

Nota técnica: SRAG como alerta para epidemias de doenças respiratórias virais

A vigilância epidemiológica de doenças respiratórias tem como foco principal a circulação sazonal de vírus Influenza e detecção oportuna de novos subtipos com alta patogenicidade (como novas variantes de Influenza aviária ou suína com transmissão em humanos) ou de novos vírus respiratórios. Ela possui características particulares em cada país ou região do globo, mas também conta com aspectos comuns. Um deles é o uso da chamada vigilância sindrômica, isto é, baseada em casos atendidos na rede de saúde que atendem a um conjunto de sinais e sintomas pré definidos, com coleta de material biológico desses pacientes seguindo critérios locais para testagem laboratorial. Como diversos vírus respiratórios apresentam sinais e sintomas similares entre si, a sua definição é tal que permita uma alta sensibilidade, ou seja, detecção mais ampla de casos suspeitos cuja confirmação do vírus específico associado a cada caso é realizada posteriormente por meio de exames laboratoriais (tipicamente via a técnica RT-PCR). Usualmente, países adotam dois níveis de vigilância: uma ambulatorial, para acompanhamento de casos leves, e uma voltada para casos hospitalizados.

Para doenças respiratórias, os casos leves são chamados, no Brasil, de síndrome gripal (SG) e correspondem aos casos de *influenza-like illness* (ILI) na linguagem internacional. Tanto no Brasil quanto no resto do mundo, são considerados casos de SG/ILI pacientes que buscaram atendimento ambulatorial com sintomas de febre e tosse (ou dor de garganta), tipicamente. Este critério não é particular do Brasil, mas sim algo estabelecido por órgãos de reconhecido protagonismo em vigilância em saúde como os centros de controle de doenças dos EUA (CDC), o seu equivalente Europeu (ECDC) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), por exemplo. Já os casos graves, aqueles que necessitam hospitalização, no Brasil, são classificados como síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e, embora a tradução literal para o inglês seja equivalente à sigla SARS (*severe acute respiratory syndrome*), na verdade corresponde aos casos de *severe acute respiratory infection* (SARI) embora tecnicamente seja uma síndrome, ou seja, um conjunto de sintomas. A sigla SARS é utilizada especificamente para infecções por vírus da família coronavírus (como o MERS-CoV e SARS-CoV que causaram surtos recentes), sendo uma das possíveis causas de SRAG/SARI. Assim como os coronavírus, os vírus Influenza, vírus sincicial respiratório (VSR), adenovírus, dentre vários outros, também podem levar à SRAG/SARI, inclusive o novo coronavírus SARS-CoV-2, cuja manifestação classificamos como COVID-19.

Como no caso da vigilância de SG para casos leves de vírus respiratórios, o uso da vigilância de SRAG para monitoramento, alerta de situação, tomada de decisão para enfrentamento de surtos de doenças respiratórias, e classificação de temporadas sazonais não é uma prática somente brasileira, mas uma prática mundial. A definição de casos de SRAG no Brasil segue o padrão internacional que inclui a combinação de diversos fatores, sendo eles: (I) presença de febre, (II) tosse ou dor de garganta, (III) sinal de dificuldade respiratória, e (IV) necessidade de hospitalização ou indivíduo que veio a óbito tendo apresentado os sintomas I, II e III sem ter outra causa definida para o óbito (como acidente, violência, outra doença específica, ...). Se compararmos com as definições de SARI ou sua versão menos restrita ARI (*acute respiratory infection*) nos diversos órgãos de saúde pública mundiais, novamente veremos que isso não é uma escolha particular do Brasil, e sim o padrão. Alguns centros destacam uma ressalva importante em relação à febre, por ser um sintoma muito comum e inespecífico em crianças pequenas, e por ter sua presença diminuída em adultos e idosos mesmo quando apresentando quadros sérios de infecção respiratória viral. Outros excluem a necessidade de diagnóstico de dificuldade respiratória pela falta de uma definição clínica clara e podendo ser confundida com asma.

Outro problema prático que merece destaque: os sistemas de notificação de casos e a classificação final dos mesmos. Para SRAG, o Brasil conta com um sistema de informação desenvolvido pelo Ministério da Saúde, atualmente chamado de SIVEP-Gripe, para registro desses casos com ficha de notificação padronizada. Embora a definição de SRAG possua critérios sintomáticos bem definidos, é possível inserir no sistema um caso suspeito que não atende a todos os critérios de sinais e sintomas. Por exemplo, um paciente que necessitou hospitalização e que apresentava saturação de oxigênio abaixo de 95% (sinal alternativo à presença de dificuldade respiratória), tosse, mas que não apresente febre, seria internacionalmente classificado como ARI. A inclusão sistemática desse caso no sistema sivep-gripe permite, por exemplo, avaliar a real relevância da exigência de febre entre os sintomas. Afinal, como o banco de dados possui as variáveis associadas aos sinais e sintomas, é preferível permitir a inclusão desse caso e filtrá-lo no momento das análises do que bloquear sua inserção. O mesmo ocorre para os demais sinais e sintomas da definição de SRAG.

Esse sistema, além de já estar muito bem estabelecido na vigilância de doenças respiratórias no país, está vinculado à rede de laboratórios públicos (os LACEN), de tal forma que todos os casos de SRAG devem ter amostra coletada para identificação do vírus associado via exame laboratorial. Uma vez que a COVID-19 é também uma doença respiratória com sinais e sintomas comuns à SRAG, nada mais natural do que incorporar o exame para SAR-CoV-2 no painel de SRAG do que desenvolver um novo sistema exclusivamente para esse fim. Em função da maior prevalência de casos em idosos e adultos e sabendo-se que a doença pode cursar sem febre nessa faixa etária, optou-se por não exigir presença de febre para classificar um caso como SRAG suspeito de COVID-19. Do ponto de vista de classificação, a rigor esses são então casos de ARI ou, para usar uma sigla em português, síndrome respiratória aguda (SRA). Novamente, é uma questão de ordem prática: entre criar um novo banco de dados voltado apenas para casos de SRA que não apresentaram febre, e permitir que o sistema de SRAG já consolidado seja estendido para acomodar casos suspeitos de novo vírus respiratório, é preferível incorporar ao banco existente. Afinal de contas, uma vez que o banco de dados possui as variáveis associadas aos sinais e sintomas observados, é extremamente simples filtrá-los para manter apenas aqueles que atendem à definição mais estrita. Assim não corremos o risco de perder casos por conta de um sintoma que sabidamente pode não ser sensível para classificar a doença de interesse. De fato, se olharmos os casos com resultado laboratorial positivo para COVID-19 que atendem os demais sinais e sintomas de SRAG exceto febre, temos um aumento de aproximadamente 24% em relação àqueles que também apresentam febre. Esse percentual é similar ao que observamos para todos os casos notificados de SRAG independentemente de resultado laboratorial: temos um acréscimo de 31% quando desconsideramos a febre dentre os critérios.

Tem-se discutido se o percentual de casos com resultado laboratorial negativo (no jargão laboratorial a classificação seria não detectável) deveria ou não ser considerado como possível subnotificação de casos de COVID-19 em função de possível resultado falso negativo. Nosso entendimento é de que, embora naturalmente não seja correto afirmar que todos os casos negativos sejam falsos negativos, acreditamos ser adequado afirmar que ao menos uma fração significativa deles o seja. Em contrapartida, questiona-se se esse alto índice de casos negativos não seria, na verdade, um indício da má qualidade do dado para classificação de casos ou óbitos suspeitos ou para análise de situação em decorrência de uma preocupação maior por parte dos profissionais de saúde em notificar todo e qualquer caso de internação. Isto é, um sinal de que "está entrando muito caso que não deveria estar ali", e não uma consequência de falsos negativos.

Embora seja importante discutir se a sensibilidade da rede hospitalar não está de fato gerando um

aumento significativo de registros que não deveriam ser classificados como SRAG (e acreditamos que isso possa sim ter um efeito ainda não mensurado), aqui entra um fator central que é a familiaridade com o SIVEP-Gripe e a importância de conhecer o banco de dados para análise criteriosa.

Por exemplo, se um percentual relativamente alto de casos negativos fosse apenas efeito de casos espúrios (casos sendo inseridos no SIVEP-Gripe sem que sejam de fato casos de SRAG ou SRA), esse percentual alto não deveria ser observado quando filtramos os registros pelos sintomas que definem SRAG ou pela sua versão menos estrita sem filtrar por febre. Deveria ser algo fortemente associado aos casos que não atendem a todos os critérios de sintomas apenas, o que não é observado. Nos dados do país todo, temos até a última atualização cerca de 30% de casos de SRAG sem filtro de febre com resultado laboratorial negativo. Em alguns estados esse percentual é ainda maior, principalmente na região Sul (58%), em Minas Gerais (56%) e no Centro-Oeste (41%), por exemplo. Porém, entre os anos de 2010 e 2019, a mediana desse mesmo percentual no Brasil, ano a ano, dentre os casos que atendem a definição de SRAG estrita, é de 54% (intervalo interquartilico 52% - 58%). Para a região Sul, a mediana nesse período é de 57% [54% - 60%]. Ou seja, está dentro do padrão esperado. Uma suposta "enxurrada de lixo" no banco de dados não explica tais números.

Possíveis explicações para esse perfil histórico são: qualidade da coleta (foi feito swab ou aspirado? como foi feita a coleta por swab?), armazenamento no local da coleta e transporte adequados da amostra até o laboratório, tempo transcorrido entre a data de primeiros sintomas e a data da coleta, dentre outros. Sabe-se que o exame RT-PCR possui uma sensibilidade muito alta, isto é, uma capacidade de detecção muito boa. Porém, essas avaliações de sensibilidade são, em geral, feitas em condições ideais. Não é a sensibilidade na prática da vigilância. Portanto é bastante razoável supor que uma parcela significativa desses casos negativos sejam falsos negativos. E, dentre esses falsos negativos, também é natural supor que uma parcela significativa seja associada a casos de COVID-19, pois é o vírus com maior presença entre os resultados positivos (mais de 95% dos casos de SRAG com resultado positivo para algum vírus do respiratório foi positivo justamente para SARS-CoV-2) e o perfil etário desses casos negativos é similar ao perfil etário dos casos de COVID-19, que já se observou ser distinto do perfil típico dos casos de SRAG no país em anos anteriores.

Documento elaborado por Marcelo Gomes, coordenador do InfoGripe¹, e integrantes do MAVÉ: Grupo de Métodos Analíticos em Vigilância Epidemiológica² (PROCC/Fiocruz e EMAp/FGV)

1 <http://info.gripe.fiocruz.br>

2 <https://covid-19.procc.fiocruz.br/>