



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

FIOCRUZ

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA COQUELUCHE EM
SALVADOR NOS ANOS DE 2011 A 2016**

LUCAS DE OLIVEIRA ARAÚJO

**Salvador – Bahia
2020**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina
Investigativa**

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA COQUELUCHE EM
SALVADOR NOS ANOS DE 2011 A 2016**

LUCAS DE OLIVEIRA ARAÚJO

Orientadora: Dra. Leila Carvalho Campos
Co-orientador: Dr. Mitermayer Galvão dos Reis

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa para a obtenção do grau de Mestre.

**Salvador – Bahia
2020**

" ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA COQUELUCHE EM SALVADOR NOS ANOS DE
2011 A 2016."

LUCAS DE OLIVEIRA ARAÚJO

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 13 de fevereiro de 2020.

COMISSÃO EXAMINADORA



Dra. Ceuci de Lima Xavier Nunes
Professora Adjunta
EBMSP



Dra. Ridalva Dias Martins Felzenburgh
Professora Adjunta
UFBA



Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro
Pesquisador
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”

AGRADECIMENTOS

A Deus, por cuidar de mim e guiar meus passos em todos os momentos da minha vida e me dar a força necessária para jamais desistir.

Aos meus pais Telma e Eurilando, pelo amor incondicional, por todo o apoio, empenho e esforço para me criar e educar, amo vocês.

A minha namorada Rainan, por todo amor, compreensão e por ser uma das principais fontes de apoio e incentivo, sendo de fundamental importância para que me mantivesse firme durante este processo.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio e incentivo constante.

A minha orientadora Dra Leila Campos pela atenção, paciência, confiança depositada e por acreditar no meu potencial, contribuindo para o meu aprendizado e crescimento, sendo estes aspectos importantes também para vencer esta árdua caminhada e para o êxito deste trabalho.

Ao meu co-orientador Dr Mitermayer Reis pela atenção, incentivo e por todo o apoio.

A Amélia Nunes e Viviane Ferreira, pelo apoio, incentivo, parceria, sendo essenciais para o meu aprendizado e para a construção deste trabalho.

Às (aos) colegas do grupo de pesquisa, Juliana, Lara, Ítalo, Édipo pelo apoio.

A Cristiane Cardoso e Caroline Feitosa por todo o auxílio durante o processo de construção e finalização deste trabalho.

A FIOCRUZ, em especial o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz e ao Curso de Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina investigativa pela oportunidade ímpar em poder estudar e aprender em uma instituição de excelência, sendo de vital importância para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. A todos os funcionários do LPBM, da Coordenação, da Biblioteca e do Centro que contribuíram significativamente para o andamento das atividades acadêmicas e também para que a execução deste trabalho fosse possível.

A SESAB, DIVEP, aos hospitais participantes do estudo e aos profissionais que atuam nestas instituições pela parceria e apoio.

A FAPESB pela bolsa concedida.

Aqueles não citados, porém, não menos importantes, muito obrigado.

Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal algum,
porque tu estás comigo.

Salmos 23

ARAÚJO, Lucas de Oliveira. Aspectos clínicos e epidemiológicos da coqueluche em Salvador nos anos de 2011 a 2016. 82 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2020.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A coqueluche é uma doença respiratória causada pela bactéria *Bordetella pertussis*, de distribuição global. A vacinação tem sido crucial para a redução dos casos anuais da doença em todo o mundo. Entretanto, vem-se observando a reemergência da doença na última década em vários países, incluindo o Brasil. **OBJETIVOS:** 1) Geral: analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos associados à confirmação dos casos de coqueluche notificados em cinco hospitais de Salvador, Bahia, no período de 2011 a 2016; 2) Específicos: a) descrever os aspectos sócio-demográficos, clínicos e epidemiológicos; b) verificar os critérios de confirmação dos casos, a situação vacinal dos pacientes, as medidas de investigação adotadas e o desfecho da doença. **MATERIAL E MÉTODOS:** Este estudo descritivo e retrospectivo foi realizado em cinco hospitais de Salvador que relataram o maior número de casos suspeitos de coqueluche durante o período de 2011 a 2016. Os prontuários e as fichas de notificação foram analisadas coletando-se os dados sociodemográficos e clínico-epidemiológicos dos pacientes. A análise bivariada foi utilizada para avaliar diferenças entre os grupos (casos confirmados vs. casos não confirmados) através do Teste do Qui-Quadrado de Pearson e do Teste Exato de Fisher. **RESULTADOS:** De 529 casos suspeitos de coqueluche analisados, 29,7% (157/529) foram confirmados pelos critérios laboratorial, clínico ou clínico-epidemiológico, prevalecendo o critério clínico (63,6%; 100/157). Os indivíduos não vacinados (43,3%; 68/157) foram os mais afetados, seguidos daqueles nas faixas etárias de 2-3 meses (37,6%; 59/157) e <2 meses (31,2%; 49/157). De modo geral, ≤50% dos casos confirmados apresentaram um esquema vacinal completo. Todos os casos investigados apresentaram tosse associada a um ou mais sintomas, principalmente tosse paroxística (66,9%; 105/529) ($p=0,001$) e cianose (66,2%; 104/529) ($p<0,001$). **CONCLUSÕES:** Nossos resultados indicam que a coqueluche ocorreu principalmente em bebês e indivíduos não vacinados. A predominância do critério clínico utilizado para confirmar os casos suspeitos destaca a necessidade de aprimoramento das ferramentas laboratoriais utilizadas para o diagnóstico rápido da coqueluche. Flutuações na ocorrência da infecção demonstram a importância das estratégias de vacinação na melhoria do controle e prevenção da coqueluche.

Palavras-chave: *Bordetella pertussis*, Doença respiratória, Tosse convulsa, Epidemiologia, Vacinas.

ARAÚJO, Lucas de Oliveira. Clinical and epidemiological features of pertussis in Salvador from 2011 to 2016. 82 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2020.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pertussis, a severe respiratory infection caused by *Bordetella pertussis*, is distributed globally. Vaccination has been crucial to annual reductions in the number of cases. However, disease reemergence has occurred over the last decade in several countries, including Brazil. **OBJECTIVES:** 1) General: To analyze the clinical and epidemiological aspects of pertussis cases reported in Salvador, Bahia, and to evaluate factors associated with case confirmation. 2) Secondary: a) To describe the demographic and clinical and epidemiological factors of the pertussis cases; b) To verify the criteria to confirm the suspected cases, the vaccination status of the patients, the use of investigative measures and the outcome of the disease. **MATERIAL AND METHODS:** This descriptive and retrospective study was conducted the five hospitals in Salvador that reported the highest number of pertussis cases between 2011-2016. Demographic and clinical data were recorded for each patient. Bivariate analysis was performed to evaluate differences between groups (confirmed vs. unconfirmed cases) using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. **RESULTS:** Of 529 suspected pertussis cases, 29.7% (157/529) were confirmed by clinical, clinical-epidemiological or laboratorial criteria, with clinical criteria most frequently applied (63.6%; 100/157). Unvaccinated individuals (43.3%; 68/157) were the most affected, followed by age groups 2-3 months (37.6%; 59/157) and <2 months (31.2%; 49/157). Overall, ≤50% of the confirmed cases presented a complete vaccination schedule. All investigated cases presented cough in association with one or more other symptoms, especially paroxysmal cough (66.9%; 105/529) ($p=0.001$) or cyanosis (66.2%; 104/529) ($p<0.001$). **CONCLUSIONS:** Our results indicate that pertussis occurred mainly in infants and unvaccinated individuals. The predominance of clinical criteria used to confirm suspected cases highlights the need for improvement in the laboratory tools used to perform rapid diagnosis. Fluctuations in infection occurrence demonstrate the importance of vaccination strategies in improving the control and prevention of pertussis.

Keywords: *Bordetella pertussis*, Respiratory illness, Whooping cough, Epidemiology, Vaccines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Principais fatores de virulência de <i>B. pertussis</i>	19
Figura 1	Número de casos de coqueluche reportados em 6 regiões do mundo entre os anos de 2010 e 2018.....	23
Figura 2	Número de casos confirmados de coqueluche no Brasil no período de 2000 a 2018.....	26
Figura 3	Número de casos confirmados coqueluche na Bahia no período de 2010 a 2019.....	27
Figura 4	Coleta de amostra da nasofaringe para a pesquisa de <i>B. pertussis</i>	31
Figura 5	Fases da coqueluche e técnicas laboratoriais de diagnóstico recomendadas.....	33
Quadro 2	CrITÉRIOS de confirmação de casos suspeitos de coqueluche segundo o Ministério da Saúde.....	42
Figura 6	Frequência dos casos suspeitos de coqueluche analisados, de acordo com o município de residência.....	46
Figura 7	Número de casos não confirmados e confirmados de coqueluche e situação vacinal no período de 2011 a 2016.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número de casos suspeitos de coqueluche notificados e analisados nos cinco hospitais de Salvador	45
Tabela 2	Características sociodemográficas e epidemiológicas dos casos suspeitos de coqueluche	47
Tabela 3	Características sociodemográficas e epidemiológicas dos casos de coqueluche analisados	51
Tabela 4	Características clínicas dos casos de coqueluche analisados	53
Tabela 5	Medidas de investigação, tratamento e controle dos casos de coqueluche analisados	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Do inglês, <i>Adenylate Cyclase Toxin</i>
ACV	Do inglês, <i>Acellular Vaccine</i>
BrkA	Do inglês, <i>Bordetella resistance to kill</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DTP	Vacina adsorvida contra difteria, tétano, pertussis
dTpa	Vacina adsorvida contra difteria, tétano e pertussis acelular
DTP+Hib	Vacina adsorvida contra difteria, tétano, pertussis e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)
DTP+Hib+HepB	Vacina adsorvida contra difteria, tétano, pertussis, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (conjugada) e hepatite B (recombinante)
DIS	Divisão de Informações em Saúde
DNT	Do inglês, <i>Dermonecrotic Toxin</i>
CDC	Do inglês, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDI	Do inglês, <i>Communicable Disease Intelligence</i>
CPqGM	Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRIES	Centro de Referência de Imunobiológicos Especiais
DFA	Do inglês, <i>Direct Fluorescence Assay</i>
DIVEP	Diretoria de Vigilância Epidemiológica
DNA	Do inglês, <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ECDC	Do inglês, <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EHH	Episódio Hipotônico-Hiporresponsivo
ELISA	Do inglês, <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FHA	Do inglês, <i>Hemagglutinin Filamentous</i>
FIM	Do inglês, <i>Fimbriae</i>
HIV	Do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G

IgM	Imunoglobulina M
MS	Ministério da Saúde
NK	Do inglês, <i>Natural Killer</i>
PCR	Do inglês, <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PNI	Programa Nacional de Imunização
PRN	Do inglês, <i>Pertactin</i>
PT	Do inglês, <i>Pertussis Toxin</i>
REDCap	Do inglês, <i>Research Electronic Data Capture</i>
RP	Razão de Prevalência
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SIPNI	Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações
SNP	Do inglês, <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCT	Do inglês, <i>Tracheal Citotoxin</i>
TCF	Do inglês, <i>Tracheal Colonization Factor</i>
UBS	Unidade Básica de Saúde
USF	Unidade de Saúde da Família
WCV	Do inglês, <i>Whole-cell Vaccine</i>
WHO	Do inglês, <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	BORDETELLA PERTUSSIS	17
2.1.1	Aspectos bacteriológicos	17
2.1.2	Fatores de virulência	18
2.1.3	Patogênese	21
2.2	COQUELUCHE	22
2.2.1	Aspectos históricos	22
2.2.2	Epidemiologia	22
2.2.3	Transmissão e Doença	27
2.2.4	Diagnóstico	29
2.2.5	Tratamento e Quimioprofilaxia	34
2.3	IMUNOPROTEÇÃO	35
3	OBJETIVOS	39
3.1	OBJETIVO GERAL	39
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4	MATERIAL E MÉTODOS	40
4.1	DESENHO DE ESTUDO	40
4.2	LOCAL DE ESTUDO	40
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO	41
4.4	COLETA DE DADOS	42
4.5	ANÁLISE DE DADOS	43
4.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	44
5	RESULTADOS	45
6	DISCUSSÃO	56
7	CONCLUSÕES	63
	REFERÊNCIAS	64
	APÊNDICES	77

1 INTRODUÇÃO

A coqueluche é uma doença infecciosa, imunoprevenível, de notificação compulsória e ampla distribuição, causada pela bactéria Gram-negativa *Bordetella pertussis*. Esta doença acomete o trato respiratório humano e caracteriza-se principalmente por paroxismos de tosse, mas também é frequentemente associada a vômitos, febre, cianose e apneia (TORRES et al., 2015; WHO, 2015; BRASIL, 2019a).

A transmissão ocorre mediante contato com gotículas geradas por tosse ou fala de pessoas infectadas. O esquema vacinal incompleto ou ausente é considerado o principal fator de risco associado à ocorrência da doença, enquanto os comunicantes ou contatos primários dos indivíduos suscetíveis são considerados como as principais fontes de transmissão da bactéria (WHO, 2015; SKOFF et al., 2015).

Quanto ao diagnóstico, a definição de caso suspeito de coqueluche adotada pelo Ministério da Saúde se dá mediante a avaliação clínica através da identificação dos sintomas, enquanto para a confirmação da doença poderá ser utilizado, além do critério clínico, o clínico-epidemiológico ou o laboratorial, este último considerado padrão ouro de diagnóstico da coqueluche (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

O desenvolvimento e a implementação das vacinas de célula inteira (WCV) e acelulares (ACV) contra a coqueluche contribuíram para a redução dos casos da doença. Entretanto, nos últimos anos, tem sido observada a reemergência da doença em todo o mundo, inclusive no Brasil (GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; DE BARROS et al., 2019; ESPOSITO et al., 2019). A ocorrência da doença tem sido caracterizada por um padrão cíclico com picos a cada 2 a 5 anos (WHO, 2015; GUIMARAES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015). Além disto, é mencionada também uma sazonalidade, sugerindo uma maior frequência entre as estações da primavera e verão em países do hemisfério sul, enquanto que em países do hemisfério norte observa-se uma maior ocorrência de casos entre o verão e o outono (EDWARDS, DECKER, 2013; GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015).

Na última década e principalmente a partir de 2011, foi observado um aumento significativo dos casos de coqueluche, com destaque para as Américas, Europa e Oceania (TAN et al., 2013; WHO, 2015; HOZBOR et al., 2019; ESPOSITO et al., 2019). Na América do Norte, os Estados Unidos registraram um aumento de mais de 30 mil casos da doença entre os anos de 2011 e 2012, mantendo oscilações ao passar do tempo e acometendo

principalmente os menores de um ano de idade (CDC, 2013; CDC, 2017a). Na América Latina, o Uruguai, Peru, Colômbia e a Argentina também reportaram um padrão semelhante, sendo também identificado surtos a partir de 2011, a maioria ocorrendo em crianças menores de um ano (HOZBOR et al., 2019; VIZOTTI et al., 2015).

Na Europa, em 2011 foram notificados mais de 19 mil casos suspeitos de coqueluche e destes 85% foram confirmados, sendo a Holanda, Noruega e Espanha os países responsáveis por 47% do total de casos reportados na Europa. Nos anos seguintes ainda notou-se tendência crescente, culminando em mais de 42 mil casos confirmados no ano de 2016, afetando principalmente as crianças (ECDC, 2013; ECDC, 2016). Na Oceania, a Austrália também identificou um aumento importante entre 2010 e 2011 com a notificação de mais de 30 mil casos. Para o ano de 2016 observou-se uma redução das notificações para 20 mil casos, sendo as crianças entre 1 a 14 anos de idade as principais acometidas (CDI, 2013; AIHW, 2018).

No Brasil, a coqueluche é uma doença de notificação compulsória e os casos identificados são notificados, investigados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Em 2011, observou-se um aumento de mais de 6 mil casos suspeitos de coqueluche, se comparados ao ano de 2010 (2 mil casos). O ano de 2014 representou o pico de casos da doença, quando 23 mil casos suspeitos foram notificados e destes, pouco mais de 25% foram confirmados, com 406 óbitos registrados. As regiões que mais notificaram, entre 2011 e 2016, foram o Sudeste, Sul e o Nordeste, a maioria ocorrendo em crianças menores de um ano de idade (GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; CASTRO; MILAGRES, 2017; BRASIL, 2018a).

Acompanhando a tendência nacional, em 2011 a Bahia também identificou um aumento no número de casos de coqueluche, com um acréscimo de 21% nas confirmações da doença, se comparado ao ano de 2010, acometendo principalmente as crianças menores de um ano de idade e do sexo feminino. Em 2014, também houve um pico com a confirmação de 592 casos da doença. Estes casos ocorreram em diversos municípios do estado, embora Feira de Santana e Salvador tenham sido responsáveis pela maioria das notificações (BRASIL, 2011; BRASIL, 2012; BRASIL, 2016b; BRASIL, 2018c).

Muitos fatores têm sido propostos para explicar o ressurgimento da coqueluche observada em todo o mundo: 1) aumento da vigilância, 2) melhorias nas técnicas de diagnóstico, 3) maior conscientização da doença, 4) diminuição da imunidade conferida pela vacinação e/ou infecção natural; 5) mudança da vacina WCV para a ACV; 6) cobertura vacinal insuficiente e 7) variabilidade antigênica das cepas de *B. pertussis*. Esta reemergência é provavelmente multifatorial e a contribuição de cada um dos fatores mencionados pode

diferir entre países (MOOI; VAN DER MAAS; DE MELKER, 2014; BART et al., 2014; EDWARDS; BERBERS, 2014; WHO, 2015).

Com o ressurgimento da coqueluche tornou-se necessário repensar e reforçar as estratégias de investigação e controle da doença em todo o mundo (HOZBOR et al., 2019; BRASIL, 2014a). O aumento significativo dos casos registrados, o impacto na morbimortalidade infantil, além dos custos ao sistema de saúde decorrente das hospitalizações ratificam a relevância epidemiológica da doença, permitindo considerá-la como um importante problema de saúde pública.

No Brasil, ainda não há um consenso acerca das principais causas relacionadas à reemergência da doença, bem como ao aumento do número de casos notificados. O perfil clínico e epidemiológico da doença pode revelar os possíveis fatores relacionados a este comportamento.

Além disto, de acordo com a literatura, até o momento poucos estudos foram realizados com o intuito de analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos da coqueluche procurando associar esses achados com a reemergência e o aumento de casos da doença, sobretudo em Salvador. Deste modo, esta investigação poderá contribuir para o fortalecimento da vigilância epidemiológica da doença, auxiliando e fomentando discussões sobre as condutas de prevenção, controle, investigação e tratamento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BORDETELLA PERTUSSIS

2.1.1 Aspectos bacteriológicos

Bordetella pertussis é um cocobacilo pequeno (1-2 μm), Gram-negativo, aeróbico estrito, não esporulado, imóvel, provido de cápsula e fímbrias. Este patógeno pertence ao gênero *Bordetella*, família *Alcaligenaceae*, ordem *Burkholderiales* e da subclasse B das proteobactérias. Além de *B. pertussis*, existem ainda outras 14 espécies descritas no gênero: *B. avium*, *B. bronchialis*, *B. bronchiseptica*, *B. flabilis*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. muralis*, *B. parapertussis*, *B. petrii*, *B. pseudohinzii*, *B. sputigena*, *B. trematum*, *B. tumbaee*, *B. tumulicola* (KILGORE; COENYE, 2019).

B. pertussis é o agente da coqueluche endêmica e epidêmica em todo o mundo e *B. parapertussis* é a principal responsável pela chamada síndrome coqueluchóide, onde nota-se um quadro semelhante ao da coqueluche, porém mais brando. Quanto ao hospedeiro, somente *B. pertussis* possui como reservatório exclusivo o ser humano, enquanto *B. parapertussis* e demais espécies do gênero podem ter também o animal como hospedeiro, a exemplo de cabras, ovelhas e porcos (MATOO; CHERRY, 2005; GROSS; KEIDEL; SCHMITT, 2010; KILGORE; COENYE, 2019).

B. pertussis é uma espécie fastidiosa, catalase positiva e que oxida aminoácidos, mas não fermenta carboidratos. É sensível a substâncias e metabólitos tóxicos, como os ácidos graxos, íons metálicos e peróxidos presentes em muitos meios de cultura. Para o seu isolamento, os meios de cultura devem ser suplementados com carvão, sangue, albumina ou amido, para a absorção e neutralização dessas substâncias tóxicas. A nicotinamida é também necessária para o seu crescimento como fonte de energia. A bactéria possui um crescimento lento (entre 7 e 10 dias), na temperatura ótima entre 35°C e 37°C e em meios de cultura como ágar Bordet-Gengou e Reagan-Lowe (ágar carvão contendo sangue de cavalo ou carneiro e acrescido de cefalexina), sendo este último o meio de escolha para o isolamento de *B. pertussis* (KILGORE; COENYE, 2019).

2.1.2 Fatores de virulência

B. pertussis dispõe de múltiplos fatores de virulência na forma de adesinas, fatores imunomoduladores e toxinas. Estes fatores auxiliam na adesão, citotoxicidade e consequentemente na instalação do processo infeccioso no indivíduo.

Na adesão, os principais fatores envolvidos são: a hemaglutinina filamentosa (FHA), as fímbrias (FIM2 e FIM3) e a pertactina (PRN). As toxinas incluem a toxina pertussis (PT), a toxina adenilato ciclase (ACT), citoxina traqueal (TCT), toxina dermonecrótica (DNT) e o lipopolissacarídeo (LPS; endotoxina) (KILGORE et al., 2016).

A patogênese da coqueluche não é totalmente compreendida, entretanto, a FHA, PRN e FIM favorecem a adesão às células epiteliais, enquanto a PT, TCT e ACT permitem a evasão dos fatores imunológicos do hospedeiro e a destruição das células epiteliais. Estes fatores de virulência, assim como outros que são expressos em diferentes momentos durante a infecção, são regulados por um sistema de transdução de sinal chamado *Bvg* (*Bordetella virulence genes*) composto de duas proteínas BvgA e BvgS, que controlam a expressão desses fatores a partir de sinais ambientais (BOULANGER et al., 2015; KILGORE et al., 2016).

Destacamos a toxina pertussis, que é o principal fator de virulência de *B. pertussis*. Esta toxina é uma proteína de 94 kDa, composta por uma subunidade A, enzimaticamente ativa e quatro subunidades B, que formam uma estrutura anelar. Depois de secretadas, as subunidades B fixam a toxina à superfície da célula do hospedeiro para que a subunidade A possa penetrar e realizar a ribosilação e inibição da subunidade α das proteínas G que regulam a atividade da adenilatociclase. O desajuste dos níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) ocasiona um aumento das secreções respiratórias e produção de muco. A toxina PT também é responsável pela leucocitose, linfocitose, sensibilização à histamina, secreção de insulina e modificação da resposta das células T (LEITE, 2015; KILGORE; COENYE, 2019).

No Quadro 1 são apresentados os principais fatores de virulência de *B. pertussis* e suas respectivas atividades.

Quadro 1. Principais fatores de virulência de *B. pertussis*

Fatores de Virulência	Ação, Função e Papel na Imunidade
Hemaglutinina filamentosa (FHA)	Adesão inicial ao epitélio do trato respiratório superior; essencial para a progressão da doença do trato superior para o inferior; induz a fagocitose por macrófagos e neutrófilos; induz a liberação de IL-6 e IL-10; suprime a produção de IL-12 por macrófagos e células dendríticas.
Fímbrias (Fim 2 e FIM 3)	Importantes para a colonização da mucosa do trato respiratório inferior; envolvidas na aderência e supressão da resposta inflamatória inicial; componente das vacinas de célula inteira e podem estar presentes em pequenas quantidades nas vacinas acelulares.
Pertactina (PRN)	Importante na resistência ao <i>clearance</i> mediado por neutrófilos; alterações em seu tipo resultam na menor eficácia de vacinas de célula inteira; PRN2 e PRN3 são as mais comuns; o antígeno PRN1 está presente em muitas vacinas acelulares; variação antigênica em sua composição leva a um escape da imunidade a <i>B. pertussis</i> .
Toxina Pertussis (PT)	Responsável pela sensibilização à histamina; induz linfocitose e secreção de insulina; modifica a resposta de células T; é componente de vacinas acelulares.
Toxina Adenilato Ciclase (ACT)	Converte ATP em AMPc; hemolisina enzimaticamente ativa; inibe a migração e ativação de fagócitos; bloqueia a indução de óxido nítrico em macrófagos; suprime os efeitos citotóxicos de neutrófilos, monócitos e de células <i>natural killer</i> ; suprime a ativação e quimiotaxia de células T; infecção natural e vacinação com DTP induzem anticorpos contra AC.
Citotoxina traqueal (TCT)	Age de forma sinérgica com o LPS para estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β e IL-6); induz a produção de óxido nítrico; causa danos às células ciliadas; supostamente associada à tosse paroxística.
Toxina Dermonecrótica (DNT)	Papel não muito claro na patogenicidade; induz vasoconstrição em primatas; induz necrose celular <i>in-vitro</i> .
Lipopolissacarídeo (LPS)	Endotoxina; induz febre após administração de vacina de célula inteira; possui propriedades antigênicas e adjuvantes, mas não protetoras.
BrkA, BapC, BatB, Vag8, SphB1, Phg	São proteínas metabólicas; mediam aderência; conferem resistência ao sistema complemento, evasão do <i>clearance</i> mediado por anticorpo e processamento de outras proteínas de superfície; SphB1 é necessária para a maturação de FHA; BrkA é um fator de resistência bactericida.

Adaptado de: KILGORE *et al.* Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. Clin. Microbiol, v. 29, n. 3, p. 449-486, 2016.

Os genes de virulência estão dispersos ao longo do cromossomo da bactéria, porém, alguns se encontram em *clusters* como é o caso dos genes do regulon Bvg, FHA e genes acessórios FIM (ANTOINE; RAZE; LOCHT, 2000; BOULANGER et al., 2015).

A transferência lateral de genes parece não ser comum em *B. pertussis*, muito provavelmente em função da ausência de fagos e plasmídeos (PARKHILL et al., 2003). Deste modo, o principal mecanismo de variabilidade genética é o acúmulo de SNP (*single nucleotide polymorphism*) e posterior expansão clonal de linhagens mais adaptadas. A maior parte desses SNPs está presente em genes de virulência (BART et al., 2010; VAN GENT et al., 2012).

Estudos genéticos das populações de *B. pertussis* focam nos genes codificadores dessas proteínas, especialmente nos genes *ptxA* (que codifica a subunidade 1 da toxina pertussis), *prn* (que codifica a pertactina) e *fim3* (que codifica a fímbria do sorotipo 3), além da região promotora do operon da toxina pertussis (*ptxP*). Devido à presença de regiões repetitivas, o gene que codifica FHA é menos estudado. Alguns trabalhos demonstram que o perfil alélico e a frequência de determinados perfis vêm variando a partir da introdução das vacinas na década de 50, auxiliando na caracterização do período pré e pós-vacinal (CASSIDAY et al., 2000; OCTAVIA et al., 2012; POYNTEN et al., 2004; VAN GENT et al., 2011).

Isolados de *B. pertussis* que não expressam o gene *prn* têm sido identificados em alguns países como Japão, Estados Unidos e Austrália (OTSUKA et al., 2012; QUEENAN; CASSIDAY; EVANGELISTA, 2013; LAM et al., 2014; CLARKE et al., 2016). A não expressão desse gene pode estar relacionada à sua interrupção por uma sequência de inserção, ou por um SNP que ocasiona um códon de terminação e até mesmo a deleção do gene. Foi também demonstrado através de modelos murinos que as variantes PRN2 e PRN3 possuem uma maior capacidade de adaptação para a colonização do trato respiratório quando comparada a PRN1 (BART et al., 2010; VAN GENT et al., 2011).

Inferências filogenéticas baseadas na análise de multilocus (MLST) apontam que isolados do período pré e pós-vacinal formam clados distintos e que isolados do período pré-vacinal pertencem ao mesmo clado de cepas utilizadas para a produção de vacina. Isto sugere que essa mudança na frequência de alelos desses genes é consequência da introdução da vacina e da adaptação da bactéria frente à mesma. Além de apresentar polimorfismos nesses genes, foi demonstrado que cepas do período pós-vacinal que apresentam o alelo 3, para o promotor da toxina pertussis (*ptxP3*) apresentam uma expressão elevada do gene codificador

para a toxina pertussis, assim como de outros fatores de virulência (BART et al., 2014; VAN GENT et al., 2012).

2.1.3 Patogênese

O mecanismo de patogênese associado a *B. pertussis* é mediado por toxinas e é geralmente descrito como uma cascata de eventos. A literatura aponta alguns aspectos importantes associados a este mecanismo: 1) exposição; 2) adesão; 3) proliferação e produção dos fatores de virulência; 4) evasão das defesas do hospedeiro; 5) danos locais e sistêmicos; 6) infecção crônica, morte ou cura (MATOO; CHERRY, 2005; HEWLETT et al., 2014).

A exposição ao patógeno ocorre mediante contato com gotículas de indivíduos contaminados. A infecção se inicia pela adesão da bactéria, principalmente através da FHA e FIM, ao epitélio ciliado do trato respiratório superior. Após a adesão, *B. pertussis* multiplica-se e produz toxinas (TCT) que atuam na paralisia dos cílios, causando inflamação no trato respiratório e afetando a eliminação da secreção pulmonar. Posterior a isto, ocorre a migração da bactéria do trato respiratório superior para o inferior. No epitélio respiratório, *B. pertussis* resiste aos mecanismos de defesa do hospedeiro através da produção de componentes específicos como ACT e PT que irão enfraquecer a resposta do hospedeiro. Cita-se ainda a participação da BrkA conferindo resistência contra a ação do sistema complemento do hospedeiro (MATOO; CHERRY, 2005; HEWLETT et al., 2014).

O dano local ao epitélio e o sistêmico é mediado, sobretudo, pela atuação das toxinas ACT, DNT e TCT, sendo esta última a responsável pela ocorrência da tosse paroxística, considerada característica clássica da doença. Em comparação a outras doenças bacterianas, o dano sistêmico causado por *B. pertussis* pode ser menos comum e quando presente pode ocorrer encefalopatias associadas à hipóxia ou anóxia associada aos paroxismos de tosse. Há também a presença de leucocitose e linfocitose induzida pela PT, podendo ainda ocorrer o aumento da liberação de insulina, gerando quadros de hipoglicemia, sobretudo em crianças (MATOO; CHERRY, 2005; HEWLETT et al., 2014).

Os sintomas podem durar por meses, até que o patógeno seja eliminado pelo sistema imune ou pelo tratamento com antibiótico. Entretanto, não há evidências suficientes na literatura que apontem para a ocorrência de um estado crônico da doença. Destaca-se, ainda, que a *B. pertussis* não sobrevive muito tempo fora do hospedeiro. A cura é geralmente descrita como o desfecho predominante (HEWLETT et al., 2014; KILGORE et al., 2016).

2.2 COQUELUCHE

2.2.1 Aspectos históricos

A coqueluche é uma doença antiga e foi descrita inicialmente no século VII na China como “a tosse dos 100 dias” (LIANG et al., 2016). Em 1578, na França, Guillaume De Baillou forneceu a primeira descrição da coqueluche entre crianças em Paris, descrevendo a doença como “quinte” devido à periodicidade de 5 horas dos paroxismos observada durante os episódios agudos. Esta foi a primeira descrição clínica da doença (HOLMES, 1940; KILGORE et al., 2016).

A literatura sugere que as primeiras epidemias registradas de coqueluche foram observadas na Pérsia (atual Irã) (ASLANABADI et al., 2015). Na Europa, os surtos de coqueluche foram descritos pela primeira vez no século XVI, mas o reconhecimento do agente causal só ocorreu 300 anos depois. Em 1900, Jules Bordet e Octave Gengou observaram microscopicamente o organismo causador no escarro de uma paciente com coqueluche e, em 1906, esses pesquisadores relataram a presença de leucócitos e bactérias Gram-negativas com morfologia cocobacilar em material clínico, caracterizando a infecção bacteriana. A bactéria foi chamada de *Bordetella pertussis* em homenagem a J. Bordet (BORDET; GENGOU, 1906).

2.2.2 Epidemiologia

A coqueluche está presente em todo o globo, sendo registrados números elevados de casos da doença, sobretudo antes das vacinas. Na década de 1980, múltiplos surtos foram identificados em diversas regiões do mundo, mas principalmente na Europa e nas Américas. Na Suécia, por exemplo, houve um aumento de 700 para mais de 3 mil casos reportados por ano, entre 1981 e 1985. Na mesma década, nos EUA, antes das vacinas, o número de casos da doença era de 115 mil a 270 mil casos por ano, porém, após a introdução da vacina contra a coqueluche estes caíram para 1.200 a 4.000 casos por ano. De modo geral, mais de 80% dos casos notificados foram em crianças menores de 5 anos, sendo estimada a ocorrência de mais de um milhão de óbitos pela doença em todo o mundo (WHO, 2015; KUCHAR et al., 2016).

Apesar do declínio importante na incidência da doença a partir da década de 90, vem-se observando, ao longo dos anos, a sua reemergência em várias regiões do mundo. Na última década picos epidêmicos foram descritos em diversos países e quanto ao perfil de ocorrência

destes casos, as crianças foram as principais acometidas, sobretudo aquelas menores de um ano de idade (ECDC, 2010; ECDC, 2013; CDC, 2013; CDI, 2013; WHO, 2015; WHO, 2016; TAN et al., 2015).

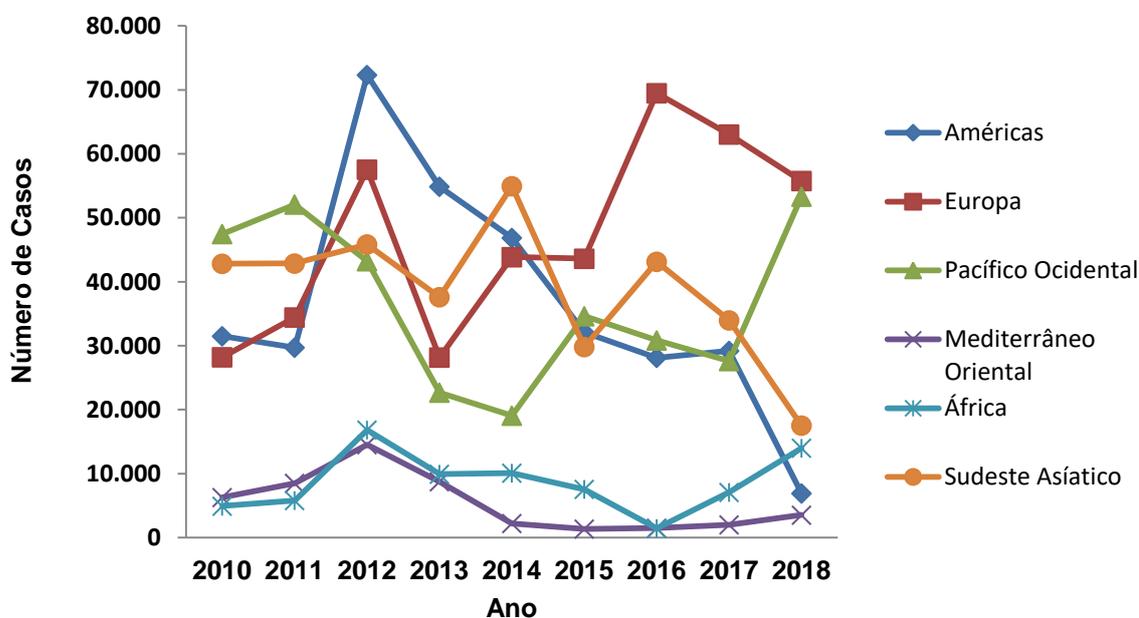


Figura 1. Número de casos de coqueluche reportados em 6 regiões do mundo entre os anos de 2010 e 2018. Fonte: WHO, 2019 (https://apps.who.int/gho/data/view.main-searo.1520_43?lang=en).

O aumento do número de casos de coqueluche observada a partir do ano 2010, foi predominantemente na região do Pacífico Ocidental, com destaque para os países da Oceania, Europa, nas Américas e no Sudeste Asiático. Na África e na região do Mediterrâneo o aumento dos casos identificado foi mais evidente a partir do ano de 2012, sendo identificadas flutuações ao longo do tempo em todas as regiões (TAN et al., 2015; GABUTTI; ROTA, 2012; WHO, 2016; WHO, 2019b; WHO, 2019c; WHO, 2019d; WHO, 2019e; WHO, 2019f; WHO, 2019g).

Na Europa, entre os anos de 2006 e 2008, foi observado um aumento discreto seguido de flutuações dos casos de coqueluche reportados, de 15.582 para 18.807 casos confirmados da doença e uma incidência que evoluiu de 4,4/100.000 para 5,2/100.000 habitantes no período. Em 2010, foram registrados mais de 15 mil casos de coqueluche e mais de 19 mil casos em 2011. Destes, pouco mais de 16 mil foram confirmados e a incidência foi de 5,57/100.000 em 2011 (ECDC, 2010; ECDC, 2011). Os países que mais notificaram foram

Holanda, Noruega e Espanha com 5.450, 4.405 e 2.325 casos respectivamente. Em 2012 foi observado um pico no número de casos na Europa com 42.572 casos e incidência de 10,9/100.000 habitantes (ECDC, 2013). Dados de 2016 revelaram uma redução importante do número de casos na maioria dos países, porém, a Alemanha e a Polônia ainda apresentaram números alarmantes com 13.437 e 6.828 casos de coqueluche, respectivamente. Os mais acometidos pela doença foram crianças do sexo feminino e com 5 a 14 anos de idade (ECDC, 2010; ECDC, 2013; ECDC, 2016).

Na Oceania, a Austrália e a Nova Zelândia registraram as maiores incidências de caso de coqueluche, revelando um aumento significativo principalmente no período de 2000 e 2012 (TAN et al., 2015). Na Austrália, entre 1991 e 2012, a incidência da doença aumentou de 4,4/100.000 para 161,6/100.100 habitantes. Os anos de 2010 e 2011 registraram o aumento mais expressivo, com 34.785 casos reportados em 2010 e uma incidência de 156/100.000. Para o ano de 2011, ocorreram 38.602 casos da doença, com uma incidência de 170,7/100.000 habitantes (CDI, 2013; AIWH, 2018). Na Nova Zelândia também foi observado um aumento no número de casos da doença, com 462 casos confirmados em 2010 e 1992 casos em 2011. O período de maior incidência foi entre os anos de 2011 e 2013, com 102 casos/100.000 habitantes (ESR, 2012). Na Austrália e Nova Zelândia, a incidência da doença em crianças foi superior ao das outras faixas etárias, com taxas que variam entre 200 a 400 casos por 100.000 habitantes, o que representa mais de 70% dos casos notificados (CDI, 2013; AIHW, 2018; ESR, 2012).

Nos EUA, entre o ano de 2000 e 2010 foi observado um aumento expressivo no número de casos de coqueluche, com um aumento de 7.867 para 27.550 casos, respectivamente. Nos anos subsequentes, a tendência de aumento se manteve, com 48.277 casos (incidência de 15,4/100.000 habitantes) em 2012 e 32.971 casos (incidência de 10,3/100.000 habitantes) em 2014. O ano de 2012 também liderou em número de óbitos, sendo 20 registrados, 15 destes em crianças menores de 3 meses de idade (CDC, 2013). Informações mais recentes apontam que para os anos de 2016 e 2017 foram registrados 17.972 e 15.808 casose a incidência foi de 5,5/100.000 e 4,8/100.000, respectivamente. O perfil dos casos revela que estes ocorrerammais no sexo feminino e 30% dos casos foram observados em indivíduos com idade entre 11 a 19 anos (CDC, 2017a; CDC, 2017b).

Na América Latina também foi observado um aumento da incidência de coqueluche na última década (HOZBOR et al., 2019). Na Argentina, em 2011 notou-se um aumento dos casos, sendo registrados 2.821 casos confirmadose subsequente redução do número de casos ao longo do tempo. A incidência da doença diminuiu de 4,8/100.000 habitantes em 2012 para

1,4/100.000 habitantes em 2014. Entretanto, outro surto foi detectado em 2016, com uma incidência de 3,9/100.000 habitantes, afetando principalmente crianças menores de 1 ano de idade, porém sem óbitos registrados (VIZOTTI et al., 2015). A Colômbia registrou um aumento súbito de casos da doença entre 2011 e 2012. Em 2011 a incidência foi de 2,2/100.000 e em 2012 houve um aumento para 8,5/100.000, a maioria ocorrendo em crianças menores de um ano, com 35 óbitos em 2011 e 65 em 2012 (INS, 2012).

No Brasil, nas décadas de 70 e 80 a coqueluche esteve associada a múltiplos surtos e o número de casos notificados foi elevado. Diante disso, tornou-se necessário incluí-la como doença de notificação compulsória no país, orientando que todos os casos identificados fossem investigados e registrados. Na década de 80 foram notificados mais de 40 mil casos por ano com uma incidência de 30/100.000 habitantes. No final desta década, começou a haver uma mudança deste cenário devido à implantação da vacina tríplice bacteriana celular (DTP) que contribuiu para a redução significativa dos casos da doença, mantendo uma tendência decrescente nos anos seguintes. Na década de 90 o número foi reduzido para pouco mais de 15 mil casos, com queda da incidência para 10,6/100.000 habitantes (BRASIL, 2009; TORRES et al., 2015).

A redução da incidência da doença observada na década de 90 foi mantida até 2010, onde foi registrada uma incidência de 0,32/100.000 habitantes. O ano de 2011 foi o primeiro pico epidêmico observado após a redução constante que vinha ocorrendo desde a década de 90. Este ano foi marcado por um número de casos quatro vezes maior do que o ano anterior e maior do que o esperado para 2011, com persistência da elevação e uma incidência de 2,8/100.000 habitantes no ano de 2013. Em 2014, foi registrado um pico com um total de 8.498 casos confirmados. A partir daí observou-se um declínio nos casos reportados que culminou com um total de 1.867 em 2017, 2.164 em 2018 e 1.374 casos confirmados em 2019 (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2018a; BRASIL, 2019; BRASIL, 2020a) (Figura 2).

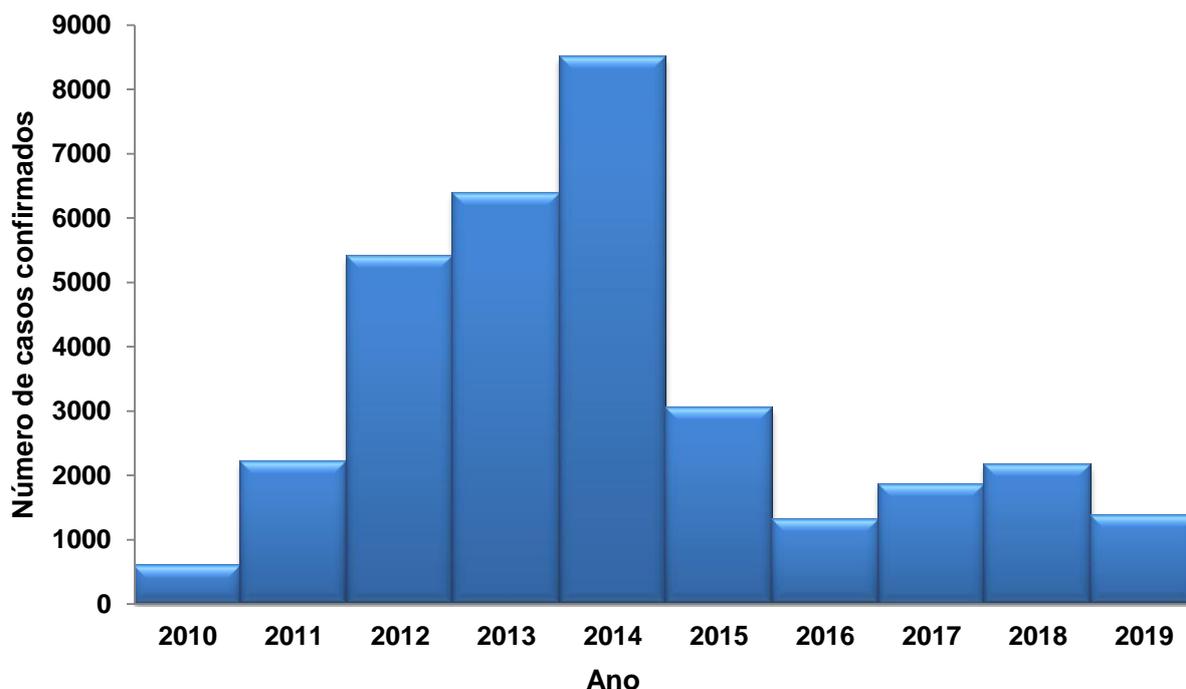


Figura 2. Número de casos confirmados de coqueluche no Brasil no período de 2000 a 2019. Fonte: DATASUS/SINAN (dados atualizados em 23 de janeiro de 2020).

No período de 2010 a 2014, mais de 80% dos casos de coqueluche notificados foram oriundos das regiões sudeste, sul e nordeste do país. No Sudeste, o estado de São Paulo liderou com 6.924 casos confirmados no período de 2000 a 2014, com um pico em 2014, apresentando 2.163 casos. Para a região nordeste, Pernambuco registrou 2.580 casos confirmados para o período citado, seguido da Bahia com cerca de 1.500 casos confirmados. Quanto ao perfil destes casos, de maneira geral, a maioria ocorreu em crianças menores de um ano de idade e do sexo feminino. Em 2014 ocorreu o maior número de óbitos (total de 406) (GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; CASTRO; MILAGRES, 2017; BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018b).

Na Bahia, os casos de coqueluche apresentaram-se de forma crescente ao passar dos anos e de forma mais acentuada a partir de 2011, até o seu pico em 2014 (Figura 3). Para o período de 2011 a 2014, foram confirmados 1.272 casos de coqueluche. De maneira geral, mais de 55% dos casos foram em menores de um ano de idade, do sexo feminino e da cor parda. Após o pico de 2014, foi observada uma redução no número de casos de coqueluche no estado para os anos subsequentes, com 131 e 34 casos confirmados em 2015 e 2016, respectivamente. Em 2016, as maiores incidências da coqueluche ocorreram principalmente nos municípios do interior do estado, como por exemplo: Itacaré (43,56/100.000 habitantes), Souto Soares (12,45/100.000 habitantes) e Tanquinho (12,45/100.000 habitantes). Com

relação aos grandes centros urbanos como Feira de Santana e Salvador, a incidência em 2016 foi de 2,46/100.000 e 0,89/100.000 habitantes, respectivamente. Em 2017 e 2018, a incidência da doença no estado foi de 0,87/100.000 habitantes e 0,89/100.000 habitantes, respectivamente (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018c; BRASIL, 2020b).

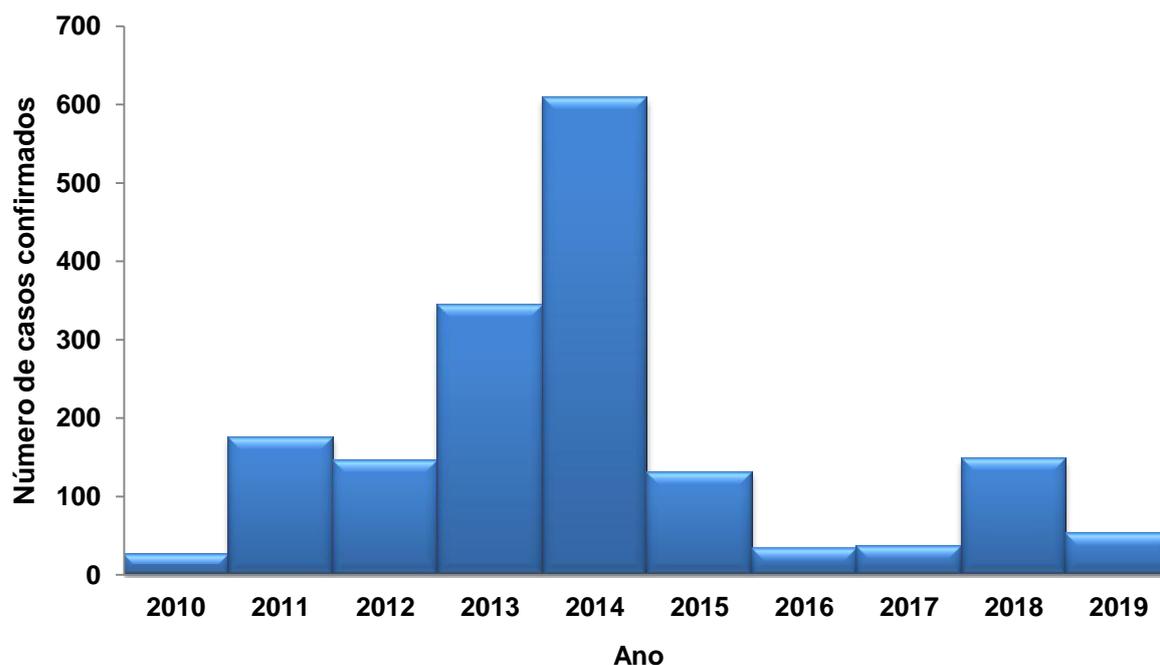


Figura 3. Número de casos confirmados coqueluche na Bahia no período de 2010 a 2019. Fonte: DATASUS/SINAN (dados atualizados em 23 de janeiro de 2020).

2.2.3 Transmissão e Doença

O contágio ocorre pelo contato com gotículas de secreção respiratória geradas por tosse, espirro ou fala de pessoas infectadas. Embora pouco frequente, a transmissão também pode ocorrer através de objetos recentemente contaminados por secreções orofaríngeas da pessoa doente, devido à dificuldade do agente etiológico de sobreviver fora do hospedeiro. O período de incubação dura de 9 a 10 dias, enquanto o período de transmissibilidade é de até 21 dias, compreendendo a fase catarral e o início da fase paroxística (WHO, 2015; BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

Os indivíduos não vacinados ou com o esquema vacinal incompleto constituem o grupo de maior vulnerabilidade. As crianças menores de seis meses estão mais expostas a desenvolver a doença, pois nessa faixa etária ainda não é possível atingir o esquema vacinal

completo contra a coqueluche, composto por três doses (WHO, 2015; ZLAMY, 2016; BRASIL, 2019a).

Os contatos primários ou comunicantes íntimos são as principais fontes de transmissão (CURTIS et al., 2017). Neste aspecto, os adolescentes e adultos geralmente apresentam quadros clínicos pouco sintomáticos, o que dificulta a suspeita da doença e constituem assim importantes fontes de contaminação para lactentes jovens e crianças imunologicamente suscetíveis (SKOFF et al., 2015; ZLAMY, 2016).

A coqueluche possui três fases distintas e sucessivas (WHO, 2015; BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a):

- 1) Fase catarral (duração de 7 a 14 dias), considerada a de maior transmissibilidade. Nesta fase os sintomas clínicos são inespecíficos, com pouca tosse, febre baixa ou ausente, mal estar e rinorréia, que podem ser confundidos com outras doenças respiratórias, inclusive a gripe comum. Segue-se a instalação gradual de surtos de tosse, cada vez mais intensos e frequentes. Em lactentes jovens, a fase catarral pode durar poucos dias e a criança, inicialmente, apresenta-se ofegante, com crises de apnéia ou engasgo. Pode ocorrer também a presença de cianose, asfixia, sudorese, convulsão e confusão mental, sendo que nesta fase, raramente, o guincho inspiratório é verificado. Além disto, pode haver ainda uma linfocitose relativa ou absoluta com quantidade superior a 10 mil/mm³ e ao final desta fase os leucócitos totais podem ser superiores a 20 mil/mm³;
- 2) Fase paroxística (duração de 2 a 6 semanas), caracterizada pelo aumento na frequência e intensidade dos episódios de tosse, ocorrendo os paroxismos de tosse, guincho inspiratório, vômitos pós-tosse, cianose, apneia e podendo haver febre. Pode-se observar também a presença de engasgo, protusão da língua e congestão facial;
- 3) Fase de convalescência (duração de 2 a 6 semanas e em alguns até três meses), que se destaca pela diminuição da frequência e severidade dos sintomas, incluindo os paroxismos. Infecções respiratórias de outra natureza, que se instalam durante a convalescência da coqueluche, podem provocar reaparecimento transitório dos paroxismos.

É importante salientar que a sintomatologia e a evolução clínica da coqueluche, a exemplo das complicações, poderão ser influenciadas por fatores como a faixa etária do indivíduo, a situação vacinal e o uso de antibiótico (ZLAMY et al., 2016).

As complicações ocorrem com maior frequência e intensidade em lactentes e crianças se comparadas aos adolescentes e adultos, sendo principalmente de natureza respiratória, neurológica e nutricional (CORTESE; BISGARD, 2008; EDWARDS; DECKER, 2013; BRASIL, 2019a). Neste aspecto, pode ocorrer pneumonia ou broncopneumonia decorrente da resposta à infecção por *B. pertussis* ou devido a uma infecção secundária por outros patógenos. As encefalopatias e convulsões associadas à hipóxia, desnutrição e desidratação devido a presença dos vômitos e a otite média também são referidas. Além disso, citam-se ainda as complicações decorrentes dos paroxismos, como pneumotórax, fraturas, epistaxe, hérnias e o prolapso retal (CORTESE; BISGARD, 2008; EDWARDS; DECKER, 2013).

Quanto ao prognóstico da coqueluche, apesar dos altos índices de morbidade, os indivíduos acometidos evoluem, de maneira geral, para a cura. Entretanto, cabe salientar que na presença de uma infecção prolongada, os lactentes e os idosos tendem a ter maiores chances de evoluir para o óbito. As crianças são as mais vulneráveis aos casos fatais da coqueluche, sendo este grupo etário responsável por 96% dos óbitos relacionados à doença (GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; FORSYTH et al., 2018; CAMPBELL et al., 2018; LAURIA; ZABBO, 2019).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da coqueluche, segundo o preconizado pelo MS, pode ser realizado mediantetrês métodos: clínico, clínico-epidemiológico elaboratorial. O critério laboratorial é considerado padrão ouro, todavia os três métodos são utilizados para a confirmação de caso de coqueluche, sobretudo em situações endêmicas e para fins de vigilância epidemiológica. No entanto, a capacidade adequada de diagnóstico mediante os métodos disponíveis é influenciada pelo estágio em que a doença se encontra no indivíduo e o emprego inadequado do método poderá comprometer a fidedignidade do diagnóstico realizado (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a; WHO, 2015).

O critério clínico é utilizado para definição de caso suspeito e também para confirmação da coqueluche, mediante a constatação da presença de tosse em associação a um ou mais dos sintomas da doença (tosse paroxística, guincho inspiratório, vômitos pós-tosse,

cianose, apneia) apresentados pelo indivíduo, considerando o tempo decorrido desde o início dos sintomas e a faixa etária (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

Para a definição de caso suspeito realiza-se a avaliação da sintomatologia apresentada pelo indivíduo, independente do seu estado vacinal, considerando ainda a idade. Para os menores de 6 meses é classificado como caso suspeito quem apresentou tosse por 10 dias ou mais em associação a um ou mais dos sintomas da doença. Enquanto que para os maiores de 6 meses, considera-se suspeito aquele que apresentou tosse por 14 dias ou mais em associação a um ou mais sintomas da doença (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

A confirmação da doença pelo critério clínico baseia-se nos mesmos critérios de definição de caso suspeito, no que se refere ao tempo de duração da tosse e a idade. Entretanto, considera-se a presença de dois ou mais sintomas, além de adotar como parâmetros de apoio a situação vacinal do indivíduo para verificar o grau de exposição baseado no recebimento ou não das doses das vacinas contra a coqueluche e o resultado do hemograma indicando linfocitose e/ou leucocitose, não sendo estes parâmetros excludentes entre si (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

O critério clínico-epidemiológico utiliza os parâmetros de definição de caso suspeito de coqueluche, considerando também se o caso investigado esteve em contato com caso confirmado de coqueluche diagnosticado por critério laboratorial, bem como considera ainda a situação epidemiológica local (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

Na utilização do método clínico para diagnóstico, deve-se considerar para a possibilidade de realização do diagnóstico diferencial, uma vez que outras infecções do trato respiratório podem apresentar sintomatologia semelhante a coqueluche em sua fase inicial, ocasionando as denominadas “síndromes coqueluchóides”, a exemplo de bronquiolites, laringites e adenovirose (BRASIL, 2019a).

O diagnóstico da coqueluche pelo critério laboratorial é realizado, principalmente, através de duas técnicas, a cultura de amostra da nasofaringe e a PCR (reação em cadeia da polimerase) (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a; VAN DER ZEE; SCHELLEKENS; MOOI, 2015; WHO, 2015), considerando o tempo de curso da doença.

A cultura é considerada um método padrão ouro para o diagnóstico laboratorial da coqueluche, possui elevada especificidade (100%) e sensibilidade variável (12-60%) (DRAGSTED et al., 2004). Além de permitir o isolamento e a identificação do patógeno, também contribui para a análise genotípica de cepas e o perfil de sensibilidade aos antibióticos (WHO, 2014; VAN DER ZEE; SCHELLEKENS; MOOI, 2015). Entretanto, a sua

utilização e interpretação podem ser dificultadas devido a dificuldades na obtenção da amostra e ao crescimento fastidioso do patógeno (KILGORE; COENYE, 2019).

A cultura de amostra da nasofaringe consiste na coleta de material para cultivo e isolamento da *B. pertussis*, apresentando um alto grau de precisão quando realizada ainda na fase catarral ou até o início da fase paroxística da doença. Para a coleta, o *swab* é inserido pela narina e deve ser fino o suficiente para atingir a parede posterior da nasofaringe, a retrofaringe (Figura 4). Caso a amostra também seja utilizada para a PCR, este *swab* deverá ser composto por Dracon ou nylon. Trata-se de uma técnica de difícil realização, devendo ser executada por profissional treinado para a obtenção de uma amostra adequada (WHO, 2014; VAN DER ZEE; SCHELLEKENS; MOOI, 2015; BRASIL, 2019a).

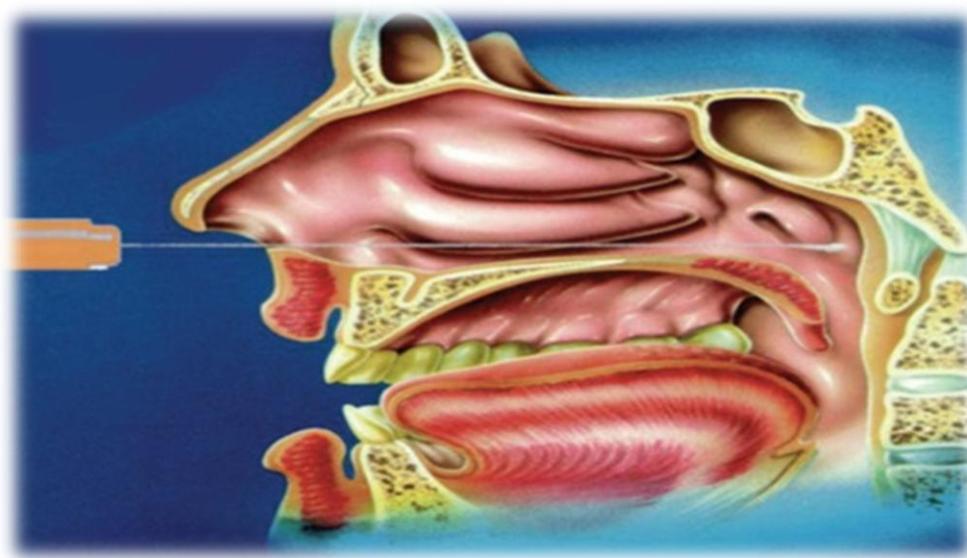


Figura 4. Coleta de amostra da nasofaringe para a pesquisa de *B. pertussis* (WHO, 2014).

Vale salientar os fatores que podem limitar a interpretação diagnóstica por esta técnica, tais como: o estágio da doença no momento da coleta; tipo e qualidade do meio de isolamento; quantidade de bactéria presente na amostra; situação vacinal do indivíduo; idade e uso de antibiótico (MCGOWAN, 2002; TATTI et al., 2008; WHO, 2014). Estudos demonstram, por exemplo, que a sensibilidade da cultura é maior no início da doença e em lactentes e crianças não vacinadas, diminuindo consideravelmente a medida que a doença avança, bem como com o aumento da idade do indivíduo (MCGOWAN, 2002; DRAGSTED et al., 2004; TATTI et al., 2008).

A técnica de PCR é um método molecular que se baseia na pesquisa do DNA de *B. pertussis* a partir da amostra colhida da nasofaringe, podendo ser utilizado o mesmo *swab* da cultura. Em função da presença de um grande número de cópias no genoma, os elementos de inserção (IS481 e IS1001) têm sido utilizados como alvos para a identificação de *B. pertussis*. Para auxiliar na diferenciação entre *B. pertussis* e demais espécies do gênero, comumente se utiliza alvos duplos, assegurando uma maior sensibilidade. Além disto, para assegurar a elevada sensibilidade para PCR com múltiplos alvos o IS1002 pode ser utilizado junto ao IS481 e IS1001, onde a positividade para estes indicam a presença de *B. pertussis* (KNORR et al., 2006; TATTI et al., 2008; LOEFFLHOLZ, 2012; VAN DER ZEE; SCHELLEKENS; MOOI, 2015).

A PCR possibilita uma identificação mais rápida, se comparada à cultura, sendo considerado um importante método para auxílio diagnóstico da doença, sobretudo em situações de surto, uma vez que também dispõe de uma alta sensibilidade (99%) e especificidade (86-100%). No Brasil, a PCR foi implementada no ano de 2010 em São Paulo através do Centro de Referência Nacional para Coqueluche, o Instituto Adolfo Lutz (DRAGSTED et al., 2004; WENDELBOE; VAN RIE, 2006; WHO, 2014; VAN DER ZEE; SCHELLEKENS; MOOI, 2015; FUKASAWA et al., 2010).

A PCR é muito mais sensível que a cultura para a detecção de *B. pertussis*. Em todos os estudos, as amostras com cultura positiva são sempre também PCR positivas. Comparado com a cultura, a sensibilidade da PCR é de 100%, por outro lado, a sensibilidade da cultura quando comparada com a PCR é de 26% a 86% (DRAGSTED et al., 2004; LEITE et al., 2013). Entretanto, esta técnica deve ser realizada até a terceira semana de curso da doença, já que, após esse período, a quantidade de DNA bacteriano diminui significativamente, o que aumenta o risco de falso-negativo. Segundo o Ministério da Saúde, na suspeita de um surto de coqueluche e quando as culturas forem negativas, recomenda-se realizar a PCR em 10% das amostras (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

A sorologia foi um dos primeiros métodos utilizados para auxílio ao diagnóstico clínico da coqueluche. Esta consiste na detecção de anticorpos (IgA e IgG) a partir do aumento de seus títulos no soro do indivíduo infectado (WHO, 2014). Para a obtenção de resultados mais precisos, a sorologia deve ser empregada a partir da fase paroxística da doença. A detecção dos títulos de IgA e IgG aumenta com a idade e a duração da doença, enquanto a positividade da PCR e cultura diminuem (Figura 5) (VAN DER ZEE, 1996; PAWLOSKI, 2010).

No entanto, a aplicação deste método diagnóstico esbarra em importantes limitações, como o tempo desde a última vacinação ou infecção, a aplicação de doses adicionais, o conteúdo antigênico da vacina e a idade do indivíduo. Além disto, os testes sorológicos apresentam limitações na sua utilização, pela variação na sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, sendo assim empregados em menor escala (VAN DER ZEE; SCHELLEKENS; MOOI, 2015).

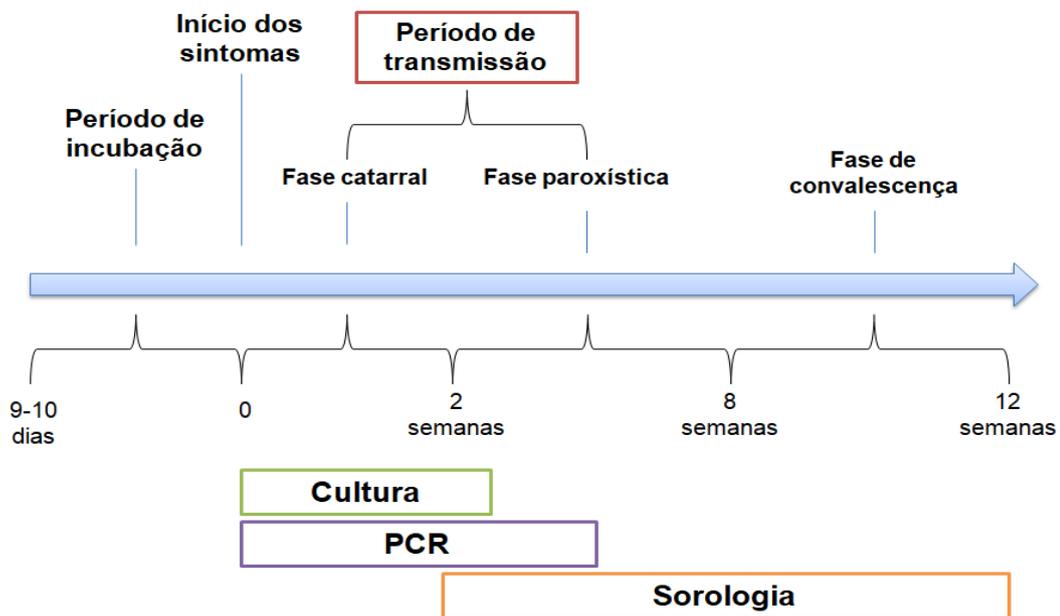


Figura 5. Fases da coqueluche e técnicas laboratoriais de diagnóstico recomendadas (Adaptado de PAWLOSKI, 2010; LEITE, 2012).

Quanto as técnicas complementares de diagnóstico, é importante destacar a contribuição do hemograma através da investigação de dois parâmetros importantes: leucocitose e linfocitose. As infecções bacterianas como a coqueluche desencadeiam a elevação dos leucócitos do hospedeiro, entretanto a linfocitose, apesar de ser mais frequente em infecções virais, também é presente na coqueluche, principalmente por se tratar de uma infecção aguda, sendo este um fator sugestivo para a presença da doença (BELLETTINI et al, 2014; BRASIL, 2019a). Além disto, cita-se também a contribuição da radiografia de tórax, pois permite a identificação de possíveis alterações na borda da imagem cardíaca decorrente

dos infiltrados pulmonares, considerado um possível fator associado à infecção por *B. pertussis* (BRASIL, 2019a).

2.2.5 Tratamento e Quimioprofilaxia

O tratamento da coqueluche baseia-se na administração de macrolídeos que irão atuar na redução da infecção e transmissibilidade e na remissão dos sintomas, citando-se: eritromicina, azitromicina e claritromicina. O esquema farmacológico e a posologia utilizada levarão em consideração a idade do indivíduo acometido, uma vez que há possibilidade de ocorrência de eventos adversos a depender do fármaco e dose utilizada (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

A eritromicina era a droga de primeira escolha para o tratamento devido a elevada eficácia na redução da intensidade da infecção, sobretudo se administrada no primeiro estágio da doença (BRASIL, 2014a). O esquema de uso geralmente dura de 7 a 14 dias, com intervalos de 6 horas entre as doses, o que por vezes pode afetar a adesão ao tratamento. Além disso, efeitos adversos importantes foram demonstrados, principalmente em crianças menores de um ano de idade, como por exemplo, o desenvolvimento da síndrome de hipertrofia pilórica. Contudo, apesar da alta eficácia associada, em 2005, este fármaco deixou de ser a primeira escolha para tratamento e quimioprofilaxia no país, sendo ainda mantido como opção em caso de ausência dos demais macrolídeos (BRASIL, 2019a).

A azitromicina é o macrolídeo atualmente preconizado pelo MS como fármaco de primeira escolha para uso em todas as faixas etárias. A claritromicina é a segunda escolha para o tratamento e quimioprofilaxia da coqueluche em indivíduos acima de um mês de idade. Ambos os fármacos possuem eficácia semelhante a da eritromicina, porém sem efeitos adversos importantes registrados e com esquemas que facilitam a adesão ao tratamento e a quimioprofilaxia. Estes esquemas variam na posologia, para a azitromicina indica-se uma dose ao dia durante 5 dias, enquanto que para a claritromicina faz-se o uso duas vezes ao dia durante 7 dias (BRASIL, 2019a).

Nas situações em que exista a contraindicação para o uso dos macrolídeos mencionados, o MS preconiza o uso do cotrimoxazol, que é um fármaco composto por dois antibióticos (sulfametoxazol+trimetropim) e possui importante aplicação para o tratamento de infecções bacterianas. Este fármaco é indicado para aqueles com mais de 2 meses de idade e o esquema utilizado é de duas doses ao dia durante 7 dias (BRASIL, 2019a).

O MS também preconiza o tratamento com os macrolídeos para a gestante, puérpera e recém-nascidos que tiveram contato com caso suspeito ou confirmado de coqueluche e que apresentem tosse por cinco dias ou mais. Quanto à quimioprofilaxia, estase baseia no uso dos fármacos supracitados seguindo o mesmo esquema de tempo e dose utilizados no tratamento. O objetivo desta estratégia é evitar casos secundários, sendo indicada para aqueles que tiveram contato com caso suspeito ou confirmado da doença, independentemente da situação vacinal (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2019a).

2.3 IMUNOPROTEÇÃO

A vacinação é a principal medida de prevenção contra a coqueluche. As doses e reforços variam com a faixa etária e os imunobiológicos utilizados são disponibilizados gratuitamente pelo MS através do Programa Nacional de Imunizações (PNI) nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), Unidades de Saúde da Família (USF) e nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIES) em situações associadas a hipersensibilidade (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2019a).

Há dois tipos de vacinas disponíveis contra a coqueluche, a vacina de célula inteira (WCV) composta por suspensão celular inativada da *B. pertussis* e a vacina acelular (ACV) constituída de dois ou mais antígenos altamente purificados do patógeno. Devido a constituição das vacinas e o grau da resposta imune estimulada no indivíduo, a WCV é considerada de maior potencial imunogênico e reatogênico, enquanto a ACV é menos reatogênica e imunogênica. Isto fez com que algumas nações do mundo, entre as décadas de 80 e 90, alterassem o imunobiológico utilizado, substituindo WCV por ACV (WHO, 2015; DE CELLÉS et al., 2016).

Apesar das vacinas acelulares contra a coqueluche serem consideradas mais seguras devido a baixa reatogenicidade, a adoção dessas vacinas pode exigir reforços repetidos ao longo do tempo para alcançar a proteção de rebanho necessária para controlar a propagação da doença (MCGIRR; FISMAN, 2015).

As vacinas utilizadas atualmente e que compõem o calendário nacional de imunização do Brasil são: 1) tríplice bacteriana celular (DTP; difteria, tétano e coqueluche); 2) tríplice bacteriana acelular (dTpa; difteria, tétano e coqueluche acelular) e a 3) pentavalente (DTP+Hib+HepB; difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B) (BRASIL, 2019b).

O esquema vacinal padrão para a prevenção da coqueluche baseia-se em cinco doses (três doses iniciais e dois reforços) e em situações envolvendo gestantes, acrescenta-se ainda uma dose da dTpa a partir da 20^a semana de gestação. A dTpa ainda é indicada para a imunização de profissionais de saúde que atuam em maternidades ou Unidades de Terapia Intensiva, com uma dose a cada dez anos. É considerado imunizado aquele indivíduo que recebeu pelo menos três doses da vacina pentavalente aos 2, 4 e 6 meses de idade. Além disso, é realizado também dois reforços com a DTP, aos 15 meses e 4 anos de idade. Na indisponibilidade da DTP para o reforço, é orientado que este seja realizado com a vacina pentavalente (BRASIL, 2019b).

A DTP é composta pelos toxóides tetânicos e diftéricos purificados e células de *B. pertussis* inteiras e inativadas (WCV). O componente pertussis é o mais reatogênico e geralmente está associado à ocorrência de efeitos adversos, que normalmente são leves. Entretanto, em alguns casos, podem ocorrer efeitos graves e letais, a exemplo do episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH), motivo pelo qual países como a Austrália, Inglaterra, Alemanha e Estados Unidos substituíram a WCV pela DTP acelular (WHO, 2015). No Brasil, esta vacina, além de compor a pentavalente, é utilizada atualmente como dose reforço aos 15 meses e 4 anos de idade, sendo indicada para crianças com idade até 6 anos, 11 meses e 29 dias (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c).

A tetravalente (DTP+Hib) era utilizada, até o primeiro semestre de 2012, como imunobiológico padrão para a imunização de lactentes com 2, 4 e 6 meses de idade. Esta vacina possui os mesmos componentes da DTP, com adição do antígeno para *Haemophilus influenzae* tipo b. A partir de julho de 2012, a vacina tetravalente foi substituída pela vacina pentavalente (DTP+Hib+HepB), mantendo-se os mesmos componentes de sua versão anterior, porém com a inclusão do antígeno de superfície da hepatite B purificado. Atualmente a vacina pentavalente é indicada para a vacinação de crianças menores de cinco anos de idade como esquema básico (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c; BRASIL, 2019b).

A dTpa é a vacina adsorvida que contém antígenos contra difteria, tétano e coqueluche, sendo esta última acelular (ACV). Esta vacina foi introduzida no calendário nacional de vacinação do Brasil em novembro de 2014. O componente pertussis acelular pode ser composto por diferentes fatores de virulência de *B. pertussis*, podendo conter um (PT), dois (PT e FHA), três (PT, FHA e PRN) ou até cinco imunógenos (PT, FHA, PRN e FIM 2 e FIM3). A dTpa utilizada no Brasil é composta por três imunógenos, PT, FHA e PRN (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c; BRASIL, 2019b).

A vacina acelular tipo adulto (dTpa) é indicada para gestantes a partir da 20ª semana de gestação (BRASIL, 2016c), oferecendo proteção indireta para o bebê nos primeiros meses de vida através da transmissão vertical de anticorpos (AMIRTHALINGAN et al., 2014; LIANG et al., 2017). Além disto, é utilizada também para a imunização de profissionais de saúde que atuam em maternidades ou unidades de terapia intensiva neonatal, pessoas com histórico de contato com casos suspeitos ou confirmados de coqueluche e aqueles com quadros clínicos especiais onde existe a contraindicação de uso das vacinas celulares (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c; BRASIL, 2019b).

Quanto aos eventos adversos gerais após a vacinação, podem ocorrer reações locais, sistêmicas e alérgicas. As reações locais são a dor e enrijecimento no sítio de aplicação e a hiperemia. Na forma sistêmica podem ocorrer febre e convulsões febris e, raramente, episódios hipotônicos e hiporresponsivos. Na forma alérgica pode ocorrer, raramente, uma reação anafilática (BRASIL, 2014b).

De maneira geral, a contraindicação comum a todas as vacinas contra a coqueluche se refere à ocorrência de hipersensibilidade ou reação anafilática confirmada após o recebimento da dose anterior, ao histórico de hipersensibilidade a qualquer componente dos imunobiológicos utilizados, a presença de convulsões após 72 horas de administração da vacina e o desenvolvimento de encefalopatia aguda grave 7 dias após a administração da dose. Especificamente, as contraindicações são geralmente associadas as vacinas celulares, a DTP e a pentavalente não devem ser administradas em pessoas com mais de 7 anos de idade sob risco de aumento na ocorrência de efeitos adversos, sendo indicado nestes casos o uso da dTpa (BRASIL, 2014b).

Nas situações supracitadas ou naquelas que ocorram reações de hipersensibilidade, envolvendo indivíduos imunossuprimidos, HIV positivos ou aqueles submetidos a transplante de medula óssea, é indicada uma avaliação médica e o encaminhamento para a realização de esquemas especiais de vacinação nos CRIES. Os CRIES são centros de referências especializados no uso de imunobiológicos para indivíduos com quadros clínicos especiais (BRASIL, 2014c).

Além da triplice bacteriana acelular utilizada em adultos (dTpa), os CRIES ainda dispõem de uma versão específica para as crianças (DTPa). A diferença entre estes dois imunobiológicos se refere à concentração dos toxóides, a dTpa possui menor concentração do toxóide diftérico e pertussis, enquanto a DTPa possui as mesmas concentrações dos toxóides diftérico, tetânico e pertussis. A tríplice bacteriana acelular infantil é indicada para as crianças com idade até 6 anos, 11 meses e 29 dias que apresentaram efeitos adversos ou reação de

hipersensibilidade a dose da vacina pentavalente. Após esta idade, recomenda-se o uso da dTpa (BRASIL, 2014c).

No que se refere a imunidade, além daquela adquirida pela vacinação, considera-se que a exposição à doença também confira certo grau de imunidade contra a coqueluche. A imunidade adquirida por ambos é considerada duradoura, no entanto, não é permanente. A duração estimada da imunidade concedida após a exposição a doença é de 4 a 20 anos, enquanto que aquela concedida pelas vacinas está entre 4 a 12 anos (WENDELBOE et al., 2005; MOOI; VAN DER MAAS; DE MELKER, 2014).

No Brasil, o PNI preconiza uma cobertura vacinal mínima de 95% para possibilitar a proteção contra as doenças imunopreveníveis (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c). No período de 2011 a 2016, segundo o Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI) foram observados, de modo geral, oscilações e uma tendência de declínio nos níveis de cobertura para os imunobiológicos utilizados contra a coqueluche. A cobertura da vacina tetravalente, esteve superior a 95% em 2011 e a pentavalente esteve acima de 90% desde sua implantação até o ano de 2015. Por outro lado, a cobertura vacinal da DTP esteve em torno dos 85% em 2015, enquanto a vacina dTpa, não alcança cobertura superior a 45% desde o ano de 2014. Entre 2015 e 2016, a tendência para essas coberturas foi de queda, com uma redução de 7% para a pentavalente, 21% para a DTP e 12% para a dTpa. Em 2016, foram observados níveis de cobertura abaixo do preconizado no país, em torno de 89% (pentavalente), 64% (DTP) e 33% (dTpa) (BRASIL, 2020c).

Na Bahia, assim como no Brasil, também foi observada uma tendência de queda das coberturas vacinais. A cobertura da vacina tetravalente utilizada até o ano de 2012 caiu de 98,6% (2011) para 87,5% (2012). A pentavalente, apesar de alcançar taxas superiores a 80% entre 2013 e 2015, demonstrou uma queda de 16% em 2016. A DTP apresentou a maior parcela de queda neste período com uma redução de 31%. A dTpa caracterizou-se por níveis reduzidos de cobertura entre de 2014 e 2016, com uma queda de 13% neste período. A cobertura para o ano de 2016 no estado esteve abaixo do que se espera para garantir a proteção contra a coqueluche, para a pentavalente, DTP e dTpa, esta foi de 77%, 62% e 27%, respectivamente (BRASIL, 2020d).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos associados a confirmação dos casos de coqueluche notificados em cinco hospitais de Salvador, Bahia, no período de 2011 a 2016.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever os aspectos sócio-demográficos, clínicos e epidemiológicos dos casos identificados;
2. Verificar os critérios de confirmação, a situação vacinal, as medidas de investigação e o desfecho dos casos (cura ou óbito);

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo.

As informações referentes ao número de casos suspeitos de coqueluche notificados em Salvador no período de estudo, bem como as instituições de saúde notificantes e os nomes dos pacientes acometidos foram obtidos através do SINAN e do banco paralelo, disponibilizado, respectivamente, pela Divisão de Informações em Saúde (DIS) e pela Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB).

Durante o período de 2011 a 2016, foram notificados 1.101 casos suspeitos de coqueluche em Salvador, distribuídos em 72 instituições de saúde. Destas, cinco foram selecionadas para compor o estudo por apresentarem o maior número de casos notificados da doença e por serem consideradas instituições de referência em atendimento e investigação, totalizando 560 (50,9%) casos de coqueluche no período. As demais instituições registraram um quantitativo menor de notificações, variando entre um a 70 casos suspeitos notificados, sendo, por isto, descartadas do estudo.

A escolha por este período de estudo ocorreu em função do aumento significativo do número de casos de coqueluche em Salvador a partir de 2012, quando comparado com anos anteriores. Além disso, este período foi marcado por um pico de casos da doença (2014) e pela introdução da vacina tríplice bacteriana acelular (dTpa) no calendário vacinal do país, a partir de 2014. A partir de 2015, ocorreu também, uma redução do número de casos notificados, ressaltando, assim, a importância da investigação neste período.

4.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado em cinco hospitais de grande porte localizados na cidade de Salvador, Bahia, que dispõem de serviços de alta e média complexidade e múltiplas especialidades, realizando um grande número de atendimentos mensais e anuais, sejam por convênio, particulares ou através do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os hospitais escolhidos são de referência no atendimento a diversas especialidades voltadas à população infantil e adulta, englobando tanto aqueles residentes em Salvador, quanto os oriundos dos demais municípios que compõem o estado da Bahia, que são

encaminhados a estas unidades por meio da referência e da regulação. Das instituições selecionadas, quatro delas atendem exclusivamente através do SUS e uma possui caráter misto, prestando atendimento tanto particular e convênios, quanto pelo SUS.

Quanto aos demais aspectos referentes ao atendimento ofertado, somente uma instituição atende exclusivamente ao público infantil. De modo geral, as instituições dispõem de equipamentos de última geração e realizam uma grande variedade de procedimentos ambulatoriais, exames e cirurgias, contribuindo significativamente para a investigação e tratamento das doenças de relevância no âmbito da saúde pública e da epidemiologia, sobretudo as doenças infecciosas.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foram os casos suspeitos de coqueluche notificados em cinco hospitais de Salvador no período de 2011 a 2016 (N=560). Através da relação nominal dos casos suspeitos foi solicitada aos diretores dos hospitais participantes do estudo uma autorização para acesso aos prontuários e fichas de notificação individual dos pacientes.

O MS utiliza o critério clínico para a definição de caso suspeito de coqueluche. Este critério consiste na avaliação da sintomatologia apresentada pelo indivíduo, independente do seu estado vacinal e levando em consideração o tempo de duração dos sintomas e a idade: 1) <6 meses de idade: considera-se caso suspeito quem apresentou tosse por 10 dias ou mais, em associação com um ou mais sintomas da doença (tosse paroxística, guincho inspiratório, cianose, vômitos pós-tosse, apneia); 2) ≥6 meses de idade: considera-se caso suspeito quem apresentou tosse por 14 dias ou mais, com associação de um ou mais sintomas da doença (BRASIL, 2014; BRASIL, 2019a).

Considera-se como caso confirmado de coqueluche aquele indivíduo que atenda aos critérios de confirmação preconizados pelo Ministério da Saúde e utilizados na vigilância epidemiológica (Quadro 2).

Quadro 2. Critérios de confirmação de casos de coqueluche segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2014; BRASIL, 2019a).

Critério de confirmação	Descrição
Laboratorial	Identificação do patógeno através da cultura da amostra da nasofaringe ou da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (qPCR).
Clínico-epidemiológico*	Consideram-se os critérios de definição de caso suspeito de coqueluche, considerando o contato com caso confirmado da doença pelo critério laboratorial durante o período de transmissibilidade (fase catarral e até três semanas de início da fase paroxística).
Clínico**	Baseia-se nos mesmos critérios de definição de caso suspeito de coqueluche para o tempo de duração da tosse e a idade do indivíduo, porém considera a presença de dois ou mais sintomas da doença, bem como adota alguns parâmetros de apoio para o diagnóstico.

Parâmetros de apoio: *situação epidemiológica local; **situação vacinal, idade, resultado do hemograma indicando linfocitose e leucocitose.

Adotou-se como critério de não inclusão do estudo os casos em que os prontuários ou fichas de notificação não puderam ser localizados durante a busca destes registros nas instituições participantes.

Um total de 529 de casos suspeitos de coqueluche foi incluído no estudo, tomando-se por base as informações contidas nos bancos paralelos, prontuários e fichas de notificação localizadas durante o tempo de busca nos hospitais. Este número total de casos foi considerado para as análises posteriores.

4.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu no período de março de 2018 a maio de 2019 em cinco hospitais da cidade de Salvador, Bahia.

Utilizou-se como instrumento de coleta de dados um questionário estruturado e a partir das informações contidas nos prontuários e fichas de notificação individual, foram levantados

os dados sóciodemográficos (idade, cor, sexo e município de residência), clínicos e epidemiológicos (sintomas, complicações, situação vacinal, uso de antibiótico, coleta de amostra da nasofaringe para cultura, contato com caso suspeito ou confirmado de coqueluche, medidas de controle e prevenção, critério de confirmação/não confirmação e o desfecho) dos pacientes (Apêndice 1).

Os dados coletados foram armazenados e organizados em um sistema de gerenciamento de dados eletrônico, o Research Electronic Data Capture (REDCap) versão 6.18.1 (HARRIS et al., 2009; HARRIS et al., 2019), hospedado no sistema de dados do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM) da Fundação Oswaldo Cruz, Bahia (FIOCRUZ). Estes dados foram exportados para um *software* estatístico para análise posterior.

4. 5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados foram analisados utilizando o sistema de análise estatística STATA versão 12 (College Station, Texas, USA). Para avaliar a distribuição dos casos de coqueluche ao longo do tempo foram construídos gráficos de tendência por ano, para o período de 2011 a 2016. Calculou-se a frequência absoluta e relativa para todas as variáveis de estudo.

Os casos analisados neste estudo foram divididos em dois grupos: casos confirmados e casos não confirmados de coqueluche.

A idade dos casos foi categorizada em seis faixas etárias, tomando-se por base as idades elegíveis para o recebimento das doses das vacinas contra a coqueluche, segundo o esquema vacinal preconizado pelo Ministério da Saúde: a) < 2 meses: nenhuma dose; b) ≥ 2 meses < 4 meses: uma dose do esquema básico; c) ≥ 4 meses < 6 meses: duas doses do esquema básico; d) ≥ 6 meses < 1 ano: três doses do esquema básico; e) ≥ 1 ano < 4 anos: três doses do esquema básico e uma dose de reforço; f) ≥ 4 anos: três doses do esquema básico e duas doses de reforço (BRASIL, 2019a).

O esquema vacinal para os casos de coqueluche suspeitos, confirmados e não confirmados, segundo a faixa etária, foi descrito nos Apêndices 2 e 3.

Para analisar as possíveis diferenças entre as frequências das características dos casos confirmados e não confirmados de coqueluche foi utilizada a análise bivariada. A comparação

entre os grupos foi realizada através do Teste do Qui-Quadrado de Pearson e do Teste Exato de Fisher, quando necessário.

Adotamos o nível de significância $\leq 0,05$ para todas as análises realizadas. Os dados analisados foram apresentados sob a forma de gráficos e tabelas.

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), FIOCRUZ, Bahia, CAAE: 76009717.8.0000.0040 e foi conduzido em consonância com as normas e resoluções que norteiam a pesquisa envolvendo seres humanos, em especial as resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado devido à impossibilidade de contato com todos os casos suspeitos de coqueluche notificados nos hospitais participantes no período de 2011 a 2016.

5 RESULTADOS

Um total de 529 (94,5%) casos suspeitos de coqueluche foi analisado e 31 (5,5%) casos não foram localizados através dos sistemas de armazenamento de arquivos dos hospitais participantes. Vale ressaltar que para o hospital B, foram analisados 14 casos a mais do que aqueles notificados, enquanto 77% dos casos estavam disponíveis para análise no hospital E durante o período de buscas (Tabela 1).

Tabela 1. Número de casos suspeitos de coqueluche notificados e analisados em cinco hospitais de Salvador, no período de 2011 a 2016.

Hospital	Número de casos notificados	Número (%) de casos analisados
A	136	132 (97,1)
B*	108	122 (113)
C	128	115 (89,8)
D	113	102 (90,3)
E	75	58 (77,3)
Total	560	529 (94,5)

*O número de casos analisados foi superior ao número de casos notificados.

Quanto ao município de residência dos casos coqueluche analisados, observa-se a predominância de residentes no município de Salvador ($n=430$; 81,3%). Os demais casos foram identificados, em sua maioria, de municípios que compõem a região metropolitana, ou seja: Lauro de Freitas ($n=19$; 3,6%), Camaçari ($n=12$; 2,3%), Dias D'Ávila ($n=6$; 1,1%) e Simões Filho ($n=5$; 0,9%). Os demais casos ($n=57$; 10,8%) foram distribuídos em outros 42 municípios do estado da Bahia, com uma frequência de um a dois casos por município (Figura 6).

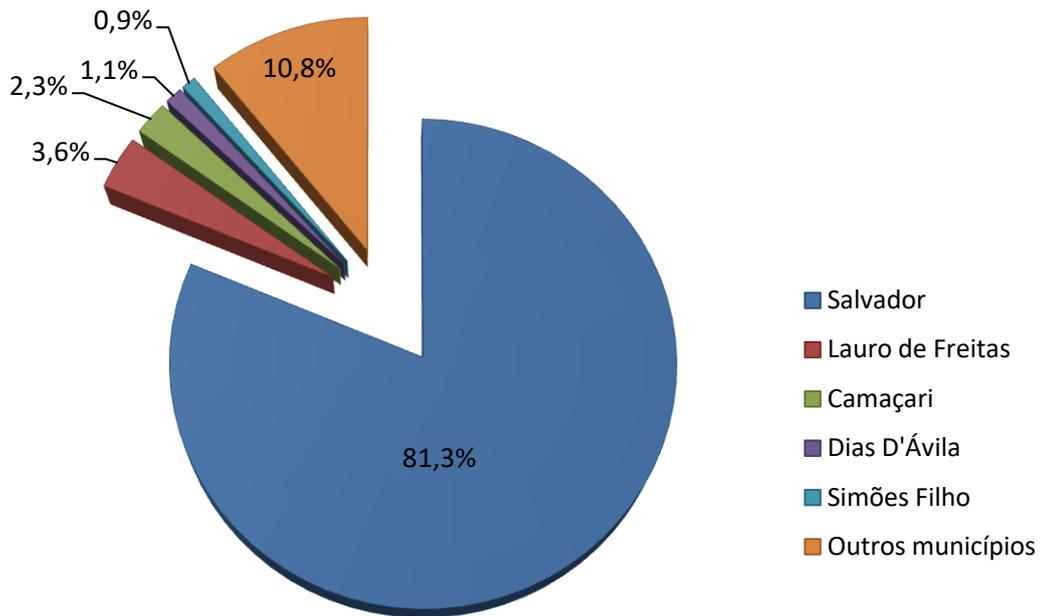


Figura 6. Frequência dos casos suspeitos de coqueluche analisados, de acordo com o município de residência.

A tabela 2 descreve as características sociodemográficas e epidemiológicas dos 529 casos suspeitos de coqueluche. A maior parcela dos casos suspeitos identificados foram em lactentes entre 2-3 meses de idade ($n=160$; 30,3%), no sexo feminino ($n=286$; 54,1%) e naqueles de cor parda ($n=292$; 55,2%). A maioria dos casos (76,9%) realizaram a coleta da amostra da nasofaringe para a cultura e 87,2% fizeram uso de antibiótico. No que se refere ao contato com caso suspeito ou confirmado de coqueluche, a maior parcela dos casos investigados ($n=303$; 57,2%) não tinham registro de contato.

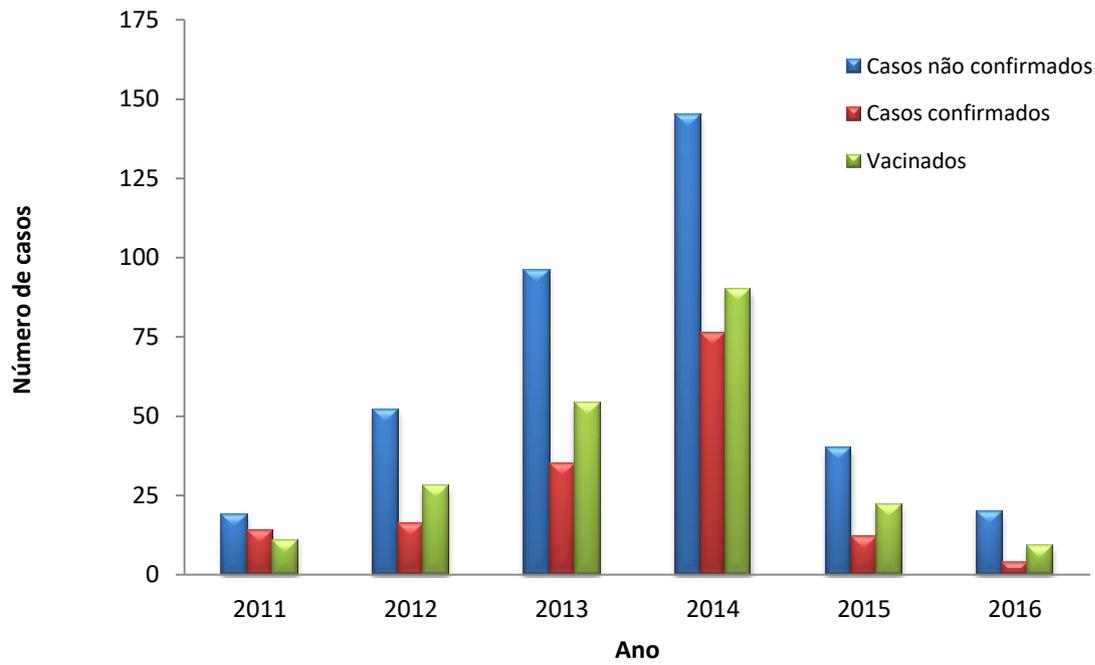
Tabela 2. Características sociodemográficas e epidemiológicas dos casos suspeitos de coqueluche (N=529)

Características	Casos suspeitos de coqueluche	
	N	%
Faixa etária		
< 2 meses	115	21,7
≥ 2 meses < 4 meses	160	30,3
≥ 4 meses < 6 meses	83	15,7
≥ 6 meses < 1 ano	60	11,3
≥ 1 ano < 4 anos	38	7,2
≥ 4 anos	73	13,8
Sexo		
Masculino	243	45,9
Feminino	286	54,1
Cor		
Branca	70	13,2
Preta	51	9,6
Parda	292	55,2
Sem informação	116	21,9
Coleta amostra da nasofaringe		
Sim	407	76,9
Não	117	22,1
Sem informação	5	1,0
Uso de antibiótico		
Sim	461	87,2
Não	60	11,3
Sem informação	8	1,5
Contato com caso suspeito/confirmado de coqueluche		
Sim	41	7,8
Não	185	35,0
Sem informação	303	57,2

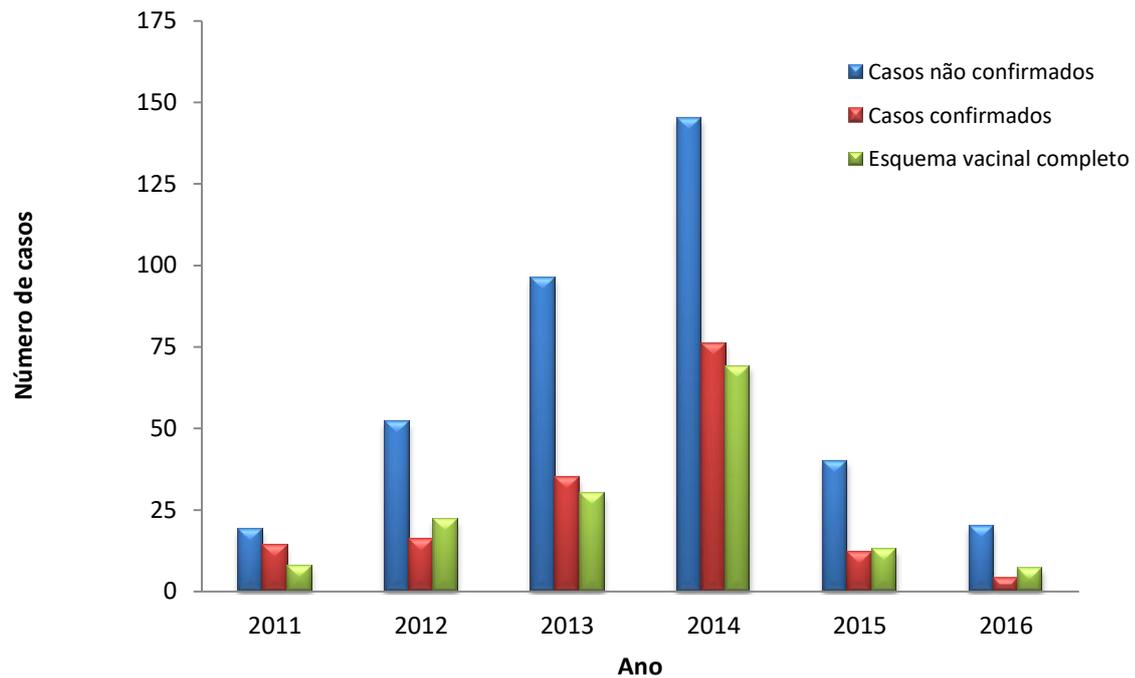
Do total de 529 casos suspeitos analisados, 157 (29,7%) foram classificados como casos confirmados de coqueluche. Durante o período de estudo, o número de casos confirmados aumentou de 14 (2011) para 76 (2014) revelando um aumento de 443% e após isto houve uma redução para 12 (2015) e 4 (2016). De modo geral, somente 40% do total de casos de coqueluche analisados foram vacinados e 28% apresentaram esquema vacinal completo para a idade. Notou-se entre 2011 e 2014 que o número de vacinados aumentou de 11 para 90 e após este ano houve uma queda com 22 vacinados em 2015 e 9 em 2016 (Figura 7a).

O esquema vacinal completo para a idade foi inversamente proporcional ao número de casos confirmados de coqueluche, ou seja, um maior número de casos confirmados da doença ocorreu em 2013 e 2014, quando um menor número de indivíduos apresentaram um esquema vacinal completo para a idade (Figura 7b).

No Apêndice 4 é apresentado o número de casos notificados, analisados e confirmados de coqueluche nos cinco hospitais participantes.



(a)



(b)

Figura 7. Número de casos não confirmados e confirmados de coqueluche e situação vacinal no período de 2011 a 2016: (a) Número de casos vacinados; (b) Número de casos com esquema vacinal completo.

Na Tabela 3 está a análise das características sociodemográficas e epidemiológicas dos casos de coqueluche. A idade foi uma característica importante relacionada aos casos confirmados de coqueluche ($p < 0,001$), sendo esta confirmação predominante naqueles pacientes com menos de 4 meses de idade. Quanto ao status vacinal, apesar do elevado quantitativo de registos ausentes, predominou a não vacinação (43,3%) entre os casos confirmados com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,004$).

Observou-se diferença estatisticamente significativa para os critérios de confirmação da doença ($p < 0,001$), onde entre os casos confirmados de coqueluche prevaleceu o critério clínico para diagnóstico (63,6%). Com relação às variáveis sexo e cor não foram observadas diferenças estatísticas (Tabela 3).

Tabela 3. Características sociodemográficas e epidemiológicas dos casos de coqueluche analisados (N=529)

Características	Número (%) de casos confirmados (N=157)	Número (%) de casos não confirmados (N=372)	Valor de <i>p</i>
Faixa etária			
< 2 meses	49 (31,2)	66 (17,7)	<0,001
≥ 2 meses < 4 meses	59 (37,6)	101 (27,2)	
≥ 4 meses < 6 meses	17 (10,8)	66 (17,7)	
≥ 6 meses < 1 ano	17 (10,8)	43 (11,6)	
≥ 1 ano < 4 anos	4 (2,6)	34 (9,1)	
≥ 4 anos	11 (7,0)	62 (16,7)	
Sexo			
Masculino	78 (49,7)	165 (44,4)	0,261
Feminino	79 (50,3)	207 (55,6)	
Cor			
Branca	23 (14,7)	47 (12,6)	0,541
Preta	17 (10,8)	34 (9,1)	
Parda	79 (50,3)	213 (57,3)	
Sem informação	38 (24,2)	78 (21,0)	
Vacinação			
Sim	56 (35,7)	158 (42,5)	0,004
Não	68 (43,3)	106 (28,5)	
Sem informação	33 (21,0)	108 (29,0)	
Critério de confirmação/não confirmação			
Laboratorial	42 (26,8)	206 (55,4)	<0,001
Clínico-epidemiológico	15 (9,6)	29 (7,8)	
Clínico	100 (63,6)	137 (36,8)	

Foi observado que 100% dos casos confirmados e dos não confirmados apresentaram algum tipo de sintoma, sendo o principal deles a tosse, presente em todos os participantes (N=529) (Tabela 4). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para a frequência do guincho, febre, vômitos, apneia e dispneia entre os grupos. A tosse paroxística (66,9%) e a cianose (66,2%) foram sintomas que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo maior nos casos confirmados ($p < 0,001$). Quanto às complicações, estas predominaram nos casos não confirmados, destacando-se a pneumonia (63,5%). No que se refere ao desfecho, não houve registro de óbitos por coqueluche, sendo a cura predominante (97%) (dados não apresentados).

Tabela 4. Características clínicas dos casos de coqueluche analisados (N=529)

Características	Número (%) de casos confirmados (N=157)	Número (%) de casos não confirmados (N=372)	Valor de <i>p</i>
Presença de sintomas			
Sim	157 (100)	372 (100)	-
Tipos de sintomas*			
Tosse	157 (100)	372 (100)	-
Tosse paroxística	105 (66,9)	189 (50,8)	0,001
Guincho	42 (26,8)	79 (21,2)	0,168
Febre	40 (25,5)	107 (28,8)	0,441
Cianose	104 (66,2)	162 (43,5)	<0,001
Vômitos	54 (34,4)	146 (39,2)	0,293
Apneia	17 (10,8)	39 (10,5)	0,906
Dispneia	44 (28,0)	94 (25,3)	0,509
Outros sintomas	6 (3,8)	12 (3,2)	0,730
Presença de complicações			
Sim	17 (10,8)	74 (19,9)	0,012
Não	140 (89,2)	298 (80,1)	
Tipos de complicações*			
Pneumonia	7 (41,1)	47 (63,5)	0,004
Encefalopatia	-	7 (9,5)	0,084
Otite	1 (5,9)	1 (1,4)	0,506
Desnutrição	1 (5,9)	8 (10,8)	0,199
Desidratação	4 (23,5)	14 (18,9)	0,340
Outras complicações	5 (29,4)	7 (9,5)	0,358

*Um mesmo caso apresentou mais de um tipo de sintoma e complicação.

Com relação às medidas de investigação, prevaleceu a ausência de informação de contato com caso suspeito ou confirmado da doença em ambos os grupos. Um total de 67,5% dos casos confirmados fez a coleta de amostra da nasofaringe para a cultura, sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,002$). Todavia, 60% dos casos confirmados que realizaram a coleta tiveram o registro do resultado ignorado (Apêndice 5). Quanto ao tratamento, predominou o uso do antibiótico sem diferenças estatísticas entre os grupos. Em mais de 75% dos casos investigados não houve a realização de medidas de prevenção e controle (Tabela 5).

Tabela 5. Medidas de investigação, tratamento e controle dos casos de coqueluche analisados (N=529).

Características	Número (%) de casos confirmados (N=157)	Número (%) de casos confirmados (N=372)	Valor de <i>p</i>
Contato com caso suspeito/confirmado de coqueluche			
Sim	9 (5,8)	32 (8,6)	0,372
Não	52 (33,1)	133 (35,8)	
Sem informação	96 (61,1)	207 (55,6)	
Coleta amostra da nasofaringe			
Sim	106 (67,5)	301 (80,9)	0,002
Não	50 (31,8)	67 (18,0)	
Sem informação	1 (0,6)	4 (1,1)	
Uso de antibiótico			
Sim	145 (92,4)	316 (84,9)	0,063
Não	11 (7,0)	49 (13,2)	
Sem informação	1 (0,6)	7 (1,9)	
Medidas de controle e prevenção*			
Sim	12 (7,6)	32 (8,6)	0,930
Não	120 (76,4)	280 (75,3)	
Sem informação	25 (16,0)	60 (16,1)	

*Quimioprofilaxia e bloqueio vacinal são indicados para os contatos dos casos suspeitos de coqueluche.

6 DISCUSSÃO

Este estudo descreve os aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos de coqueluche notificados em cinco hospitais de Salvador, entre 2011 e 2016. Este período apresentou três importantes características associadas à ocorrência da doença no Brasil, que também foi refletida em Salvador: o aumento do número de casos reportados em 2012, atingindo um pico em 2014 e uma redução importante em 2015-2016.

Vários fatores podem estar associados ao aumento do número de casos suspeitos entre 2011-2014. Entre eles é possível mencionar a melhoria da vigilância epidemiológica e do diagnóstico através da inclusão de métodos de diagnóstico molecular, como a PCR, o que possivelmente permitiu a identificação de um número maior de casos (TORRES et al., 2015; GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; DE BARROS et al., 2019). Outro aspecto consiste na baixa cobertura vacinal, que vai ser comentada mais adiante. Além disto, é importante lembrar que a coqueluche apresenta um padrão cíclico ocorrendo a cada 2-5 anos no Brasil, de maneira similar a de outros países (WHO, 2015; GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; ESPOSITO et al., 2019; HOZBOR et al., 2019).

A idade foi um fator importante associado à confirmação da doença entre os casos suspeitos, sendo maior naqueles casos com menos de 4 meses de idade e isto é esperado uma vez que nesta faixa etária as crianças só podem receber até uma dose da vacina contra a coqueluche, o que não confere o grau de imunidade suficiente para a proteção contra a doença (WHO, 2015; BRASIL, 2019a; MEDEIROS et al., 2017). Vários trabalhos demonstram maior número de casos de coqueluche em crianças menores de 1 ano de idade e principalmente naqueles menores de 6 meses, sendo geralmente caracterizadas pelo maior número de hospitalizações e pela ocorrência de formas mais graves da doença (DRUZIAN et al., 2014; MEDEIROS et al., 2017; BAILON et al., 2016; GOPAL KRISHNAN et al., 2019).

Apesar do número de casos terem sido maior na população do sexo feminino, não foi observado diferença estatisticamente significativa. Alguns estudos realizados no Brasil também não apontam associações entre o sexo e a coqueluche (DRUZIAN et al., 2014; MEDEIROS et al., 2017; CASTRO; MILAGRES, 2017). Por outro lado, algumas investigações têm mostrado uma predominância da doença em mulheres (KUSNIERZ et al., 2014; WI et al., 2019) ou em homens (WINTER et al., 2015; GOPAL KRISHNAN et al., 2019), apesar de não identificarem diferenças estatísticas.

De modo geral, os casos de coqueluche foram identificados na população parda, mas sem associação estatisticamente significativa. Este aspecto pode ser explicado pelo fato da cor parda ser uma característica predominante da população de Salvador e da Bahia como um todo (IBGE, 2010). Por outro lado, os achados de Winter e Harriman (2018) e de Mbayei e cols. (2019) apontam mais casos confirmados de coqueluche entre a população de indivíduos brancos e naqueles de etnia hispânica, não sendo esta característica considerada sugestiva de associação com a doença (WINTER; HARRIMAN, 2018; MBAYEI et al., 2019).

Quanto à situação vacinal dos pacientes, os resultados deste estudo mostraram uma maior confirmação de casos de coqueluche entre os não vacinados e entre aqueles que não possuíam o esquema vacinal completo para a idade. Da mesma forma, um trabalho realizado na França identificou que a maioria dos pacientes não possuía esquema vacinal completo e este fato estava associado a uma maior ocorrência da coqueluche em lactentes (TUBIANA et al., 2015). No Peru, foi identificada uma ocorrência de mais de 90% da doença entre os indivíduos que receberam até 3 doses da vacina contra a coqueluche, quando comparados com aqueles que tinham o esquema vacinal básico completo e os dois reforços (BAILON et al., 2016).

É de amplo conhecimento a contribuição significativa das vacinas para a redução dos casos de coqueluche em todo o mundo (ESPOSITO et al., 2019; HOZBOR et al., 2019). Nesta perspectiva, assinala-se a importância da vacinação não apenas dos indivíduos suscetíveis, como também, daqueles considerados os principais responsáveis pela transmissão da doença, a exemplo dos contatos (SKOFF et al., 2015; CURTIS et al., 2017).

A estratégia *Cocoon* visa à formação de uma “rede de proteção” através da imunização dos familiares e daqueles considerados como contatos íntimos de crianças, contribuindo para a diminuição da transmissão e ocorrência de novos casos (WHO, 2015). Este método é utilizado em algumas nações do mundo, a exemplo da Austrália, onde um estudo avaliando o potencial de proteção desta estratégia revelou que a mesma contribuiu para uma redução de 64% na ocorrência de casos de coqueluche em crianças (ROWE et al., 2018). Medidas desta natureza devem ser estimuladas e ampliadas, apesar de apresentarem limitações associadas aos custos e à operacionalização. Com relação aos contatos íntimos, por exemplo, torna-se necessária a aplicação de doses múltiplas das vacinas, o que tem se tornado um grande desafio para a implantação em muitos países (WHO, 2015).

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza o uso da WCV e ACV contra a coqueluche, através da administração de três doses da pentavalente (DTP+Hib+HepB) em lactentes, dois reforços em crianças com a tríplice bacteriana celular (DTP) e uma dose em

gestantes, puérperas e profissionais da saúde que atuam na assistência a criança com a tríplice bacteriana acelular (dTpa) (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2019b).

O Comitê Consultivo para Imunizações dos Estados Unidos - ACIP (do inglês, “*Advisory Committee on Immunization Practices*”), recomenda que a gestante seja vacinada com a dTpa entre a 27^a e a 36^a semana de gestação para otimizar a transferência transplacentária de anticorpos para o feto, além de ser indicado também a vacinação no puérperio (LIANG et al., 2018). No Brasil, desde a implantação da dTpa seguiu-se as recomendações da ACIP, mas atualmente o MS preconiza que esta vacinação ocorra a partir da 20^a semana de gestação e caso não seja possível durante a gestação, pode ser administrada uma dose no puérperio (BRASIL, 2019b). Quanto a isso, estudos demonstram que recém-nascidos de mães vacinadas contra a coqueluche apresentam menor risco de desenvolver a doença durante o início da vida (AMIRTHALINGAM et al., 2014; CHERRY, 2015; DABRERA et al., 2015).

Quanto à cobertura vacinal, nota-se que o estado da Bahia encontra dificuldades para alcançar a cobertura mínima de 95% estabelecida pelo PNI para as vacinas contra a coqueluche (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2018c). Em Salvador, de 2011 a 2016, notou-se oscilações na cobertura da maioria dos imunobiológicos, sendo observada uma tendência de declínio após 2015, ano em que a cobertura esteve em torno dos 90%. A cobertura da tetravalente caiu de 95,8% (2011) para 83,6% (2012), enquanto a cobertura esperada de 95% para as três doses do esquema primário da pentavalente (ou DTP) só foi atingida em 2015, com subsequente redução em 2016 (pentavalente – 87,3% e DTP – 77,8%). Em relação à dTpa, principal responsável pela proteção das crianças menores de 2 meses de idade, a cobertura esteve abaixo de 60% desde a sua implementação em 2014. Estas evidências revelam-se como um importante limitador para a prevenção da coqueluche, podendo estar relacionadas à ocorrência dos casos da doença, principalmente entre os lactentes jovens (BRASIL, 2018d; BRASIL, 2019c).

É importante também mencionar que o número elevado de informações vacinais não disponíveis dos casos analisados neste estudo ressalta a necessidade da notificação e do registro realizados de maneira adequada, visando possibilitar uma melhor compreensão da epidemiologia da doença e dos fatores relacionados à sua ocorrência.

Com relação à confirmação da doença, esta ocorreu mais através do critério clínico do que em relação ao critério laboratorial que é considerado o padrão ouro para o diagnóstico da coqueluche (WHO, 2014; BRASIL, 2019a). Trata-se de uma realidade recorrente no Brasil, principalmente em função da dificuldade na coleta da amostra de nasofaringe para análise

(GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015). Merece destaque o fato de que desde o ano de 2009, o Brasil e outros países da América Latina, como a Argentina, Chile e México, compõem uma iniciativa que visa o fortalecimento da vigilância epidemiológica da coqueluche através da expansão e do fortalecimento do diagnóstico laboratorial dos casos identificados. Esta iniciativa é denominada LAPP (do inglês, “*Latin America Pertussis Project*”) e conta com a parceria do *Centers for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos, a Organização Panamericana de Saúde e o Instituto Sabin de Vacinas (PINELL-MCNAMARA et al., 2017). Entretanto, apesar desses esforços, ainda observam-se importantes limitações para a ampliação e manutenção do diagnóstico laboratorial para a coqueluche.

Na Bahia, por exemplo, de acordo com a Secretária de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), as principais dificuldades encontradas para o diagnóstico da coqueluche estão relacionadas ao processo de coleta, envolvendo a obtenção de amostras inadequadas ou insuficientes e/ou ao processo de transporte destas até o Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) (BRASIL, 2018c), onde são realizados os exames laboratoriais. Deste modo, torna-se importante a utilização de outras técnicas de diagnóstico da coqueluche, uma vez que podem contribuir no processo de investigação e identificação do patógeno. A PCR, por exemplo, é um método molecular de diagnóstico que vem ganhando espaço no Brasil, sobretudo no estado de São Paulo, por ser rápido e possuir uma alta sensibilidade (GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; FERNANDES et al., 2018; WHO, 2014). Em São Paulo, um estudo revelou que esta técnica contribuiu para um aumento de três vezes na confirmação laboratorial, sendo assim uma importante ferramenta a ser considerada para o uso na rotina de diagnóstico laboratorial da coqueluche no país (LEITE et al., 2013).

A quantidade reduzida de confirmações por critério laboratorial representa um viés para a compreensão da real dimensão do número de casos confirmados de coqueluche. Além disto, é importante ressaltar que o uso do critério clínico para a confirmação de casos se torna difícil devido a alguns aspectos, como: perfil pouco sintomático em algumas faixas etárias, o uso de antibiótico e a situação vacinal. Da mesma forma, a falta de informação de contato com caso confirmado de coqueluche constitui outro fator limitador uma vez que pode introduzir um viés importante no diagnóstico através do critério clínico-epidemiológico (GABUTTI; ROTA, 2012; ZLAMY, 2016; BRASIL, 2019a).

No que se referem aos aspectos clínicos, todos os casos investigados no presente estudo manifestaram a tosse em associação a um ou mais dos sintomas da doença,

corroborando os parâmetros clínicos preconizados pelo Ministério da Saúde para a definição de caso suspeito de coqueluche (BRASIL, 2014; BRASIL, 2019a). A tosse paroxística e a cianose foram os sintomas que mais diferenciaram os casos confirmados daqueles não confirmados. Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo nos Estados Unidos, revelando que a tosse paroxística é um sintoma frequente e importante, associado aos casos confirmados da doença (WINTER et al., 2015). Quanto à cianose, outros trabalhos também demonstraram uma maior frequência deste sintoma entre os casos confirmados da doença, por outro lado, não verificaram a existência de diferença estatística na sua ocorrência (KUSNIERZ et al., 2014; YESQUEN; HERRERA-PEREZ; ESCALANTE-KANASHIRO, 2019).

No presente estudo, o guincho inspiratório também foi mais frequente entre os casos confirmados, corroborando o estudo de Bailon e cols. no Peru que identificaram uma maior ocorrência deste sintoma entre os casos confirmados da doença (BAILON et al., 2016). Apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa, a maior frequência de guincho nos casos confirmados analisados neste estudo é esperada, uma vez que junto à tosse paroxística, este é considerado um dos sintomas clássicos da coqueluche (BRASIL, 2019a).

Conforme esperado, não foram identificadas diferenças significativas para a ocorrência da febre, dispneia e apneia entre os casos confirmados e não confirmados de coqueluche, uma vez que esses sintomas são geralmente inespecíficos, sendo comuns a outras doenças. Quanto ao vômito pós-tosse, apesar deste estudo também não ter demonstrado diferenças para a sua ocorrência entre os casos analisados, os resultados de outros trabalhos revelam que este sintoma é mais frequente nos casos confirmados de coqueluche, sendo também um parâmetro a ser considerado na investigação clínica da doença (BAILON et al., 2016; KAHL; HALLBAUER; JOUBERT, 2016).

Com relação às complicações decorrentes da doença, neste estudo apenas 10% dos casos confirmados apresentaram complicações, apesar da maioria dos casos investigados serem lactentes jovens, cuja faixa etária caracteriza-se pela maior frequência de complicações evoluindo para quadros clínicos mais graves. A pneumonia foi a principal delas e este achado está em consonância com a literatura, mostrando que esta é a complicação predominante associada à doença, e ainda, com as situações envolvendo óbitos (GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; MEDEIROS et al., 2017; WINTER et al., 2015; IGLESIAS et al., 2018).

Corroborando outros dois estudos (MEDEIROS et al., 2017; GOPAL KRISHNAN et al., 2019), a cura foi o desfecho predominante e não foram identificados registros de óbitos

por coqueluche nos pacientes investigados durante o período de estudo. Neste aspecto, a literatura aponta ainda que, de modo geral, o desfecho associado à coqueluche na maioria dos casos tem sido positivo e a mortalidade é baixa, em torno de 2%, incluindo os reportados na região Nordeste do país (GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; MANÇANEIRA et al., 2016)

Durante o processo de investigação dos casos de coqueluche, foi predominante a ausência de informação de contato com caso suspeito ou confirmado da doença. Esta situação pode estar relacionada, principalmente, ao sub-registro das informações e isto se constitui um importante problema, uma vez que sem o conhecimento destas informações torna-se difícil determinar a extensão de transmissão da doença, bem como planejar e executar estratégias de prevenção e controle (BRASIL, 2014; BRASIL, 2019a).

De modo geral, para a maioria dos pacientes investigados neste estudo, foi realizada a coleta de amostra da nasofaringe para a cultura, porém a confirmação por critério laboratorial foi inferior ao critério clínico. Aqui também, este fato pode estar relacionado à ausência de informação, a exemplo do resultado da cultura ignorado ou ausente em grande parte dos registros analisados. Esta situação reitera a importância da realização de um registro correto e completo para uma melhor compreensão da ocorrência da doença, bem como para o fortalecimento do diagnóstico laboratorial e da vigilância epidemiológica da coqueluche.

O uso de antibiótico foi predominante entre os casos analisados, revelando que as recomendações preconizadas para o uso no tratamento da coqueluche foram seguidas em sua maioria (BRASIL, 2019a). A literatura aponta que a antibioticoterapia possui alta eficácia e deve ser iniciada precocemente, pois a introdução adequada contribui significativamente para a redução do período de transmissibilidade e para a remissão da doença, o que pode estar relacionado ao desfecho positivo predominante dos casos de coqueluche analisados neste estudo (DIERIG; BECKMANN; HEININGER, 2015).

Este estudo apresenta algumas limitações, principalmente devido à utilização de dados secundários. As limitações decorrentes desta fonte de informação se referem principalmente à ausência e/ou registro inadequado das informações, o que pode ter afetado a qualidade e a fidedignidade dos dados coletados. Quanto a isso, vale salientar ainda que um dos cinco hospitais participantes apresentou mais casos suspeitos de coqueluche do que aqueles notificados o que ratifica a carência associada à qualidade do sistema de notificação. Para minimizar esses aspectos, optou-se por analisar não só as informações fornecidas pelos bancos paralelos, como também aquelas presentes nos prontuários dos casos notificados. Além disto, dois dos cinco hospitais participantes passaram por reformas nos setores

responsáveis pelo armazenamento dos prontuários durante o período de coleta, inviabilizando a localização de alguns registros, bem como atrasando o processo de captação dos dados.

Outra limitação consiste no fato dos casos confirmados de coqueluche terem sido diagnosticados, em sua maioria por critério clínico, uma vez que isto introduz um viés que pode dificultar a compreensão do real quantitativo ocorrido de casos da doença. Esta predominância de diagnósticos por critério clínico impossibilita descartar definitivamente os casos não confirmados de coqueluche, uma vez que a maioria destes não foi testada adequadamente através do critério laboratorial. Vale salientar ainda que não foi verificado se a assistência ao caso suspeito de coqueluche foi realizada em uma unidade de internação ou em ambulatório. Essa informação poderia explicar, por exemplo, o número reduzido de complicações clínicas observadas entre os casos confirmados.

Além disto, não foi obtido o registro vacinal das mães dos casos de coqueluche analisados, sendo esta outra limitação do estudo. Como a vacina dTpa foi introduzida em 2014 no calendário vacinal do país para a vacinação das gestantes, seria importante ter o conhecimento destas informações para verificar se ocorreu diferenças na ocorrência da doença entre os casos analisados, principalmente entre aqueles menores de 2 meses de idade.

7 CONCLUSÕES

1. Os achados demonstraram que houve a reemergência da coqueluche no município durante o período de estudo e os casos confirmados de coqueluche foram mais frequentes entre os lactentes e não vacinados, havendo a predominância de sintomas característicos da doença, como a tosse paroxística e cianose;
2. O critério clínico para confirmação da coqueluche prevaleceu, indicando a necessidade de aprimoramento das ferramentas laboratoriais para o diagnóstico adequado e rápido da doença;
3. Os registros dos casos de coqueluche analisados carecem, em sua maioria, de informações importantes como, por exemplo, a situação vacinal do indivíduo, revelando que ainda há muito que avançar para a melhoria da qualidade dos registros.
4. Os resultados deste estudo destacam a importância das estratégias de vacinação como principais ferramentas para o controle e a prevenção da coqueluche.

REFERÊNCIAS

AMIRTHALINGAM, G. *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. **Lancet**, v. 384, p. 1521-1528, 2014.

ANTOINE, R; RAZE, D; LOCHT, C. Genomics of *Bordetella pertussis* toxins. **Intern. J. Med. Microbiol.**, v. 290, n. 4-5, p. 301–305, 2000.

ASLANABADI, A. *et al.* Emergence of whooping cough: notes from three early epidemics in Persia. **Lancet Infect. Dis.**, v. 15, n. 12, p. 1480-1484, 2015.

AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE. AIHW. Australian Government. **Whooping cough in Australia**. 2018. Disponível em: https://www.aihw.gov.au/getmedia/303c1ab7-9b04-4544-9c5d-852c533ac87a/aihw-phe-236_WhoopingCough.pdf.aspx. Acesso em: 20 out 2019.

BAILON, H. *et al.* Increase in pertussis cases along with high prevalence of two emerging genotypes of *Bordetella pertussis* in Perú, 2012. **BMC Infect. Dis.**, v. 16, n. 422, 2016.

BART, M. J. *et al.* Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. **mBio**, v. 5, n. 2, p. 1–13, 2014.

BART, M.J. *et al.* Comparative genomics of prevaccination and modern *Bordetella pertussis* strains. **BMC Genom**, v. 11, n. 627, 2010.

BELLETTINI, C.V *et al.* Preditores clínicos, laboratoriais e radiográficos para infecção por *Bordetella pertussis*. **Rev. Paul. Pediatr**, v. 32, n. 4, p. 292–298, 2014.

BORDET, J; GENGOU, U. Le microbe de la coqueluche. **Ann. Inst. Pasteur**, v. 20, p. 48-68, 1906.

BOULANGER, A. *et al.* *Bordetella pertussis* fim3 gene regulation by BvgA: phosphorylation controls the formation of inactive vs. active transcription complexes. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 112, n. 6, p. 526–535, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Coqueluche: Casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação - Brasil**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/coquebr.def>. Acesso em: 14 fev 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Coqueluche: Casos confirmados notificados no sistema de informação de**

agravos de notificação - Bahia. Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/coqueba.def>. Acesso em: 14 fev 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI). **Imunizações – Cobertura – Brasil.** Disponível em:

http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?bd_pni/cpnibr.def. Acesso em: 16 mar. 2020c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI). **Imunizações – Cobertura – Bahia.** Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/CNV/CPNIBA.def>. Acesso em: 15 fev. 2020d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único** [recurso eletrônico]. 3a. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019a. p. 70-85. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_unico_3ed.pdf. Acesso em: 30 abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instrução Normativa Referente ao Calendário Nacional de Vacinação.** 2019b. Disponível em:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/Instrucao-Normativa-Calendario-Vacinacao-Site.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI). **Cobertura por imunobiológico segundo município.** Salvador. Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/CNV/CPNIBA.def>. Acesso em: 30 dez. 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Coqueluche: Casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação.** Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/coquebr.def>. Acesso em: 20 nov. 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Coqueluche: Óbitos por residência por ano do óbito segundo faixa etária notificados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).** Disponível em:

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 20 nov. 2018b.

BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia: Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Bahia. Boletim Epidemiológico: **Boletim de Coqueluche – Bahia, 2018.** v. 2, mai. 2018c, 2 páginas. Disponível em: http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/boletinCocuelucheMaio2018_vol02.pdf. Acesso em: 21 nov. 2018c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SIPNI). **Cobertura por imunobiológico segundo município**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/CNV/CPNIBA.def>. Acesso em: 23 nov. 2018d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica da coqueluche**, Brasil, 2015. Boletim Epidemiológico 47, N°2, 2016a.

BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia: Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Bahia. **Boletim Epidemiológico: situação epidemiológica da coqueluche na Bahia**. v. 6, n. 1, jan. 2016b, 2 páginas. Disponível em: <http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/Boletim%20coqueluche%20Outubro%202013.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação geral do programa nacional de imunização. **Nota informativa sobre as mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017**. Brasília, 2016. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf> Acesso em: 25 abril 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Novas recomendações para a vigilância epidemiológica da coqueluche**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília: Ministério da Saúde, 176 p, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. Brasília: Ministério da Saúde, 4ed. 160 p, 2014c.

BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia: Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Bahia. **Boletim Epidemiológico: situação epidemiológica da coqueluche na Bahia**. Ano 3, v. 1, out. 2013, 2 páginas. Disponível em: <http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/Boletim%20coqueluche%20Outubro%202013.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2018.

BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia: Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Bahia. **Boletim Epidemiológico: situação epidemiológica da coqueluche na Bahia**. Ano 2, v. 1, jan. 2012, 2 páginas. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2012-Boletim-epidemiol%C3%B3gico-Coqueluche-na-Bahia-v-01.pdf>. Acesso em: 23 mar. de 2018

BRASIL. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia: Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Bahia. **Boletim Epidemiológico: Situação epidemiológica da coqueluche na Bahia**. Ano 1, Vol. 3, Julho, 2011, 2 páginas. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2011-Boletim-epidemiol%C3%B3gico-Coqueluche-na-Bahia-v-03.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7 ed. Brasília; 2009. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf. Acesso em: 25 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: Normas e Rotinas**. 2ed. 68 p. :il. Brasília, 2007. Disponível em: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Aplicativos/sinan_net/Manual_Normas_e_Rotinas_2_edicao.pdf. Acesso em: 13 abr. 2019.

CAMPBELL, H. *et al.* Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. **J. Med. Microbiol**, v. 67, n. 10, p. 1426-1456, 2018.

CASTRO, H.W.V; MILAGRES, B.S. Perfil epidemiológico dos casos de coqueluche no Brasil nos anos de 2010 a 2014. **Univ. Ciênc. Saúd**, v. 15, n. 2, p. 81-90, 2017.

CASSIDAY, P. *et al.* Polymorphism in *Bordetella pertussis* pertactin and pertussis toxin virulence factors in the United States, 1935-1999. **The Journ. infect. dis**, v. 182, n. 5, p. 1402–1408, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. **Division of Bacterial Diseases**. Pertussis Cases by Year (1922-2015). Atlanta, 2017a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html>. Acesso em: 01 out. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. **Division of Bacterial Diseases**. 2012 Final Pertussis Surveillance Report. Atlanta. August, 23, 2013. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2012.pdf>. Acesso em: 01 out. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. **Division of Bacterial Diseases**. 2017 Provisional Pertussis Surveillance Report. Atlanta, 2017b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2017.pdf>. Acesso em: 01 out. 2018.

COMUNICABLE DISEASE INTELLIGENCE. CDI. Australia's notifiable disease status, 2011: **Annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System**. Austrália. v. 37. n. 4; 2013. Disponível em:

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3704-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi3704b.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3704-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi3704b.pdf). Acesso em: 10 nov. 2018.

CORTESE, M.M; BISGARD, K.M. Pertussis. **In: Wallace RB, Kohatsu N, Kast JM, ed. Maxcy-Rosenau – L. Pub. Healt. Prevent. Med**, 15a ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008, p. 111–114.

CURTIS, C.R. *et al.* Risk Factors Associated With *Bordetella pertussis* Among Infants ≤ 4 Months of Age in The Pre-Tdap Era: United States, 2002-2005. **Pediatr. Infect. Dis. Journ**, v. 36, n. 8, p. 726-735, 2017.

CHERRY, J.D. Pertussis in the preantibiotic and prevaccine era, with emphasis on adult pertussis. **Clin. Infect. Dis**, v. 28, n. 2, p. 107-111, 1999.

CHERRY, J.D. Tetanus-diphtheria-pertussis immunization in pregnant women and the prevention of pertussis in young infants. **Clin. Infect. Dis**, v. 60, n. 3, p. 338-340, 2015.

CLARKE, M. *et al.* The relationship between *Bordetella pertussis* genotype and clinical severity in Australian children with pertussis. **J. Infect**, v. 72, n. 2, p. 171-178, 2016.

DABRERA, G. *et al.* A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. **Clin. Infect. Dis**, v. 60, n. 3, p. 333-337, 2015.

DE CELLÈS, M. D. *et al.* The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. **Proceed. Biol. sciences**, v. 283, n. 1822, p. 20152309, 2016.

DE GOUW, D. *et al.* Pertussis: a matter of immune modulation. **FEMS. Microbiol. Rev**, v. 35, n. 3, p. 441–474, 2011.

DE BARROS, E. N. C. *et al.* Pertussis epidemiological pattern and disease burden in Brazil: an analysis of national public health surveillance data. **Hum. Vac. Immuno**, v. 16, n. 1, p. 61–69, 2019.

DIERIG, A.; BECKMANN, C.; HEININGER, U. Antibiotic treatment of pertussis: Are 7 days really sufficient? **Pediatr. Infect. Dis. Journ**, v. 34, n. 4, p. 444–445, 2015.

DRAGSTED, D. M. *et al.* Comparison of culture and PCR for detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine laboratory conditions. **Journ. Med. Microbiol**, v. 53, n. 8, p. 749–754, 2004.

DRUZIAN, A.F. *et al.* Pertussis in the central-west region of Brazil: one decade study. **Braz. J. Infect. Dis**, v. 18, n. 2, p. 177-180, 2014.

INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL SCIENCE AND RESEARCH. ESR. Public Health Surveillance. **Pertussis Report. 2012**. New Zealand. Disponível em: https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/PertussisRpt/2012/201248PertussisRpt.pdf. Acesso em: 20 jul. 2019.

EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Pertussis. In: ECDC: **Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010**. Stockholm: ECDC; 2010: Disponível em: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1011_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf. Acesso em: 09 nov. 2018.

EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Pertussis. In: ECDC: Annual Epidemiological Report 2011. **Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data**. Stockholm: ECDC; 2013: Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/annual-epidemiological-report-2013.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2018.

EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Pertussis. In: ECDC. **Annual epidemiological report for 2016**. Stockholm: ECDC; 2016. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-for-2016-pertussis.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2018.

EDWARDS, K.M.; DECKER, M.D. Pertussis vaccines. In: PLOTKIN, S.; ORENSTEIN, W.; OFFIT, P (Eds). **Vaccines**, 6th. Philadelphia, Saunders, 2013. p. 447–492.

EDWARDS, K. M.; BERBERS, G. A. M. Immune responses to pertussis vaccines and disease. **Journ. Infect. Dis**, v. 209, n. 1, p. 10–15, 2014.

ESPOSITO, S. *et al.* Pertussis prevention: Reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. **Front. Immunol.**, v. 10, p. 1–11, 2019.

FERNANDES, E. G.. *et al.* Challenges of interpreting epidemiologic surveillance pertussis data with changing diagnostic and immunization practices: The case of the state of São Paulo, Brazil. **BMC Infect. Dis**, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.

FORSYTH, K.D. *et al.* Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: A Global Pertussis Initiative update. **Vaccine**, v. 36, n. 48, p. 7270-7275, 2018.

FUKASAWA, L.O. *et al.* Implantação e otimização da PCR em tempo real para o diagnóstico da influenza A (H1N1) pandêmica no Instituto Adolfo Lutz e perspectivas para 2010. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, v. 69, n. 1, p. 131-135, 2010.

GABUTTI, G.; ROTA; M.C. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 9, n. 12, p. 4626–4638, 2012.

GOPAL KRISHNAN, S.G. *et al.* Pertussis clinical case definition: Time for change in developing countries? **Plos One**, v. 14, n. 7, p. e0219534, 2019.

GUIMARÃES, L. M.; CARNEIRO, E. L. N. DA C.; CARVALHO-COSTA, F. A. Increasing incidence of pertussis in Brazil: A retrospective study using surveillance data. **BMC Infect. Dis**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2015.

GROSS, R; KEIDEL, K; SCHMITT, K. Resemblance and divergence: the “new” members of the genus *Bordetella*. **Med. Microbiol. Immunol**, v. 199, n. 3, p. 155–163, 2010.

HARRIS, P.A *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software partners. **J. Biomed. Inform**, v. 95, n. 103208, 2019.

HARRIS, P.A *et al.* Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J. Biomed. Inform**, v. 42, n. 2, p. 377-381, 2009.

HEWLETT, E.L. *et al.* Pertussis Pathogenesis—What We Know and What We Don’t Know. **The Journ. Infect. Dis**, v. 209, n. 7, p. 982–985, 2014.

HOZBOR, D. *et al.* Pertussis in Latin America: Recent epidemiological data presented at the 2017 Global Pertussis Initiative meeting. **Vaccine**, v. 37, n. 36, p. 5414-5421, 2019.

HOLMES, W.H. **Bacillary and Rickettsial Infections**. New York: The Macmillan Co., 1940.

IGLESIAS, L. *et al.* Estudio clínico-epidemiológico de la infección por *Bordetella pertussis* en la isla de Gran Canaria en el período 2008-2016. **An. Pediatr**, v. 89, n. 3, p. 170-175, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. INS. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública. **Tos Ferina**. Colombia. 2012. Disponível em: http://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2012%20Boletin%20epidemiologico_Semana%2052.pdf. Acesso em: 10 ago. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE. Censo demográfico de 2010. **Características da população**. Bahia. Disponível em:

<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/pesquisa/23/25888?detalhes=true>. Acesso em: 15 ago 2019.

KAHL, G; HALLBAUER, U.M; JOUBERT, G. Clinical presentation of infants hospitalised with pertussis. **S. Afr. J. Child Health**, v. 10, n. 3, p. 176-180, 2016.

KILGORE, P. E; COENYE, T. *Bordetella* and related genera. 2019. In: CARROLL, K.C. . *et al.* (Eds.). **Manual of Clinical Microbiology**. 12th ed., Washington, DC: ASM Press, v. 1, p. 858.

KILGORE, P.E. *et al.* Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 29, n. 3, p. 449-486, 2016.

KNORR, L. *et al.* Evaluation of real-time PCR for diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. **BMC Infect. Dis.**, v. 6, n. 62, p. 62-73, 2006.

KUCHAR, E. *et al.* Pertussis: History of the Disease and Current Prevention Failure. In: POKORSKI, M. (Eds). Pulmonary Dysfunction and Disease. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 934, p.77-82, 2016.

KUSZNIERZ, G. *et al.* Características clínicas y epidemiológicas de niños con enfermedad por *Bordetella pertussis* em Santa Fé, Argentina. **Rev. Chil. Infectol**, v. 31, n. 4, p. 385–392, 2014.

LAM, C. *et al.* Rapid increase in pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates, Australia. **Emerg. infect. dis.**, v. 20, n. 4, p. 626–633, 2014.

LAURIA, A.M; ZABBO, C.P. Pertussis (Whooping Cough). **In: StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019, Jun 3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519008/>. Acesso em: 25 out. 2019.

LEITE, D. **Padronização, validação e utilização da reação em cadeia da polimerase em tempo real na detecção de *Bordetella pertussis* para o diagnóstico laboratorial da coqueluche**. 2012. 157p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças) – Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2012.

LEITE, D. *Bordetella pertussis*. In: L. R. TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Eds). **Microbiologia**. 6a. ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2015. p 275.

LEITE, D. *et al.* Implementation and Assessment of the Use of Real-Time PCR in Routine Diagnosis for *Bordetella pertussis* Detection in Brazil. **Arch. Pediatr. Infect. Dis.**, v. 1, n. 5, p. 196-202, 2013.

- LIANG, Y. *et al.* Chao Yuanfang: Imperial physician of the Sui Dynasty and an early pertussis observer? **Open Infect. Dis**, v. 3, n. 1, p. 1–3, 2016.
- LIANG, J.L. *et al.* Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm. Rep**, v. 67, n. 2, p. 1–44, 2018.
- LOEFFELHOLZ, M. Towards improved accuracy of *Bordetella pertussis* nucleic acid amplification tests. **J. Clin. Microbiol**, v. 50, n. 7, p. 2186-2190, 2012.
- MANÇANEIRA, J.F. *et al.* Hospitalizations and deaths due to pertussis in children from 1996 to 2013. **J Pediatr (Rio J)**, v. 92, n. 1, p. 40-45, 2016.
- MATOO, S; CHERRY, J. D. Molecular Pathogenesis, Epidemiology and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 18, n. 2, p. 326-382, 2005.
- MBAYEI, S.A. *et al.* Severe Pertussis Infections in the United States, 2011–2015. **Clin. Infect. Dis**, v. 69, n. 2, p. 218–226, 2019.
- MCGIRR, A.; FISMAN, D. N. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: A meta-analysis. **Pediatr**, v. 135, n. 2, p. 331–343, 2015.
- MCGOWAN, K.L. Diagnostic Tests for Pertussis: Culture vs. DFA vs. PCR. **Clin. Micro. News**, v. 24, n. 19, p. 143-150, 2002.
- MEDEIROS, A.T.M. *et al.* Reemergência da coqueluche: perfil epidemiológico dos casos confirmados. **Cad. Saúde Colet**, v. 25, n. 4, p. 453-459, 2017.
- MOOI, F. R; VAN DER MAAS, N. A. T; DE MELKER, H.E. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation – two sides of the same coin. **Epidemiol. Infect**, v. 142, n.4 p. 685–694, 2014.
- MOTTA, F; CUNHA, J. Coqueluche: Revisão atual de uma antiga doença. **Bol. Cient. Pediatr**. v.1, n. 2, p. 42-46, 2012.
- OCTAVIA, S. *et al.* Newly emerging clones of *Bordetella pertussis* carrying prn2 and ptxP3 alleles implicated in Australian pertussis epidemic in 2008-2010. **The Journ. of infect. dis**, v. 205, n. 8, p. 1220–1224, 2012.
- OTSUKA, M. *et al.* Emergence of quinolone-resistant *Bordetella pertussis* in Japan. **Antimicro. agents chemother**, v. 53, n. 7, p. 3147–3149, 2009.

PARKHILL, J. *et al.* Comparative analysis of the genome sequences of *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* and *Bordetella bronchiseptica*. **Nature gen**, v. 35, n. 1, p. 32–40, 2003.

PINELL-MCNAMARA, V.A. *et al.* Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American Pertussis Project. **Emerg. Infect. Dis**, v. 23, n. 13, 2017.

POYNTEN, M. *et al.* Temporal trends in circulating *Bordetella pertussis* strains in Australia. **Epidemiol. and infect**, v. 132, n. 2, p. 185–93, 2004.

QUEENAN, A. M.; CASSIDAY, P. K.; EVANGELISTA, A. Pertactin-negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States. **The New Engl. Journ. med**, v. 368, n. 6, p. 583–584, 2013.

ROWE, S. L. *et al.* Effectiveness of parental cocooning as a vaccination strategy to prevent pertussis infection in infants: A case-control study. **Vaccine**, v. 36, n. 15, p. 2012–2019, 2018.

SKOFF, T.H. *et al.* Sources of Infant pertussis Infection in the United States. **Pediatr**, vol. 136, n. 4, p. 635-641, 2015.

SMITH, A. M.; GUZMÁN, C. A.; WALKER, M. J. The virulence factors of *Bordetella pertussis*: A matter of control. **FEMS Microbiol. Rev.** v. 25, n. 3, p. 309–333, 2001.

TAN, T. *et al.* Pertussis Across the Globe: Recent Epidemiologic Trends From 2000 to 2013. **Ped. Infect. Dis. Jour**, v. 34, n. 9, p. 222–232, 2015.

TATTI, K.M. *et al.* Development and evaluation of dual-target real-time polymerase chain reaction assays to detect *Bordetella* spp. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis**, v. 61, n. 3, p. 264–272, 2008.

TORRES, R.S.L.A. *et al.* Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. **J. Pediatr**, v. 91, n. 4, p. 333-338, 2015.

TUBIANA, S. *et al.* Monitoring the Impact of Vaccination on Pertussis in Infants Using an Active Hospital-based Pediatric Surveillance Network. Results from 17 Years Experience, 1996–2012, France. **Pediatr. Infect. Dis. J**, v. 34, n. 8, p. 814–820, 2015.

VAN DER ZEE, A. *et al.* A Clinical Validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* Polymerase Chain Reaction: Comparison with Culture and Serology using Samples from Patients with Suspected Whooping Cough from a Highly Immunized Population. **Journ. Infect. Dis**, v. 174, n. 1, p. 89-96, 1996.

VAN DER ZEE, A.; SCHELLEKENS, J. F. P.; MOOI, F. R. Laboratory diagnosis of

pertussis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 28, n. 4, p. 1005–1026, 2015.

VAN GENT, M. *et al.* Studies on Prn variation in the mouse model and comparison with epidemiological data. **PloS one**, v. 6, n. 3, p. e18014, 2011.

VAN GENT, M. *et al.* Small mutations in *Bordetella pertussis* are associated with selective sweeps. **PloS one**, v. 7, n. 9, p. e46407, 2012.

VAZ-DE-LIMA, L. R. A. *et al.* Serodiagnosis as adjunct assay for pertussis infection in São Paulo, Brazil. **Clin. Vac. Immuno**, v. 21, n. 5, p. 636–640, 2014.

VIZZOTTI, C. *et al.* Maternal immunization in Argentina: a storyline from the prospective of a middle income country. **Vaccine**, v. 33, n. 47, p. 6413–6419, 2015.

WARFEL, J.M; ZIMMERMAN, L.I; MERKEL, T.J. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 111, n. 2, p. 787–792, 2014.

WENDELBOE, A. M.; VAN RIE, A. Diagnosis of pertussis: A historical review and recent developments. **Exp. Rev. of Mol. Diag.**, v. 6, n. 6, p. 857–864, 2006.

WENDELBOE, A. M. *et al.* Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. **Pediatr. Infect. Dis. Journ**, v. 24, n. 5, p. 58–61, 2005.

WI, C-I *et al.* Spatio-temporal comparison of pertussis outbreaks in Olmsted County, Minnesota, 2004–2005 and 2012: a population-based study. **BMJ Open**. v. 9, n. 5, p. e025521, 2019.

WINTER, K. *et al.* Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study. **Clin. Infect. Dis.**, v. 61, n. 7, p. 1099–106, 2015.

WINTER, K; HARRIMAN; K. Risk Markers for Pertussis Among Infants <4 Months of Age. **The Ped. Infect. Dis. J.**, v. 37, n. 2, p. 126–131, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological record: position paper on pertussis vaccines. **The Wkly. Epidemiol. Rec**, v. 90, n. 35, p. 433–60, 2015. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>. Acesso em: 20 mar. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Laboratory Manual for the Diagnosis of Whooping Cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Update 2014. **Immun, Vac. Biol**, Geneva, Switzerland. 2014. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127891/WHO_IVB_14.03_eng.pdf;jsessionid=58C95C3C96058D59CE76CB80FCBC02C4?sequence=1. Acesso em: 20 jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system**. 2019a. Global Summary. Brazil. Disponível em: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=BRA&commit=OK. Acesso em: 15 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.WHO. **World Health Organization Global and regional immunization profile Americas**. World Health Organization. 2019b. Disponível em: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ga_amrprofile.pdf?ua=1. Acesso em: 15 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Global and regional immunization profile: Eastern Mediterranean Region**. World Health Organization. 2019c. Disponível em: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ga_emrprofile.pdf?ua=1. Acesso em: 15 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.WHO. **Global and regional immunization profile: European Region**. World Health Organization. 2019d. Disponível em: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ga_eurprofile.pdf?ua=. Acesso em: 15 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.WHO. **Global and regional immunization profile: South-East Asia Region**. World Health Organization. 2016. Disponível em: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ga_seaprofile.pdf?ua=. Acesso em: 15 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.WHO. **Global and regional immunization profile: Western Pacific Region**. World Health Organization. 2019e. Disponível em: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ga_wprprofile.pdf?ua=1. Acesso em: 15 ago. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.WHO. **Global and regional immunization profile: African Region**. World Health Organization. 2019f. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ga_afrprofile.pdf. Acesso em: 15 ago 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Global Health Observatory Data Repository. Vaccine-preventable communicable diseases**. Pertussis Reported cases by WHO region. 2019g. Disponível em: https://apps.who.int/gho/data/view.main-searo.1520_43?lang=en. Acesso em: 10 out 2019.

YESQUEN, P; HERRERA-PEREZ, E; ESCALANTE-KANASHIRO, R. Características clínicas y epidemiológicas de tos ferina en pacientes hospitalizados em un hospital de tercero nivel de Perú. **Rev. Bras. Ter. Intens**, v. 31, n. 2, p. 129-137, 2019.

ZLAMY, M. Rediscovering Pertussis. **Front. Pediatr**, v. 4, n. 52, p. 1–10, 2016.

APÊNDICE 1

FICHA DE INVESTIGAÇÃO

Dados sócio demográficos	Número do participante:			
	Idade no período do internamento:	Sexo <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Gestante <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	Cor <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-ignorado
	Município de residência:		Ocupação:	

Antecedentes epidemiológicos	Mês e ano do diagnóstico de caso suspeito ___/___	Contato com Caso Suspeito ou Confirmado de Coqueluche (até 14 dias antes do início dos sinais e sintomas) <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N			
	Local de contato <input type="checkbox"/> 1-Domicílio 2-Vizinhança 3-Trabalho 4-Creche/Escola 5-Posto de Saúde/Hospital 6-Outro Estado/Município 7-Outros locais:		Grau de parentesco com Contato <input type="checkbox"/> Mãe <input type="checkbox"/> Pai <input type="checkbox"/> Irmãos <input type="checkbox"/> Tios <input type="checkbox"/> Avós <input type="checkbox"/> Outros		
	Tipo de Vacina		Número de doses da vacina		
	<input type="checkbox"/> DTP	<input type="checkbox"/> 1-Uma 2-Duas 3-Três 4-Três+Reforço 5-Três+Dois Reforços 6-Nunca Vacinado 9-Ignorado			
	<input type="checkbox"/> DTP+Hib	<input type="checkbox"/> 1-Uma 2-Duas 3-Três 4-Três+Reforço 5-Três+Dois Reforços 6-Nunca Vacinado 9-Ignorado			
	<input type="checkbox"/> DTP+Hib+HepB	<input type="checkbox"/> 1-Uma 2-Duas 3-Três 4-Três+Reforço 5-Três+Dois Reforços 6-Nunca Vacinado 9-Ignorado			
<input type="checkbox"/> dTpa	<input type="checkbox"/> 1-Uma 2-Duas 3-Três 4-Nunca Vacinado 9-Ignorado				

Dados Clínicos	Mês e ano do início da tosse ___/___		
	Sinais e sintomas <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	<input type="checkbox"/> Tosse	<input type="checkbox"/> Cianose
		<input type="checkbox"/> Tosse Paroxística	<input type="checkbox"/> Vômitos
	<input type="checkbox"/> Respiração ruidosa ao Final da Crise de Tosse (Guincho)	<input type="checkbox"/> Apneia	
	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Outros _____	
Complicações	<input type="checkbox"/> Pneumonia ou Broncopneumonia	<input type="checkbox"/> Otite	

<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	<input type="checkbox"/> Encefalopatia (convulsões) <input type="checkbox"/> Desidratação	<input type="checkbox"/> Desnutrição <input type="checkbox"/> Outros _____ <input type="checkbox"/> Ignorado
---	--	--

Atendimento, Tratamento e Dados Laboratoriais	Ocorreu internação <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	Mês e ano da Internação ____/____	Hospital _____
	Utilizou antibiótico <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	Mês e ano da Administração do Antibiótico ____/____	
	Coleta de Material de Nasofaringe <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	Mês e ano da Coleta ____/____	Resultado da Cultura <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Não Realizada <input type="checkbox"/> Ignorada

Medidas de Controle	Realizada Identificação dos Comunicantes Íntimos? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	Se Sim, Quantos? _____	Quantos Casos Secundários Foram Confirmados entre os Comunicantes? <input type="checkbox"/> Nenhum <input type="checkbox"/> Um <input type="checkbox"/> Dois ou mais <input type="checkbox"/> Ignorado	
	Realizada Coleta de Material da Nasofaringe dos Comunicantes? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	Se Sim, Quantos? _____	Em Quantos Comunicantes o Resultado Foi Positivo? _____	Medidas de Controle e Prevenção <input type="checkbox"/> Sim 1-Bloqueio Vacinal 2-Quimioprofilaxia 3-Ambos <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado

Conclusão	Classificação Final <input type="checkbox"/> Confirmado <input type="checkbox"/> Descartado	Critério de Confirmação/Não confirmação <input type="checkbox"/> Laboratorial <input type="checkbox"/> Clínico-epidemiológico <input type="checkbox"/> Clínico
	Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	Desfecho <input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Óbito por Coqueluche <input type="checkbox"/> Óbito por outras causas <input type="checkbox"/> Ignorado

APÊNDICE 2

Relação do número de doses aplicadas nos casos suspeitos de coqueluche, segundo a faixa etária (N=529).

Faixa etária	Nº de casos	Nº de doses*					Esquema vacinal completo para a idade (%)
		1D	2D	3D	3D+1R	3D+2R	
< 2m	115	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
≥ 2m < 4m	160	78	N/A	N/A	N/A	N/A	48,8
≥ 4m < 6m	83	29	29	N/A	N/A	N/A	34,9
≥ 6m < 1a	60	3	8	27	N/A	N/A	45,0
≥ 1a < 4a	38	2	2	12	9	N/A	23,7
≥4a	73	0	0	1	3	11	15,1

*Foram consideradas as doses das seguintes vacinas: tríplice bacteriana celular (DTP – difteria, tétano e coqueluche); tetravalente (DTP+Hib – Difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b) e pentavalente (DTP+Hib+HepB – Difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo b e Hepatite B). D = dose; R = dose reforço; N/A = não se aplica.

APÊNDICE 3

Distribuição do número de doses das vacinas nos casos confirmados e não confirmados de coqueluche, segundo a faixa etária (N=529).

Casos	Faixa etária	n (%)	Número de doses*					Esquema vacinal completo para idade (%)
			1D	2D	3D	3D+1R	3D+2R	
Confirmados (n=157)	< 2m	49 (31,2)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	≥ 2m < 4m	59 (37,6)	28	N/A	N/A	N/A	N/A	47,5
	≥ 4m < 6m	17 (10,8)	6	7	N/A	N/A	N/A	41,2
	≥ 6m < 1a	17 (10,8)	1	-	7	N/A	N/A	41,2
	≥ 1a < 4a	4 (2,6)	-	1	1	2	N/A	50,0
	≥ 4a	11 (7,0)	-	-	1	-	-	-
Não confirmados (n=372)	< 2m	66 (17,7)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	≥ 2m < 4m	101 (27,2)	50	N/A	N/A	N/A	N/A	49,5
	≥ 4m < 6m	66 (17,7)	23	22	N/A	N/A	N/A	33,3
	≥ 6m < 1a	43 (11,6)	2	8	20	N/A	N/A	46,5
	≥ 1a < 4a	34 (9,1)	2	1	11	7	N/A	20,6
	≥ 4a	62 (16,7)	-	-	-	3	10	16,1
Total		529 (100)						

*Foram consideradas as doses das seguintes vacinas: tríplice bacteriana celular (DTP – difteria, tétano e coqueluche); tetravalente (DTP+Hib – Difteria, tétano, coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b) e pentavalente (DTP+Hib+HepB – Difteria, tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo b e Hepatite B). D = dose; R = dose reforço; N/A = não se aplica.

APÊNDICE 4

Número de casos suspeitos, analisados e confirmados de coqueluche nos cinco hospitais participantes.

Hospital	Número de casos notificados	Número de casos analisados	Número (%) de casos confirmados
A	136	132	23 (16,9)
B	108	122	14 (13,0)
C	128	115	19 (14,8)
D	113	102	33 (29,2)
E	75	58	11 (14,7)
Total	560	529	157 (28,0)

APÊNDICE 5

Coleta de amostra da nasofaringe e resultado da cultura dos casos de coqueluche analisados (N=529).

Características	Número (%) de casos confirmados (n=157)	Número (%) de casos não confirmados (n=372)
Coletou amostra da nasofaringe		
Sim	106 (67,5)	301 (80,9)
Não	50 (31,8)	67 (18,0)
Sem informação	1 (0,7)	4 (1,1)
Resultado da cultura		
Positivo	42 (39,6)	-
Negativo	-	206 (68,4)
Ignorado*	64 (60,4)	95 (31,6)

*Cultura contaminada, resultado ignorado ou ausência de registro