A **sexta pandemia** iniciou-se a partir de uma extraordinária exacerbação desta doença na Índia a partir de 1899, perdurando até 1923 (POLLITZER, 1960), e causando epidemias severas na Ásia e surtos limitados na África e Europa, sem atingir, no entanto, o continente americano. Na Europa, os últimos focos persistiram até 1925, sendo que depois disso a doença voltou a ficar restrita aos seus velhos nichos, como a região de Bengala na Índia, com surtos ocasionais em algum país vizinho (TORNERO,1995). Tanto esta como as pandemias anteriores provavelmente

foram causadas pelo biotipo clássico do *Vibrio cholerae*, cujo isolamento atualmente, não se encontra fora de Bangladesh (TORNERO, 1995; POLLITZER, 1960).

Do ponto de vista geográfico, pode-se assinalar que estas seis pandemias de cólera não atingiram as áreas mais meridionais e as mais setentrionais do globo terrestre (POLLITZER, 1960). Quanto ao aspecto temporal, Blake (1994a) aponta como razoável considerar estas seis primeiras pandemias de cólera como fases de uma única pandemia. Levanta esta hipótese com base na ausência de provas bacteriológicas acerca do agente das quatro primeiras pandemias e também em função das controvérsias e inexactidão dos períodos pandêmicos desde 1817. Considera que, à luz dos conhecimentos atuais sobre a sobrevivência e persistência do *Vibrio cholerae* no ambiente, se poderia supor que tenha havido uma única pandemia marcada por períodos de remissão e exacerbação, como hoje é observado com a sétima pandemia de cólera e suas expansões explosivas em 1970 na África e em 1991 nas Américas. Para Reeves e Lan (1998), como as seis primeiras pandemias são separadas entre si por poucos anos, consideram que talvez tenha havido uma inconsistência nos critérios de definição do término de uma pandemia e início de outra. Porém, provavelmente, esta questão não venha a ser elucidada jamais.

1.4.2 A Sétima Pandemia de Cólera

Em 1906, Gotschlick, examinando cadáveres de peregrinos de Meca na estação de quarentena de El Tor, na península do Sinai, Egito, os quais, aparentemente, não haviam desenvolvido sintomatologia de cólera, isolou um segundo biotipo do *Vibrio cholerae*, que levou o nome dessa estação (MATA JIMÉNEZ, 1992). Em 1937, o *Vibrio cholerae* El Tor se manifestou em proporções epidêmicas nas Ilhas Célebes, Indonésia, onde novas epidemias voltaram a ocorrer em 1939 e em 1940 (MATA JIMÉNEZ, 1992; POLLITZER, 1960).

Trinta e oito anos depois do término da última pandemia, é justamente a partir desse foco endêmico nas Ilhas Célebes (atual Sulawesi, identificada na Figura

8), na Indonésia que se iniciou, em 1961, a **sétima pandemia**, que perdura até os dias atuais, provocada pelo *Vibrio cholerae* El Tor. Depois de 1963, o *Vibrio cholerae* El Tor rapidamente passou a causar mais casos de cólera que o *Vibrio cholerae* clássico, passando a seguir a um processo de completa substituição do agente (BASU; BHATTACHARYA; MUKERJEE, 1966). A partir de movimentos migratórios espalhou-se por quase toda a Ásia, região oriental da Europa, norte da África e Península Ibérica, atingindo a Itália em 1973. Nesse ano foi registrado um caso nos Estados Unidos, de origem não identificada. No ano seguinte o Canadá registrou um caso importado. Entre 1977 e 1978, registraram-se pequenos surtos no Japão. Em 1978 ocorreram infecções esporádicas na Louisiana e em 1981, um surto acometeu o Texas (BRASIL, 1994).

As Américas, que por quase cem anos estiveram praticamente livres da cólera, foram atingidas 30 anos após o início da sétima pandemia. Em janeiro de 1991 a costa do Peru é seriamente atingida. A epidemia rapidamente atingiu o interior do país e se propagou, em seguida, para vários países da América Latina.

No período compreendido entre 1970 e 2000 foram informados à Organização Mundial de Saúde 4.463.605 casos e 199.717 óbitos por cólera, distribuídos conforme Tabela 1.

Tabela 1 Distribuição de Casos e Óbitos por Cólera, Taxas de Letalidade, Total de Países Atingidos no Período e Ano com Maior Número de Países Atingidos, nos Cinco Continentes, 1970 a 2000.

Continentes	Casos	Óbitos	Letalidade (%)	Total de Países Atingidos	Ano com Maior Número de Países Atingidos
África	1.824.353	111.220	6,1	46	29 em 1998
Ásia	1.358.029	76.231	5,61	47	26 em 1994
Américas	1.262.829	12.083	0,96	21	21 em 1992-93
Europa	9.693	107	1,1	27	20 em 1994
Oceania	8.701	76	0,87	11	5 em 1990
Total	4.463.605	199.717	4,47	152	94 em 1994

Fonte: World Health Organization, 1995-2001.

1.4.2.1 A Cólera no Continente Africano

A sétima pandemia instalou-se na África no início dos anos setenta. E ao longo destas três décadas, este continente tem registrado altos coeficientes de incidência, letalidade e mortalidade por cólera, com um total de 1.824.353 casos e 111.220 óbitos, o que representa uma taxa de letalidade acumulada de 6,1%. As precárias condições de vida e de saneamento existentes favorecem a ocorrência de epidemias como a do Zaire, ocorrida em julho de 1994. Conflitos entre tribos de Rwanda provocaram o deslocamento de cerca de um milhão de pessoas para campos de refugiados em Goma, no Zaire, onde uma epidemia explosiva de cólera resultou em cerca de 70.000 casos e 12.000 óbitos (FARUQUE; ALBERT; MEKALANOS, 1998).

A cólera, na África tem relação, principalmente, com o consumo de água de rios e lagos contaminados, com o consumo de restos alimentares ingeridos frios ou consumo de alimentos durante os tradicionais e prolongados festejos fúnebres (SHAPIRO et al, 1999).

Em 1970, ano de introdução do agravo no continente, foram registrados 11.086 casos de cólera em 16 países. Durante as três décadas que se seguiram, a tendência foi de crescimento do número de casos, principalmente a partir de 1991, coincidindo com a chegada da cólera nas Américas. Apesar dos coeficientes de letalidade apresentarem declínio importante a partir de 1970, ainda assim representam os maiores valores registrados em comparação com os demais continentes (Figura 9). Em 1998, a África registrou 211.748 casos e 9.856 óbitos por cólera distribuídos entre 29 países. Estes números representam, respectivamente, 72% e 93% de todos os casos e óbitos registrados no mundo naquele ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2001).

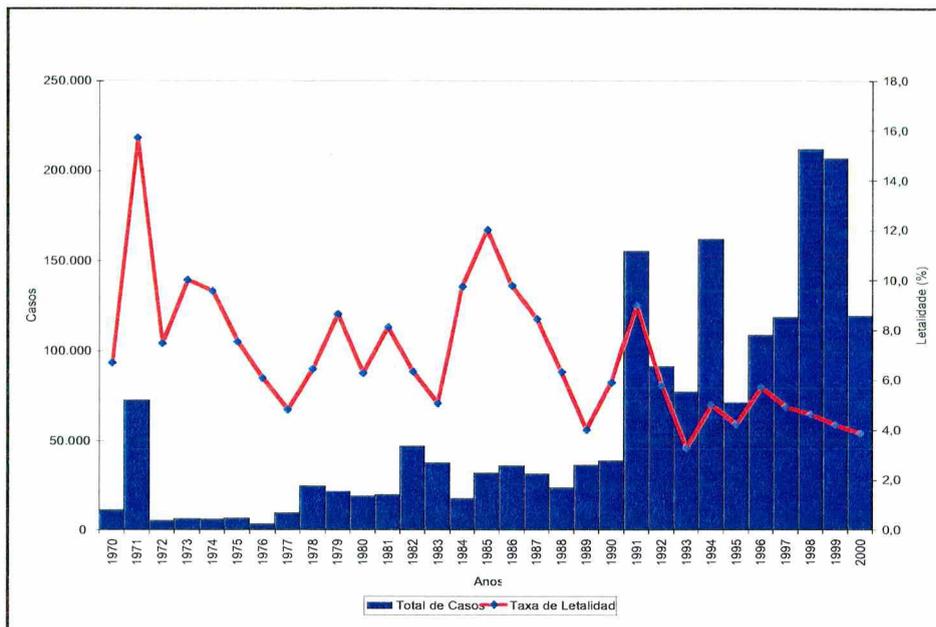


Figura 9 Casos de Cólera e Taxas de Letalidade no Continente Africano, 1970 a 2000.

Fonte: World Health Organization, 1995-2001.

No ano 2.000 foram registrados casos em 27 países africanos. Com relação ao ano anterior, o número de casos de cólera declarados oficialmente baixou 42%. O número de casos manteve-se estável na Guiné e República Democrática do Congo e aumentou em Comora e Madagascar. Neste último país o número de casos foi de 29.082 casos com uma taxa de letalidade de 6%. No sul da África ocorreu também uma importante epidemia, porém com uma taxa de letalidade menor que 0,5%. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

1.4.2.2 A Cólera no Continente Asiático

A sétima pandemia, partindo de Sulawesi, na Indonésia, em 1961, disseminou-se para outras ilhas, incluindo Java, Sarawak, Borneo, Filipinas e Taiwan até o final de 1962. Entre 1963 e 1969 implantou-se em terras continentais, alcançando a Malásia, Tailândia, Burma, Camboja, Vietnam, Índia, Bangladesh e Paquistão. Logo depois do Paquistão ser atingido, surtos foram registrados no Afeganistão, Irã, Iraque e em algumas repúblicas da União Soviética. (FARUQUE, ALBERT; MEKALANOS, 1998).

No período entre 1959 e 1969 foram registrados na Ásia 1.355.747 casos e 6.787 óbitos por cólera, envolvendo 23 países. A maioria destes casos ocorreram na Índia, com 946.794 casos e em Bangladesh, com 239.667 casos, representando 70% e 18%, respectivamente do total de casos no período neste continente. O restante dos 169.286 casos distribuíram-se pelos demais 21 países atingidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000b).

Entre 1970 e 2000 ocorreram 1.358.029 casos e 76.231 óbitos por cólera (Figura 10). Após uma nítida tendência decrescente de casos verificada entre 1971 e 1984, houve um aumento de registros entre 1985 e 1994 e, em menor escala de 1996 em diante. Os coeficientes de letalidade tem declinado notadamente desde 1970, ficando abaixo de 1% em 1998 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2001).

Em 2.000, treze países deste continente notificaram casos de cólera à Organização Mundial da Saúde. A identificação de casos de cólera sofreu uma importante queda (de 39.417 casos e 344 óbitos, em 1999, para 11.246 casos com 232 mortes, em 2000). Este decréscimo está relacionado, principalmente, com o recuo da doença no Afeganistão, Irã e Iraque. Ainda assim, os maiores números de casos em 2.000 foram registrados nestes países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Estudos têm demonstrado que a ocorrência de cólera no distrito de Matlab, em Bangladesh tem um forte componente sazonal, com poucos casos ocorrendo em determinados meses do ano. Entretanto, quando a cólera reaparece, a cada ano, os casos são registrados simultaneamente em vários lugares e, em cada lugar as cepas apresentam diferenças entre si. Este fenômeno pode ser interpretado como o resultado de mudanças no ambiente que vieram favorecer o desenvolvimento de uma variedade de cepas de *Vibrio cholerae* O1 toxigênico, as quais vivem em reservatórios ambientais. A comprovação destes reservatórios, no entanto, é mais difícil de ser demonstrado que em outras áreas como a da Costa do Golfo e da Austrália, uma vez que em Bangladesh o número de casos é grande e as condições

de saneamento são muito precárias. Desta forma, é mais difícil determinar se as cepas isoladas têm origem humana ou ambiental (BLAKE, 1994b).

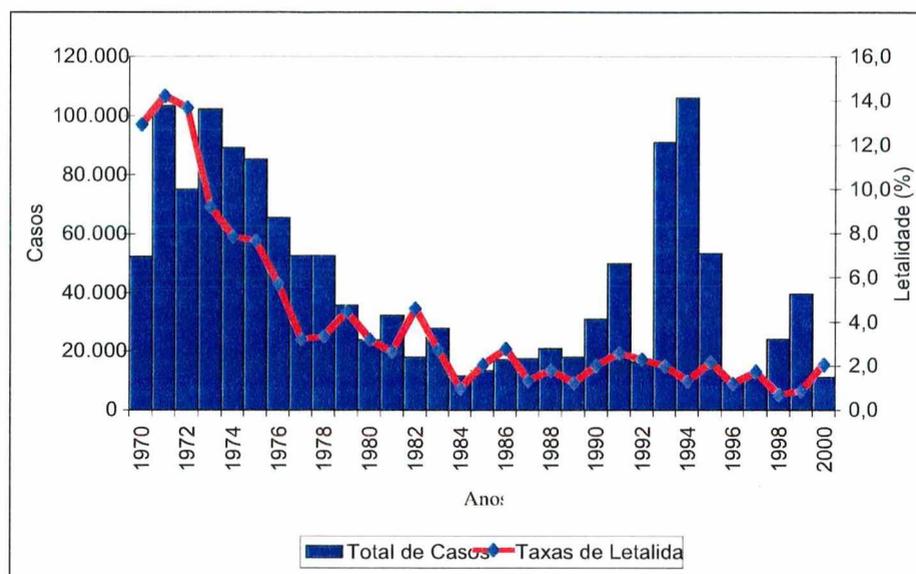


Figura 10 Casos de Cólera e Taxas de Letalidade na Ásia, 1970 a 2000

Fonte: World Health Organization, 1995-2001

O *Vibrio cholerae* O139, que emergiu na Baía de Bengala em 1992, continua confinado ao sudoeste da Ásia. As evidências atuais, no entanto, não permitem avaliar se esta cepa poderá tornar-se ou não uma nova ameaça (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000b).

1.4.2.3 A Cólera na Europa

Entre 1970 e 2000 foram registrados 9.658 casos e 107 óbitos por cólera em 27 países do continente europeu (Figura 11). O ano de 1994 apresentou a maior incidência, com 2.630 casos: 1.048 procedentes da Federação Russa e 813 do Reino Unido; e o maior número de países atingidos: 20 países, um número elevado se comparado ao número de países atingidos nos demais anos do período (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2001).

Destaca-se ainda na Europa, em termos de incidência, os seguintes países: Portugal, com 3.533 casos entre 1974 e 1975; Federação Russa, com 720 casos em

1970; România, com 712 casos entre 1990 e 1995; Albânia, com 626 em 1994; Reino Unido, com 525 casos em 1995; Itália, com 278 casos em 1973; Espanha, com 267 casos em 1979; República da Moldova, com 240 casos em 1995. A soma destas ocorrências nestes oito países representa 91% dos casos de cólera na Europa em 30 anos.

Em 2000, 35 casos foram notificados por dois países. Todos os casos eram importados e não houve registro de óbitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

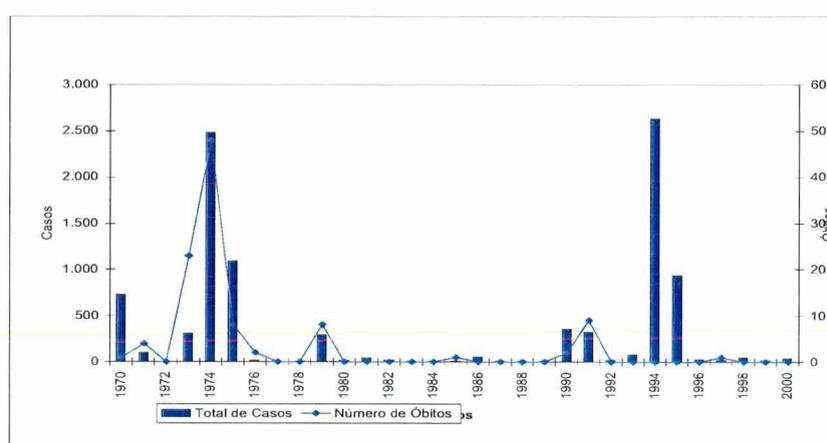


Figura 11 Casos e Óbitos por Cólera na Europa, 1970 a 2000

Fonte: World Health Organization, 1995-2001

1.4.2.4 A Cólera na Oceania

Na década de 60, os únicos países da Oceania afetados pela cólera foram: Papua Nova Guiné, com 1.293 casos e 464 óbitos ocorridos em 1962; e Austrália, com um caso em 1969.

Entre 1970 e 2000, este continente registrou 8.701 casos e 76 óbitos por cólera (Figura 12). Os países mais afetados foram Kiribati, com 1.801 casos ocorridos entre 1977 e 1978; Micronésia, Ilhas Marshall, Palau e Ilhas Marianas do Norte, com 2.535 casos entre 1982 e 1983; e Tuvalu, com 293 casos registrados em 1992. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000a, 2000b, 2001).

No ano de 2.000, quatro países informaram a ocorrência de 3.757 casos com 26 mortes por cólera. Este continente vivenciou duas epidemias durante o ano de 2.000. As epidemias foram registradas na Micronésia, com 3.452 casos e seis óbitos. As ocorrências do ano 2000 representam 43,18% dos casos de cólera na Oceania em 30 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

1.4.2.4.1 Cólera endêmica na Austrália

A Austrália registrou casos de cólera pela primeira vez em 1832, 15 anos após o início da primeira pandemia na Índia. No entanto, no século XX foram registrados neste país somente casos importados. Porém, em fevereiro de 1977, as autoridades sanitárias australianas foram surpreendidas com o isolamento de *Vibrio cholerae* O1 sorotipo Inaba em amostras de sangue e fezes de uma paciente de 56 anos que entrou em choque hipovolêmico devido a um severo quadro de gastroenterite. Esta paciente residia num camping em Queensland. Um homem residente na mesma área da paciente apresentou cólera dez dias após. As investigações mostraram a presença do mesmo microorganismo na água das tubulações procedentes do sistema de abastecimento municipal e nos recipientes de armazenamento.

Como este sistema captava água do Rio Albert, uma investigação ambiental foi realizada. Os resultados mostraram a presença do *Vibrio cholerae* O1 toxigênico, sorotipo Inaba, neste rio, no rio Logan e em outros nove rios da área. O organismo foi detectado nesta região durante várias semanas e depois de forma intermitente por um período de 22 meses. Contaminação destes rios por dejetos humanos não foram identificados e os estudos posteriores demonstraram tratar-se de um reservatório ambiental para o agente, compreendendo um raio de 1.000 quilômetros desde o norte de Townsville ao sul de Brisbane, envolvendo 11 rios da região. Após os dois primeiros casos registrados, mais sete casos ocorreram nestas áreas até 1987, todos relacionados, de forma direta ou indireta, ao consumo de água procedentes dos rios em que houve isolamento do agente. As ocorrências apresentam um forte caráter sazonal: 79% dos isolamentos ambientais foram

registrados nos meses de janeiro, fevereiro e março, correspondentes ao período de verão na região (BLAKE, 1994b).

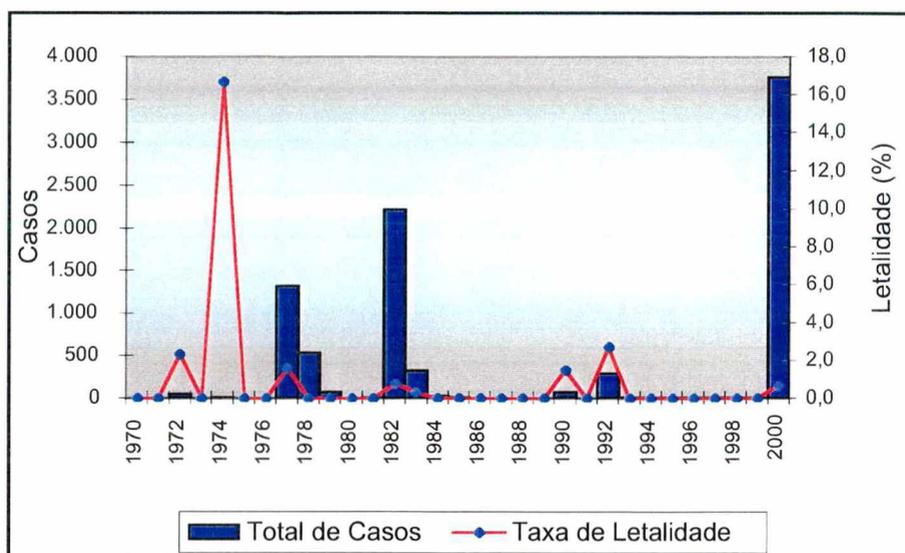


Figura 12 Casos de Cólera e Taxas de Letalidade na Oceania, 1970 a 2000

Fonte: : World Health Organization, 1995-2001

1.4.2.5 A Cólera nas Américas

Nos anos 70, com a entrada e rápida disseminação da cólera na África, a chegada da sétima pandemia às Américas parecia iminente.

No entanto, a sua chegada veio a ocorrer somente em janeiro de 1991, pelo Peru. A cólera atingiu primeiramente a cidade de Chancay, 60 quilômetros ao norte de Lima. No dia seguinte um surto foi registrado em Chimbote, um porto marítimo situado a 400 quilômetros ao norte de Chancay (COLWELL, 1996).

Um mês após a sua introdução, ela já havia se propagado para 83% dos departamentos (estados) peruanos. Mais de 98% dos casos eram procedentes da costa do Pacífico, mas a doença também se dirigiu para o interior do país. Entre 3 e 9 de março moveu-se rapidamente em direção aos centros populacionais localizados nas montanhas e durante as duas semanas seguintes disseminou-se a oeste e ao norte, alcançando a floresta amazônica. Oito semanas após, todos os departamentos peruanos haviam sido afetados, com exceção de Cuzco, com o registro de 116.883 casos e 838 óbitos por cólera (BLAKE, 1993).

Em fevereiro de 1991 a cólera alcançou o Equador. Em março chegou na Colômbia, afetando muitas províncias. Em abril, chega ao Chile, num salto de 1.600 quilômetros entre o Peru e Santiago; neste mês alcança também o Brasil. Em junho, o México é atingido, aparecendo em uma área remota da cidade do México, a 3.000 quilômetros de distância do Peru. A Guatemala registra os primeiros casos em julho. Nos meses subseqüentes, a cólera continua a sua difusão pela América Latina, sendo que até novembro de 1992, somente o Uruguai e Paraguai continuavam indenes (BLAKE, 1993).

Entre 1991 e 2000 foram registrados 1.262.829 casos e 12.083 óbitos por cólera em 22 países do continente americano (Tabela 2). O Peru concentrou 56% dos casos registrados durante toda a década. O número de casos ocorridos no continente em 1991, 391.220 casos e em 1992, 354.089 casos, representam os mais altos valores anuais da história da sétima pandemia (Figura 13).

O recrudescimento de casos observado de 1997 para 1998, invertendo uma tendência decrescente registrada até 1997, talvez tenha relação com os efeitos do El Niño (WHO, 1998). Os coeficientes de letalidade têm se mantido em torno de 1%.

Tabela 2 Casos de Cólera por País, Número de Óbitos e de Países Atingidos por Ano nas Américas, 1991 a 2000.

País	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1.999	2.000	Total
Argentina	-	553	2.080	889	188	474	637	12	-	-	4.833
Belize	-	159	135	6	19	26	2	28	12	-	387
Bolívia	206	22.260	10.134	2.710	2.293	2.847	1.632	466	-	-	42.548
Brasil	2.103	37.572	60.340	51.324	4.954	1.017	3.044	2.745	4.759	733	168.591
Canadá	2	4	6	2	7	2	-	2	-	5	30
Chile	41	73	32	1	-	1	4	24	-	-	176
Colômbia	11.979	15.129	230	996	1.922	4.428	1.508	442	42	-	36.676
Costa Rica	-	12	14	38	24	19	1	-	-	-	108
Equador	46.320	31.870	6.833	1.785	2.160	1.059	65	3.724	90	27	93.933
El Salvador	947	8.106	6.573	11.739	2.923	182	0	8	134	631	31.243
Guiana Francesa	1	16	2	2	-	-	-	-	-	-	21
Guatemala	3.674	15.395	30.604	5.282	7.970	1.568	1.263	5.970	2.077	612	74.415
Guiana	-	576	66	-	-	-	-	-	-	-	642
Honduras	11	384	4.007	4.965	4.717	708	90	306	56	15	15.259
México	2.690	8.162	10.712	4.059	16.430	1.088	2.356	71	9	5	45.582
Nicarágua	1	3.067	6.631	7.821	8.825	2.813	1.283	1.437	545	12	32.435
Panamá	1.178	2.416	42	-	-	-	-	-	-	-	3.636
Paraguai	-	-	3	-	-	4	-	-	-	-	7
Peru	322.562	212.642	71.448	23.887	22.397	4.518	3.483	41.717	1.546	934	705.134
Suriname	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	12
Estados Unidos	26	102	19	47	19	3	4	15	6	4	245
Venezuela	15	2.842	409	-	-	269	2.551	313	376	141	6.916
Total de Casos	391.756	361.352	210.320	115.553	74.848	21.026	17.923	57.280	9.652	3.119	1.262.829
Total de Óbitos	4.002	2.401	2.438	1.107	845	351	225	558	113	43	12.083
Taxa de Letalidade	1,02	0,66	1,16	0,96	1,13	1,67	1,26	0,97	1,17	1,38	0,96
Nº Países Atingidos	16	21	21	17	15	18	16	16	12	11	21

Fonte : World Health Organization, 1995-2001

Em 2000, o número de casos de cólera nas Américas continuou a decrescer. Um total de 3.119 casos e 43 óbitos foram notificados à Organização Mundial da Saúde. El Salvador, no entanto, apresentou aumento dos casos. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

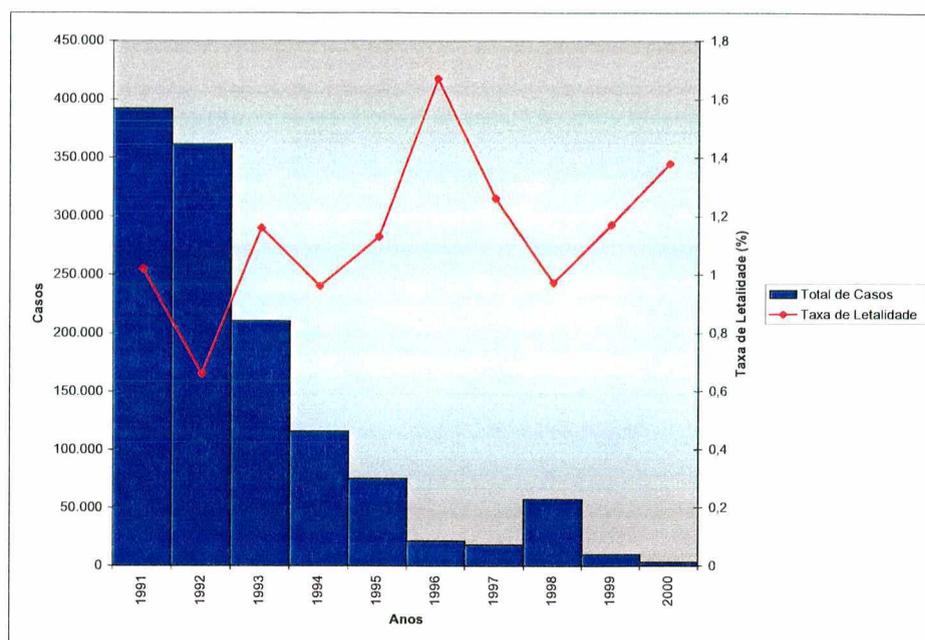


Figura 13 Casos de Cólera e Taxas de Letalidade nas Américas, 1991 a 2000.

Fonte: : World Health Organization, 1995-2001

Muitos aspectos relacionados à chegada do *Vibrio cholerae* na costa peruana permanecem obscuros. Inicialmente foram lançadas suspeitas sobre um pequeno navio de carga asiático que percorreu diversos portos peruanos justamente antes da explosão da epidemia, porém exames sorológicos realizados quando o navio chegou à Europa, mostraram ausência de infecção recente pelo *Vibrio cholerae* entre os membros da tripulação. A água de lastro descarregada em áreas portuárias, por este ou outros navios, representa uma outra possibilidade. O fato da doença ter chegado de forma explosiva e simultânea em diversos locais da costa peruana distantes entre si sugerem que os primeiros casos possam ter tido relação com o consumo de alimentos perecíveis, como frutos do mar, distribuídos rapidamente ao longo da costa por meio das rodovias ou por navios. Infelizmente, o veículo de transmissão dos primeiros casos em cada localidade não foi investigado.

Para Colwell (1996) parece difícil e ilógico imaginar que a introdução da cólera de forma simultânea em vários pontos da costa peruana possa ter se dado através da descarga de lastro de um único navio em Lima. Para a pesquisadora, a florescência de fitoplâncton e zooplâncton na costa peruana, em decorrência do aquecimento das superfícies oceânicas, das chuvas e influxo de nutrientes do continente, eventos estes proporcionados pelo El Niño, criaram as condições

ambientais favoráveis ao surgimento da cólera. O aumento da população de zooplâncton pode favorecer o alcance da dose infectante necessária à instalação da doença. Um simples copépode, lembra Colwell, pode ser portador de 10^4 células de *Vibrio cholerae*.

1.4.2.5.1 Cólera endêmica nos Estados Unidos

Após as catastróficas epidemias ocorridas nos Estados Unidos no século XIX a cólera aparentemente mostrou-se erradicada do país no século seguinte, com registro de casos isolados importados. Porém, em agosto de 1973 uma ocorrência mudaria este panorama. Um pescador de camarões de Porto Lavaca, no Texas, apresentou cólera, sem história prévia de realização de viagens. Uma intensa investigação foi levada a cabo para descobrir a origem da infecção.

O próximo caso autóctone ocorreu em agosto de 1978, em Abbeville, Louisiana, quando um homem foi hospitalizado para tratamento de uma diarreia severa. O exame laboratorial evidenciou *Vibrio cholerae* O1, biótipo El Tor, sorotipo Inaba. As investigações subseqüentes tiveram como resultado a detecção de 11 pessoas infectadas (três assintomáticas) em um período de 49 dias. Os casos ocorreram em cinco conglomerados de quatro comunidades localizadas na região sudoeste de Louisiana. O mesmo patógeno foi identificado em esgotos de outras três comunidades, sugerindo uma sub-notificação de casos.

Um estudo de caso-controle mostrou que o veículo de transmissão era o caranguejo proveniente dos pântanos costeiros em Louisiana. O fato da pesca de caranguejo ter ocorrido num período de 47 dias e em pontos distintos numa extensão de 130 quilômetros, demonstrou a difusão e persistência da contaminação desses pântanos. Os caranguejos foram fervidos ou cozidos a vapor, sendo que a população da área preferia consumi-los levemente crus. Culturas da água e de pescado procedentes do referido pântano foram positivas para *Vibrio cholerae* O1 toxigênico.

A origem da contaminação do pântano, porém, permaneceu um enigma até que estudos de fagotipagem demonstraram que as cepas de 1973 no Texas e de 1978 em Louisiana eram idênticas entre si, mas diferentes de todas as outras cepas de *Vibrio cholerae* O1 isoladas no mundo. Este achado levantou a possibilidade desta cepa da Costa do Golfo ser autóctone, persistindo como um organismo de vida livre por muitos anos.

Depois de 1978, dois casos de cólera foram confirmados no Texas, em maio e junho de 1981 e 16 casos em setembro do mesmo ano. Nos anos subsequentes, casos esporádicos ou surtos limitados causados pela cepa da Costa do Golfo continuaram a ocorrer, sempre tendo os caranguejos como veículos de transmissão dominante. O maior número de casos ocorreu em 1986 em Louisiana, associado com consumo de caranguejos cozidos e camarões crus e cozidos, atingindo 18 pessoas em 12 famílias; e dois casos detectados na Flórida e Geórgia, relacionados com consumo de ostras cruas procedentes da Costa do Golfo. Em 1988, ostras cruas de mesma procedência produziram seis casos em seis estados diferentes.

A cólera nos Estados Unidos, como em outras áreas de clima temperado, é marcadamente sazonal, com 50% dos casos ocorrendo entre agosto e setembro, meses em que as águas da Costa do Golfo estão mais quentes, favorecendo a multiplicação do *Vibrio cholerae* O1 de vida livre. Este é também o período em que a pesca se torna mais intensa (BLAKE, 1993).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever o comportamento epidemiológico da cólera no Brasil no período de 1991 a 2000.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a intensidade do agravo sobre a coletividade, através da análise dos coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade, inclusive letalidade hospitalar, por unidade federada, macrorregião e para o país;
- Descrever o processo de difusão espaço-temporal da cólera, identificando as diferenças entre as macrorregiões, ao longo do período 1991-2000;
- Caracterizar a epidemia segundo a distribuição dos casos por sexo e faixa etária;
- Avaliar o uso do critério de confirmação de casos (laboratorial e clínico-epidemiológico);
- Avaliar o tipo de atendimento prestado (hospitalar, ambulatorial, domiciliar ou nenhum).

3. REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1 Material e Métodos

Foi realizado um estudo descritivo do comportamento epidemiológico da cólera no Brasil de 1991 a 2000, através da avaliação das variáveis de pessoa, tempo e lugar.

O estudo foi desenvolvido através da análise de dados secundários constantes do banco de dados disponível na Coordenação de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissão Hídrica, Alimentar, Sanguínea, Sexual e Outras da Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica do Centro Nacional de Epidemiologia-COVEH/CGVEP/CENEPI/FUNASA.

Essas informações são resultado da notificação regular de casos pelos serviços estaduais de vigilância epidemiológica à COVEH/CGVEP/CENEPI e foram consolidadas no sistema informatizado de casos de cólera, o COL-BR, até 1998. A partir de 1999 os casos de cólera registrados no país passaram a ser consolidados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN, como todas as outras doenças de notificação compulsória.

As variáveis disponíveis para análise são:

- Sexo: feminino ou masculino;
- Idade: em anos;
- Município e Unidade Federada de procedência: município e Unidade Federada onde o indivíduo contraiu a infecção;
- Município e Unidade Federada de atendimento: município e Unidade Federada onde o indivíduo recebeu assistência médica;
- Tipo de atendimento: hospitalar, domiciliar, ambulatorial, nenhum atendimento;

- Critério de confirmação dos casos: diagnóstico laboratorial ou clínico-epidemiológico;
- Evolução dos casos: cura ou óbito.

Para a consolidação dos dados e análise estatística utilizou-se o Epi-Info versão 6.04b. Para confecção das tabelas e gráficos, o Microsoft Excel 97.

Para a caracterização da distribuição espacial da cólera no período foi utilizado o ATLASGIS. A unidade de análise de tempo foi o mês e de espaço, Unidade Federada, detalhando para municípios situações específicas que mereceram ser destacadas.

Para os dados populacionais utilizou-se a informação disponível no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE.

3.2 Definições de Caso

No ano de 1991 o critério adotado pelo Ministério da Saúde para confirmação de casos era exclusivamente laboratorial. A partir de 1992, o critério clínico-epidemiológico passou a ser adotado oficialmente em todo o país, e as definições de casos adotadas pelo Brasil, constantes do Guia de Vigilância Epidemiológica/MS (BRASIL, 1994b), são transcritas a seguir:

“a) Caso suspeito

- **Em área sem evidência de circulação do *V. cholerae* patogênico (Sorogrupo O1 e O139):**

- Qualquer indivíduo, independente de faixa etária, proveniente de áreas onde estejam ocorrendo casos de cólera, que apresente diarreia aquosa aguda até o décimo dia de sua chegada (tempo correspondente a 2 vezes o período máximo de incubação);

- os comunicantes domiciliares de caso suspeito, de acordo com o item anterior, que apresentem diarreia;

- qualquer indivíduo com diarreia, independente de faixa etária, que coabite com pessoas que retornaram de áreas endêmicas ou epidêmicas de cólera, há menos de 30 dias (tempo correspondente ao período de transmissibilidade do portador, somado ao dobro do período de incubação);

- todo indivíduo com mais de 10 anos de idade, que apresente diarreia súbita, líquida e abundante. A presença de desidratação rápida, acidose e colapso circulatório reforça a suspeita.

Em locais onde a sensibilidade e a capacidade operacional do Sistema de Vigilância Epidemiológica permitam, o limite de idade deverá ser modificado para os maiores de 05 anos (especificamente áreas de risco ainda sem casos).

- **Em áreas com evidência de circulação do *V. cholerae* patogênico (sorogrupos O1 e O139):**

- Qualquer indivíduo que apresente diarreia aguda, independente da faixa etária.

b) Caso confirmado por laboratório

- Qualquer indivíduo com diarreia, que apresente isolamento de *V. cholerae* patogênico (sorogrupos O1 ou O139) de fezes ou vômitos.

c) Caso confirmado pelo Critério Clínico-Epidemiológico

Este critério de confirmação correlaciona variáveis clínicas e epidemiológicas:

- **Em áreas sem evidência de circulação do *V. cholerae* patogênico**

- Qualquer indivíduo, com 5 ou mais anos de idade proveniente de área com circulação de *V. cholerae*, que apresente diarreia aquosa aguda até o décimo dia de sua chegada. A ocorrência será considerada como caso *importado para a região onde foi atendido* e como caso autóctone para a região da qual teve origem.

- **Em áreas com evidência de circulação do *V. cholerae* patogênico**

- Qualquer indivíduo com 5 ou mais anos de idade, que apresente diarreia aguda, desde que não haja diagnóstico clínico e/ou laboratorial de outra etiologia.

- Menores de 5 anos de idade que apresentem diarreia aguda e história de contato com caso de cólera num prazo de dez dias, desde que não haja diagnóstico clínico e/ou laboratorial de outra etiologia.

d) Caso importado

É o caso em que se pode identificar que a infecção foi contraída em área diferente daquela onde foi diagnosticado ou tratado, ou onde teve a sua evolução.

A identificação e investigação de casos importados é de fundamental importância em áreas sem evidência de circulação de *V. cholerae*, e naquelas áreas onde existem evidências de sua circulação, mas que apresentam baixa incidência de cólera. A notificação deve ser feita para o local de procedência, acompanhada de ficha de investigação epidemiológica já iniciada, para ser completada no que se refere à(s) fonte(s) de infecção e a outras informações epidemiológicas relevantes.

d) Caso descartado

Serão considerados descartados todos os casos que não se enquadrem nas definições de casos confirmados.

e) Portador assintomático

Indivíduo que, sem apresentar enfermidade clínica, elimina o vibrião por determinado período. Os portadores são de particular importância porque podem ser os responsáveis, tanto pela introdução da epidemia em área indene, quanto pela manutenção da circulação do *V. cholerae*.

f) Óbito por cólera

Será considerado como óbito por cólera, todo óbito decorrente diretamente da cólera e suas complicações, desde que afastadas outras causas.

O diagnóstico de cólera pode ser dado após o óbito, tanto pelo critério laboratorial quanto pelo clínico-epidemiológico.”

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sétima pandemia alcançou o território brasileiro em abril de 1991, através do município de Benjamim Constant, fronteira do estado do Amazonas com o Peru. Desde essa data até o final do ano 2.000 foram registrados casos autóctones em todas as cinco macro-regiões do país, somando um total de 168.591 casos e 2.034 óbitos. Somente os estados de Roraima, Tocantins, Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal, Santa Catarina e Rio Grande do Sul continuam indenes (Figura 14).

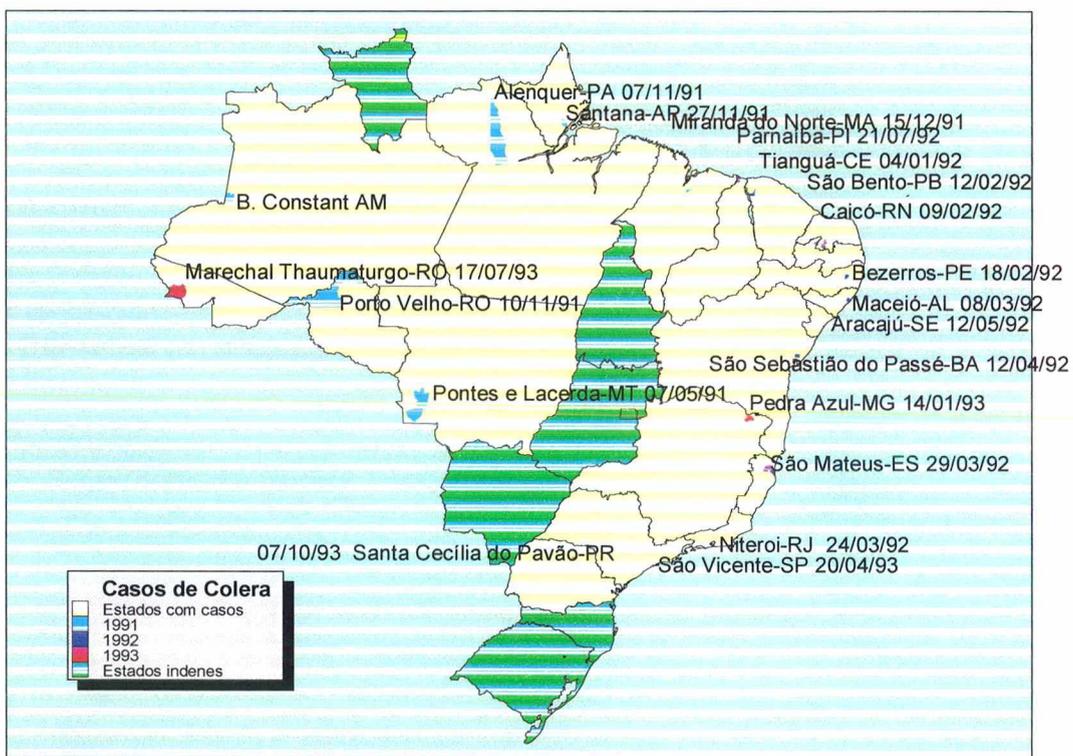


Figura 14 Primeiro Município Atingido pela Cólera e Data da Ocorrência, por Unidade Federada, Brasil, 1991 a 2000.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Após uma progressão lenta e com baixa produção de casos observada no ano de 1991, em que a epidemia ficou basicamente restrita à região Norte, seguiram-se os anos mais duramente castigados pela cólera no Brasil, correspondentes ao período 1992-94, a partir da sua instalação na região nordeste. Esse período concentrou 88,5% do total de casos registrados no país até 2.000, e é justamente a diminuição abrupta do número de casos nesta região que vai determinar a queda acentuada observada nos anos subseqüentes.

As Tabelas 3 e 4 apresentam os números totais de casos e óbitos registrados no país no período de 1991 a 2000, bem como os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade, distribuída por unidade federada e macro-região.

Tabela 3 Casos e Coeficiente de Incidência* de Colera por Unidade Federada, Região e Brasil, 1991-2000

UF/Microrregião	1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000	
	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid	Casos	Coef. Incid
BRASIL	2.103	1,43	37.572	39,81	51.324	39,81	51.324	33,39	4.954	3,18	1.017	0,65	3.044	1,91	2.745	1,70	4.759	2,90	733	0,44
NORTE	2.095	20,89	4.242	41,35	1.445	13,59	1.351	12,40	2.334	20,32	81	0,72	48	0,41	17	0,14	-	-	-	-
Rondônia	46	4,06	24	2,09	5	0,40	125	9,68	1	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acre	-	-	-	-	56	12,80	-	-	40	8,79	26	5,38	-	-	-	-	-	-	-	-
Amazonas	1.359	64,61	1.108	51,41	992	44,73	780	34,37	1.452	62,58	54	2,26	48	1,95	17	0,67	-	-	-	-
Roraima	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pará	523	10,57	2.767	54,77	345	6,62	340	6,38	822	15,09	1	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-
Amapá	167	57,71	343	112,19	47	15,22	106	33,38	19	5,82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tocantins	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NORDESTE	7	0,02	33.328	77,67	58.454	133,45	49.276	110,99	2.619	5,82	936	2,09	2.996	6,61	2.728	5,95	4.279	9,24	733	1,57
Maranhão	7	0,14	3.019	60,58	671	13,19	1.919	37,18	704	13,46	27	0,52	-	-	-	-	-	-	-	-
Piauí	-	-	115	4,43	2.034	76,54	516	19,17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceará	-	-	2.527	39,20	22.751	347,35	20.061	302,43	36	0,54	8	0,12	-	-	35	0,50	95	1,34	-	-
Rio G. Norte	-	-	1.671	68,44	3.340	133,42	3.976	156,32	3	0,12	28	1,09	-	-	6	0,23	134	5,05	-	-
Pernambuco	-	-	3.474	107,89	8.086	246,95	8.180	247,31	372	11,14	104	3,15	89	2,67	294	8,77	917	27,17	-	-
Alagoas	-	-	9.130	127,21	9.788	134,17	6.945	94,22	910	12,22	238	3,22	625	8,37	1.161	15,43	2.260	29,81	484	6,34
Sergipe	-	-	4.759	187,68	5.424	208,26	3.108	117,49	405	15,08	401	15,23	1.605	60,27	621	23,10	430	15,85	226	8,25
Bahia	-	-	574	37,87	958	61,74	525	33,25	3	0,19	-	-	295	17,80	13	0,77	124	7,24	16	0,92
SUDESTE	-	-	8.059	67,21	5.402	44,00	4.046	32,46	186	1,47	130	1,04	382	3,01	598	4,65	319	2,46	7	0,05
Minas Gerais	-	-	2	0,00	435	0,67	413	0,63	1	0,00	-	-	-	-	-	-	13	0,02	-	-
Esp. Santo	-	-	1	0,04	100	3,71	255	9,30	-	-	-	-	-	-	-	-	9	0,05	-	-
Rio de Janeiro	-	-	1	0,01	267	2,04	78	0,59	1	0,01	-	-	-	-	-	-	2	0,01	-	-
São Paulo	-	-	-	-	11	0,03	77	0,23	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,01	-	-
SUL	-	-	-	-	6	0,03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	467	1,91	-	-
Paraná	-	-	-	-	6	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	467	4,98	-	-
Sta. Catarina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rio G. Sul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CENTRO-OESTE	1	0,01	-	-	-	-	284	2,82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mato G. Sul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mato Grosso	1	0,05	-	-	-	284	12,64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Goiás	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dist. Federal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fonte:MS/FUNASA/CENEPI

*Coeficiente de incidência por 100.000 habitantes

Tabela 4 Óbitos, Coeficientes de Mortalidade* e Taxas de Letalidade (%) por Unidade Federada, Região e Brasil, 1991-2000

UF / Região	1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999**		2000*													
	Coef. Mort	Letalidaodr Óbitos																														
BRASIL	33	0,02	1,57	462	0,31	1,23	670	0,44	1,11	542	0,35	1,06	96	0,06	1,95	26	0,02	2,58	54	0,03	1,77	39	0,02	1,42	93	0,06	2,01	20	0,01	2,66		
NORTE	33	0,33	1,58	69	0,67	1,63	59	0,56	4,08	50	0,46	3,70	51	0,46	2,22	4	0,04	7,27	4	0,03	8,33	2	0,02	11,67	0	0,00	0	0,00				
Rorôônia	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,15	1,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Acre	-	-	-	4	0,91	7,14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Amazonas	24	1,14	1,77	31	1,44	2,80	46	2,07	4,64	25	1,10	3,21	32	1,38	2,20	3	0,13	5,56	4	0,16	8,33	2	0,08	11,67	-	-	-	-	-			
Roraima	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Pará	6	0,12	1,15	36	0,71	1,30	9	0,17	2,61	19	0,36	5,59	19	0,35	2,31	1	0,02	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Amapá	3	1,04	1,80	2	0,65	0,58	-	-	-	4	1,26	3,77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Tocantins	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
NORDESTE	-	0,00	0,00	393	0,92	1,18	585	1,34	1,00	472	1,06	0,96	44	0,10	1,68	22	0,05	2,31	50	0,11	1,67	37	0,08	1,36	89	0,19	2,15	20	0,04	2,66		
Maranhão	-	-	-	44	0,88	1,46	23	0,45	3,43	58	1,12	3,02	26	0,50	3,69	1	0,01	1,89	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Piauí	-	-	-	38	1,43	1,87	4	0,15	0,78	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ceará	-	-	-	43	0,67	1,70	187	2,86	0,82	159	2,40	0,79	-	-	1	0,01	12,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Rio G. Norte	-	-	-	20	0,82	1,20	37	1,48	1,11	49	1,93	1,23	-	-	1	0,04	3,82	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0,19	3,55	-	-		
Parabíba	-	-	-	44	1,37	1,27	47	1,44	0,58	46	1,39	0,56	1	0,03	0,27	2	0,06	1,92	-	-	-	-	-	6	0,18	2,04	14	0,41	1,80	-		
Pernambuco	-	-	-	101	1,41	1,11	137	1,88	1,40	80	1,09	1,15	9	0,12	0,99	7	0,09	2,94	8	0,11	1,28	7	0,09	0,60	50	0,66	2,16	12	0,16	2,39		
Alagoas	-	-	-	36	1,42	0,76	17	0,65	0,31	9	0,34	0,29	3	0,11	0,74	8	0,30	2,00	26	0,98	1,62	12	0,45	1,93	9	0,33	2,37	5	0,18	2,07		
Sergipe	-	-	-	6	0,40	1,05	8	0,52	0,84	4	0,25	0,76	-	-	4	0,24	1,36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,11	66,67		
Bahia	-	-	-	99	0,83	1,23	91	0,74	1,68	63	0,51	1,56	5	0,04	2,69	2	0,02	1,54	12	0,09	3,14	12	0,09	2,01	11	0,08	3,45	1	0,01	20,00		
SUDESTE	-	-	-	26	0,04	5,98	19	0,03	4,60	1	0,00	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,00	8,33	0	0,00	0,00	
Minas Gerais	-	-	-	9	0,06	15,79	1	0,01	33,33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,01	11,11	-	-	-	
Esp. Santo	-	-	-	5	0,19	5,00	5	0,18	1,96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Rio de Janeiro	-	-	-	10	0,08	3,75	7	0,05	8,97	1	0,01	100,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
São Paulo	-	-	-	2	0,01	18,18	6	0,02	7,79	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
SUL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,01	0,64	-	-	-
Paraná	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sta. Catarina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,03	0,64	-	-	-
Rio G. Sul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
C.OESTE	-	-	-	-	-	-	1	0,01	0,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mato G. Sul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mato Grosso	-	-	-	-	-	-	1	0,04	0,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Goiás	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Dist. Federal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Fonte:MS/FUNASA/CENEPI

* Coeficiente de mortalidade por 100.000 habitantes

O coeficiente de incidência no Brasil variou entre 0,44/100.000 hab. e 39,81/100.000 hab., correspondentes ao ano de 2000 e 1993, respectivamente. O coeficiente de mortalidade oscilou entre 0,01/100.00 hab., coeficiente relativo ao ano de 2000; e 0,44/100.000 hab., registrado em 1993. O menor coeficiente de letalidade observado no período foi de 1,05%, em 1994 e o maior, 2,66%, em 2000.

É importante ressaltar que tanto a distribuição espaço-temporal dos casos quanto os coeficientes de incidência, mortalidade e letalidade apresentaram diferenças importantes no período, de acordo com as características próprias de cada região, e mesmo entre as unidades federadas de cada região. A difusão espacial da cólera no país está sintetizada nas Figuras de 15 a 24.

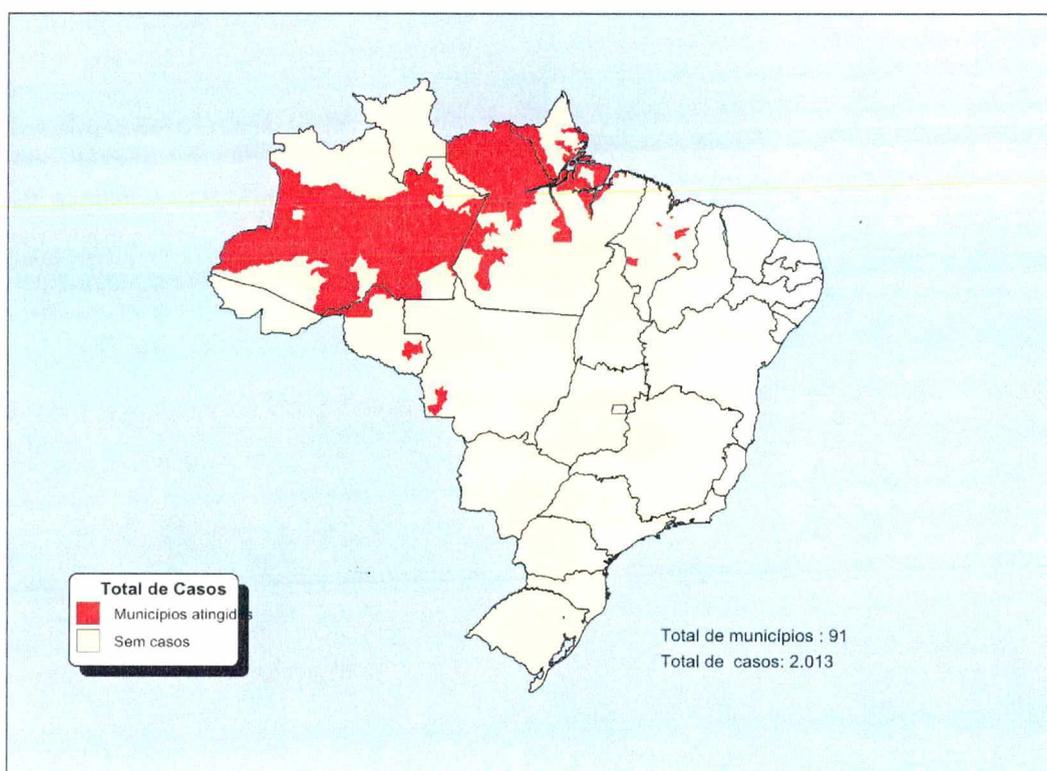


Figura 15 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, Brasil, 1991.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

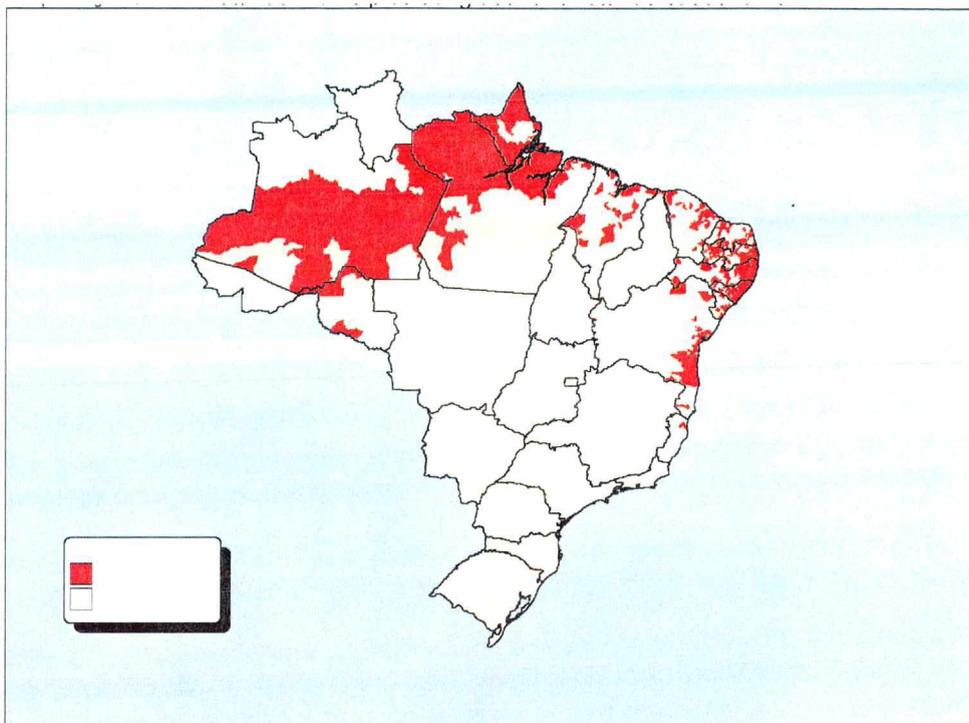


Figura 16 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 1992.
Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

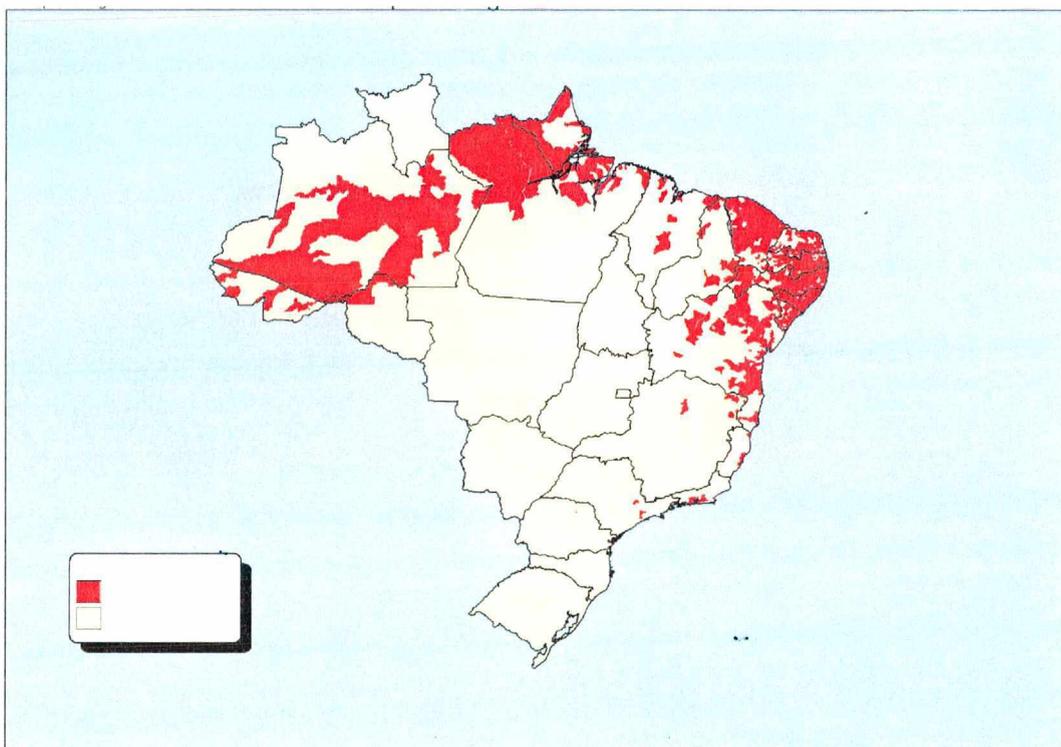


Figura 17 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 1993.
Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

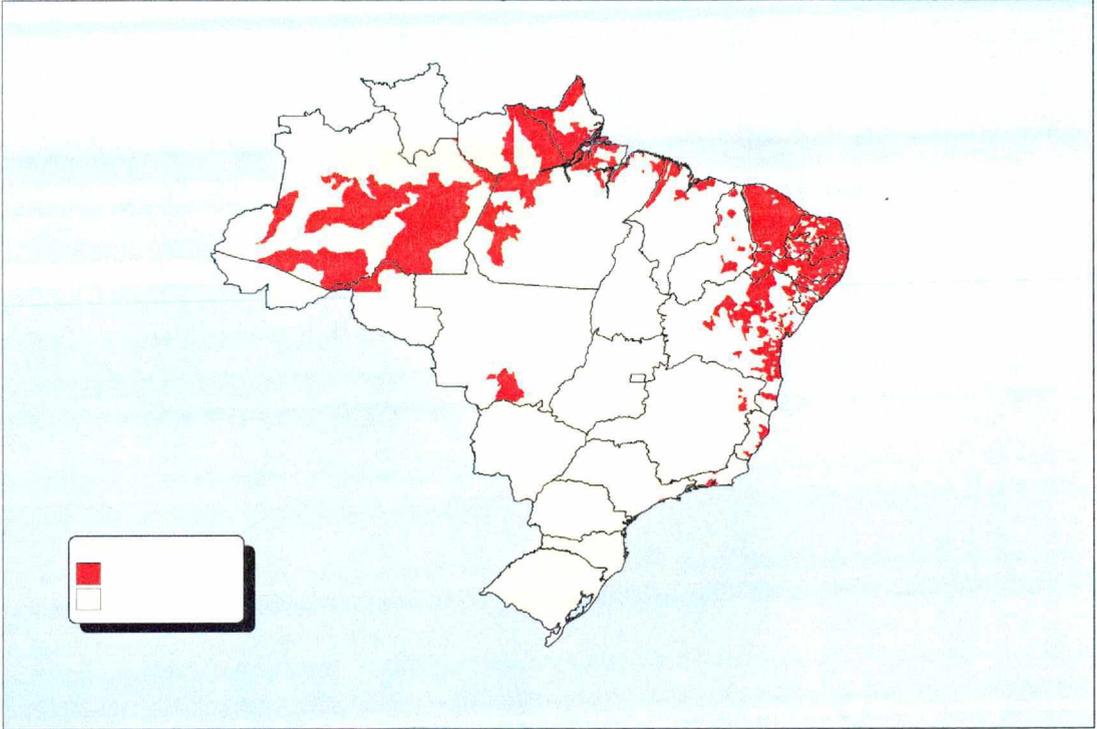


Figura 18 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 1994.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

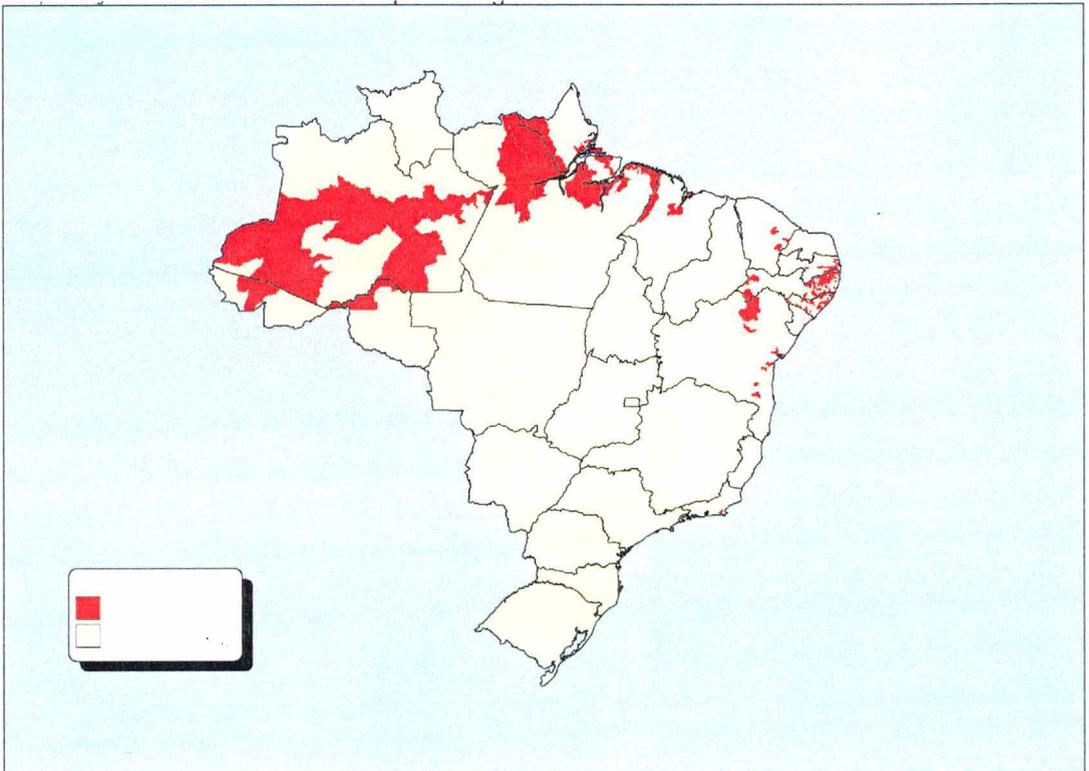


Figura 19 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 1995.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI



Figura 20 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 1996.
Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

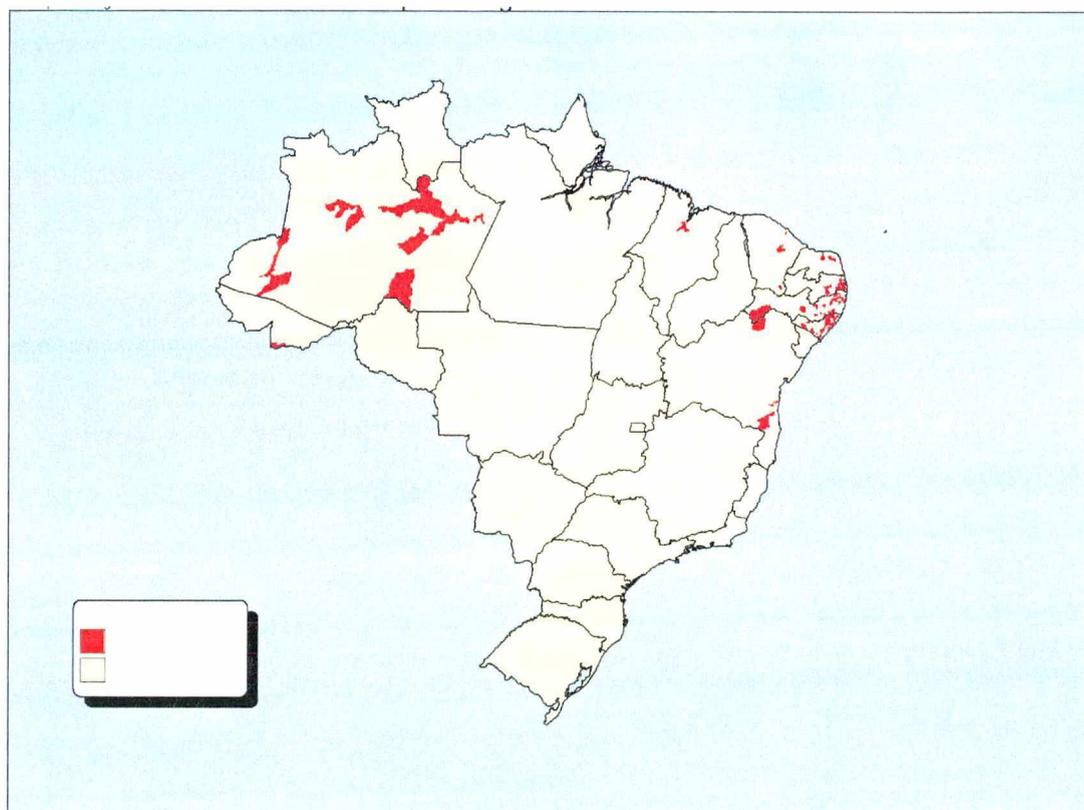


Figura 21 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 1997.
Fonte: MS/FUNASA/CENEPI



Figura 22 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 1998.
Fonte: MS/FUNASA/CENEPI



Figura 23 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 1999.
Fonte: MS/FUNASA/CENEPI



Figura 24 Número de Casos de Cólera e Municípios Atingidos, 2.000.
Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

4.1 A CÓLERA NA REGIÃO NORTE

4.1.1 INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E LETALIDADE

A Região Norte registrou, no período 1991-2000, 11.613 casos e 272 óbitos, que representam 6,89% e 13,37%, respectivamente, dos totais do Brasil.

As maiores incidências ocorreram nos estados do Amazonas, com 5.810 casos, 50,03% dos casos da região no período; e Pará, com 4.798 casos, que correspondem a 41,32%. Também nestes dois estados foram registrados 94,49% dos óbitos da região no período, 167 e 90 óbitos, respectivamente. Rondônia, Acre e Amapá confirmaram os 1.005 casos restantes. Os estados de Roraima e Tocantins continuam indenes.

O coeficiente de incidência, que em 1991 foi de 20,89/100.000 hab., praticamente duplicou em 1992, ano em que a cólera atingiu com mais intensidade a Região Norte, alcançando 41,37/100.000 hab. Apresentou um decréscimo nos anos de 1993 e 1994, chegando novamente a 20,92/100.000 hab. em 1995. E a partir de 1996 apresentou os menores coeficientes de incidência observados na região, reduzindo para 0,14/100.000 hab., em 1998 (Tabela 3). Nos anos de 1999 e 2000 não foram registrados casos de cólera na Região Norte (Figura 25).

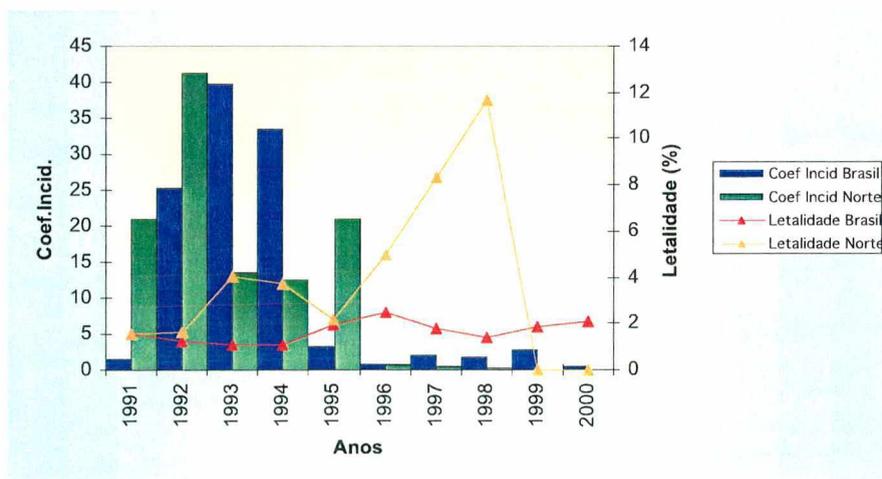


Figura 25 Coeficientes de Incidência (/100.000 hab) e Taxas de Letalidade na Região Norte e Brasil, 1991 a 2000.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Estes coeficientes de incidência apresentaram variações importantes entre os estados da região. O Amapá apresentou o maior valor do período para a região: 112,19/100.000 hab., em 1992; seguido do Amazonas: 64,61/100.000 hab. em 1991, estado que manteve os mais altos coeficientes de incidência durante quase todo o período.

Os coeficientes de mortalidade oscilaram entre 0,02/100.000 hab., em 1998 e 0,67/100.000 hab., em 1992, respectivamente. Quanto aos coeficientes de letalidade, os únicos anos em que a região apresentou valores em torno do esperado, segundo os dados de literatura, foram 1991 e 1992, quando se mantiveram abaixo de 2%. Nos anos seguintes os valores apresentaram-se elevados, chegando a 11,67% em 1998, denunciando tanto a baixa sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica na região com um sub-registro significativo de casos, quanto às dificuldades na garantia de assistência adequada, agravadas em função das grandes distâncias e da morosidade dos deslocamentos humanos pela via fluvial. O estado do Acre registrou uma letalidade de 7,14% em 1993 e o Pará, 5,59% em 1994. Altos valores, no entanto, foram registrados em todo o período no Amazonas (Tabela 4).

4.1.2 DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL

A cólera na Região Norte apresenta como características, desde a sua introdução, uma baixa produção mensal de casos - o maior número de casos por mês na região foi observado no estado do Pará, com 690 casos em janeiro de 1992 e uma lenta difusão espacial, com um número máximo de 109 municípios atingidos, em 1992. Este comportamento está relacionado às baixas densidades demográficas observadas nos estados da região e na precariedade do sistema de transportes, baseado na sua quase totalidade, em vias fluviais (TOLEDO, 1993).

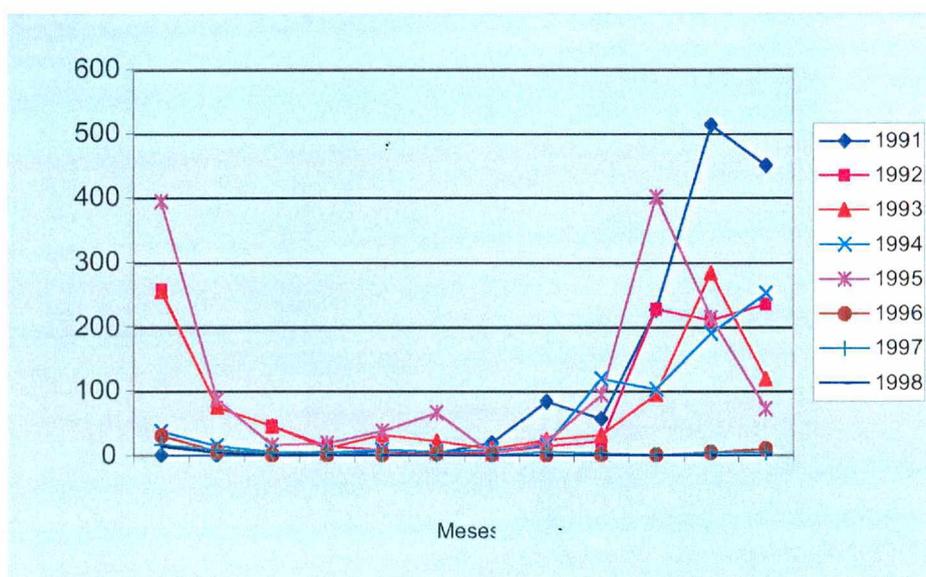
A partir do primeiro caso de cólera registrado em Benjamim Constant em abril de 1991, a epidemia progrediu lentamente, seguindo o curso dos rios Amazonas e Solimões, principais vias de deslocamento de pessoas na região, as

quais vieram a se constituir nas principais rotas de disseminação da doença. (PENNA; SILVA, 1992).

Após o estado do Amazonas, alcançou o Pará em 07 de abril de 1991, com o registro do primeiro caso autóctone no município de Alenquer.

Em 10 de novembro de 1991 o estado de Rondônia registrou o seu primeiro caso autóctone, em Porto Velho. No Amapá, o primeiro município atingido foi Santana, em 27 de novembro de 1991.

O estado do Amazonas apresentou registro de casos de cólera de 1991 a 1998 e o Pará de 1991 a 1996. Os estados de Rondônia e Amapá não registraram casos em 1995. E o estado do Acre, cujo primeiro caso autóctone foi registrado somente em 17 de julho de 1993, em Marechal Thaumaturgo, só voltou a registrar casos nos anos de 1995 e 1996.



Analisando a distribuição mensal da cólera por semana epidemiológica nos estados da região norte, o padrão de distribuição temporal mostra uma sazonalidade, com os casos concentrados no primeiro e quarto trimestres, principalmente no estado do Amazonas e de forma menos marcante nos estados do Pará e Amapá, o que pode refletir uma tendência de endemização do agravo na região (Figuras 26, 27 e 28). Os estados de Rondônia e Acre apresentaram uma produção mensal pequena de casos em períodos curtos de tempo, não permitindo caracterizar algum padrão de comportamento (Figuras 29 e 30).

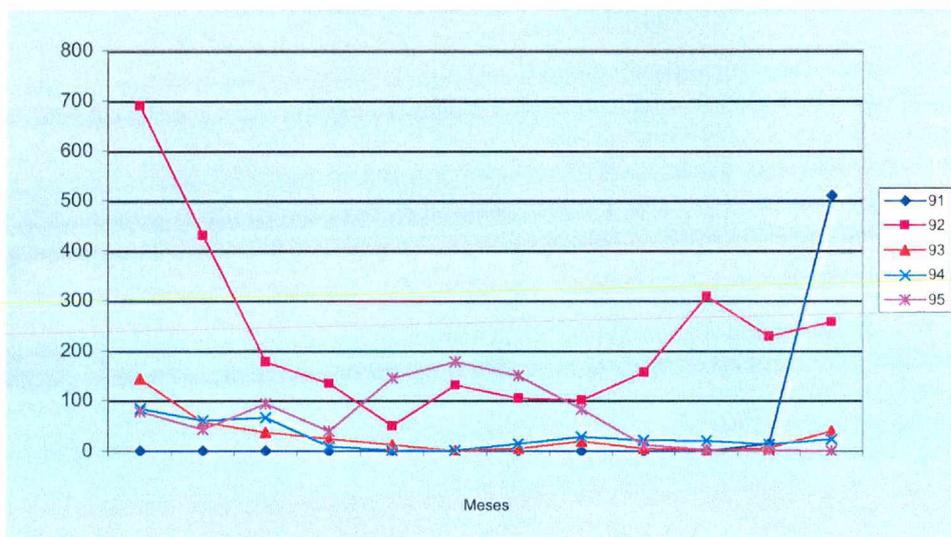


Figura 27 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado do Pará, 1991 a 1996.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

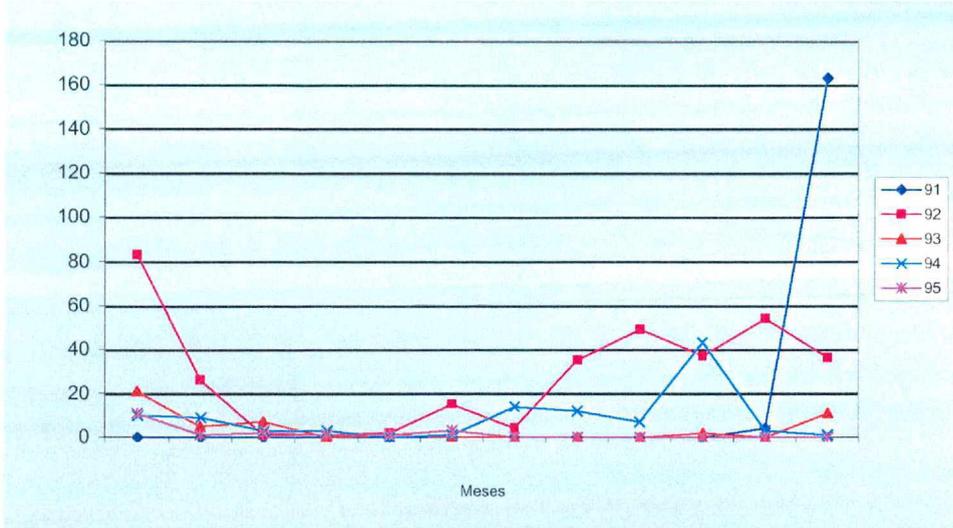


Figura 28 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado do Amapá, 1991 a 2000.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

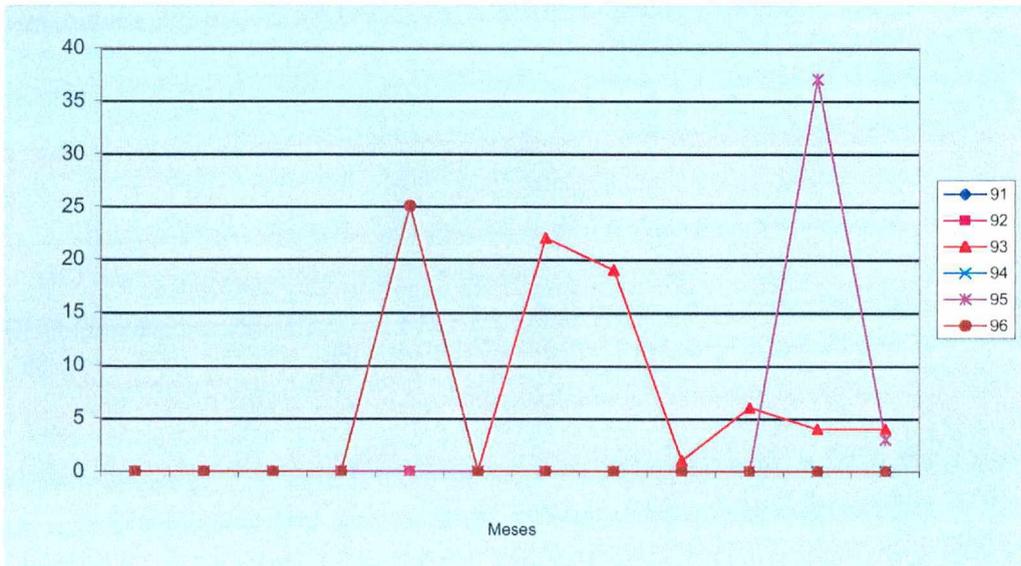


Figura 29 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado do Acre, 1991 a 1996. Excluídos do total 1 caso com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

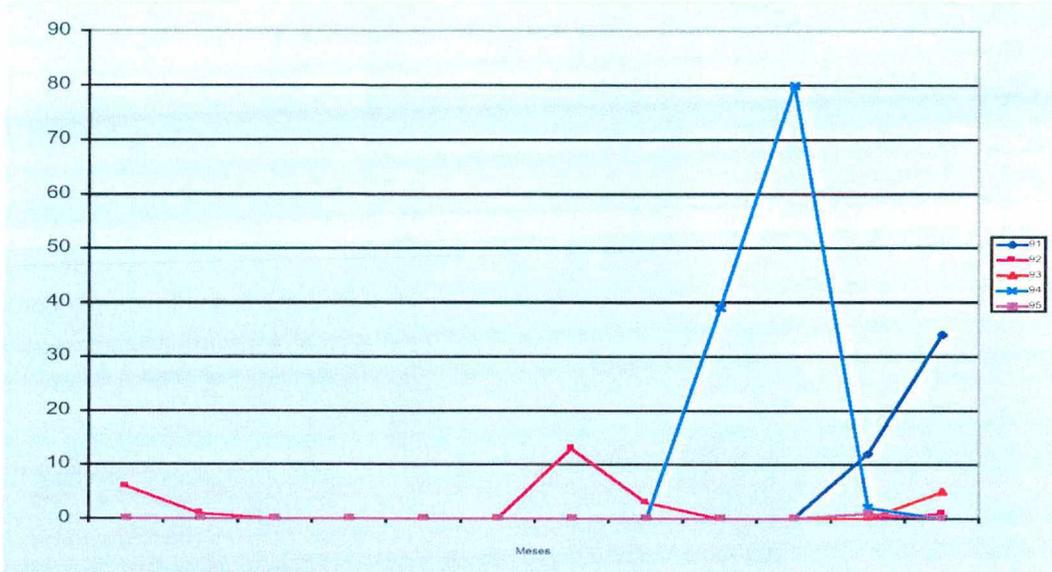


Figura 30 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado de Rondônia, 1991 a 1998. Excluídos do total 4 casos com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

4.2 A CÓLERA NA REGIÃO NORDESTE

4.2.1 INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E LETALIDADE

Apesar de sua introdução pela Região Norte, foi no nordeste que a cólera se difundiu com toda a intensidade, concentrando 155.356 casos e 1712 óbitos, o que corresponde a 92,15% dos casos e 84,17% dos óbitos registrados no país entre os anos de 1991 a 2000. As maiores incidências foram observadas nos estados do Ceará, que registrou 45.513 casos (29,30% do total de casos da região no período); Pernambuco, com 31.541 casos (20,30%); e Paraíba, com 21.516 casos (13,85%). Os estados do Ceará, Pernambuco e Bahia foram os responsáveis por 64,08% dos óbitos da região no período (1.097 óbitos).

Os coeficientes de incidência variaram entre 0,02/100.000 hab. em 1991 e 133,45/100.000 hab. em 1993 (Figura 31). O estado do Ceará apresentou os maiores coeficientes de incidência da região no período: 347,35/100.000 hab. em 1993 e 302,44/100.000 hab. em 1994. Em seguida vêm os coeficientes observados na Paraíba: 247,31/100.000 hab. em 1994 e 246,95/100.000 hab. em 1993. Em terceiro lugar, o estado de Alagoas, com 208,26/100.000 hab. em 1993 e 187,68/100.000 hab. em 1992, significando o maior coeficiente de incidência entre os estados do nordeste no ano da implantação da cólera na região. Os coeficientes registrados por estes estados representam os maiores do país no período (Tabela 3).

Diversamente da Região Norte, onde um decréscimo acentuado na produção de casos foi observado a partir de 1996, na Região Nordeste uma queda importante já se fez presente a partir de 1995, com os coeficientes de incidência caindo de 110,00/100.000 hab., para 5,82/100.000 hab. e 2,09/100.000 hab., em 1995 e 1996, respectivamente.

Apesar desta queda, o período entre 1997 e 1999 mostrou um recrudescimento de casos, tendência que causou preocupação das autoridades sanitárias. Porém, esta tendência não se confirmou em 2000, ano em que foi registrado o menor coeficiente de incidência na região durante a década: 1,57/100.000 hab.

O coeficiente de mortalidade na região oscilou entre 0,04/100.000 hab. em 2000 e 1,34/100.000 hab. em 1993. Devem ser destacados os elevados coeficientes de mortalidade observados no estado do Ceará em 1993 e 1994, 2,86/100.000 hab. e 2,40/100.000 hab., respectivamente, bem acima dos valores encontrados para a região e país (Tabela 4).

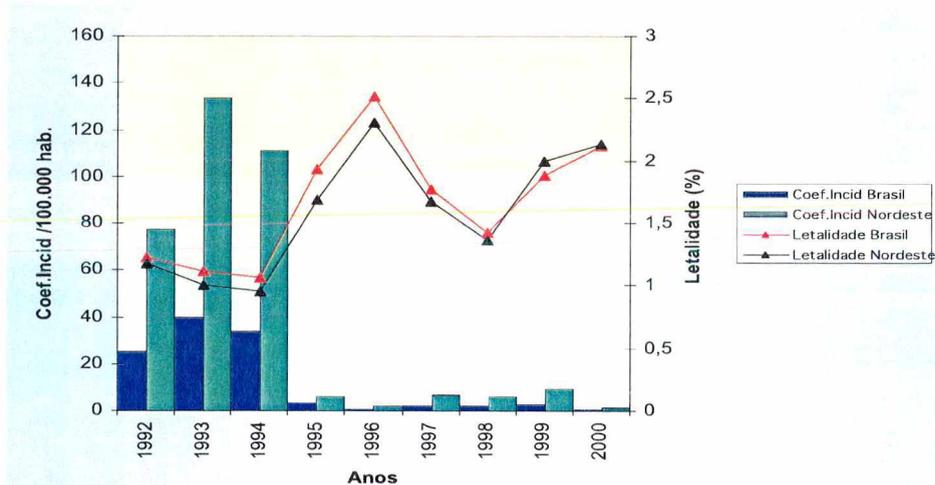


Figura 31 Coeficientes de Incidência e Taxas de Letalidade de Cólera na Região Nordeste e Brasil, 1991 a 2000.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Diferentemente, do que se observa com os coeficientes de incidência e mortalidade, os coeficientes de letalidade apresentaram valores abaixo daqueles registrados na Região Norte, em todos os anos. É importante também ressaltar que a tendência decrescente dos coeficientes de letalidade observada nas duas regiões, desde a introdução da epidemia até o ano de 1994, mudou a partir de 1995, ano em que os valores mostram aumento nas duas regiões, ultrapassando 2% em 1996, 1999 e 2000 (Figura 31).

É importante destacar os altos coeficientes de letalidade observados nos estados do Maranhão e Bahia, ultrapassando 2% em vários anos do período sob análise.

4.2.2 DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL

A cólera na Região Nordeste, desde a sua instalação em 1992, mostrou um padrão de comportamento totalmente diverso daquele observado na Região Norte. Desde o seu início se observou uma alta produção mensal de casos (com o maior número no estado do Ceará: 11.908 e 4.648 casos em janeiro e fevereiro de 1994, respectivamente), e uma rápida agregação de novos espaços à epidemia. Ao final do ano de 1992 todos os estados da Região Nordeste haviam sido atingidos. O maior número de municípios atingidos foi de 862, em 1994.

Além de fatores também presentes na Região Norte, como a precariedade de serviços de saneamento, as baixas condições sócio-econômicas da população, as baixas condições de higiene nos locais de comercialização de alimentos ao ar livre e dentro dos domicílios, outros fatores na Região Nordeste fizeram com que a cólera assumisse toda a intensidade registrada. Dentre estes fatores, destaca-se a elevada densidade demográfica - 29,58 hab./km², enquanto na Região Norte é de 3,01 hab./km² (BRASIL, 1997), a escassez de água, com ocorrência de severas secas coincidentes com os anos em que a epidemia assolou a região, e a extensa malha rodoviária, promovendo o intenso e rápido deslocamento das pessoas na região.

A introdução da cólera na Região Nordeste deve ter se dado através dos movimentos migratórios e comerciais, principalmente os que se dão por superfície (MOTA, 1992). O primeiro caso de cólera da região foi registrado em 15 de dezembro de 1991 em São Luiz do Maranhão, ligado através de estrada de rodagem à área atingida no Pará (PENNA; SILVA, 1992).

Em 4 de janeiro de 1992 é registrado o primeiro caso autóctone do estado do Ceará, no município de Tianguá, sem confirmação de outros casos até a semana epidemiológica 11. Em 9 de fevereiro de 1992, o estado do Rio Grande do Norte também confirmou seu primeiro caso autóctone, no município de Caicó.

Porém a explosão da epidemia somente veio a se caracterizar quando atingiu o sertão da Paraíba, através do município de São Bento, em 12 de fevereiro e logo a seguir, o agreste de Pernambuco, com a confirmação dos primeiros casos autóctone no município de Bezerros, em 18 de fevereiro. Em 8 de março de 1992 atingiu o primeiro município em Alagoas, Maceió. Em 12 de abril de 1992 alcançou a Bahia, através do município de São Sebastião do Passé e em 15 de maio de 1992, Sergipe teve o seu primeiro município atingido, Aracajú. O estado do Piauí foi o que teve a confirmação dos primeiros casos autóctones em data mais tardia, em 21 de julho de 1992, no município de Parnaíba.

O surgimento da cólera quase que simultaneamente em pontos distantes entre si sugerem que a circulação do *Vibrio cholerae* na região já era alto antes mesmo da detecção dos primeiros casos, com casos leves e moderados passando despercebidos em função da precariedade dos serviços de saúde e da baixa sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica. A detecção da cólera já de início mostra um elevado número de casos, principalmente nos estados da Paraíba, Pernambuco, Ceará e Alagoas; e as elevadas taxas de letalidade sugerem que o potencial de transmissão já era particularmente alto antes da detecção dos primeiros casos nestes estados (MOTA, 1992).

Analisando a distribuição mensal dos casos na região nordeste percebe-se a não existência de um padrão definido para a região como um todo, com variações importantes de estado para estado, embora seja observado padrão repetitivo em Alagoas, onde os casos tendem a concentrar-se com maior intensidade no segundo e terceiro trimestres dos anos considerados.

Chama a atenção o alto número de casos registrados mensalmente, especialmente no Ceará nos anos de 1993 e 1994 e a brusca diminuição em 1995 em todos os estados. A produção de casos que havia sido de 49.276 em 1994 caiu para 2.619 em 1995 e 733 casos em 2000. O Piauí registrou casos somente entre 1992 e 1994 (Figuras 32 a 40).

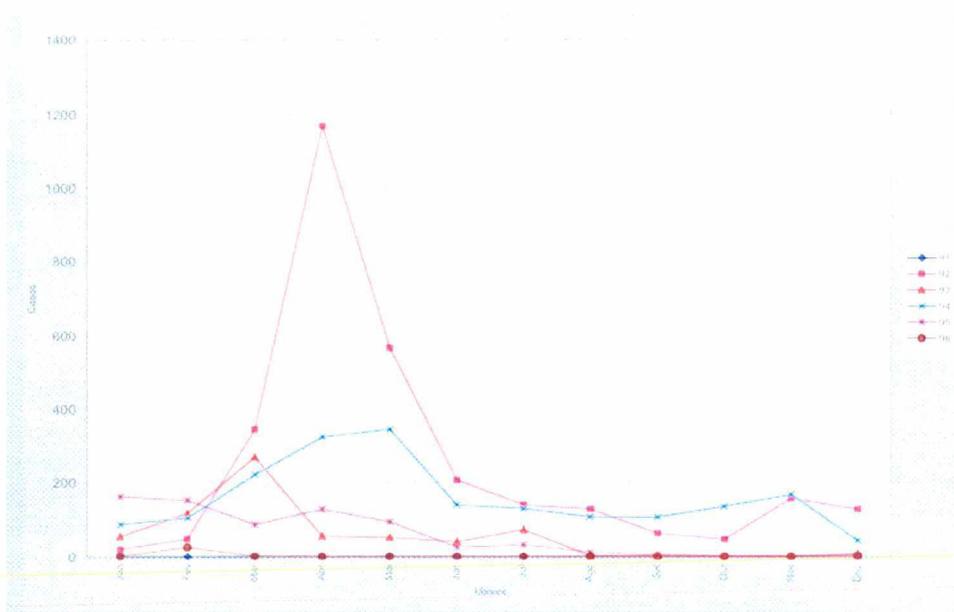


Figura 32 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado do Maranhão, 1991 a 1996. Excluídos do total 4 casos com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

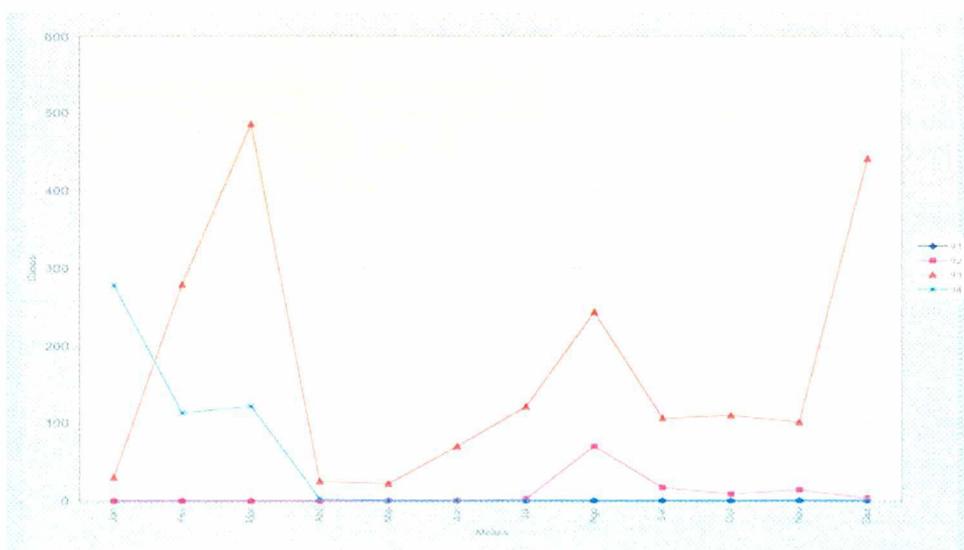


Figura 33 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado do Piauí, 1992 a 1994.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

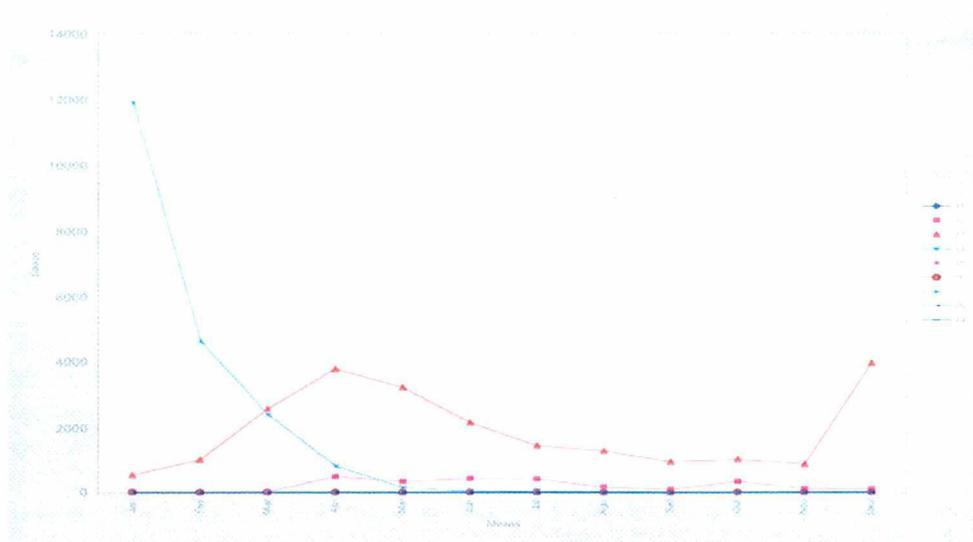


Figura 34 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado do Ceará, 1991 a 1999. Excluídos do total 127 casos com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

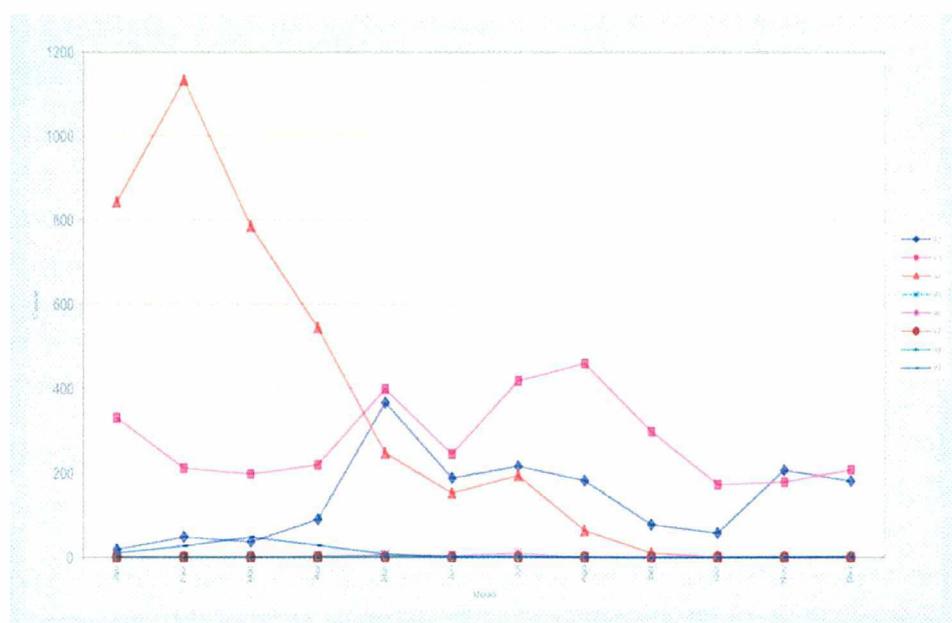


Figura 35 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado do Rio Grande do Norte, 1992 a 1999. Excluídos do total 17 casos com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

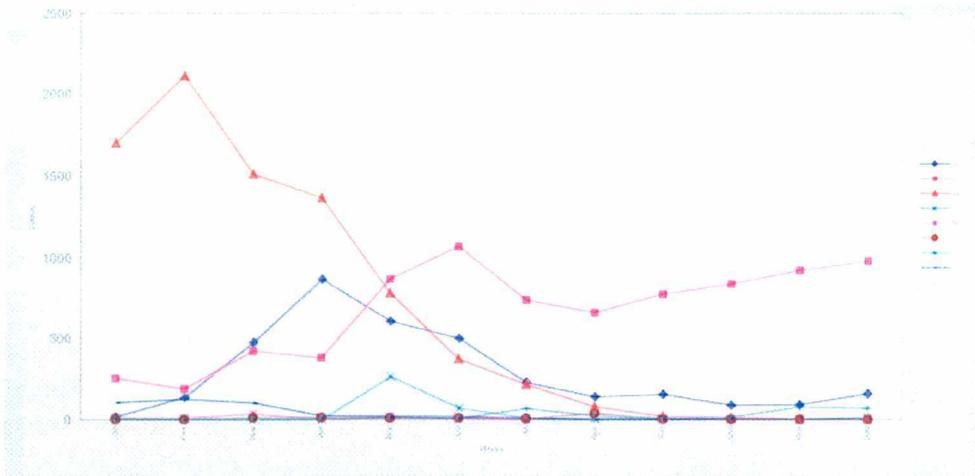


Figura 36 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado da Paraíba, 1992 a 1999. Excluídos do total 486 casos com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

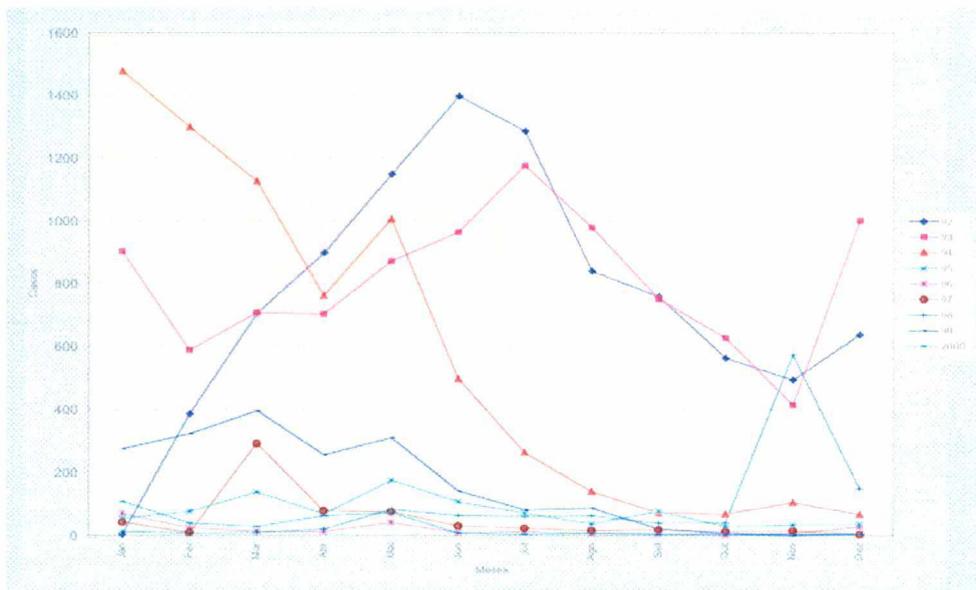


Figura 37 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado de Pernambuco, 1992 a 2000. Excluídos do total 1769 casos com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

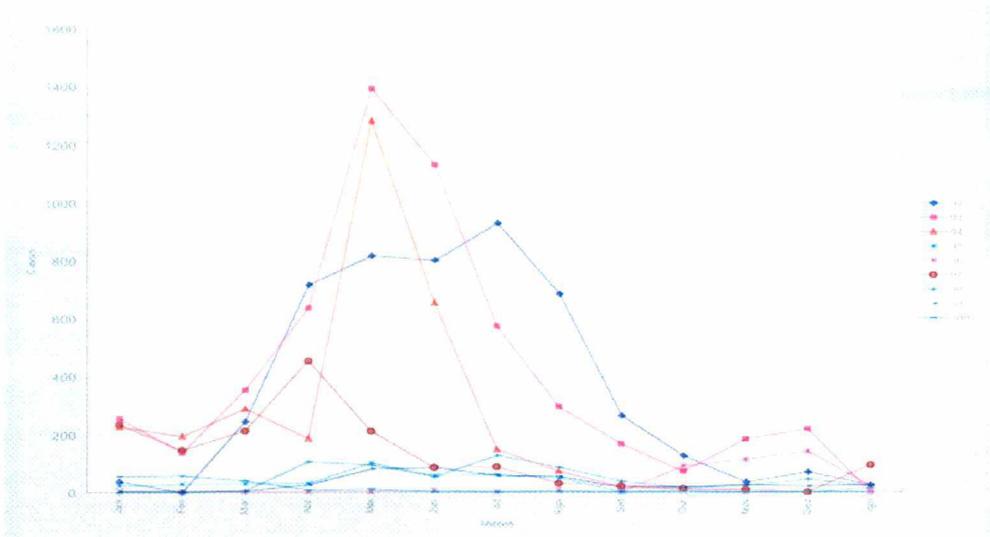


Figura 38 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado de Alagoas, 1992 a 2000. Excluídos do total 862 casos com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

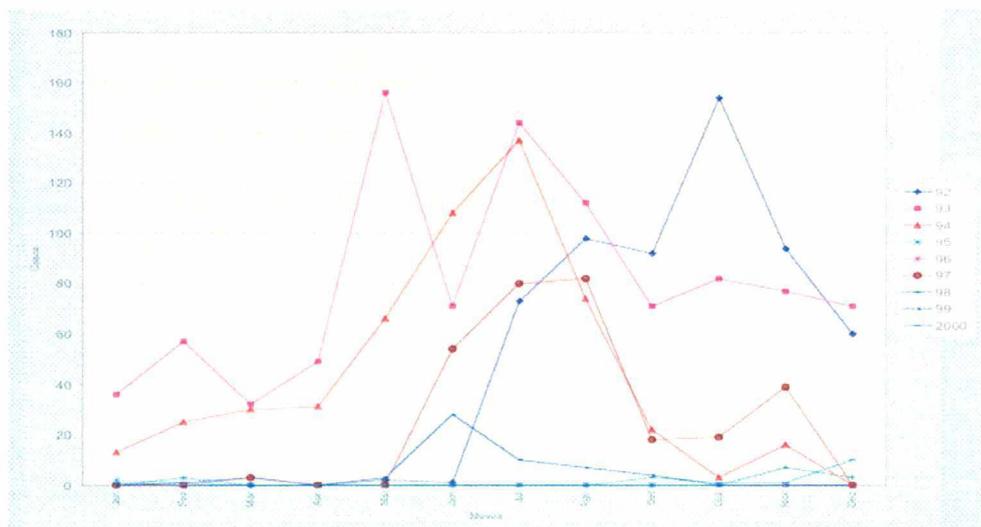


Figura 39 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado de Sergipe, 1992 a 2000. Excluídos do total 82 casos com mês de ocorrência ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

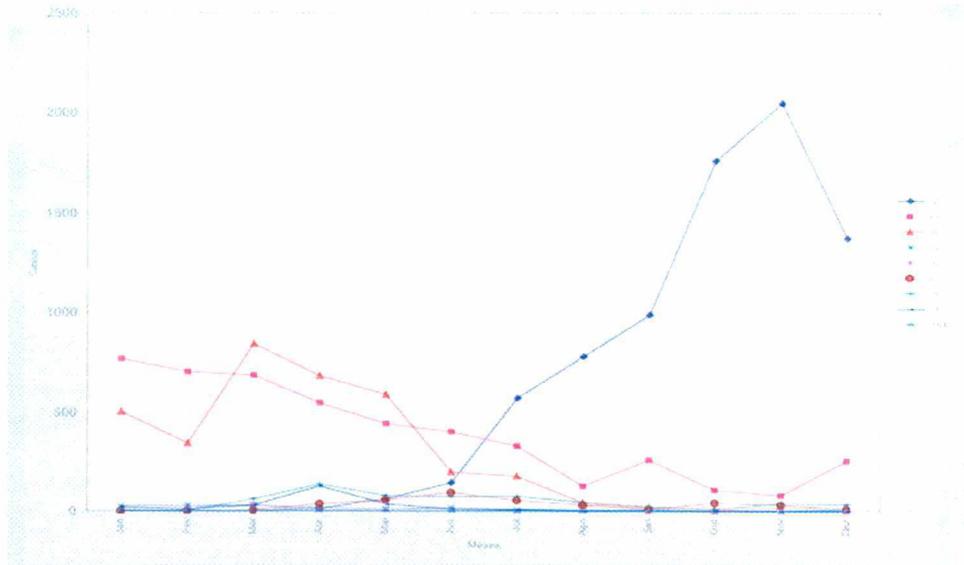


Figura 40 Casos de Cólera, segundo mês de ocorrência, no Estado da Bahia, 1992 a 2000. Excluídos do total 2384 casos com mês de ocorrência ignorado.
Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

A Cólera em Fortaleza

Em termos de intensidade na produção de casos, a experiência mais dramática vivenciada por um município brasileiro nesta década de convivência com a sétima pandemia de cólera foi registrada em Fortaleza.

Este município registrou em 1992, 204 casos de cólera. Porém, entre 1993 e 1994 foi duramente castigado pela doença, com a produção de 12.527 casos em 1993 e 12.332 casos em 1994, respectivamente. O total de casos deste município em 1993 corresponde a 55% dos casos ocorridos no Ceará e a 20,8% do total de casos do país. E as ocorrências de 1994 representam 62% dos totais registrados no Ceará e 24% do total de casos ocorridos no país, deixando claro a violência com que a sétima pandemia atingiu a capital do Ceará.

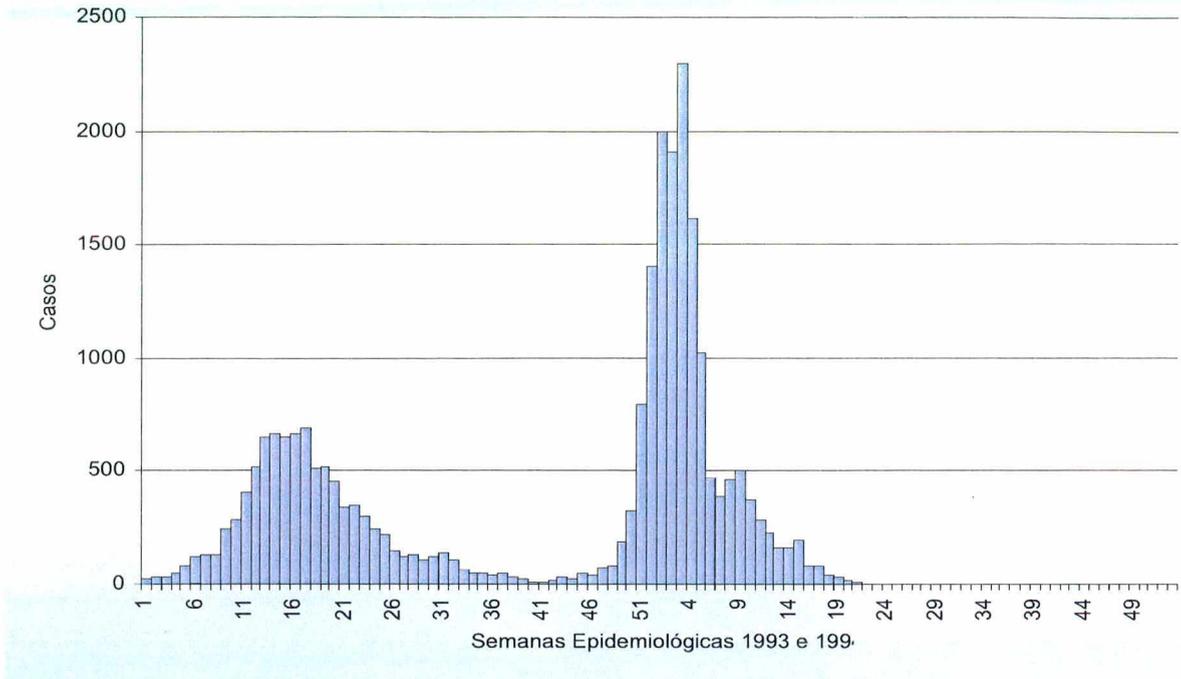


Figura 41 Distribuição de Casos de Cólera por Semana Epidemiológica, Fortaleza, 1993 a 1994

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Esta epidemia, que alcançou expressão máxima entre os meses de dezembro de 1993 e janeiro e fevereiro de 1994 (Figura 41), correspondeu a uma fase crítica de redução das fontes de abastecimento de água no Ceará e particularmente em Fortaleza e Região Metropolitana, numa estiagem que já se prolongava por cerca de 17 a 18 meses e agravada pela ação humana na tentativa de minimizar o impacto da seca na região:

Visando amenizar o colapso do abastecimento na Região Metropolitana, o governo do estado construiu em regime de urgência o “Canal do Trabalhador” que passou a drenar água do açude Orós para Fortaleza. Segundo vários profissionais de saúde e as notícias veiculadas na época através dos meios de comunicação, este canal inaugurado no final de 1993 passou a distribuir uma água extremamente salinizada que não foi bem aceita pela população abastecida, tendo em vista o seu sabor. Diante de tal situação, as populações lançaram mão de outras fontes para saciar a sua sede, já que a água disponível na rede servia exclusivamente para a melhoria das condições de higiene do domicílio. Muitas dessas fontes alternativas, como os poços superficiais, açudes e o rio Siqueira que separa Fortaleza de Caucaia, estavam contaminados pelo *Vibrio cholerae*, que já produzia casos na região desde o ano anterior. Ao longo deste rio também estavam refugiadas milhares de famílias que haviam “fugido” da seca que assolava os Sertões. Esta situação resultou, no intervalo de duas a três semanas do início da distribuição da água procedente de Orós, na explosão da epidemia (TOLEDO, 1996, p. 118).

Segundo ainda Toledo (1996), uma das observações mais notáveis foi o desaparecimento da epidemia com o retorno das chuvas em níveis satisfatórios. Após o ano de 1994, o município de Fortaleza somente voltou a apresentar casos de cólera em 1998 (dez casos) e em 1999 (um caso).

4.3 A CÓLERA NAS REGIÕES SUDESTE, CENTRO-OESTE E SUL

4.3.1 INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E LETALIDADE

Entre 1992 e 1995 a Região Sudeste registrou 864 casos de cólera e 47 óbitos. Todos os estados da região apresentaram casos autóctones. Do total de casos, 41,20% foi procedente do estados do Espírito Santo, onde o maior coeficiente de incidência foi registrado em 1994: 9,30/100.000 hab.; e Rio de Janeiro, com 40,39% do total de casos da região e com o maior coeficiente de incidência em 1993: 2,04/100.000 hab. As taxas de letalidade oscilaram muito em função dos pequenos números de casos observados na região, ficando em 5,40% para a região no período. Os coeficientes de mortalidade variaram entre 0,001/100.000 hab. em 1995 e 0,04/100.000 hab. em 1993, com o maior coeficiente no estado do Espírito Santo, 0,19/100.000 hab. em 1993 (Tabelas 3 e 4).

Os primeiros municípios de cada estado a apresentar casos autóctones foram: Niterói/RJ, em 24 de março de 1992; São Mateus/ES, em 29 de março de 1992; Pedra Azul/MG, em 14 de janeiro de 1993 e São Paulo, em 19 de abril de 1993.

Na região Centro-Oeste somente o estado do Mato Grosso foi atingido. Registrou o primeiro caso autóctone em 07 de maio de 1991, no município de Pontes e Lacerda. Em 1994 apresentou 284 casos e 1 óbito, com um total de 6 municípios atingidos (Tabela 5). O coeficiente de incidência para o estado em 1994 foi de 12,64/100.000 hab., coeficiente de mortalidade de 0,04/100.000 hab. e taxa de letalidade de 0,35%.

Tabela 5 Número de casos e óbitos por cólera em Mato Grosso, 1991 e 1994.

Municípios Atingidos	1991		1994	
	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos
Barão de Melgaço	-	-	75	1
Cuiabá	-	-	39	0
Nossa Senhora do Livramento	-	-	2	0
Pontes e Lacerda	1	-	-	-
Santo Antônio do Leverger	-	-	29	0
Várzea Grande	-	-	139	0
Total	1	-	284	1

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

A Região Sul apresentou casos autóctones pela primeira vez no ano de 1993, através de um foco isolado no oeste do Paraná, iniciado no dia 10 de julho no município de Santa Cecília do Pavão, onde foram confirmados seis casos de cólera, ocorridos após o retorno de uma excursão saída deste município para vários estados da Região Nordeste.

Em 1999 uma epidemia de elevadas proporções atingiu o município de Paranaguá/PR, com um registro de 467 casos e 3 óbitos (Figura 42).

Em 19 de março de 1999, foi hospitalizada neste município uma paciente com diarreia intensa e desidratação severa. Diante da suspeita de tratar-se de um caso de cólera, foi colhido material para exame laboratorial, cujo resultado, em 26 de março, confirmou o isolamento de *Vibrio cholerae* O1, sorotipo Ogawa. Um levantamento retrospectivo no hospital local demonstrou que a ocorrência de casos e mesmo óbitos tinha iniciado algum tempo antes. Uma vez que 95% da população da área dispunha de água de sistema público de abastecimento, com níveis de cloro residual comprovadamente dentro dos limites recomendados, a hipótese principal para a origem do surto recaiu sobre a ingestão de mariscos contaminados (BRASIL, 1998b) particularmente um molusco bivalve (*Modiolus brasiliensis*), popularmente conhecido como bacucu, o qual é bastante consumido pela população vizinha às áreas de mangue, praticamente sem nenhum cozimento (PASSOS, 1999). A ingestão deste alimento foi referida pela grande maioria dos casos. Esta hipótese foi

reforçada pelos resultados positivos para *Vibrio cholerae* O1 em 12 amostras de zooplâncton examinadas em Baltimore, Estados Unidos. Uma amostra de um canal de esgoto também confirmou a presença do agente etiológico (BRASIL, 1998).

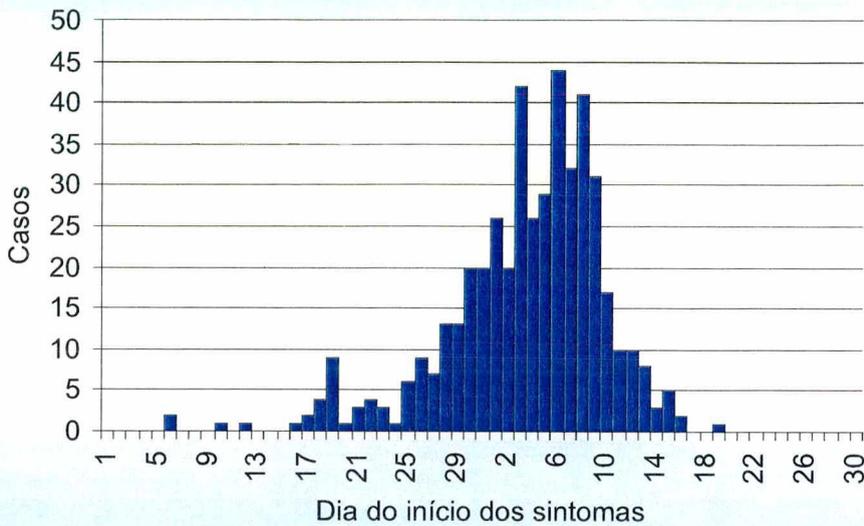


Figura 42 Distribuição dos Casos de Cólera segundo Data de Início dos Sintomas, Março e Abril de 1999, Paranaguá, Paraná.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Para Passos (1999) esta situação é instigante do ponto de vista biológico, uma vez que levanta questões importantes acerca dos mecanismos de introdução e disseminação do agente na área. Dentre as hipóteses podem ser citados o fluxo intenso de caminhões oriundos da região nordeste para o porto de Paranaguá, escoadouro importante de parte da produção nacional. Mas também não pode ser descartada a possibilidade de outros mecanismos, como a contaminação da área periportuária pela água de lastro de navios oriundos de áreas endêmicas de cólera no país ou no exterior.

Segundo Alves (2001) baseando-se no volume de exportações marítimas, estima-se em cerca de 40 milhões de toneladas o volume de água de lastro deslastradas anualmente nos portos brasileiros, país onde 96% do comércio exterior é feito por via marítima. Nos últimos anos, pelo menos 40 invasões de organismos exóticos ocorreram em nível mundial, comprovadamente mediadas pela água de lastro, sendo motivo de preocupação para a Organização Mundial da Saúde e

Organização Marítima Internacional. Mais de 3.000 espécies marinhas circulam diariamente ao redor do mundo na água de lastro de navios, os quais transportam anualmente cerca de 10 bilhões de toneladas de água de lastro, promovendo uma intensificação da homogeneização biológica dos oceanos, um fenômeno que começou de modo lento com o início das viagens transoceânicas. Um estudo sobre o problema da água de lastro no Porto de Porto Alegre/RS demonstrou a presença de *Vibrio sp* em 30% das amostras analisadas (ALVES, 2001).

Para Passos (1999, p. 427), o surto de Paranaguá deixa ainda lições para além das questões biológicas. Demonstra a coexistência do país rico e do país miserável dentro de uma mesma área geográfica:

A uma curta distância do terceiro porto do país em movimento de cargas, onde bilhões de dólares são movimentados anualmente em produtos de exportação, milhares de excluídos socialmente ocupam uma área invadida, praticamente dentro do mangue, sem qualquer serviço minimamente aceitável de escoamento e tratamento de esgoto. Como, aliás, em qualquer área carente de regiões brasileiras normalmente associadas ao nosso lado hindú

4.3.2. DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL

Os casos registrados nas Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste mostraram características diferenciadas, com focos dispersos ou casos isolados. E mesmo nas áreas em que houve uma expressão maior de casos, como em Paranaguá, os surtos ficaram circunscritos à pequenas áreas geográficas e delimitados temporalmente. O número máximo de municípios atingidos foi de 35 em 1993.

Entre os fatores que favoreceram este comportamento estão sem dúvida as melhores condições sócio-econômicas, a maior cobertura dos serviços de saneamento, a maior disponibilidade de água em termos de quantidade e qualidade. E ainda que na Região Centro-Oeste alguns destes fatores não se apresentem tão favoráveis como nas Regiões Sudeste e Sul, por outro lado a baixa densidade demográfica pode representar um fator de dificuldade na implantação do agravo na região.

4.4 A Distribuição Espacial da Cólera e Condições de Saneamento no Brasil

A cólera acompanha a história dos homens como testemunha da miséria a que estão submetidas milhares de pessoas no planeta, que sobrevivem em situação de vergonhosa pobreza.

Para a Organização Mundial da Saúde, a cólera representa uma ameaça global e um dos principais indicadores do nível de desenvolvimento social de uma região. Pode, no entanto, trazer benefícios à humanidade ao chamar a atenção para as deficiências de sistemas e serviços nos países em desenvolvimento, a exemplo do estímulo que representou para investimentos em infra-estrutura de saneamento na América do Norte e Europa (TAUXE et al, 1994). Quando a cólera assolou violentamente a Europa e Estados Unidos no século XIX, empreendimentos foram realizados para melhorar as condições sanitárias nestas regiões. Como consequência, atualmente, apesar de haver registro de casos de cólera nestas áreas, são ocorrências circunscritas no tempo e espaço e rapidamente controladas, demonstrando a importância da disponibilidade de serviços de abastecimento de água e de esgotamento sanitário para o controle não só da cólera, como também de outras doenças de veiculação hídrica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Infelizmente, a despeito da dramática experiência vivenciada pelos países latinoamericanos na década de 90 com a chegada da sétima pandemia ao continente, as condições de saneamento não sofreram mudanças significativas.

No Brasil, especificamente, o grande destaque dado à doença quando da sua chegada, a extensa cobertura da mídia e a grande mobilização das autoridades sanitárias durou enquanto a doença produzia grandes epidemias, ameaçando a estabilidade política e causando prejuízos do ponto de vista econômico. Com a redução do número de casos, foi sendo incorporada à realidade epidemiológica nacional (PASSOS, 1999). Para Berlinguer (1998), existe hoje, diferentemente do que foi no passado, a possibilidade da previsão e da prevenção das doenças, com base na experiência adquirida e nas novas ciências complexas. Apesar disto,

observa-se à repetição do ciclo histórico da difusão coletiva de uma doença: primeiro, a explosão e muitas vítimas; depois o reconhecimento do fenômeno e suas causas e, por fim, a intervenção para atenuação ou desaparecimento do mal. Para o autor, este ciclo implacável é uma decorrência da subordinação da saúde aos interesses dominantes, que só será remediado com o fortalecimento de uma consciência sanitária coletiva.

No Brasil, este ciclo já se mostra associado à cólera desde o século XIX, do qual é testemunha o relato de Cabral (1979, p. 498), em que descreve as providências adotadas ante a chegada do “pérfido filho do Ganges” à Nossa Senhora do Desterro, atual Florianópolis/SC, em 1855:

Não veio, ainda desta vez, a cólera – mas os temores não eram demasiados porque, quando, de fato veio, em 1855, foi de justificá-los e até muito mais... Porque, todas as medidas para detê-lo foram inócuas, todas as providências para combatê-lo, ineficazes.

Nesse ano, em julho, a epidemia desceu do nordeste para a Corte e o alarme aqui foi grande, pois as notícias a respeito do número de vítimas que ele fazia eram suficientes para criar o ambiente de apreensões que criou.

Na forma do velho costume, só lembrado em tais momentos, a Câmara tratou de mandar limpar os quintais e riachos, caçar as casas, examinar os gêneros alimentícios para que fossem inutilizados os ‘corruptos e danosos’, a Saúde Pública entregue aos cuidados do dr. Hermógenes Miranda Ferreira Souto.

Também cuidou a Municipalidade de localizar o despejo das matérias fecais, nas quatro pontes existentes sobre as marinhas – e aí é que estava o calcanhar de Aquiles – recolher o lixo das casas duas vezes por semana, criar lazaretos, remover o Hospital Militar do centro da cidade, dividi-la em duas zonas e... deixar as fontes e mananciais de água potável em melhores condições de asseio, se possível.

Medidas que deveriam existir em caráter permanente, mas que nunca haviam sido tomadas fora das horas de pavor determinadas pelas pandemias, foram adotadas com um certo rigor, embora a maneira de burlar não pudesse ser controlada.

Ao adentrar novamente o território brasileiro em 1991, a cólera mais uma vez expôs a degradante condição de vida de milhões de brasileiros, as precárias condições de saneamento e, principalmente, as diferenças cruciais entre as diversas macro-regiões do país, determinando características diversas na implantação e disseminação da doença.

Como foi apresentado anteriormente, a produção de casos durante a década concentrou-se basicamente nas Regiões Norte e Nordeste do país, com pequena expressão nas Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Porém, foi na Região Nordeste que a doença encontrou uma confluência de fatores facilitadores à sua entrada e alastramento, tendo esta região concentrado 92,15% do total de casos registrados no Brasil de 1991 a 2000.

A escassez da água, a precariedade e baixa cobertura dos sistemas de abastecimento de água, a intensa e extensa contaminação ambiental promovida pelas baixas coberturas de esgotamento sanitário, a intensidade dos deslocamentos humanos facilitados pela extensa malha rodoviária existente, a alta densidade demográfica e as condições de extrema pobreza observadas principalmente nas áreas periurbanas das cidades de maior porte, contribuíram decisivamente para a elevada receptividade à doença na região.

Por outro lado, a drástica redução do número de casos observada na Região Nordeste a partir de 1995 e a ausência de casos na Região Norte nos anos de 1999 e 2000 não pode ser imputada à melhorias na infra-estrutura de saneamento básico, uma vez que as ações executadas foram feitas de modo pontual e em geral em resposta às pressões das áreas afetadas. Para esta redução certamente concorreram fatores relacionados aos indivíduos, como o esgotamento de suscetíveis. Embora a resposta à exposição a antígenos bacterianos seja de duração relativamente pequena, durando somente de algumas semanas a alguns meses, este sistema tem exibido uma potente memória imunológica por mais de ano, podendo inclusive ser rápida e eficazmente estimulada por repetidas exposições ao antígeno. A tese de imunidade natural adquirida para a cólera é reforçada por observações feitas por Glass em Bangladesh, demonstrando que as

taxas de reinfecção após infecções sintomáticas de cólera são muito baixas, ocorrendo cerca de 90% de proteção contra um segundo episódio em áreas onde a cólera é endêmica (SVENNERHOLM; JONSON; HOLMGREN, 1994).

Além das questões relacionadas aos indivíduos, fatores ligados ao agente etiológico e ao meio ambiente provavelmente desempenharam papel relevante na drástica redução de casos no país, hipótese que pode ser reforçada pela mesma tendência de redução ocorrida a partir de 1995 em outros países das Américas e mesmo em outros continentes; e pelo aumento de número de casos e ocorrências de epidemias observadas a partir do final de 1997 e no ano de 1998 não só no Brasil, como também novamente nas Américas e em outros continentes, e que teve relação com as inesperadas mudanças de tempo ocorridas ao final daquele ano em função do fenômeno El Niño. Terminados os efeitos do fenômeno, observa-se novamente a redução na produção de casos em todas as áreas por ele afetadas (World Health Organization, 1998; 1999, 2000a). Contudo, faz-se necessário a realização de estudos que venham a aprofundar estas questões, principalmente em função da complexidade de fatores ambientais intervenientes num país de dimensões continentais como o Brasil.

Apesar do papel decisivo representado pelos fatores acima citados na definição do comportamento da sétima pandemia de cólera no país, a intensificação das ações de prevenção e controle empreendidas pelas instituições de saúde nos três níveis do sistema certamente contribuiu para diminuir o impacto da epidemia sobre a população. Como ressalta Gerolamo (1997), até 1991 não existia no Centro Nacional de Epidemiologia nenhum técnico ou estrutura que desenvolvesse atividades relacionadas à vigilância epidemiológica das diarreias. A chegada da cólera no país levou à criação de um setor específico para a vigilância epidemiológica das doenças de veiculação hídrica. A princípio tinha como único objeto a cólera, porém como os trabalhos de prevenção e controle do agravo só teriam consistência na medida em que se inserissem num contexto maior de vigilância às doenças diarreicas, a partir de 1994 foi iniciada a implantação da Monitorização das Doenças Diarreicas Agudas-MDDA nas Unidades Federadas, possibilitando ao nível local o acompanhamento da situação das diarreias, subsidiando o planejamento e avaliação das ações, além de se constituir num

instrumento para rápida detecção de surtos em uma comunidade. Além da MDDA, outras ações foram implementadas, destacando-se a monitorização ambiental para pesquisa de *Vibrio cholerae* no ambiente; a disponibilização de hipoclorito de sódio à população sem acesso à água potável e o apoio à rede assistencial para a detecção precoce e manejo adequado de casos. É importante ainda destacar a importância da criação do Sistema de Vigilância da Qualidade da Água pela Coordenação Geral de Vigilância Ambiental em Saúde do Centro Nacional de Epidemiologia; a revisão da Portaria nº 36 de 19/01/90 e publicação da Portaria nº 1.469, de 29/12/2000 do Ministério da Saúde, que estabelece os procedimentos e responsabilidades relativas ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Esta Portaria contempla ainda as exigências aplicáveis aos sistemas e soluções alternativas de abastecimento de água.

Quanto ao saneamento, a evolução da cobertura de serviços durante a década foi pouco expressiva e insuficiente no sentido de diminuir as desigualdades regionais no acesso a estes serviços e entre as zonas urbanas e rurais. Como pode ser observado na Figura 43, as Regiões Sudeste e Sul do país continuam tendo a maior proporção de domicílios atendidos com rede geral de abastecimento de água (88,3% e 80,1%, respectivamente) em contraste com as Regiões Norte e Nordeste que continuam com os mais baixos percentuais de cobertura do país: 48% e 66,4%, respectivamente. Na Região Norte, inclusive, houve uma queda de cobertura de 1991 para 2000, diminuindo de 67,6% para 62,5%. A Figura 43 evidencia ainda a dramática situação das zonas rurais do país (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2002).

Quanto ao esgotamento sanitário, a situação é ainda pior. Apesar do aumento das coberturas destes serviços nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, menos da metade dos domicílios apresentaram rede geral de esgoto ou fossa séptica em 2000: 46,7% no Norte; 51% no Nordeste e 45,9% na Região Centro-Oeste. Nas Regiões Sul e Sudeste estes valores são de 72,6% e 87,8%, respectivamente, em 2000.

A extensão destes serviços à população brasileira de uma forma mais universal está condicionada à criação e consolidação de uma política de saneamento no país. Entretanto, a União ainda não assumiu seu papel na formulação desta política, na regulação do setor e no estabelecimento das fontes de financiamento.

Até a criação do Plano Nacional de Saneamento – Planasa, em 1971, predominavam fortemente os serviços municipais e a atuação do governo federal era expressiva, embora já existissem municípios cujos serviços eram de responsabilidade estadual (MAGALHÃES, T.; BERCHT, V. M., 1996). A partir do surgimento do PLANASA, este modelo de gestão tornou-se predominante ao longo das três últimas décadas, financiado pelo Banco Nacional de Habitação – BNH, com base nos recursos do Fundo de Garantia por Tempo de Serviço – FGTS. Neste modelo centralizado, as Companhias Estaduais de Saneamento Básico passaram a atuar diretamente nos municípios, por meio de contratos de concessão. E embora tenham promovido uma mudança nas coberturas de saneamento, a sua política era orientada, quase que exclusivamente em bases empresariais. Deste modo, componentes importantes como o saneamento de pequenas cidades, das periferias urbanas e das áreas rurais foram relegados a segundo plano. E apesar da extinção do BNH em 1986, este modelo predomina até hoje no setor, cobrindo a maior parte dos municípios brasileiros. Assim, dos 5.507 municípios brasileiros, 3.851 (69,9%) concederam seus serviços às companhias estaduais de saneamento; 1.625 (29,5%) administram seus serviços de água e esgotos, muitos dos quais foram implantados a partir dos anos 40 pela Fundação de Serviços de Saúde Pública – FSESP, atual Fundação Nacional de Saúde, cujo modelo descentralizado de gestão de serviços de saneamento é reconhecido no país; e 31 municípios (0,6%) concederam seus serviços à iniciativa privada.

Extinto o BNH, a gestão da política de saneamento vem passando por um processo de transferência para distintos ministérios, dificultando a gestão setorial, contribuindo para a atuação desarticulada e desordenada dos agentes públicos envolvidos e, em última instância, impedindo a superação do déficit de cobertura existente, além de colaborar para a degradação da qualidade dos serviços

prestados. É importante ainda ressaltar a inexistência de um marco regulatório para o processo de privatização em curso, de modo a assegurar a qualidade dos serviços e a garantia de acesso universal da população, sendo que as privatizações efetivadas até o momento não têm permitido o seu monitoramento pelo poder concedente e nem o controle social.

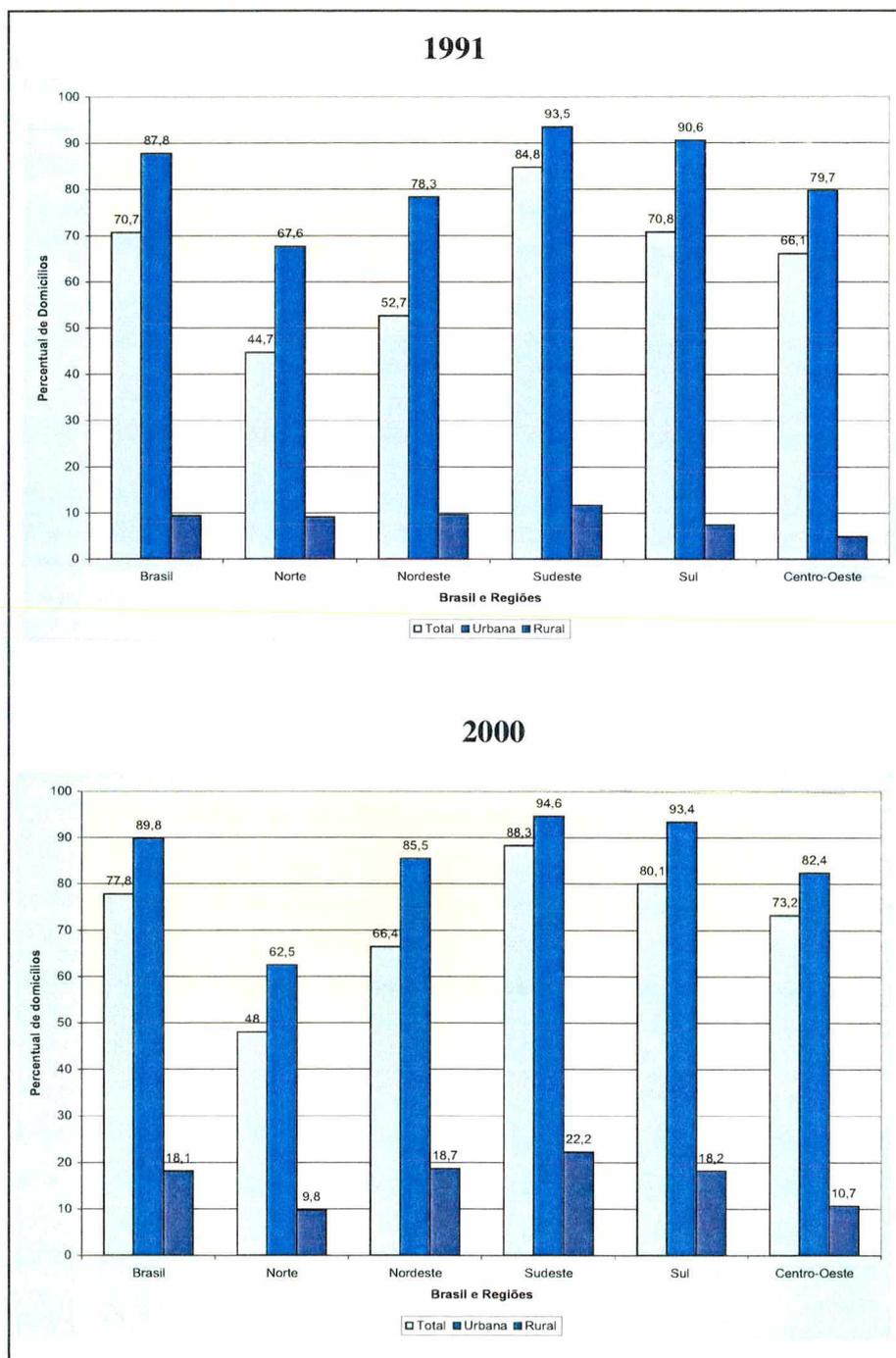


Figura 43 Proporção de domicílios com rede geral de abastecimento de água, segundo as Grandes Regiões, Brasil, 1991 e 2000

Fonte: IBGE, 1991 e 2000

Em 2001 foram registrados no país somente sete casos de cólera: quatro casos em Aquiraz, no Ceará; um caso em Águas Belas, Pernambuco; um caso em Teotônio Vilela, Alagoas e um caso em Brejo Grande, Sergipe. Entretanto, como extensas áreas continuam apresentando uma cobertura precária ou mesmo inexistente de serviços de saneamento básico, a vulnerabilidade e o risco de reintrodução da cólera continuam presentes. Por último, é importante destacar que embora atualmente não tenham sido registrados casos de cólera, as demais doenças diarréicas agudas permanecem como importante causa de morbimortalidade em muitas áreas do país, exigindo os esforços de todos os setores e instituições envolvidas no sentido de elevar o padrão de serviços de saneamento no Brasil.

4.5 CARACTERÍSTICAS DA CÓLERA NO BRASIL SEGUNDO SEXO

Do total de 168.591 casos de cólera ocorridos no país entre 1991 e 2000, 97.933 eram do sexo masculino (58,14%) e 70.522 eram do sexo feminino (41,86 %). Foram excluídos destes totais 136 casos com informação ignorada.

Os coeficientes de incidência mostraram-se mais elevados no sexo masculino em todos os anos do estudo, variando entre 0,3 e 47,3/100.000 habitantes entre os homens, enquanto que nas mulheres oscilou entre 0,5 e 34/100.000 habitantes. Avaliando-se as razões entre tais coeficientes de incidência no período considerado, percebe-se uma nítida queda de 1991 para 1992, de 3,1 para 1,6; uma tendência decrescente menos marcante entre 1992 e 1994; discreto aumento entre 1995 e 1996; nova tendência de queda entre 1997 e 1999 e elevação para 2 em 2000. Estas oscilações, de uma maneira geral, mantêm uma relação inversa com a produção de casos: as razões aumentam com a diminuição do número de casos e baixam quando a produção de casos se torna mais intensa, quando aumenta também o grau de exposição da população feminina (figura 44)

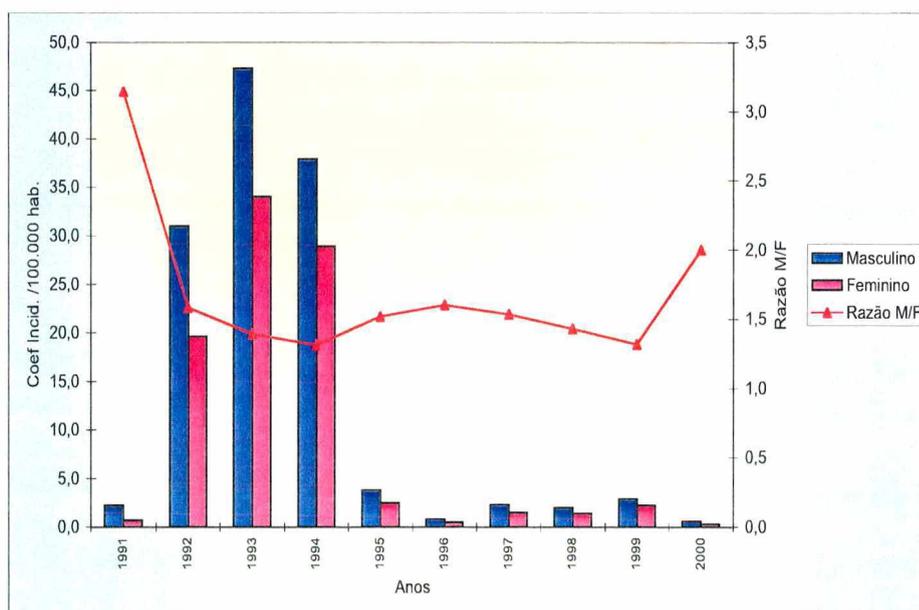


Figura 44 Coeficientes de Incidência de Cólera segundo Sexo e razão entre Coeficientes de Incidência (M/F), Brasil, 1991 a 2000. Excluídos 139 casos com informação sobre sexo ignorada. Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Considerando-se que os casos de cólera registrados no país em 1991 representam na quase totalidade os casos oriundos da região norte, e levando-se em consideração as características desta região, é compreensível a razão tão elevada observada nos homens com relação às mulheres, provavelmente gerada pela maior exposição da população masculina à doença em suas atividades laborativas e longos períodos de permanência fora do domicílio. Nesta região, embora a razão tenha diminuído entre 1992 e 1995, não ficou em nenhum período abaixo de 1,6 e alcançando 3,5 em 1997. Os coeficientes de incidência variaram entre 0,2 e 56,1/100.000 habitantes entre os homens e entre 0,1 e 26,1/100.000 habitantes entre as mulheres, no período em questão (Figura 45).

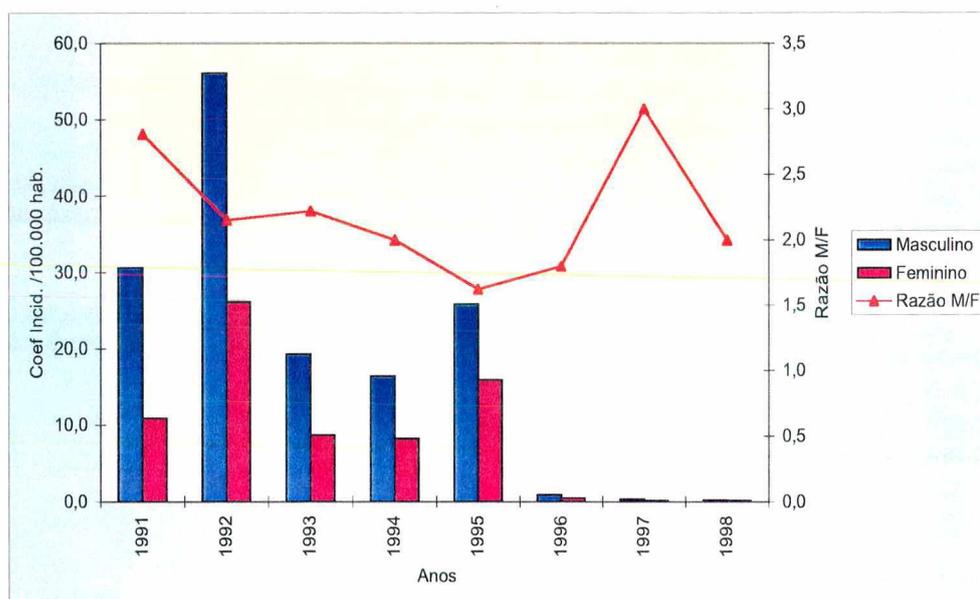


Figura 45 Coeficientes de Incidência de Cólera segundo Sexo e Razão entre Coeficientes de Incidência (M/F), Região Norte, 1991 a 1998. Excluídos 2 casos com informação sobre sexo ignorada.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Na região nordeste observa-se igualmente maiores coeficientes de incidência entre os homens, variando de 2,1 a 159,1/100.000 habitantes no período. Nas mulheres os valores oscilaram entre 1 e 114,2/100.000 habitantes. Nesta região as razões entre os coeficientes (M/F) variaram entre 1,3 e 2,1, valores bem abaixo daqueles observados na região norte, demonstrando as diferenças no padrão de produção de casos entre as regiões. A alta densidade demográfica no nordeste brasileiro, a grande malha rodoviária, a intensidade dos deslocamentos humanos, os

períodos críticos de escassez de água, certamente contribuíram para uma incidência menos discriminada entre os sexos, uma vez que atingiu os domicílios de uma forma mais acentuada que no norte do país (Figura 46).

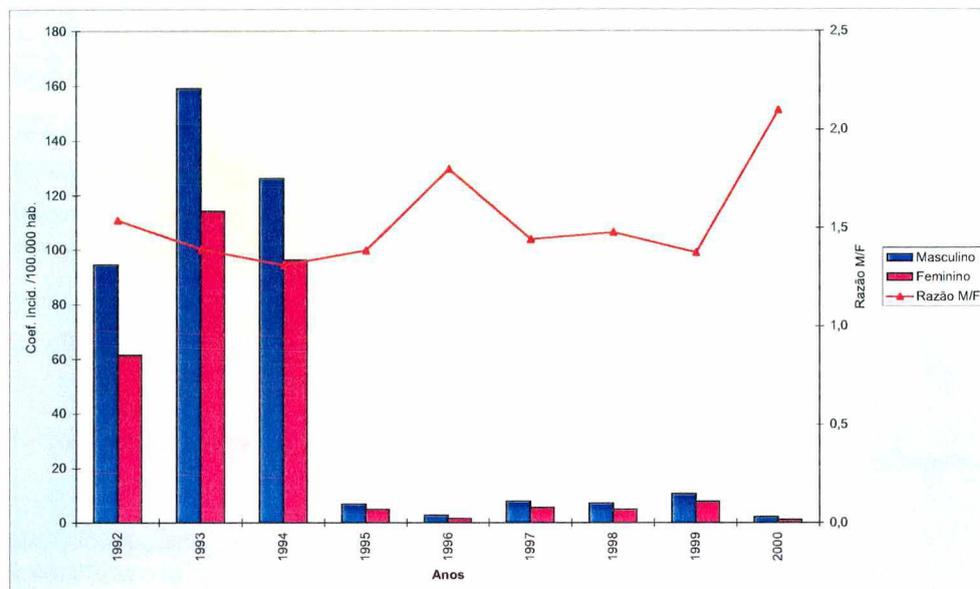


Figura 46 Coeficientes de Incidência de Cólera, Segundo Sexo e Razão entre Coeficientes de Incidência (M/F), Região Nordeste, 1991 a 2000. Excluídos 137 casos com informação sobre sexo ignorada.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

4.6 AS CARACTERÍSTICAS DA CÓLERA NO BRASIL SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

Os coeficientes de incidência de cólera no Brasil segundo faixa etária retratam as características de agregação da cólera epidêmica a uma área indene, em que a população em geral não tem imunidade pré-existente e conseqüentemente, todas as pessoas de todas as faixas etárias, se expostas, têm o mesmo risco de desenvolver a doença (GLASS; BLACK, 1992).

Em 1991, os coeficientes de incidência por cólera mostraram-se mais elevados nas crianças menores de 1 ano, 2,94/100.000 habitantes e entre a população de 15 e 59 anos, com um decréscimo nos idosos. Os menores coeficientes foram observados entre as crianças de 1 a 4 anos. É importante lembrar que estes dados refletem em sua quase totalidade o padrão de ocorrência observado na Região Norte. Pelas características da região os coeficientes observados nos adultos são esperados, tendo em vista a grande exposição, principalmente nos ambientes de trabalho e pelos deslocamentos (Figura 47).

Entretanto, o alto coeficiente de incidência em menores de 1 ano é intrigante, e não se pode aventar a hipótese de uso excessivo do critério clínico-epidemiológico, uma vez que em 1991 a confirmação de casos foi feita exclusivamente por critério laboratorial. Pode-se supor que este fato reforça a tese de uma grande subnotificação de casos na região neste ano, uma vez que em geral são as crianças, dentre a população em geral, aquelas que mais demandam os serviços de saúde por problemas de gastroenterite. Sendo assim, um grande número de casos em adultos não teria sido conhecido pelos serviços de saúde.

Por outro lado, deve ser destacado que este alto coeficiente nos menores de 1 ano demonstra também a grande vulnerabilidade desta população ; e que, mesmo no primeiro ano da ocorrência da epidemia no país e em uma região tão

repleta de barreiras geográficas, a cólera já conseguia expressar sua força nos ambientes domiciliares.

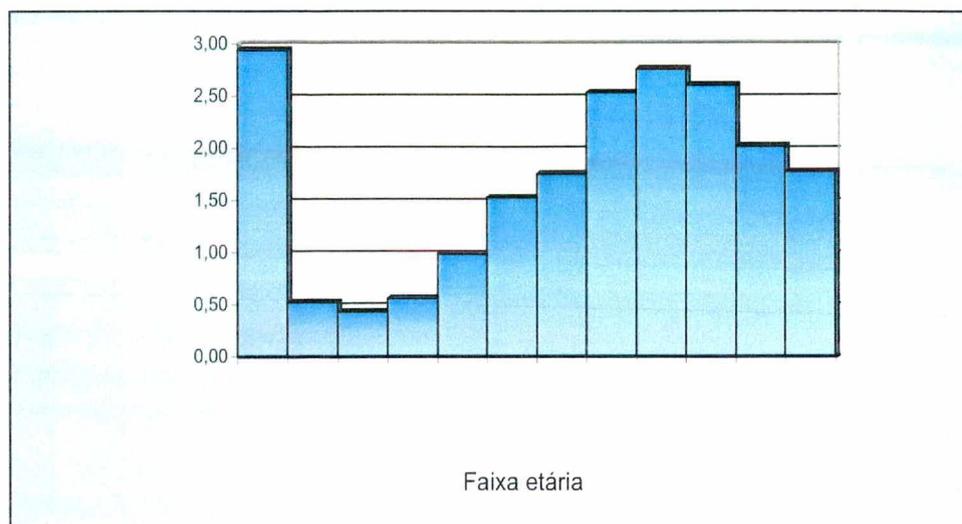


Figura 47 Coeficientes de Incidência de Cólera segundo Faixa Etária, Brasil, 1991. Excluído 1 caso com faixa etária ignorada.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

No período compreendido entre 1992 e 1994, que concentra a grande maioria dos casos ocorridos na década e cuja produção de casos foi intensa na Região Nordeste, o padrão de distribuição por faixa etária foi semelhante durante os três anos. Os coeficientes de incidência foram crescentes entre os adultos, variando entre 17,37 e 63,65/100.000 habitantes entre a população de 15 a 59 anos. Os coeficientes registrados entre as crianças, principalmente naquelas menores de um ano, ficaram entre 53,16 e 55,08/100.000 habitantes para os anos de 1993 e 1994, respectivamente. Na população acima de 60 anos os coeficientes de incidência foram maiores que em qualquer outra faixa etária, chegando a 123,68/100.000 habitantes e 145,65/100.000 habitantes nos indivíduos com 80 anos ou mais, nos anos de 1994 e 1993, respectivamente (Figura 48).

Neste período novamente chama atenção a vulnerabilidade das crianças, principalmente as menores de 1 ano, e particularmente dos idosos. Aos fatores já citados que poderiam ter contribuído para os altos coeficientes de incidência em crianças, principalmente as menores de 1 ano, a partir de 1992 deve ser levantada também a questão do uso excessivo do critério clínico-epidemiológico em menores de 5 anos, o que não é recomendado, conforme será discutido mais adiante.

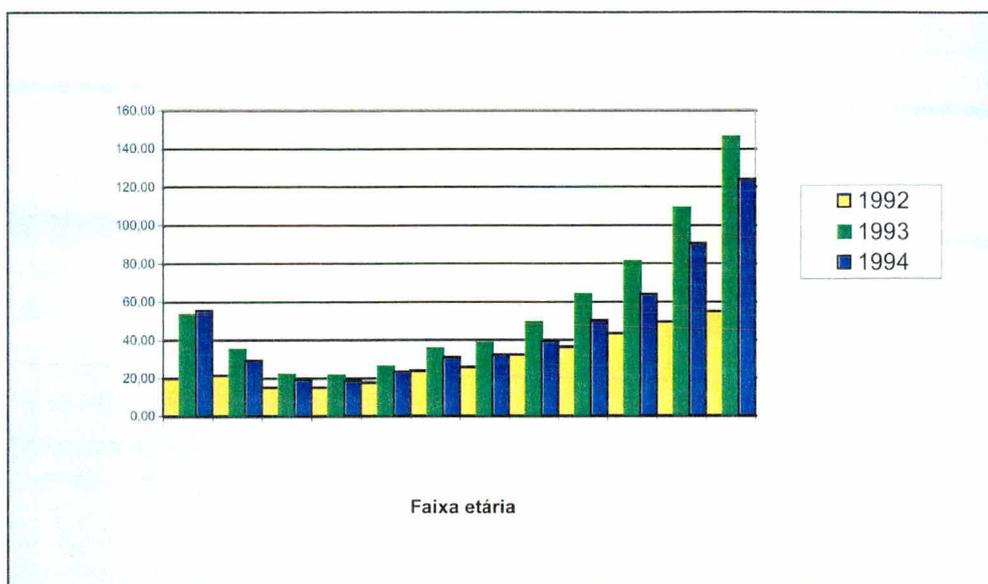


Figura 48 Coeficientes de Incidência de Cólera segundo Faixa Etária, Brasil, 1992 a a 1994. Excluídos 3.110 casos com faixa etária ignorada.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Este padrão de distribuição, com pequenas variações, se repetiu nos anos subsequentes (Figuras 49 a 52). Merece ser destacado, entretanto, uma mudança importante ocorrida no comportamento da doença entre as crianças de até 5 anos a partir de 1995 até o final do período considerado: houve um deslocamento dos maiores coeficientes de incidência da faixa de menores de 1 ano para a faixa etária de 1 a 4 anos. Tanto a utilização excessiva do critério clínico-epidemiológico de forma indevida nestas faixas etárias, quanto a ocorrência de uma menor exposição dos menores de um ano, proporcionada pela redução abrupta do número de casos podem ser elencados como fatores relacionados à esta mudança. Entretanto, a questão imunológica também poderia estar contribuindo para este deslocamento de faixa etária. Estudos têm demonstrado que, em áreas endêmicas, como Bangladesh, a faixa etária entre 2 a 9 anos é afetada com maior frequência que as crianças mais velhas, adultos e crianças menores, sendo que nestas últimas a proteção poderia, ao menos em parte, ser atribuída ao aleitamento materno.

Estudos acerca da incidência de diarreia em crianças com aleitamento materno sugeriram um efeito protetor contra cólera promovidos por anticorpos antibacterianos e anti-toxinas presentes no leite materno. Anticorpos IgA contra os

enteropatógenos mais prevalentes, são usualmente encontrados no leite de mães que amamentam. Entretanto, um estudo em Bangladesh apontou fortes evidências para o efeito protetor dos anticorpos IgA contra cólera. As taxas de incidência de cólera sintomática se mostraram significativamente mais baixas em crianças que beberam leite contendo altos níveis de anticorpos anti-CT ou antibacterianos ou ambos, que em crianças que beberam leite com níveis baixos de tais anticorpos (SVENNERHOLM; JONSON; HOLMGREN, 1994).

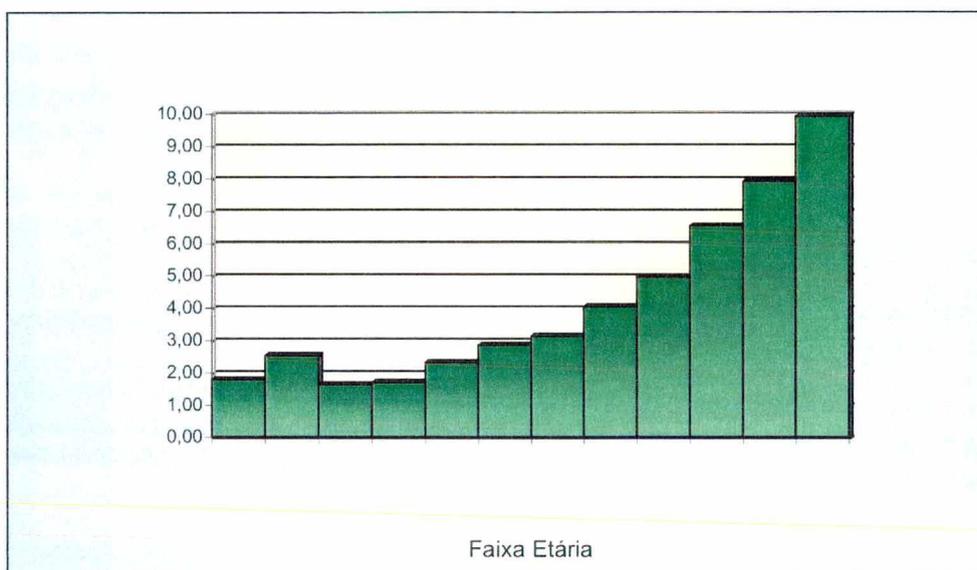


Figura 49 Coeficientes de Incidência de Cólera segundo Faixa Etária, Brasil, 1995. Excluídos 188 casos com faixa etária ignorada.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

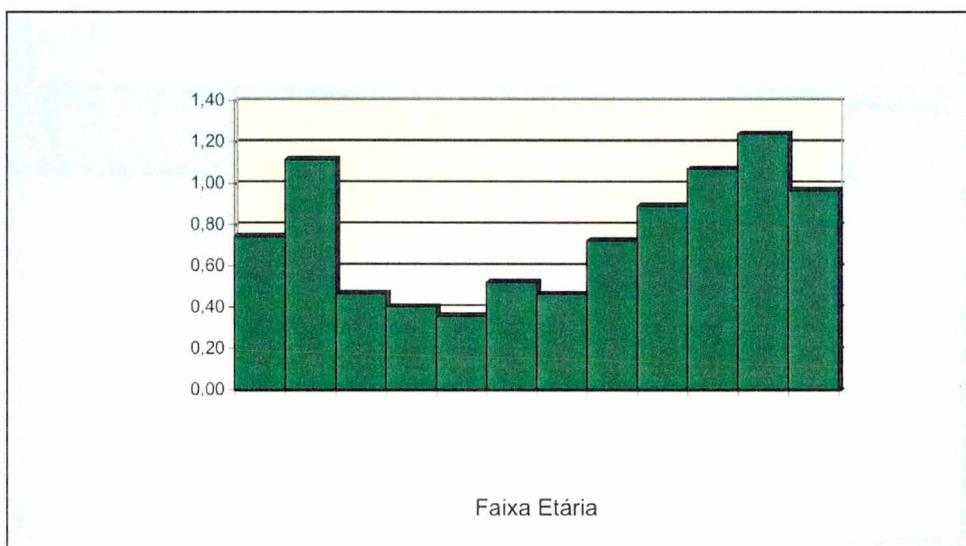


Figura 50 Coeficientes de Cólera segundo Faixa Etária, Brasil, 1996. Excluídos 49 casos com faixa etária ignorada.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

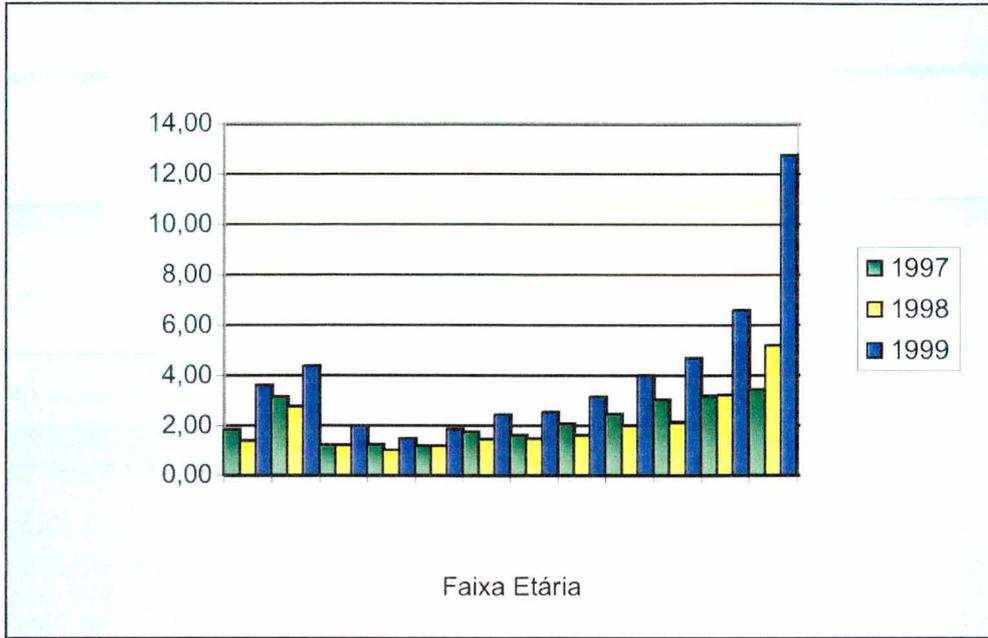


Figura 51 Coeficientes de Incidência segundo Faixa Etária, Brasil, 1997 a 1999. Excluídos 365 casos com faixa etária ignorada.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

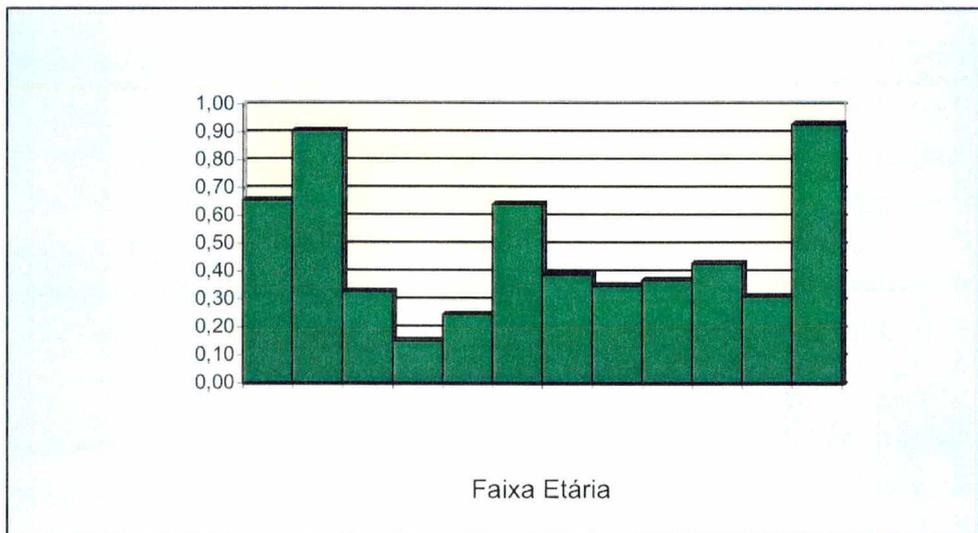


Figura 52 Coeficientes de Incidência segundo Faixa Etária, Brasil 2000.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Avaliando-se a evolução dos casos segundo faixa etária, observa-se que as taxas de letalidade ficaram em torno ou acima de 2% tanto em crianças abaixo de cinco anos quanto entre os idosos. Para os idosos acima de 80 anos a taxa de

letalidade chegou a 4,91% no período (Tabela 6). Estas informações são importantes pois reforçam a maior vulnerabilidade destes grupos etários. Assim, na organização de serviços, este aspecto deve ser levado em consideração, tanto no que diz respeito à mobilização da população no sentido de buscar assistência médica em tempo oportuno, quanto no sentido de capacitar os profissionais de saúde para o manejo adequado de casos de diarreia aguda e cólera em crianças e idosos.

Tabela 6 Casos de Cólera segundo Faixa Etária, Evolução e Taxas de Letalidade (%) Brasil, 1991 a 2000*

Faixa Etária	Cura	Óbito	Total	Letalidade
<1 ano	4445	94	4539	2,07
1 a 4	13080	273	13353	2,04
5 a 9	10847	98	10945	0,90
10 a 14	10562	42	10604	0,40
15 a 19	11473	46	11519	0,40
20 a 29	26927	94	27021	0,35
30 a 39	22484	174	22658	0,77
40 a 49	19326	226	19552	1,16
50 a 59	16024	233	16257	1,43
60 a 69	13490	261	13751	1,90
70 a 79	8736	235	8971	2,62
80 anos e +	4049	209	4258	4,91
Ignorado	3624	50	3674	-
Total	165067	2035	167102	1,22

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

*Excluídos 1489 casos com evolução ignorada

4.7 O USO DOS CRITÉRIOS LABORATORIAL E CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO NA CONFIRMAÇÃO DE CASOS.

Com a introdução da cólera na Região Norte em 1991, o Ministério da Saúde estabeleceu o critério laboratorial como único critério para confirmação de casos. Apesar de, à época, o Centro Nacional de Epidemiologia posicionar-se contrário a esta norma, a Comissão Nacional de Prevenção da Cólera manteve a confirmação de casos somente a partir de comprovação laboratorial, “ numa tentativa clara de diminuir artificialmente o número de casos, o que foi muito bem aceito pelas diversas instâncias políticas” (GEROLOMO, 1997, p. 51).

Somente a partir de fevereiro de 1992, o critério clínico-epidemiológico passou a ser adotado oficialmente em todo o país. Segundo as recomendações do Ministério da Saúde a partir desta data, em áreas onde já foi comprovada a circulação do *Vibrio cholerae*, não há necessidade de realização de exames laboratoriais em todos os suspeitos. O uso adequado do critério clínico-epidemiológico confere maior agilidade à investigação , aumenta a sensibilidade do sistema na detecção de casos, além de diminuir os custos operacionais do laboratório, liberando-o para outras atividades. A função principal do laboratório, após a instalação de um surto ou epidemia, é a monitorização da circulação do vibrião, a avaliação da sensibilidade/resistência aos antibióticos e a detecção de novos sorotipos. Os exames são realizados por amostragem de acordo com a situação epidemiológica local. (BRASIL, 1998a).

Do total de 168.591 casos de cólera registrados entre 1991 e 2000, 110.750 foram confirmados pelo critério clínico-epidemiológico (65,69%) e 57.456 casos foram confirmados pelo critério laboratorial (34,08%).

A partir da oficialização do critério clínico-epidemiológico em 1992, observa-se um aumento gradativo na sua utilização na grande maioria das Unidades Federadas, até 1994 (Figuras 53 a 61).

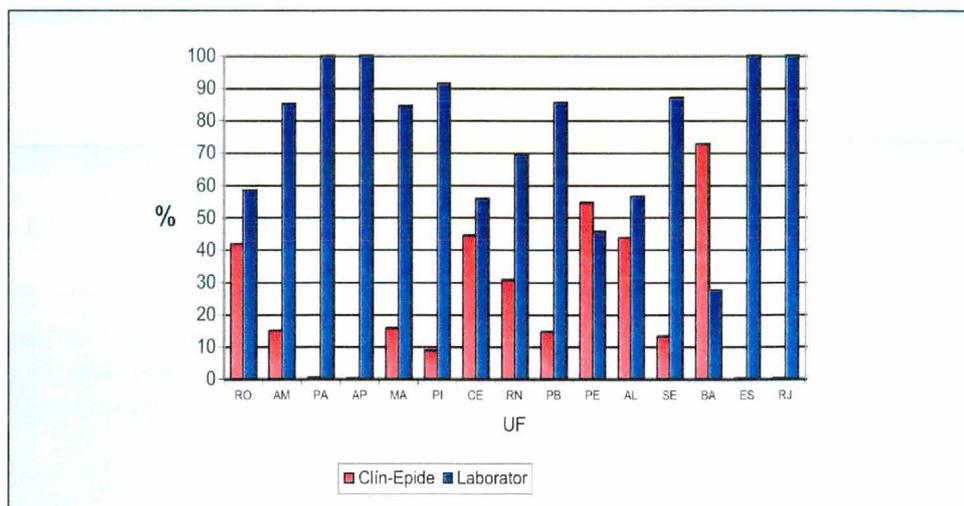


Figura 53 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada, Brasil, 1992. Excluídos 23 casos com critério de confirmação ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

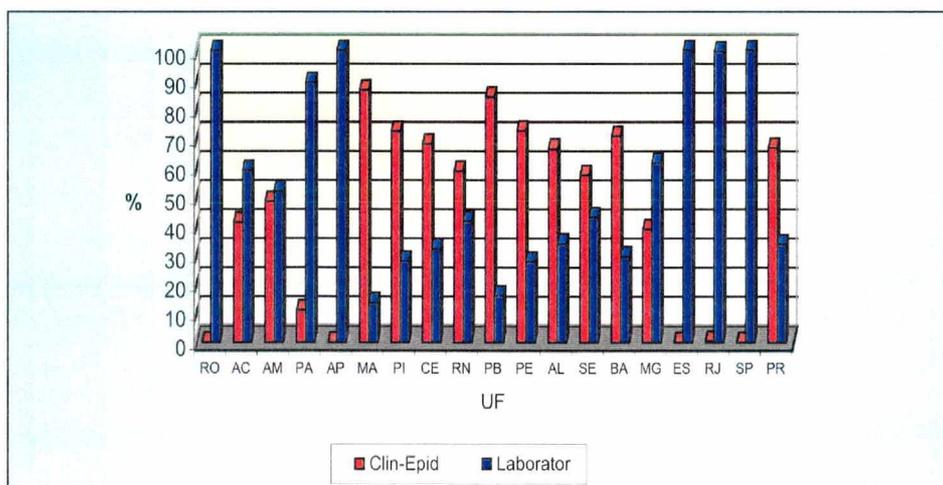


Figura 54 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada, Brasil, 1993. Excluídos 24 casos com critério de confirmação ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

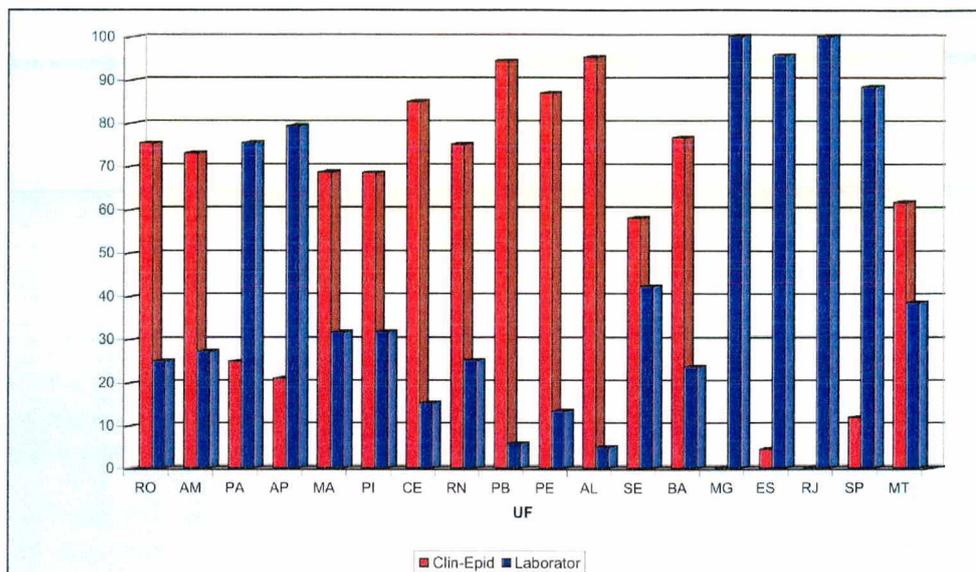


Figura 55 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada, Brasil, 1994. Excluídos 131 casos com critério de confirmação ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Apesar disto, o laboratório continua com uma expressiva participação na confirmação de casos, o que é compreensível para estados como Rondônia, Acre, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo, onde os números relativamente pequenos de casos provavelmente não tenham permitido uma correlação clínico-epidemiológica suficientemente forte para dispensar o uso do laboratório. Esta situação porém, não se justifica para os estados do Pará e Amapá, que confirmaram entre 70 e 100% dos casos pelo critério clínico-epidemiológico entre 1992-1994; para os estados do Maranhão, Piauí, Paraíba e Sergipe, com o uso deste critério acima de 80% em 1992. Por outro lado, o critério clínico-epidemiológico apresentou uso excessivo em 1993 e 1994 em alguns estados, como por exemplo em Alagoas, que dos 8.180 casos de cólera, confirmou 150 por laboratório.

Mas a situação mais preocupante foi registrada no estado do Amazonas, onde o uso excessivo do critério clínico-epidemiológico chama a atenção, principalmente entre 1996 e 1998. E especialmente em 1998, quando 100% dos 17 casos registrados foram confirmados por este critério.

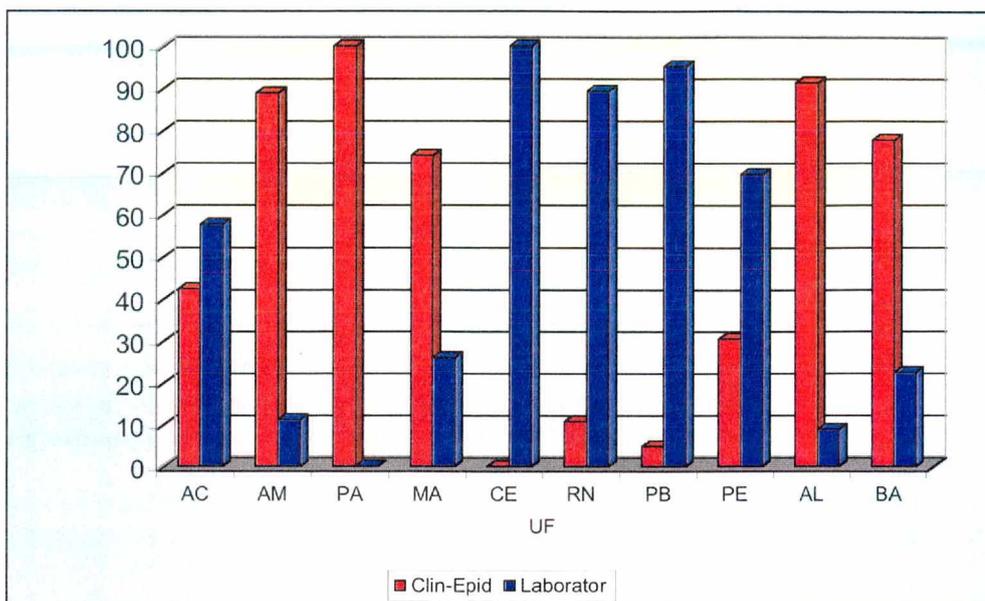


Figura 56 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada, Brasil, 1995. Excluídos 3 casos com critério de confirmação ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

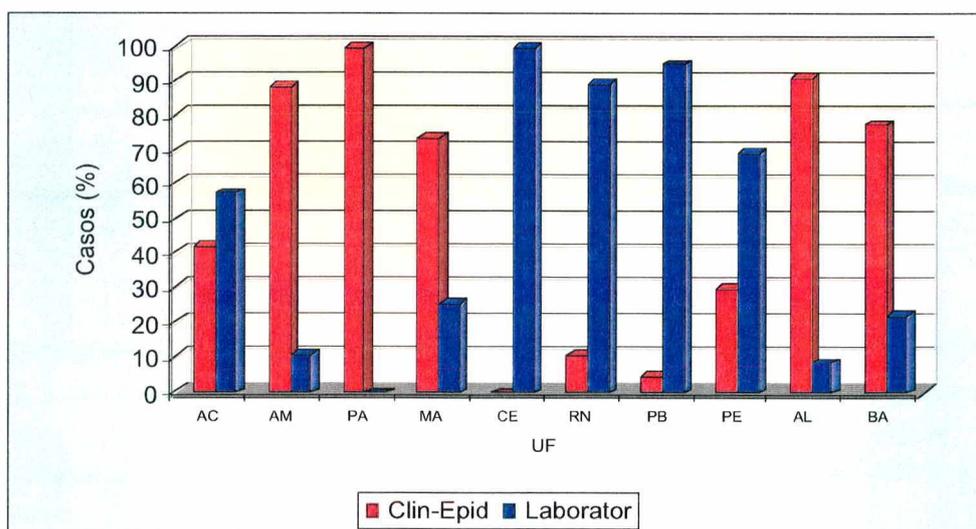


Figura 57 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada, Brasil, 1996. Excluídos 8 casos com critério de confirmação ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

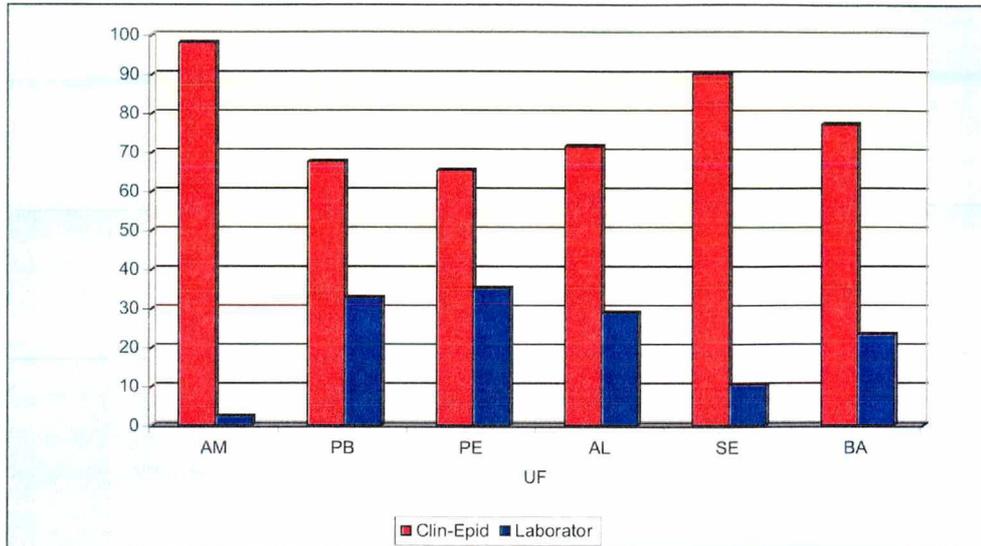


Figura 58 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada, Brasil, 1997. Excluídos 37 casos com critério de confirmação ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

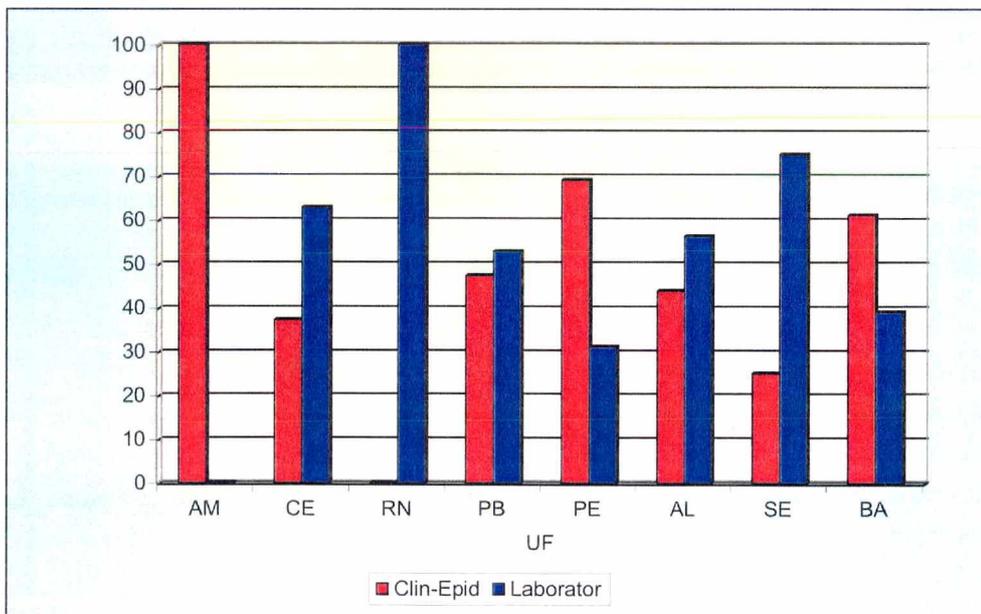


Figura 59 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada, Brasil, 1998. Excluídos 159 casos com critério de confirmação ignorado.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

A partir de 1995, com a abrupta redução de casos de cólera no país, o uso do laboratório tendeu novamente ao crescimento, o que é uma conduta desejada frente à nova situação epidemiológica do agravo.

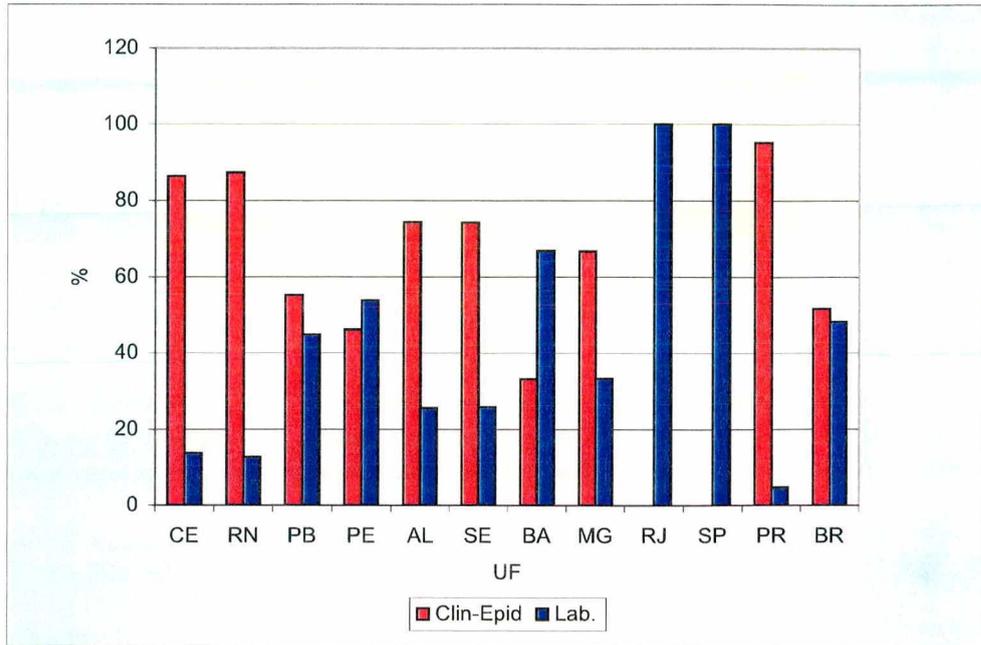


Figura 60 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada e Brasil, 1999.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

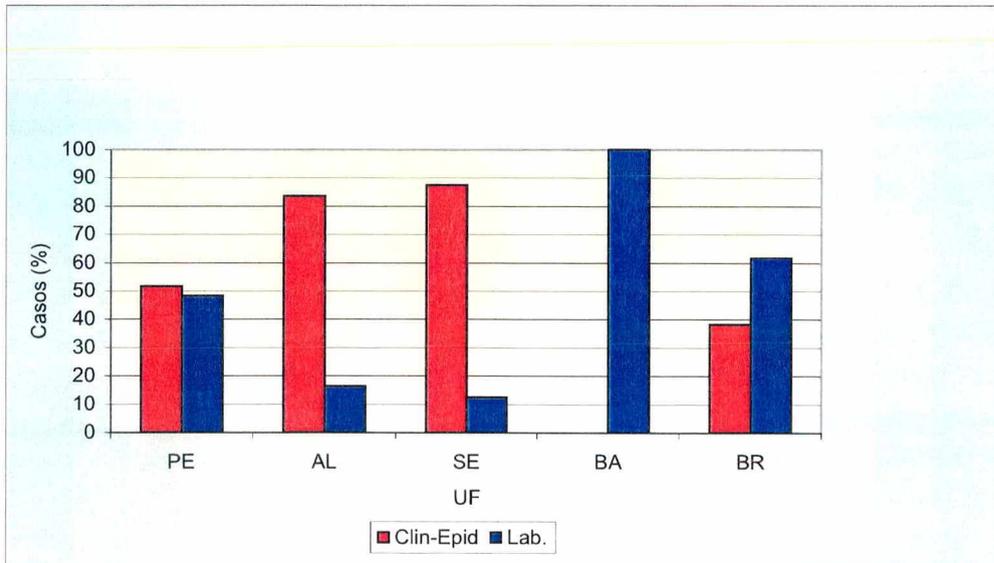


Figura 61 Casos de Cólera segundo Critério de Confirmação, por Unidade Federada e Brasil, 2000.

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Um outro aspecto importante que chama a atenção é a utilização do critério clínico-epidemiológico na confirmação de casos em crianças menores de 5 anos.

Tabela 7 Número de Casos de Cólera em Crianças Menores de Cinco Anos Segundo Critério de Confirmação de Casos

ANO	FAIXA ETÁRIA	CRITÉRIO DE CONFIRMAÇÃO				
		Clínico-epid.	%	Laboratorial	%	Total
1991	<1ano	0	0,00	94	100,00	94
	1-4 anos	0	0,00	69	100,00	69
						0
1992	<1 ano	231	38,50	369	61,50	600
	1-4 anos	1.282	46,62	1.468	53,38	2750
						0
1993	<1 ano ano	1.212	69,30	537	30,70	1749
	1-4 anos	3.076	64,83	1.669	35,17	4745
						0
1994	<1 ano	1.629	88,97	202	11,03	1831
	1-4 anos	3.298	81,71	738	18,29	4036
						0
1995	<1 ano	45	75,00	15	25,00	60
	1-4 anos	225	63,56	129	36,44	354
						0
1996	<1 ano	6	27,27	16	72,73	22
	1-4 anos	88	65,19	47	34,81	135
						0
1997	<1 ano	46	82,14	10	17,86	56
	1-4 anos	285	73,26	104	26,74	389
						0
1998	<1 ano	27	67,50	13	32,50	40
	1-4 anos	151	47,94	164	52,06	315
						0
1999	<1 ano	65	55,56	52	44,44	117
	1-4 anos	190	33,33	380	66,67	570
						0
2000	<1 ano	8	38,10	13	61,90	21
	1-4 anos	28	23,53	91	76,47	119
TOTAL		11.892	65,80	6.180	34,20	18.072

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

Excluídos 84 casos com critério de confirmação ignorado.

Segundo recomendações do Ministério da Saúde, em crianças nesta faixa etária, deverá ser feita a pesquisa laboratorial do agente etiológico envolvido no quadro diarréico, tendo em vista o grande número de patógenos incidentes nesta população (BRASIL, 1998a). Conforme pode ser observado na Tabela 7, abaixo, 65,80% dos casos de cólera em menores de 5 anos foi confirmado pelo critério clínico-epidemiológico o que, além de demonstrar as dificuldades da área assistencial e da vigilância epidemiológica na adoção dos critérios preconizados, traz implicações do ponto de vista do conhecimento acerca do comportamento do agravo nesta faixa etária. Chama a atenção particularmente a utilização do critério clínico-epidemiológico para confirmação de casos no ano de 1994: em 88,97% dos menores de 1 ano e em 81,71% das crianças de 1 a 4 anos.

4.8 TIPO DE ATENDIMENTO PRESTADO

“Era esse o quadro do século passado: os cemitérios sendo abertos, as covas sendo prontas de antemão e, assim, durante duas oportunidades, a Província das Alagoas viveu de enterrar os seus mortos com os tempos passando e o vibrião continuando em marcha sem impedimento. O vibrião parou por si mesmo; parou quando sua lógica irresistível determinou que era hora de parar, quando se deu a conta que fez e tirou a competente prova dos nove fora. É aí que reside a tragédia; trata-se da ausência completa de liberdade. Não havia como escapar: todos teriam que morrer, personagens não tinham escolha” (ALMEIDA, L. S., 1996, p. 90-91).

A análise dos dados segundo o tipo de atendimento prestado revela uma situação preocupante: em 78,52% dos casos do país, o atendimento foi hospitalar, o que vai de encontro às características da cólera provocada pelo *Vibrio cholerae* El Tor, em que cerca de 90% dos casos são leves ou moderados. Estes percentuais variaram entre 67,62% em 1991 e 94,43% em 1998 (Tabela 8).

Tabela 8 Distribuição Percentual de Casos de Cólera segundo Tipo de Atendimento, Brasil, 1991 a 2000*.

Ano	Tipo de Atendimento								
	Hospitalar		Ambulatorial		Domiciliar		Nenhum		Total*
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	
1991	1393	67,62	598	29,03	53	2,57	16	0,78	2060
1992	27900	76,33	7531	20,60	1072	2,93	48	0,13	36551
1993	47202	79,26	11442	19,21	877	1,47	35	0,06	59556
1994	37297	77,85	9106	19,01	1469	3,07	34	0,07	47906
1995	4087	83,73	292	5,98	497	10,18	5	0,10	4881
1996	914	92,42	50	5,06	25	2,53	0	0,00	989
1997	2427	80,28	522	17,27	74	2,45	0	0,00	3023
1998	2497	94,37	86	3,25	59	2,23	4	0,15	2646
1999	3157	80,40	639	16,30	107	2,70	26	0,70	3929
2000	507	74,10	143	20,90	8	1,20	26	3,80	684
Total	127381	78,52	30409	18,75	4241	2,61	194	0,12	162225

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

* Excluídos do total, 6.366 casos de cólera com tipo de atendimento ignorado.

Para tentar explicar este fato podem-se levantar várias hipóteses: uma baixíssima sensibilidade dos sistemas de vigilância epidemiológica, que só captaram os casos que demandaram internação; a ocorrência de internamentos desnecessários de formas leves e moderadas de cólera; a maior demanda da população a estes serviços em função da maior resolutividade; erro no preenchimento das fichas de investigação epidemiológica, com casos atendidos em ambulatório de hospitais sendo classificados como atendimento hospitalar. Certamente todos estes fatores devem ter concorrido em menor ou maior grau para a situação encontrada, sendo recomendável que no nível local seja feita uma análise mais aprofundada do problema para melhor direcionamento das necessárias medidas de correção.

Nas Unidades Federadas, a partir da redução do número de casos de cólera no país de 1995 em diante, ocorreu um incremento de casos hospitalizados. Na grande maioria dos estados os percentuais de internação estiveram acima de 70%.

Os menores percentuais foram registrados em Rondônia em 1991 (26,7%) e 1994 (17,7%); em Sergipe em 1994 (33,7%) e 1997 (28,1%); no Acre em 1996 (38,5%) e no Paraná em 1999 (27,8%).

Quanto ao atendimento ambulatorial dos casos de cólera no país, a variação foi de 3,25% em 1998 e 29% em 1991. Nas Unidades Federadas, estes valores poucas vezes excederam os 50% durante a década: no Acre (50%) e em Sergipe (53,5%) em 1993; no Piauí (52,6%) em 1994; em Sergipe (71,5%) em 1997 e no Paraná (71,1%) em 1999.

Com relação ao atendimento domiciliar, este oscilou entre 1,2% e 10,18% no país. Rondônia apresentou os maiores valores para este tipo de atendimento entre as Unidades Federadas: 40% e 42% nos anos de 1991 e 1994, respectivamente. Porém, de uma forma geral os valores registrados nos estados foram muito baixos em todos os anos do período considerado.

Quanto aos casos sem nenhum atendimento, 194 casos foram notificados ao sistema entre 1991 e 2000 no Brasil, com o maior percentual em 2000: 3,8% dos casos. Tendo em vista que a maior parte das notificações no país é constituída por casos com atendimento hospitalar, pode-se considerar que o valor encontrado para casos sem nenhum tipo de atendimento não apresenta consistência para a avaliação do volume de pessoas que não demandaram ou não tiveram acesso aos serviços de saúde, tendo sido conhecidos, provavelmente, somente os casos mais graves e os que vieram a óbito. De qualquer forma, estes dados indicam a necessidade de uma mobilização mais efetiva da população, principalmente quanto à busca de assistência em tempo oportuno.

Avaliando-se a evolução dos casos segundo tipo de atendimento, observa-se que na Região Norte as taxas de letalidade foram mais elevadas que na Região Nordeste para todas as modalidades, conforme pode ser constatado nas Tabelas 9, 10 e 11.

As taxas de letalidade para os casos com atendimento hospitalar na Região Norte e Nordeste mostraram valores em torno dos referidos em literatura. Já na Região Sudeste a taxa de letalidade entre os casos que tiveram atendimento hospitalar foi de 7,96%.

Quanto ao atendimento ambulatorial, as taxas de letalidade ficaram acima de 2% nas Regiões Norte e Sudeste. Quando o atendimento foi domiciliar, as taxas de letalidade foram de 5,23% na Região Norte e 3,67% na Região Nordeste. Os valores encontrados para os casos sem nenhum tipo de atendimento, por outro lado, não proporcionam uma avaliação consistente, tendo em vista que provavelmente vieram a ser conhecidos somente os casos mais graves ou aqueles que vieram a óbito.

Em conclusão, excetuando-se os casos em que as altas taxas de letalidade estiveram relacionadas ao problema dos pequenos números, há que se ressaltar a importância de aprofundar, no nível local, a análise dos fatores determinantes das

altas taxas de letalidade observadas entre os casos com atendimento hospitalar ou ambulatorial, uma vez que pode ter sido consequência tanto de uma procura tardia por assistência quanto de um manejo inadequado do caso nas unidades assistenciais. O conhecimento destas causas possibilitará a correção de eventuais falhas e a implantação de novas estratégias de prevenção e controle.

Tabela 9 Casos de Cólera segundo Tipo de Atendimento, Evolução e Taxas de Letalidade (%), Região Norte, 1991 a 1998*

Tipo Atendimento	Evolução		Total	Letalidade (%)
	Cura	Óbito		
Hospitalar	9012	117	9129	1,28
Ambulatorial	1715	56	1771	3,16
Domiciliar	417	23	440	5,23
Nenhum	5	54	59	91,53
Ignorado	152	22	174-	
Total	11301	272	11573	2,35

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

* Excluídos 40 casos com evolução ignorada

Tabela 10 Casos de Cólera segundo Tipo de Atendimento, Evolução e Taxas de Letalidade (%), Região Nordeste, 1991 a 2000*

Tipo Atendimento	Evolução		Total	Letalidade (%)
	Cura	Óbito		
Hospitalar	115.360	1392	116752	1,19
Ambulatorial	27.500	129	27629	0,47
Domiciliar	3435	131	3566	3,67
Nenhum	85	33	118	27,97
Ignorado	5823	27	5850	-
Total	152203	1712	153915	1,11

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

* Excluídos 1441 casos com evolução ignorada

Tabela 11 Casos de Cólera segundo Tipo de Atendimento, Evolução e Taxas de Letalidade (%), Região Sudeste, 1992 a 1999

Tipo Atendimento	Evolução		Total	Letalidade (%)
	Cura	Óbito		
Hospitalar	451	39	490	7,96
Ambulatorial	275	6	281	2,14
Domiciliar	28	0	28	0,00
Nenhum	5	1	6	16,67
Ignorado	47	1	48	-
Total	806	47	853	5,51

Fonte: MS/FUNASA/CENEPI

* Excluídos 11 casos com evolução ignorada

CONCLUSÃO

A sétima pandemia, com seus 41 de duração, caracteriza-se como a mais longa das pandemias de cólera. Este fato está relacionado tanto às características do agente etiológico quanto à receptividade à doença, em função das condições de vida principalmente na Ásia, África e Américas, onde milhões de indivíduos sofrem um processo de apartação social e miséria.

Assim, a cólera se transforma na metáfora do subdesenvolvimento (TAUXE et al, 1994), denunciando o grave problema de saúde pública representado pelas doenças decorrentes da falta de infra-estrutura de saneamento ambiental nos países do Terceiro Mundo.

No Brasil, o caminho percorrido pela cólera na década de 90 reforçou as marcadas diferenças regionais nas condições de vida da sua população, tendo encontrado na Região Norte e principalmente na Nordeste condições altamente favoráveis à sua implantação e disseminação. Também mostrou que a vulnerabilidade à doença também está presente em áreas mais desenvolvidas do país, principalmente nos bolsões de pobreza existentes nas periferias dos centros urbanos. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, durante a década de 90 surgiram 717 novas favelas no Brasil.

Assim, apesar de em 2001 terem sido confirmados no país somente sete casos de cólera, o risco de sua reintrodução em áreas já atingidas ou em áreas indenes continua presente, tendo em vista que persistem as baixas coberturas de saneamento. É fundamental a manutenção de um sistema de vigilância epidemiológica ágil e sensível, de forma a detectar precocemente a presença do agente da cólera em uma área. O nível local deve avaliar se à redução ou ausência de casos não estaria correspondendo uma desmobilização dos trabalhos de vigilância epidemiológica.

A inserção das ações num contexto maior de atenção às doenças diarréicas e a articulação entre todas as áreas envolvidas com o problema nas três instâncias de governo permitirá lograr maior impacto nas ações desencadeadas. No período de 1991 a 2000 foram registrados no país 168.591 casos de cólera. No mesmo período, foram registradas pelo Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS, um total de 7.816.069 internações por doenças infecciosas intestinais. Considerando-se que somente uma pequena parte dos casos de doença diarréica aguda são hospitalizados, pode-se perceber a importância e magnitude deste problema, especialmente nas Regiões Norte e Nordeste do país.

Um último aspecto a ser ressaltado diz respeito aos dramáticos avanços ocorridos nos últimos dez anos quanto aos conhecimentos da epidemiologia molecular acerca do *Vibrio cholerae*, proporcionados pelo desenvolvimento no campo da pesquisa genética do agente. Os estudos nesta área tornaram possível classificar o *Vibrio cholerae* O1 El Tor em quatro grupos clonais: 1) o da sétima pandemia; 2) da Costa do Golfo; 3) da Austrália e 4) da América Latina. Demonstraram que os clones da Costa do Golfo e Austrália são fortemente relacionados entre si, o mesmo ocorrendo entre aqueles da sétima pandemia e o da América Latina. Evidenciaram ainda as surpreendentes e rápidas variações genéticas do *Vibrio cholerae* O1 toxigênico em diversas partes do mundo. Estes achados contribuiriam ainda para uma melhor avaliação das perspectivas futuras da cólera no nível global (WACHSMUTH et al, 1994).

Dentro deste contexto, principalmente nesta fase de remissão da pandemia no país, é importante que sejam intensificados estudos que permitam melhor avaliar a presença do *Vibrio cholerae* O1 toxigênico e as características genéticas das

cepas eventualmente encontradas. É importante ainda o mapeamento e pesquisa de ambientes reconhecidamente favoráveis à sobrevivência do agente, além do aprofundamento de estudos acerca do comportamento do agente frente à alterações ambientais.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. **Alagoas nos tempos do cólera**. São Paulo: Escrituras Editora, 1996, 121 p.
- ALVES, A. V. et al. **Uma abordagem da água de lastro como introdutora de organismos invasores exóticos, nocivos e patogênicos no Porto de Porto Alegre**. 2001. 61 f. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Saúde Pública) - Escola de Saúde Pública do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- ATLAS Geográfico Mundial. 1ª ed. São Paulo: Folha de São Paulo, 1994.
- BAG, P. K. et al. Rapid spread of the new clone of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor in cholera endemic areas in Índia. **Epidemiol. Infect.**. United Kingdom, vol. 121, p. 245-251, 1998.
- BAPTISTA et al. The Amazonia variant of *Vibrio cholerae*: molecular identification and study of virulence genes. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, vol. 93, n. 5, p. 601-607, sep.-oct. 1998.
- BARRADAS, R. de C. B. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. **Informe Epidemiológico do SUS**. Brasília, vol. 8, n. 1, p. 7-15, jan-mar 1999.
- BASU, A. et al. *Vibrio cholerae* O139 in Calcutta, 1992-1998: incidence, antibiograms, and genotypes. **Emerging Infectious Diseases Journal**. Atlanta, vol. 6, n. 2, march.-april 2000. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol6no2/basu.htm>>. Acesso em: 26/03/2002.
- BASU, S.; BHATTACHARYA, P.; MUKERJEE, S. Interacion fo *Vibrio cholerae* and *Vibrio* El Tor. **Bulletin of the World Health Organization**. Geneva, vol. 34, p. 371-378, 1966.
- BELTRÁN, P.; DELGADO, G.; NAVARRO, A. Genetic diversity and population structure of *Vibrio cholerae*. **Journal of Clinical Microbiology**. Washington, vol. 37, n. 3, p. 581-590, mar. 1999.
- BERLINGUER, G. O cólera em Nápoles e Roma. In: _____. **Questões de vida: ética, ciência, saúde**. São Paulo: Editora HUCITEC, 1993. cap. 8, p. 131-140.
- BERLINGUER, G. Perspectivas para a saúde. In: _____. **A doença**. Salvador, São Paulo: Editora HUCITEC, 1988. cap. 7, p. 141-150.
- BERMAN, M. **Tudo que é sólido desmancha no ar: a aventura da modernidade**. São Paulo: Companhia das Letras, 1986. 360 p.

BLAKE, P. A. Endemic cholera in Australia and the United States. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae* and cholera: molecular to global perspectives**. Washington: ASM PRESS, 1994b. cap. 20, p. 309-319.

BLAKE, P. A. Epidemiology of cholera in the Americas. In: GIANNELLA, A. R. (Ed.) **Gastroenterology clinics of North America: acute infectious diarrhea**. [S.l: s.n.], sep 1993, vol. 22, n. 3, p. 639-661.

BLAKE, P. A. Historical perspectives on pandemic cholera. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae* and cholera: molecular to global perspectives**. Washington: ASM PRESS, 1994a. cap. 18, p. 293-295.

BORROTO, R. J. Ecology of *Vibrio cholerae* serogroup O1 in aquatic environments. **Pan American Journal of Public Health**. Washington, vol. 2, n. 5, p. 328-333, 1997.

BORROTO, R. J. Supervivencia de *Vibrio cholerae* O1 en agua dulce superficial y cólera endêmico: una hipótesis geocológica. **Revista Panamericana de Salud Publica**. Washington, vol. 4, n. 6, p. 371-374, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde .Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação de Saúde Materno-Infantil. **Assistência e Controle das Doenças Diarréicas**. Brasília, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Gula Brasileiro de Vigilância Epidemiológica**. 4ª ed. rev. ampl. Brasília, 1998a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Ingestão de mariscos contaminados pode ter causado surto de cólera em Paranaguá. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, ano 3, n. 4, dez. 1998b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Atuação do setor saúde em saneamento**. Brasília, 2002. 48 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Cólera: declínio de casos ou da vigilância? **Boletim Epidemiológico**. Brasília, ano 1, n. 7, p. 12, jul. 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Cólera: situação atual. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, ano 2, n. 1, p. 12, jan. 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Prevenção da Cólera. **Manual Integrado de Prevenção e Controle da Cólera**. 1º ed. Brasília, 1994.

CABRAL, O. R. As águas do Desterro, o pérfido “filho do Ganges” e as maneiras de enterrar. In: _____. **Nossa Senhora do Desterro**. Florianópolis: Lunardelli, 1979, p. 485-513.

CAMUS, A. **A peste**. 11ª ed. Rio de Janeiro: Record. 1998, 269 p.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Imported cholera associated with a newly described toxigenic *Vibrio cholerae* O139 strain – California, 1993. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. Atlanta, vol. 42, n. 26, p. 501-503, 1993.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **Emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States**. Atlanta, Georgia, 1994.

CENTRO DE ESTUDOS DE SANEAMENTO AMBIENTAL ÁGUA E VIDA. **Cólera: um doença que vem pelas águas**. São Paulo, 1993, 24 p.

CHIN, J. (Ed.). **Cólera y otras enfermedades causadas por vibriones**. In: _____. **El control de las enfermedades transmisibles**. 17ª ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2001, p. 63-79.

CHOWDHURY, R. N.; CHAKRABORTY, S.; RAMAMURTHY, T. Molecular evidence of clonal *Vibrio parahaemolyticus* pandemic strains. **Emerging Infectious Diseases Journal** Atlanta, vol. 6, n. 6, nov.-dec. 2000. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol6no6/chowdhury.htm>>. Acesso em: 30/03/2002.

COLWELL, R. R. Global climate and infectious disease. **Science**. [S. I.], vol. 274, p. 2025-2031, dec. 1996.

COLWELL, R. R.; HUQ, A. Vibrios in the environment: viable but nonculturable *Vibrio cholerae*. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). **Vibrio cholerae and cholera: molecular to global perspectives**. Washington: ASM PRESS, 1994. cap. 9, p. 117-133.

CORTÉS, V. G.; ANTILLÓN, G. F. Aislamento de vibrios enteropatógenos de bivalvos y cieno dei Golfo de Nicoya, Costa Rica. **Revista de Biología Tropical**. [S. I.], vol. 38, n. 2b, p. 437-440, 1990.

COSTA NETO, N. M. A cólera no Brasil após 6 meses de trabalho. **Bras. Méd.** [S. I.], v. 28, n.1-4, p. 5-15, jan-dez. 1991.

FARUQUE, S. M.; ALBERT, M. J.; MEKALANOS, J. J. Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. In: **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. Washington: American Society for Microbiology, dec. 1998, vol. 62, n. 4, p. 1301-1314.

FINKELSTEIN, R. Cholera, *Vibrio cholerae* O1 and O139, and other pathogenic vibrios. In: BARON, S. (Ed.). **Medical Microbiology Textbook: medmicro textbook**. Texas: Department of Microbiology and Immunology University of Texas Medical Branch. Disponível em: <<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch024.htm>>. Acesso em: 11/10/2000.

FRONTIERS NEWSLETTER. **Tracking a killer: following cholera with every available means.** Oct. 1996. Disponível em: < www.nsf.gov/od/lpa/news/publicat/frontier/10-96/10chlra.htm>. Acesso em: 13/06/2002.

GEROLOMO, M. **A sétima pandemia de cólera no Brasil:** sua evolução e fatores relacionados a sua implantação e disseminação. 1997. 197 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Centro Biomédico da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

GLASS, R. I.; BLACK, R. E. The epidemiology of cholera. In: BARUA, D.; GREENOUGH, W. B. **Cholera.** New York: Plenum Medical Book Company, 1992. p. 129-153.

Glass RI; Claeson M; Blake PA; Waldman RJ; Pierce NF. Cholera in Africa: lessons on transmission and control for Latin America. *Lancet* 1991; 338(8770):791-5.

HOFER, E.; ERNANDEZ, D. Incidência de *Vibrio cholerae* não-O1 em afluentes de estações de tratamento de esgotos da cidade do Rio de Janeiro, RJ. **Revista de Microbiologia.** São Paulo, vol. 21, n. 1, p. 31-40, 1990.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo demográfico 2000:** características da população e dos domicílios. Rio de Janeiro, 2002.

KAPER, J. B.; FASANO, A.; TRUCKSIS, M. Toxins of *Vibrio cholerae*. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae* and cholera:** molecular to global perspectives. Washington: ASM PRESS, 1994. cap. 11, p. 145-146.

KAY, B. A.; BOPP, C. A.; WELLS, J. G. Isolation and identificacion of *Vibrio cholerae* O1 from fecal specimens. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae* and cholera:** molecular to global perspectives. Washington: ASM PRESS, 1994. cap. 1, p. 3-25.

LACEY, W. S. Cholera: calamitous past, ominous future. **Clinical Infectious Disease.** Chicago, vol. 20, p. 1409-1419, 1994.

MANDELL, G. L.; DOUGLAS, R. G.; BENNETH, J. E. Principles and practice of infectious disease. 5th ed. 2000 CD-ROOM produzido por Churchill Livingstone, Harcourt Health Sciences Company.

MARGULIS, L.; SAGAN, D. **Microcosmos:** quatro bilhões de anos de evolução microbiana. Rio de Janeiro: Edições 70, 1990, 260 p.

MATA JIMÉNEZ, L. J. **El cólera: historia, prevencion y control.** 1º ed. San José: EUNED - EUCR, 1992, 384 p.

MATTÉ, G. R. **Isolamentos de vibrios potencialmente patogênicos em moluscos bivalves**. 1993. 192 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Saúde Ambiental, Universidade de São Paulo, São Paulo.

MORRIS, J. G. Non-O group 1 *Vibrio cholerae* strains not associated with epidemic disease. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae and cholera: molecular to global perspectives***. Washington: ASM PRESS, 1994b. cap. 8, p. 103-115.

MORRIS, J. G. *Vibrio cholerae* O139 Bengal. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae and cholera: molecular to global perspectives***. Washington: ASM PRESS, 1994a. cap. 7, p. 95-102.

MOTA, E. **Características epidemiológicas da cólera no Nordeste**. Brasília: Centro Nacional de Epidemiologia, Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde e Organização Panamericana da Saúde – Representação no Brasil, 1992, 161 p.

MUKHOPADHYAY, A. K. ; SAHA, P.K.; GARG, S. et al. Distribution and virulence of *Vibrio cholerae* belonging to serogroups other than O1 and O139: a nationwide survey. **Epidemiol Infect** .Cambridge, vol. 114, p. 65-70, 1995.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD; CENTRO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (U.S.). **Métodos de laboratório para el diagnóstico de *Vibrio cholerae***. Washington: Programa Especial de Publicaciones-OPS; Atlanta: Sección de Publicaciones-CDC, 1994, 147 p.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Antecedentes históricos de la cólera en las Américas**, Boletín Epidemiológico. . Washington; vol. 12, n. 1, p.12-14, 1991.

PASSOS, A. D. C. Epidemia de cólera no sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, vol. 15, n. 2, p. 426-427, abr-jun 1999.

PENNA, M. L. F., SILVA, L. P. Algumas considerações sobre a ocorrência de cólera no Brasil. **Informe Epidemiológico do SUS**. Brasília, ano 1, n. 1, p. 7-15, jun. 1992.

POLLITZER, R. Historique de la maladie. In: _____. **Le choléra**. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, 1960, p. 11-52.

REEVES, P. R.; LAN, R. Cholera in the 1990s. **British Medical Bulletin**. London, vol. 54, n. 3, p. 611-623, 1998.

RIVERA, I. N.; MARTINS, M. T. Bactérias enteropatogênicas no ambiente aquático. **Ver. Ciênc. Farm**. São Paulo, vol. 17, p. 115-136, 1996.

RODRIGUE, D. C.; POPOVIC, T.; WACHSMUTH, I. K. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae and cholera: molecular to global perspectives***. Washington: ASM PRESS, 1994. cap. 5, p. 69-76.

SAKAZAKI, R.; DONOVAN, R. J. Serology and epidemiology of *Vibrio cholerae* and *Vibrio mimicus*. In: **Methods in Microbiology**. London: Academic Press, 1984, vol. 16, cap. 11, p. 271-289. ISBN 0-12 521516-9.

SHAPIRO, R. L.; OTIENO, M. R.; ADCOCK, P. M. Transmission of epidemic *Vibrio cholerae* O1 in rural western Kenya associated with drinking water from Lake Victoria: an environmental reservoir for cholera? **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. [S. l.], vol. 60, n. 2, p. 271-276, 1999.

SHEARS, P. Cholera: review. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**. Liverpool, vol. 88, n. 2, p. 109-122, 1994.

SVENNERHOLM, A.; JONSON, G.; HOLMGREN, J. Immunity to *Vibrio cholerae* infection. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae* and cholera: molecular to global perspectives**. Washington: ASM PRESS, 1994. cap. 16, p. 257-271.

SWERDLOW, D. L. et al. Severe life-threatening cholera associated with blood group O in Peru: implications for the latin american epidemic. **The Journal of Infectious Disease**. Chicago, vol. 170 p. 468-472, 1994.

TAUXE, R. et al. The future of cholera: persistence, change, and expanding research agenda. In: WACHSMUTH, I. K.; BLAKE, P. A.; OLSVIK, O. (Ed.). ***Vibrio cholerae* and cholera: molecular to global perspectives**. Washington: ASM PRESS, 1994. cap. 29, p. 443-453.

TODAR, Keneth. Cholera (*Vibrio cholerae*). **Bacteriology 330 Lecture Topics**. Wisconsin, 1999. Disponível em: <http://www.bact.wisc.edu/bact330/lecturecholera>. Acesso em 11/10/2000.

TOLEDO, L. M. O cólera nas Américas e a sua produção no Brasil. **Informe Epidemiológico do SUS**. Brasília, Ano 2, n. 1, 8-38, jan- fev 1993.

TOLEDO, L. M. **O espaço do cólera: determinantes sociais e regulação ambiental dos caminhos de uma epidemia**. 1996. 157 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro.

TORNERO, Nilton. **Os Caminhos da Cólera**. São Paulo: Editora Moderna, 1995.

WACHSMUTH, I. K. et al. Molecular epidemiology of cholera. In: WACHSMUTH, I.K.; BLAKE, P.A. OLSVIK, O. (Ed.). *Vibrio cholerae* and cholera: molecular to global perspectives. Washington: ASM PRESS, 1994b. cap.23, p.371-380.

WALDMAN, E. A.; SILVA, L. J. da; MONTEIRO, C. A. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera. **Informe Epidemiológico do SUS**. Brasília, vol. 8, n. 3, p. 5-47, jul-set 1999.

WAY, S. N.; MIZUNOE, Y.; YOSHIDA, S. How *Vibrio cholerae* survive during starvation: minireview. **FEMS Microbiology Letters**. Amsterdam, vol. 180, p. 123-131, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cholera in 1995. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva, ano 71, n. 21, p. 157-164, 1996. Disponível em: < <http://www.who.int/wer/pdf/1996/wer7121.pdf>>. Acesso em 26/03/2002.

_____. Cholera in 1996. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva, ano 72, n. 31, p. 229-236, 1997. Disponível em: < <http://www.who.int/wer/pdf/1997/wer7231.pdf>>. Acesso em 26/03/2002.

_____. Cholera in 1997. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva, ano 73, n. 27, p. 201-208, 1998. Disponível em: < <http://www.who.int/wer/pdf/1998/wer7327.pdf>>. Acesso em 26/03/2002.

_____. Cholera in 1998. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva, ano 74, n. 31, p. 257-264, 1999. Disponível em: < <http://www.who.int/wer/pdf/1999/wer7431.pdf>>. Acesso em 26/03/2002.

_____. Cholera in 1999. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva, ano 75, n. 31, p. 249-256, 2000a. Disponível em: < <http://www.who.int/wer/pdf/2000/wer7531.pdf>>. Acesso em 26/03/2002.

_____. Cholera in 2000. **Weekly Epidemiological Record**. Geneva, ano 76, n. 31, p. 233-240, 2001. Disponível em: < <http://www.who.int/wer/pdf/2001/wer7631.pdf>>. Acesso em 26/03/2002.

_____. Cholera. **WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases**: chapter 4. Geneva, 2000b. Disponível em: < www.who.int/emc/documents/surveillance/docs/whocdscsrirs2001.html/cholera/cholera.htm> . Acesso em 24/10/2000.