

Hospital do Servidor Público Municipal

COQUELUCHE

ANA PAULA ANDRADE TELLES

São Paulo

2012

Hospital do Servidor Público Municipal

COQUELUCHE

ANA PAULA ANDRADE TELLES

ORIENTADORA: DRA MÁRCIA MARIA TAKATA SEKINO

São Paulo

2012

**AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E
COMUNICADO AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.**

São Paulo, ____/____/____

Assinatura do Autor:

Email do autor:

ANA PAULA ANDRADE TELLES

COQUELUCHE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de Residência
Médica do Hospital do Servidor Público
Municipal, para obtenção do título de
Residência Médica

Área: Pediatria

Orientadora: Dra Márcia Maria Takata
Sekino

São Paulo

2012

Telles, Ana Paula Andrade, 1984-

Coqueluche / Ana Paula Andrade Telles. -- 2012.

55 f.; 30cm

Orientadora: Dra Márcia Maria Takata Sekino.

Trabalho de conclusão de curso (residência médica) - Hospital do servidor público municipal de São Paulo, Pediatria, 2012.

1. Coqueluche. 2. Incidência. 3. Reemergência no Brasil. I. Sekino, Márcia Maria Takata. II. Hospital do servidor público municipal de São Paulo. Residência de Pediatria. III. Coqueluche.

ANA PAULA ANDRADE TELLES

COQUELUCHE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de
Residência Médica do Hospital
do Servidor Público Municipal,
para obtenção do título de
Residência Médica

Área: Pediatria

BANCA EXAMINADORA:

1- _____

NOME/INSTITUIÇÃO

2- _____

NOME/INSTITUIÇÃO

3- _____

NOME/INSTITUIÇÃO

Julgado em: ____/____/____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, e ao Victor, que estiveram sempre ao meu lado, compartilhando momentos felizes e amparando-me nos momentos difíceis.

Agradeço a Deus, por me iluminar e abençoar as minhas decisões.

Agradeço a Dra Márcia, pelos ensinamentos durante estes dois anos e pelas orientações.

RESUMO

A coqueluche é uma enfermidade infectocontagiosa aguda do trato respiratório, conhecida popularmente como “tosse comprida”, que provoca tosse paroxística de intensidade variável e com duração de várias semanas. A *Bordetella pertussis* é uma das quatro espécies de bactérias que formam o gênero *Bordetella*, constituindo-se em um cocobacilo gram-negativo, imóvel e aeróbio que necessita de meios de cultura específicos e condições ambientais favoráveis para o seu crescimento. O homem é o único reservatório natural. A transmissão se dá, principalmente, pelo contato direto de pessoa doente com pessoa susceptível, através de gotículas de secreção da orofaringe, eliminadas por tosse, espirro ou ao falar. Pode ocorrer a transmissão por objetos recentemente contaminados com secreções do doente, porém é pouco freqüente, pela dificuldade do agente sobreviver fora do hospedeiro. O período de incubação é em média, de cinco a dez dias, podendo variar de uma a três semanas e, raramente, até 42 dias. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) ocorrem cerca de 20 a 40 milhões de casos de coqueluche todos os anos, 90 por cento ocorrem em países em desenvolvimento. Em diversos locais do mundo houve aumento da incidência da coqueluche, principalmente em adolescentes e adultos, e com particular atenção em lactentes pela gravidade que a enfermidade assume nesta faixa etária, tem despertado a atenção dos profissionais e autoridades de saúde. No Brasil, com base nos dados de notificação compulsória, não existem, ainda, sinais de reemergência da coqueluche.

A apresentação clínica da coqueluche varia dependendo da idade e do estado de vacinação da criança. Apresentações atípicas ocorrem em crianças jovens, aqueles que foram previamente vacinadas, crianças mais velhas e adolescentes com diminuição da imunidade. A doença clínica é dividida em três etapas: catarral, paroxística e de convalescença. As complicações mais comuns da infecção por coqueluche incluem apnéia, pneumonia e perda de peso secundária a dificuldade de alimentação devido a vômitos pós acesso de tosse. O diagnóstico da coqueluche é clínico. Quando as características clássicas da doença estão presentes, o diagnóstico pode ser facilmente considerado e iniciado o tratamento. A eritromicina (de preferência o estolato) é o antimicrobiano de escolha para o tratamento da coqueluche, visto ser mais eficiente e menos tóxico. Este antibiótico é capaz de erradicar o agente do organismo em um ou dois dias quando seu uso for iniciado durante o período catarral ou início do período paroxístico, promovendo, assim, a diminuição do período de transmissibilidade da doença. No entanto, tem-se isolado *Bordetella pertussis* de pacientes até sete dias após o início do uso da eritromicina.

Palavras Chave: coqueluche, incidência, reemergência no Brasil.

ABSTRACT

Pertussis is an acute infectious disease of the respiratory tract, popularly known as "whooping cough", which causes paroxysmal cough of varying intensity and duration of several weeks. The *Bordetella pertussis* is one of four species of bacteria that make the genus *Bordetella*, consisting in a gram-negative coccobacillus, and still requires that aerobic culture media specific and favorable environmental conditions for their growth. Man is the only natural reservoir. Transmission occurs primarily by direct contact with a sick person susceptible person through droplets of oropharyngeal secretion, eliminated by coughing, sneezing or talking. Transmission can occur by objects contaminated with secretions from recently ill, but is rare and difficult for the agent to survive outside the host. The incubation period is an average of five to ten days, ranging from one to three weeks, and rarely up to 42 days. According to the World Health Organization (WHO) occur about 20 to 40 million cases of pertussis each year, 90 percent occur in developing countries. In many places in the world was no increased incidence of pertussis, especially in adolescents and adults and in infants with particular attention by gravity assumes that the disease in this age group, has attracted the attention of professionals and health authorities. In Brazil, based on compulsory reporting data, there are also signs of resurgence of pertussis. The clinical presentation of pertussis varies depending on the age and condition of the child vaccination. Atypical presentations occur in young children, those who were previously vaccinated, older children and adolescents with decreased immunity. The disease is divided into three stages: catarrhal, paroxysmal, and convalescent. The most common

complications of pertussis infection include apnea, pneumonia and weight loss secondary to feeding difficulties due to vomiting after coughing. The diagnosis of pertussis is clinical. When the classic features of the disease are present, the diagnosis can be easily seen and treatment started. Erythromycin (estolate preferably) is the antibiotic of choice for the treatment of pertussis since it is more efficient and less toxic. This antibiotic is capable of eradicating agent organism in one or two days when its use is initiated during the catarrhal or paroxysmal beginning of the period, thus promoting the reduction in the period of transmission of disease. However, it has been isolated from *Bordetella pertussis* patients within seven days from the beginning of use of erythromycin.

Keywords: pertussis, incidence, reemergence in Brazil.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. EPIDEMIOLOGIA	14
2.1- Transmissão	15
2.2- Incidência	16
2.3- Doença mudando de distribuição	17
2.4- Infecção adolescente e do adulto	18
2.5- Surtos	20
2.6- Reemergência no Brasil	21
3. ETIOPATOGENIA	23
4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	25
4.1- Apresentações atípicas.....	26
4.2- Apresentação em crianças vacinadas	27
4.3- Complicações	28
4.3.1- Pessoas com risco potencial de complicação por coqueluche.	31
5. DIAGNÓSTICO	32
5.1- Achados laboratoriais	32
5.2- Achados radiológicos	34
5.3- Diagnóstico diferencial	35
6. TRATAMENTO	35
6.1- Indicação de tratamento	36
6.1.1- Crianças maiores de seis meses.	37
6.1.2- Crianças menores de seis meses.	37
6.2-Doses	38

6.3-Efeito adversos	38
6.4-Tratamento adjunto	39
6.5- Quimioprofilaxia-indicações	39
6.5.1- Medicamentos indicados para a profilaxia	40
6.6- Imunização	40
6.6.1- Vacina DTP (contra difteria, tétano e coqueluche)	41
6.6.2- Vacina tetravalente – DTP+Hib (contra difteria, tétano, coqueluche e infecções graves causadas pelo <i>Haemophilus</i> <i>influenzae</i>)	42
6.6.3- Vacina DTPa (contra difteria, tétano e coqueluche acelular) ..	43
6.6.4- Recomendações para vacinação	44
6.7- Notificação.....	45
7. CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS.....	47
ANEXOS	54

1. INTRODUÇÃO

A coqueluche é uma enfermidade infectocontagiosa aguda do trato respiratório, conhecida popularmente como “tosse comprida”, que provoca tosse paroxística de intensidade variável e com duração de várias semanas. Os primeiros casos da doença foram descritos no século XVI e seu agente etiológico, a bactéria *Bordetella pertussis*, foi identificada em 1900 e isolada em 1906 por Bordet e Gengou^{1,2,3,4}.

A *Bordetella pertussis* é uma das quatro espécies de bactérias que formam o gênero *Bordetella*, constituindo-se em um cocobacilo gram-negativo, imóvel e aeróbio que necessita de meios de cultura específicos e condições ambientais favoráveis para o seu crescimento. Uma das características principais deste microorganismo é a produção de toxinas^{1,4,5}.

É causa importante de morbi-mortalidade infantil. Estima-se que cerca de 50 milhões de casos e 300 mil óbitos ocorram a cada ano no mundo, e a letalidade em crianças, pode aproximar-se de 4% (WHO, 2001). Mundialmente, a coqueluche é a terceira causa de morte entre as doenças imunopreveníveis (Ivanoff & Robertson, 1997).

Atualmente, países desenvolvidos deparam se com a reemergência da coqueluche (Das, 2002). Nesses países, a imunização em massa de crianças com a vacina DPT celular (contra difteria, coqueluche e tétano) reduziu a incidência e mortalidade entre crianças até quatro anos de idade. Visto que a imunidade adquirida artificialmente não é duradoura, as altas taxas de cobertura vacinal determinaram uma mudança no padrão da infecção. Hoje em dia, além de atingir as crianças ainda não completamente imunizadas, a

coqueluche afeta também as crianças vacinadas maiores de quatro anos de idade, adolescentes e adultos (Edwards et al., 1999).

2. EPIDEMIOLOGIA

Durante o século XX, a coqueluche tornou-se uma das doenças mais comuns em crianças e a maior causa de mortalidade infantil nos Estados Unidos da América (EUA).⁷

Na maioria dos países a epidemia de coqueluche ocorre ciclicamente a cada dois a cinco anos⁸, e a vacinação não alterou este padrão. Este fenômeno é atribuído à acumulação de pessoas susceptíveis de uma população e sugere que a vacinação controla a doença, mas não controla a circulação do tipo selvagem *B. pertussis*²⁶.

A ocorrência de infecção apesar da vacinação é ilustrada em um estudo prospectivo de 584 pacientes com tosse paroxística. Entre esses pacientes, 153 (26%), tinham infecção por *B. pertussis* (93 pacientes), *B. parapertussis* (49 pacientes), ou ambos (11 pacientes). Destes 153 pacientes, 98% receberam quatro doses de vacina²⁹.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) ocorrem no mundo cerca de 40 a 50 milhões de casos de coqueluche por ano, estimando-se que na população mundial não-imunizada, a enfermidade seja um dos maiores problemas de saúde infantil, contribuindo com uma média de 355.000 óbitos por ano^{9,10}.

Em 1999, a doença foi responsável por 295 mil mortes, a maioria dos quais ocorreram na África e Sudeste da Ásia¹⁸. A taxa de letalidade durante o

ano de 1990 a 1996 foi de 0,2% nos Estados Unidos, com 84% das mortes ocorreu em crianças com menos de seis meses de idade ¹⁹.

Atualmente a mortalidade está em torno de 0,3/100.000 habitantes, com letalidade mais acentuada entre os lactentes, os quais concentram mais de 50% dos óbitos pela doença. ¹¹

Em diversos locais do mundo houve aumento da incidência da coqueluche, principalmente em adolescentes e adultos, e com particular atenção em lactentes pela gravidade que a enfermidade assume nesta faixa etária, tem despertado a atenção dos profissionais e autoridades de saúde ¹¹.

2.1- Transmissão

O ser humano é o único reservatório para *Bordetella pertussis*. O período de incubação varia de uma a três semanas, raramente é mais longo do que 10 dias. Portadores assintomáticos têm sido documentados durante surtos. A coqueluche é uma doença extremamente contagiosa ^{12, 13}.

As maiores taxas de transmissão foram documentadas em indivíduos expostos a um paciente com tosse, a uma distância de 5 metros ou menos. Taxas de transmissão secundária de 50 a 100 por cento têm sido relatados em contatos domiciliares susceptíveis ^{14,15,16}. Uma investigação de um surto de coqueluche em um campus universitário, incluindo 10 casos entre adultos jovens observou uma taxa de transmissão de 13 por cento (95% CI 10-16 por cento) ¹⁷.

2.2- Incidência

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) ocorrem cerca de 20 a 40 milhões de casos de coqueluche todos os anos, 90 por cento ocorrem em países em desenvolvimento.

Entre 1922 a 1940 a incidência da doença foi aproximadamente 150/100.000 habitantes. Após a introdução da vacina, em 1940, observou-se um decréscimo na incidência de coqueluche, atingindo 1/100.000 habitantes. Entretanto, desde 1980 vem se verificando um aumento na incidência da enfermidade, cujas explicações são multifatoriais e incluem uma maior ocorrência de casos em adolescentes e adultos, provavelmente por perda da imunidade e um aperfeiçoamento nos métodos diagnósticos ^{8,9}.

De 1980 a 1983, mais de 40.000 casos de coqueluche (taxa de incidência maior que 30/100.000 habitantes) foram notificados no Brasil, mas os casos diminuíram substancialmente após 1983. Em 1990, 15.329 casos (taxa de incidência de 10,64/100.000 habitantes) foram relatados, sendo a maior taxa observada na década. Em 1995, 3.798 casos (taxa de incidência 2,44/100.000 habitantes) foram relatados e, depois disso, o número anual de casos não excedeu 2.000 (taxa de incidência 1/100.000 habitantes). Em 2008, houve 1.344 casos (taxa de incidência 0,71/100.000 habitantes) ⁶.

A incidência nos EUA em 2002 foi de 3,01/100.000 habitantes, com 8.296 casos notificados. A cada ano são relatados, em média, de 5.000 a 7.000 casos ².

A introdução da vacinação generalizada nos países desenvolvidos na década de 40 resultou em uma queda acentuada no número de casos e óbitos

de coqueluche. O número de casos notificados nos Estados Unidos era de cerca de 200 mil por ano antes de 1940, caiu para 1010 casos por ano (cerca de 155 casos por 100 mil habitantes) em 1976²⁰⁻²¹.

No entanto, a incidência de coqueluche tem aumentado ao longo dos últimos 15 a 20 anos nos Estados Unidos e no mundo¹⁸⁻²². O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) informou 25.616 casos nos Estados Unidos em 2005, o que representa uma triplicação da taxa desde 2001²². Entre janeiro e junho de 2010, na Califórnia, um total de 1.337 casos foram notificados, um aumento de 418% em relação aos 258 casos registrados durante o mesmo período em 2009²³. Surtos também foram relatados na Pensilvânia, Nova York, Carolina do Sul e Michigan²³.

As possíveis razões para o aumento da incidência incluem^{16, 19, 24, 22, 25-28}:

- Diminuição da imunidade da vacina induzida em adolescentes e adultos;
- O aumento da circulação de *B. pertussis*;
- Diminuição do uso da vacina;
- Aumento da utilização de reação em cadeia da polimerase (PCR) para testes de diagnóstico;
- Informação sobre saúde pública aumentou;
- Populações suscetíveis.

2.3- Doença mudando de distribuição

A distribuição de incidência e idade da coqueluche nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos esta relacionada ao nível de imunização. A

maior incidência de infecção é consistentemente entre os lactentes e crianças jovens. No entanto, 95 por cento das crianças com idades entre 19 a 35 meses nos Estados Unidos têm recebido pelo menos três doses de vacina contra coqueluche, e esta alta taxa de vacinação pode ter afetado o pico de idade da apresentação da doença ²¹.

A incidência de coqueluche nos Estados Unidos, na era pré-vacina foi maior em crianças com idade entre 1 e 5 anos; esta faixa etária representava 60 por cento dos casos em 1916. Durante estes anos, apenas 19 por cento da infecção por coqueluche eram em menores de 12 meses. Esta menor taxa de infecção para o primeiro ano de vida ocorreu devido à proteção passiva de anticorpos maternos. Antes de 1949 e com a introdução da vacina, o nível de imunidade do adulto foi alto porque a maioria dos adultos tiveram a coqueluche quando crianças e continuou a ser expostos na comunidade ³⁰.

Na era pós vacina, a idade de pico de coqueluche nos Estados Unidos passou para crianças com menos de um ano ^{19,20,25}. Este achado é provavelmente devido a uma série de vacinação incompleta para crianças jovens, imunidade diminuindo em pessoas vacinadas e uma diminuição resultante de anticorpos maternos residuais para transferência passiva aos recém-nascidos ^{16,19,25}.

2.4- Infecção adolescente e do adulto

A coqueluche freqüentemente apresenta-se como uma doença mais branda em adolescentes e adultos do que em crianças, portanto pode ser negligenciada no diagnóstico diferencial da tosse prolongada. *B. pertussis*

infecta um número considerável de adolescentes e adultos, como ilustrado pelas seguintes observações^{31,24,26,32}.

Uma parte substancial do aumento de casos de coqueluche na década de 1990 ocorreu em pessoas com 10 anos ou mais de idade²⁵. Dos 11.647 casos de coqueluche notificados ao CDC em 2000, 363 por cento ocorreram em pacientes de 10 anos ou mais em comparação aos 24 por cento durante 1990 a 1992³¹.

Em um estudo prospectivo de pacientes em Minnesota com idade entre 10 e 49 anos com tosse prolongada (7 a 34 dias de duração), 13 por cento tinham evidência laboratorial de infecção por *B. pertussis*³². A incidência de coqueluche em pacientes com tosse prolongada foi estimada em 507 casos por 100.000 pessoas/ano. Achados semelhantes foram observados em dois outros estudos de pacientes com tosse com duração superior a uma ou duas semanas, evidência sorológica de infecção por *B. pertussis* estava presente em cerca de 20 por cento dos casos^{33,34}.

Em outro estudo prospectivo de adultos na França, com tosse prolongada (7 a 31 dias) de causa desconhecida, a infecção por *B. pertussis* foi demonstrada em 32 por cento dos casos. Entre este grupo, 60 por cento tinham sido vacinados quando crianças e 33 por cento relataram coqueluche na infância³⁵.

Vários surtos de coqueluche foram registrados em pessoas com idade maior que 10 anos^{36, 25,32}.

A notificação de casos aumentou e diagnósticos aprimorados são em parte responsáveis pelo aumento dos casos relatados em adultos²⁴. Além

disso, o enfraquecimento da imunidade induzida pela vacina em adultos
14,20,27,21,31 .

Adolescentes e adultos com tosse prolongada representam uma importante fonte de transmissão de *B. pertussis* a outras crianças e adultos suscetíveis. A implicação destes resultados levou à recomendação de uma dose de reforço de vacina pertussis acelular para adolescentes e adultos a fim de controlar os surtos de coqueluche em populações mais velhas e prevenção da doença em todas as faixas etárias ³⁸.

2.5- Surtos

Surtos de coqueluche foram relatados em vários cenários, incluindo instalações desportivas e religiosas, campos de férias, escolas e centro de saúde ³⁸.

Surtos entre profissionais da saúde são de interesse especial por causa do risco de transmissão para pacientes vulneráveis. Foi ilustrado em um relatório do CDC três surtos em estabelecimentos de saúde em 2003. O caso índice em cada surto foi uma criança com menos de 12 meses de idade. Embora cada uma das crianças apresentaram sintomas respiratórios, houve um atraso no diagnóstico em dois dos três focos. A falha em reconhecer a coqueluche levou a propagação da doença para os profissionais de saúde, pacientes e outros contatos. A fonte relatada foi uma criança, que iniciou com tosse prolongada, durante o período de três semanas anteriores do diagnóstico da doença no lactente. O tratamento ou profilaxia foi dado a 670 pessoas para prevenir a transmissão. Além disso, todos os profissionais de saúde

sintomáticos foram excluídos do trabalho durante cinco dias, resultando em um custo econômico substancial para o hospital ³⁸.

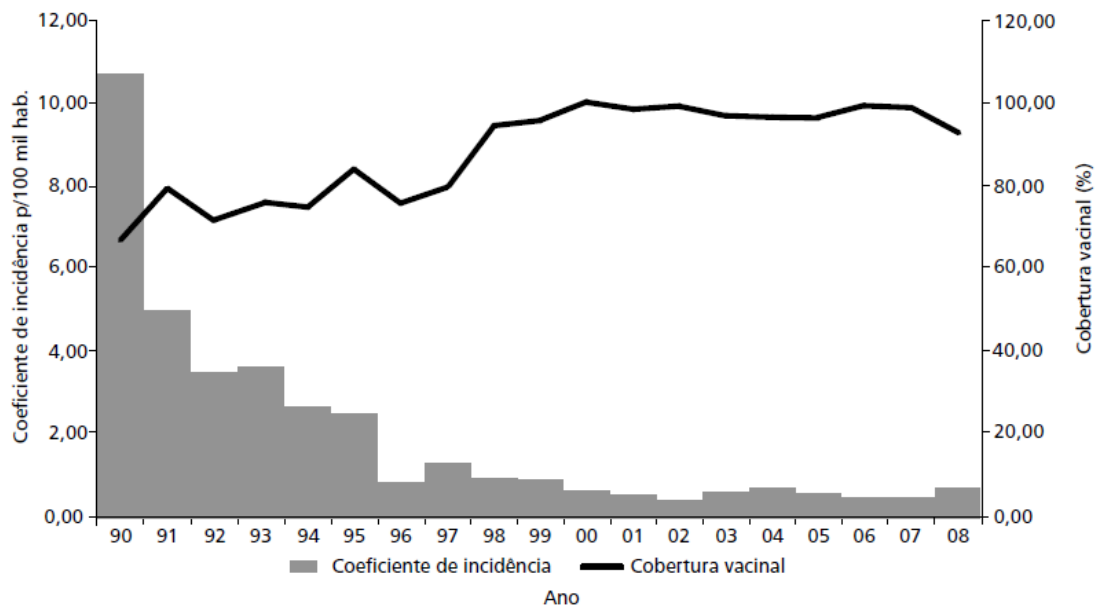
2.6- Reemergência no Brasil

No Brasil, com base nos dados de notificação compulsória, não existem, ainda, sinais de reemergência da coqueluche. A vacinação sistemática das crianças brasileiras foi iniciada em 1983, aproximadamente trinta anos após o início da vacinação nos países de economia central. Desde então, a dinâmica observada é a de diminuição do número de casos notificados em resposta ao aumento da cobertura vacinal (gráfico 1). As crianças menores de um ano são as mais acometidas pela doença, em seguida estão as de 1 a 4 anos e, por último, as crianças de 5 a 9 anos. Os adultos correspondem a apenas 2 a 3% dos casos ⁵⁶.

Esta disparidade entre a dinâmica da coqueluche em países desenvolvidos e no Brasil suscita a seguinte questão: será que no nosso meio a coqueluche está sob controle, como parecem indicar os dados de notificação, ou existe uma gradual modificação na dinâmica da transmissão, que não tem sido detectada pelos sistemas de vigilância epidemiológica? Não existem estudos no Brasil que possibilitem responder inequivocamente se há ou não reemergência da coqueluche em nosso meio. Ainda assim, algumas hipóteses podem ser levantadas. Primeiro, é possível que a coqueluche esteja de fato reemergindo no Brasil, mas não de forma perceptível. Nos países onde notou-se a reemergência, uma crescente atividade da doença é observada em adultos, sendo que a maioria dos casos é de oligossintomáticos. Apenas com a

conscientização dos profissionais de saúde sobre a possível ocorrência da coqueluche em adultos, poder-se-ia esperar a identificação desses casos. Por outro lado, um aumento da atividade da doença em adultos geralmente incorre num aumento da incidência em crianças, algo que não se tem observado no Brasil. Este dado apóia a noção de que a coqueluche não estaria, de fato, reemergindo no país. Alternativamente, é possível que a reemergência da coqueluche ainda venha a ser observada no Brasil. Na maioria dos países desenvolvidos a vacinação em massa iniciou com cerca de trinta anos de antecedência em relação ao Brasil. É razoável supor que a reemergência da coqueluche seja um fenômeno ainda não observado por aqui, simplesmente porque a dinâmica hospedeiro-parasita vigente nos países desenvolvidos não está sincronizada com aquela observada no Brasil. Neste caso, não se pode descartar a hipótese de que a reemergência da coqueluche venha ser uma realidade para o nosso país. Atualmente, encontram-se disponíveis novas alternativas para a prevenção da coqueluche, como a vacina DPT acelular, mais tolerada por adultos. Essas alternativas possibilitam a implementação de novas estratégias vacinais possivelmente mais apropriadas para situações de reemergência da doença. Conseqüentemente, é fundamental que os serviços de vigilância e controle de doenças brasileiras monitorem a situação epidemiológica da coqueluche para que, se necessário, estejam preparados para reformular suas estratégias de imunização⁵⁶.

Gráfico 1. Coeficiente de incidência da coqueluche e cobertura vacinal pela DTP2. Brasil, 1990-2008



Fonte: SVS/MS

3. ETIOPATOGENIA

A infecção por *Bordetella pertussis* é transmitida por gotículas inaladas durante a tosse, que subsequentemente, adere ao epitélio ciliado da nasofaringe. Ocorre uma proliferação bacteriana com disseminação em toda camada ciliar das vias aéreas inferiores do hospedeiro suscetível. A bactéria não invade além do epitélio respiratório e raramente ocorre disseminação hematológica^{39,40}.

Os aspectos moleculares e celulares da patogênese da coqueluche são complexos e mal compreendidos. A *B. pertussis* produz uma série de substâncias biologicamente ativas e fatores de virulência que afetam a camada

celular, causando dano tecidual local ou doença sistêmica, interferindo os mecanismos de defesa do hospedeiro^{40,41}.

A citotoxina foi encontrada na traquéia desempenhando um papel importante na infecção local, causando a morte das células e cilioestase epitelial. Muitas das moléculas biologicamente ativas de *B. pertussis* são componentes das atuais vacinas de pertussis acelulares^{40,41,42,43,44}.

A toxina pertussis (PT) tem sido implicada na linfocitose e no aumento da secreção de insulina^{14,39-41,43,44}. Além do seu papel como um fator de virulência, a PT é um antígeno protetor importante da coqueluche. Um estudo demonstrou uma correlação direta entre o nível de anticorpos IgG anti-PT após a vacinação e proteção contra o desenvolvimento da doença em contato domiciliar⁴⁵.

Determinantes da resposta à infecção por coqueluche são definidos, e as seguintes observações foram feitas:

Culturas virulentas de *Bordetella pertussis*, mas não outras espécies de *Bordetella*, e outros inibidores da esterase C1 se ligam, protegendo assim contra a morte mediada pelo complemento⁴⁶.

Em um modelo de rato de infecção pela *Bordetella bronchiseptica*, a presença de toll-like receptor-4 (TLR-4) era essencial para a resposta de citocinas do hospedeiro contra o organismo. TLR-4 em camundongos deficientes havia prejudicado a resposta de citocinas e rapidamente morreu após inoculação com o mínimo de 1.000 organismos⁴⁷.

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica da coqueluche varia dependendo da idade e do estado de vacinação da criança. Apresentações atípicas ocorrem em crianças jovens, aqueles que foram previamente vacinadas, crianças mais velhas e adolescentes com diminuição da imunidade ⁴⁸.

Período de incubação: O período médio de incubação após exposição a *B. pertussis* é de 7 a 10 dias. Isto é seguido pelo aparecimento de sintomas não específicos ⁴⁸.

A apresentação clínica clássica da coqueluche foi chamada de “A tosse de 100 dias” na China ⁴⁸.

A doença clínica é dividida em três etapas: catarral, paroxística e de convalescença:

Fase Catarral- é semelhante ao resfriado comum, com tosse e coriza e dura geralmente uma a duas semanas. A febre é incomum e, se presente, é geralmente baixa. Em vez de melhorar, a tosse aumenta gradualmente, ao contrário de infecção respiratória superior típica ²⁷.

Fase Paroxística- apresenta tosse persistente e aumenta a gravidade, ocorrendo em ataques paroxísticos. A tosse clássica da coqueluche é distinta. O paroxismo é uma série longa de tosse, durante o qual a criança pode desenvolver engasgos e cianose, e parecem estar lutando para respirar. Estridor é caracterizado por barulho do esforço inspiratório forçado, podendo ser observados na seqüência de um ataque de tosse durante a fase paroxística, mas nem sempre está presente. Com freqüência ocorrem vômitos

pós-acesso de tosse. Paroxismos podem desenvolver-se espontaneamente ou ser precipitado por estímulos externos ⁴⁸.

A fase paroxística pode durar de duas a seis semanas. O aumento de tosse paroxística ocorre com freqüência durante as primeiras duas semanas, permanecendo com a mesma intensidade por duas a três semanas onde começa a diminuir ⁴⁸.

Fase de Convalescença- Finalmente, a tosse começa a diminuir, e a criança entra na fase de convalescença. A tosse continua a diminuir gradualmente ao longo de várias semanas a meses. Tosse episódica pode reaparecer posterior a um episódio de infecção das vias aérea superiores durante a convalescença ⁴⁸.

4.1- Apresentações atípicas

Apresentações atípicas de coqueluche podem ocorrer em bebês e crianças que foram vacinadas ⁴⁸.

Bebês- A fase catarral é freqüentemente muito curta ou ausente em lactentes jovens. Os primeiros sintomas podem incluir dificuldades de alimentação, taquipnéia e tosse. Durante os paroxismos de tosse, a criança pode desenvolver engasgos, apnéia, cianose e bradicardia, podendo ser a única manifestação. O bebê pode parecer enganosamente bem entre os episódios de tosse ⁴⁸.

Muitas crianças com tosse não exibem característica de tosse em guincho. Em uma série de pacientes com coqueluche não diagnosticada, apenas nove dos 24 recém-nascidos internados em unidade de terapia

intensiva pediátrica teve tosse em guincho. Em outra série de 44 crianças hospitalizadas, apenas seis tinham tosse em guincho ⁴⁸.

Como a fonte de infecção para a maioria das crianças com coqueluche é um contato domiciliar, a história de tosse em domicilio deve ser investigada para pensar no diagnóstico. Em um estudo caso-controle de 39 crianças com menos de sete meses de idade com coqueluche, a análise multivariada identificou a idade materna jovem e mães que tiveram tosse por sete dias ou mais como fatores de risco. Da mesma forma, entre os lactentes e crianças hospitalizadas com coqueluche inicialmente despercebidas, 22 lactentes e 33 crianças tiveram um membro da família com confirmação laboratorial de coqueluche ⁴⁸.

4.2- Apresentação em crianças vacinadas

A vacina não é 100% eficaz na prevenção da infecção, a tosse prolongada pode ocorrer em crianças vacinadas. A apresentação clínica e curso da infecção da coqueluche são geralmente menos grave em crianças que foram recentemente vacinadas ⁴⁸.

Na Itália, foi realizado um estudo coorte em 15.601 recém nascidos, recebendo vacinação acelular contra coqueluche, sendo ativamente monitorados por sinais de infecção. Um total de 788 casos foi confirmado laboratorialmente. Aspectos clínicos da infecção em crianças que não foram vacinadas contra a coqueluche foram comparados com aqueles que receberam uma das duas doses da vacina acelular. A seguir, foram observados ⁴⁸:

Crianças dos dois grupos que receberam as vacinas acelulares, teve uma duração mediana da tosse menor do que aquelas que não foram vacinadas durante as três etapas do estudo (29 e 33 dias versus 61 dias de 6 a 24 meses de idade; 39 e 31 dias versus 60 dias a 25 a 33 meses e 35 dias (para ambos os grupos), contra 52 dias em 34 e 72 meses) ⁴⁸.

A incidência de apnéia entre crianças de 6 a 24 meses foi diminuída nos dois grupos que receberam a vacina de pertussis acelular em comparação com o grupo não vacinado (47 e 36 por cento dos grupos vacinados contra 85 por cento no grupo não vacinado) ⁴⁸.

A incidência de cianose entre crianças de 6 a 24 meses foi diminuída nos dois grupos que receberam a vacina de pertussis acelular em comparação com o grupo não vacinado ⁴⁸.

A imunidade induzida pela vacina diminui, especialmente após vacinas de células inteiras e, eventualmente, depois de vacinas acelulares, a persistência de imunidade após vacinas acelulares ainda não foi bem definida. Alguns dados demonstram que a imunidade depois de cinco doses de vacina pertussis acelular persiste por pelo menos cinco anos ⁴⁸.

4.3- Complicações

As complicações mais comuns da infecção por coqueluche incluem apnéia, pneumonia e perda de peso secundária a dificuldade de alimentação devido a vômitos pós acesso de tosse. Convulsões e morte também podem ocorrer, estas complicações são mais freqüentes em crianças jovens. Outras complicações incluem dificuldade para dormir, pneumotórax, epistaxe,

hemorragia subconjuntival, hematoma subdural, prolapso retal, incontinência urinária e fratura de costela ⁴⁸.

Em um grande estudo multicêntrico de vigilância, 12 por cento das crianças com tosse prolongada tinha cultura positiva para coqueluche, entre as crianças com coqueluche, a taxa de complicações foi de 6 %, em menores de seis meses a taxa de complicações foi de 24%. Em uma coorte retrospectiva de uma única instituição, as complicações ocorreram em 37 % das crianças menores de seis meses que foram hospitalizadas com coqueluche. Idade menor que 60 dias, duração da tosse menor que 7 dias, a história de cianose, a apnéia e a necessidade de oxigênio no departamento de emergência foram associados com risco aumentado de complicações ⁴⁸.

Apnéia- ocorrem quase exclusivamente em crianças, principalmente, os menores de seis meses de idade. Normalmente está associado a um acesso de tosse, mas também pode ocorrer espontaneamente, relacionada com a estimulação vagal. Em um grande estudo multicêntrico de vigilância, apnéia ou cianose ocorreu em 16% das crianças menores de seis meses de idade. Em outro estudo, apnéia ocorreu em 31% das crianças menores de dois anos que foram internados por coqueluche ⁴⁸.

A pneumonia é uma das complicações mais freqüentes da coqueluche. Podendo ser uma manifestação primária da infecção por *B. pertussis* ou o resultado de uma infecção bacteriana secundária. A Pneumonia por coqueluche como manifestação primária apresenta leucocitose extrema, hipertensão pulmonar, e aumento da mortalidade, particularmente em crianças jovens ⁴⁸.

Vômitos- ocorrem em metade das crianças com menos de 12 meses de idade, podendo ocorrer em qualquer faixa etária ⁴⁸.

Convulsões- O início das crises ocorreu em 1 a 2% dos casos de coqueluche relatados para os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em crianças menores de seis meses de idade, entre 1997 e 2003, e em 2% das crianças menores de dois anos de idade, internado por coqueluche no Canadá. A incidência de encefalopatia (patogênese não é conhecido, mas provavelmente é secundária à hipóxia) era 0,4% em ambas as populações ⁴⁸.

A maioria das mortes por coqueluche ocorreu em crianças menores de seis meses de idade, que são jovens demais para ter terminado a série primária de vacinas contra a coqueluche. A taxa de letalidade por coqueluche entre crianças com menos de seis meses de idade é de cerca de 1%, com a maioria das mortes ocorrendo em menores de dois meses ⁴⁸.

Em um estudo caso-controle desenvolvido para identificar preditores de morte em casos fatais de coqueluche, 15 a 16 mortes ocorreram em crianças menores de dois meses de idade. Bebês entubados por pneumonia eram mais propensos a morrer do que aqueles entubados devido à apnéia. Leucocitose e pneumonia na apresentação inicial foram preditores de mau prognóstico ⁴⁸.

Uma associação entre a epidemia de coqueluche e síndrome da morte súbita infantil (SMSI) tem sido sugerida. No entanto, em um estudo multicêntrico, caso-controle para investigar a relação entre a infecção coqueluche e SMSI, a reação em cadeia da polimerase (PCR) foi positivo em 5,1 por cento dos casos e em 5,3 por cento dos controles. No entanto, é plausível que a apnéia fatal que ocorre em uma criança com coqueluche não diagnosticada pode se apresentar como SMSI. Investigação laboratorial para a

coqueluche deve ser considerada em casos de SMSI aparente, especialmente se a criança ou outros membros da família apresentarem tosse ^{49,50}.

Pneumonia por *B. pertussis* está associada à vasoconstrição pulmonar aguda e leucocitose extrema, o que acaba comprometendo o fluxo sanguíneo pulmonar, agravando a hipóxia, e cria um ciclo vicioso de hipertensão pulmonar refratária. Os achados patológicos da infecção fatal por *B. pertussis* em recém-nascidos foram avaliados em um estudo de autópsias de 15 crianças menores de quatro meses de idade, que tiveram o PCR ou cultura confirmada para pneumonia por *B. pertussis*, 12 das crianças tinham evidência de hipertensão pulmonar. O exame histopatológico do tecido respiratório revelaram evidências de bronquiolite necrosante, hemorragia intra-alveolar e edema fibrinoso. Havia leucócitos abundantes e *Bordetella* extracelular nos cílios das vias respiratórias, e bactérias intracelulares e antígenos em macrófagos alveolares e epitélio ciliado ^{39,51}.

4.3.1-Pessoas com risco potencial de complicação por coqueluche ⁴⁸:

- Crianças menores de um ano particularmente menor de quatro meses;
- Pessoas com imunodeficiências;
- Pessoas com doenças crônicas;
- Pessoas com risco de doença severa, como as crianças menores de um ano de idade, especialmente em menores de quatro meses e mulheres no terceiro trimestre de gravidez, devem realizar a quimioprofilaxia ⁴⁸.

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da coqueluche é clínico. Quando as características clássicas da doença estão presentes, o diagnóstico pode ser facilmente considerado e iniciado o tratamento. Como o espectro da doença é variado e a apresentação pode ser atípica, um alto índice de suspeita deve ser mantido para fazer o diagnóstico, particularmente em crianças e pessoas previamente vacinadas. O diagnóstico deve ser considerado em todas as crianças, independentemente do estado vacinal, que se apresenta com tosse maior que 14 dias ⁵².

Diagnóstico clínico- Tosse prolongada de duração de 14 dias acompanhados por um dos seguintes ^{53,54}:

- Paroxismos de tosse;
- Guincho inspiratório;
- Vômitos pós acesso de tosse;

Testes de diagnóstico são importantes para confirmar um diagnóstico incerto. Quando um caso de coqueluche é identificado, os indivíduos expostos devem ser notificados e oferecer medidas preventivas ²⁷.

5.1- Achados laboratoriais

O exame laboratorial não é específico, a contagem de glóbulos brancos e diferencial pode ser normal. Frequentemente a infecção por *B. pertussis* apresenta uma leucocitose global com linfocitose. A contagem absoluta de

linfócitos é muitas vezes maior que 10.000 linfócitos por microlitro. A Leucocitose (por exemplo, maior que 60.000 células / microlitro) tem sido associada com a gravidade da tosse prolongada, (incluindo Pneumonia por coqueluche e hipertensão pulmonar)³⁹.

No final do período catarral, leucometria de 20.000 a 30.000 por mm³ com 60% ou mais de linfócitos é sugestiva da doença²⁷.

O diagnóstico de certeza é estabelecido através da cultura bacteriana em meio de Bordet-Gengou, utilizando-se material obtido por swab nasofaríngeo²⁷.

A pesquisa direta de anticorpos imunofluorescentes na secreção nasofaríngea é uma prova mais rápida, específica e valioso no diagnóstico, com índices de positividade em cerca de 85% dos casos de doença²⁷.

A combinação da cultura e pesquisa direta de anticorpos imunofluorescentes, principalmente na fase inicial da doença e nos casos não tratados, amplia a possibilidade diagnóstica²⁷.

Embora a tosse em guincho seja um diagnóstico clínico, existem vários estudos microbiológicos disponíveis para auxiliar na confirmação do diagnóstico. Estes incluem a cultura bacteriana, reação em cadeia da polimerase (PCR), teste de imunofluorescência direta, e sorologia. Entre estes, apenas a cultura e PCR satisfazem os critérios para a confirmação laboratorial de um caso para fins de relatórios nacionais. No entanto, investigações epidemiológicas revelaram que a PCR pode ser associado com resultados falsos positivos e não deve ser o único teste de laboratório para confirmar a doença. Teste de imunofluorescência direta sofre de sensibilidade e especificidade variável e não deve ser rotineiramente usado⁵⁴.

É importante a realização de exames laboratoriais logo que o diagnóstico é considerado. O organismo de *B. pertussis* dificilmente cresce a partir de amostras obtidas durante ou após a fase paroxística, e após iniciado antibioticoterapia ⁴⁸.

5.2- Achados radiológicos

Na coqueluche não complicada, a radiografia de tórax pode ser normal ou demonstrar alterações sutis, como espessamento peribrônquico, infiltrados perihilares ou atelectasias ⁴⁸.

Na maioria dos pacientes são encontradas alterações radiológicas pulmonares em alguma fase da doença; hiperinsuflação moderada a intensa é uma característica comum, especialmente, em crianças menores de um ano ²⁷.

Gan & Murphy, em 1990, avaliaram as radiografias de 157 pacientes hospitalizados com coqueluche e detectaram anormalidades radiológicas pulmonares em 49% deles, sendo que infiltrado peri-hilar foi o achado mais frequente, seguido por infiltrado lobar e difuso ou confluyente. “Coração felpudo” ou “Coração em árvore de natal” foi diagnosticado em apenas um caso e atelectasias em 6% deles ²⁷.

A imagem denominada “Coração felpudo” forma-se a partir de áreas irregulares de infiltrado e atelectasia adjacente a silhueta cardíaca e mediastinal. Este sinal frequentemente está presente durante apenas uma parte do período de paroxismo e é associado com doença grave. Embora não patognomônico, ele pode sugerir coqueluche ²⁷.

5.3- Diagnóstico diferencial

Espécies de *Bordetella* tais como *B. parapertussis* e *B. bronchiseptica*, pode causar tosse paroxística semelhante à tosse em guincho. Esses agentes podem ser um desafio para o laboratório isolar e diferenciar os sorotipos de *B. pertussis* ⁴⁸.

Pneumonia por *Mycoplasma*, *Chlamydia* spp, tuberculose, e agentes patogênicos virais (vírus sincicial respiratório (VSR)), adenovírus, parainfluenza (vírus), influenza A e B (vírus), e rinovírus podem causar doenças intratáveis com tosse. Além disso, essas infecções podem ocorrer em conjunto com a tosse paroxística. Num estudo de lactentes hospitalizados com coqueluche, 11 de 33 (33 por cento) das crianças com infecção por coqueluche confirmada por cultura teve a co-infecção com VSR. Assim, a identificação de um agente viral não exclui o diagnóstico de coqueluche ⁴⁸.

Processos não infecciosos incluem a aspiração de corpo estranho, doença do refluxo gastroesofágico, asma e pneumonia por aspiração ⁴⁸.

6. TRATAMENTO

Inicialmente o tratamento é o suporte, que inclui internação, monitorização da respiração, suporte circulatório e nutricional. Evitar o que desencadeia a tosse paroxística como exercícios, baixa temperatura e aspiração de nasofaringe ⁵⁵.

As indicações de hospitalização em crianças com coqueluche ou suspeita de infecção incluem ⁵⁵:

- Respiração ruidosa, taquipnéia, retração, batimento nasal e uso de musculatura acessória;
- Evidencia de pneumonia;
- Cianose ou apnéia, com ou sem tosse;
- Inapetência alimentar;
- Convulsões.

Monitoramento- A frequência respiratória e cardíaca, saturação das crianças admitidas no hospital com coqueluche deve ser monitorada. Tosse severa é acompanhada de hipóxia e bradicardia ⁵⁵.

Critério de alta - Muitas crianças são admitidas e continua com tosse paroxística após alta. Critério de alta segue abaixo ⁵⁵:

- Criança tolera episódios de tosse sem hipóxia e bradicardia;
- Criança alimenta suficiente para ganhar peso;
- Recuperar em ambiente confortável;
- Acompanhar em ambulatório próximo da residência.

6.1- Indicação de tratamento.

Recomenda o tratamento para todos os indivíduos, que possui cultura positiva ou reação de cadeia de polimerase positiva, considerar também presença de sintomas. Outra recomendação é o tratamento para pacientes com diagnóstico clínico com sintomas por menos de 21 dias. A terapia

antimicrobiana quando administrada nos sete primeiros dias dos sintomas, encurta a duração dos sintomas e diminui a transmissão dos contatos suscetíveis ⁶.

6.1.1- Crianças maiores de seis meses.

O antibiótico de escolha é o macrolídeo, incluindo a eritromicina, a claritromicina e a azitromicina. Há relatos de *B. pertussis* resistente a eritromicina. Outros agentes, como a ampicilina, amoxicilina, tetraciclina, cefalosporinas e quinolonas, não tem demonstrado eficácia para o tratamento de coqueluche. Ampicilina e amoxicilina não erradica a *B. pertussis* da nasofaringe. A doxiciclina ou quinolonas não é recomendada para uso em crianças menores devido efeitos adversos e o sulfametoxazol e trimetropim (TMP-SMX) é uma alternativa para pacientes com contra-indicação ou intolerância ao macrolídeo, porém não pode ser usado em gestantes ou mulheres que estão amamentando, devido ao risco de Kernicterus em lactentes ⁵⁵.

6.1.2- Crianças menores de seis meses.

A Academia Americana de Pediatria e CDC preferem usar azitromicina para crianças menores de um mês de idade. Eritromicina e claritromicina é uma alternativa, a claritromicina e a azitromicina tem sido bem toleradas comparada com a eritromicina. O TMP-SMX, não deve ser usado em crianças menores de dois meses, porque tem potencial risco de kernicterus e não deve ser usado em gestantes e mães amamentando ⁵⁵.

Em crianças menores de um mês a azitromicina tem menor efeito colateral, a eritromicina tem sido associada ao desenvolvimento de síndrome hipertrófica do piloro e estenose, quando crianças apresentam vômitos no momento da terapia com macrolídeo deve se pensar nestes diagnósticos ⁵⁵.

O CDC e a Academia Americana de Pediatria, sugere o uso de macrolídeos em crianças de 1 a 5 meses⁵⁵.

6.2- Doses

Eritromicina (50 mg/kg/dia), dividida em quatro doses, deve ser administrada por 14 dias ⁶.

Claritromicina (15 mg/kg/dia), dividida em duas doses, deve ser administrada por 7 dias ⁶.

Azitromicina (10 mg/kg/dia), uma vez ao dia, deve ser administrada por 5 dias ⁶.

Sulfametoxazol e trimetropim (40/8 mg/kg/dia), dividida em quatro doses, deve ser administrada por 14 dias ⁶.

6.3- Efeito adversos

A administração oral de eritromicina, claritromicina e azitromicina, em crianças pequenas, para tratamento ou profilaxia, tem associado à estenose hipertrófica do piloro. Este risco ocorre em crianças que utilizaram nas primeiras duas semanas de vida ⁵⁵.

6.4- Tratamento adjunto

Uso de broncodilatadores, corticosteróides e antitussígeno não tem efeito benéfico em paciente com coqueluche ⁵⁵.

BRONCODILATADOR- Incluem um total de 34 pacientes, com coqueluche associada à tosse, o uso de corticóide inalatório não tem eficácia. Entretanto uso de beta agonista inalatório é questionado em alguns estudos ⁵⁵.

CORTICOSTERÓIDES- Seu uso rotineiro não é recomendado. É sugerido o uso de corticosteróides, mas seu efeito benéfico é observado em pequenos casos clínico ⁵⁵.

ANTITUSSIGENOS- Não é uma terapia benéfica, a sedação é um efeito adverso em crianças pequenas, portanto o uso de codeína deve ser desencorajado ⁵⁵.

IMUNOGLOBULINA *B. PERTUSSIS*. Estudo em crianças que usaram imunoglobulina e grupo que não usaram imunoglobulinas, não notaram significantes benefícios em pacientes com coqueluche ⁵⁵.

6.5- Quimioprofilaxia-indicações

Comunicantes íntimos menores de um ano, independente da situação vacinal e de apresentar quadro de tosse ⁶.

Comunicantes íntimos menores de sete anos não vacinados, com situação vacinal desconhecida ou que tenham tomado menos de quatro doses da vacina DTP ou DTPa ⁶.

Comunicantes adultos que trabalham em profissões que envolvem o contato direto e freqüente com menores de um ano ou imunodeprimidos

devem, após o início do uso do antimicrobiano, ser submetidos à quimioprofilaxia e afastados das atividades junto às crianças por cinco dias ⁶.

Comunicantes adultos que residam com menores de um ano ⁶.

Comunicantes íntimos que são pacientes imunodeprimidos ⁶.

6.5.1- Medicamentos indicado para profilaxia:

O medicamento de escolha é a eritromicina (de preferência o estolato), na dose de 40 a 50 mg/kg/dia (máximo de 2 gramas/dia), dividida em 4 doses iguais, durante 10 dias ⁶.

No caso de intolerância à eritromicina pode-se usar sulfametoxazol+trimetoprim (SMZ+TMP), por via oral, de 12 em 12 horas, durante 10 dias, na seguinte dosagem ⁶:

Crianças: 40mg (SMZ)/kg/dia e 8mg (TMP)/kg/dia. Com a ressalva de que a segurança e a eficácia de SMZ+TMP nos menores de dois meses não está bem definida;

Adultos e crianças com mais de 40 kg: 800mg (SMZ) por dia e 160mg (TMP) por dia, de 12 em 12 horas. A imunoglobulina humana não tem valor profilático ou terapêutico comprovado.

6.6- Imunização

A medida de controle da coqueluche, de interesse prático em saúde pública, é a vacinação dos suscetíveis na rotina da rede básica de saúde. A vacina contra a coqueluche deve ser aplicada mesmo em crianças com histórico anterior da doença. A DTP (tríplice bacteriana) ou DTPa (tríplice

acelular) é recomendada até a idade de seis anos (6 anos, 11 meses e 29 dias), sendo que a vacina combinada DTP+Hib é preconizada para os menores de um ano ⁶.

Considera-se pessoa adequadamente vacinada quem recebeu três doses de vacina DTP (contra difteria, tétano e coqueluche) ou DTP+Hib (contra difteria, tétano e coqueluche e infecções graves causadas pelo *Haemophilus influenzae*), a partir de dois meses de vida, com intervalo de, pelo menos, 30 dias entre as doses (o ideal é intervalo de dois meses) e com 1º reforço aplicado no prazo de 6 a 12 meses após a 3ª dose e o 2º reforço com 4-6 anos de idade ⁶.

6.6.1-Vacina DTP (contra difteria, tétano e coqueluche)

A eficácia da vacina DTP varia de acordo com o componente, a saber: 80%-90% para difteria; 75%-80% para coqueluche e 100% para tétano. A imunidade conferida pela vacina não é permanente e decresce com o tempo. Em média, de 5 a 10 anos após a última dose da vacina a proteção pode ser pouca ou nenhuma ⁶.

Deve ser aplicada por via intramuscular, a partir de dois meses de idade até seis anos completos. É conservada entre +2°C e +8°C, conforme orientação do Programa Nacional de Imunizações ⁶.

Contra-indicações: crianças com quadro neurológico em atividade; reação anafilática após o recebimento de qualquer dose da vacina; história de hipersensibilidade aos componentes da vacina; encefalopatia nos primeiros sete dias após a aplicação de uma dose anterior desse produto ou outro com componente *pertussis*; convulsões até 72 horas após a administração da

vacina; colapso circulatório, com choque ou episódio hipotônico-hiporresponsivo até 48 horas após a administração da vacina ⁶.

Eventos adversos: a maioria dos eventos pós-vacinação com DTP são de caráter benigno e ocorrem nas primeiras 48 horas após a aplicação da vacina. São comuns reações locais como vermelhidão, calor, endurecimento, edema acompanhados ou não de dor. Reações sistêmicas como febre, irritabilidade e sonolência. Menos freqüentemente, podem ocorrer reações como choro persistente e inconsolável, episódio hipotônico-hiporresponsivo e convulsão ⁶.

6.6.2- Vacina tetravalente – DTP+Hib (contra difteria, tétano, coqueluche e infecções graves causadas pelo *Haemophilus influenzae*)

De acordo com o calendário nacional de vacinação é indicada a aplicação de três doses da vacina tetravalente nas crianças menores de um ano. Esta vacina deve ser conservada entre +2°C e +8°C, podendo ser utilizada por cinco dias após a reconstituição ⁶;

Deve ser aplicada por via intramuscular profunda, sendo que a via subcutânea deve ser utilizada em crianças com trombocitopenia ou distúrbios de sangramento ⁶.

Contra-indicações – reação anafilática grave ao mesmo produto ou qualquer de seus componentes; encefalopatia nos primeiros sete dias após a aplicação de uma dose anterior desse produto ou outro com componente *pertussis*; convulsões até 72 horas após a administração da vacina; colapso circulatório; com choque ou com episódio hipotônico-hiporresponsivo até 48 horas após a administração da vacina; quadro neurológico em atividade ⁶.

Eventos adversos – os sintomas locais mais freqüentes relatados nas primeiras 48 horas são dor, eritema, edema e/ou calor e endurecimento. Os sintomas sistêmicos relatados em igual período desaparecem espontaneamente, dentre os quais febre, perda de apetite, agitação, vômito, choro persistente, mal-estar geral e irritabilidade. Menos freqüentemente, pode ocorrer sonolência, choro prolongado e incontrolável, convulsões e síndrome hipotônica-hiporresponsiva. Relatos de reações alérgicas, incluindo as anafiláticas, são raros ⁶.

6.6.3-Vacina DTPa (contra difteria, tétano e coqueluche acelular)

Esta vacina está disponível somente nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Crie) e é indicada para crianças de dois meses a seis anos completos (seis anos, onze meses e vinte e nove dias) que apresentaram os seguintes eventos adversos após o recebimento de qualquer uma das doses da vacina DTP: convulsão nas primeiras 72 horas ou episódio hipotônico-hiporresponsivo nas primeiras 48 horas ⁶.

Deve ser aplicada por via intramuscular, a partir de dois meses de idade até seis anos completos. É conservada entre +2°C e +8°C, conforme orientação do Programa Nacional de Imunizações ⁶.

Contra-indicações – reação anafilática após o recebimento de qualquer dose da vacina acelular ou celular (DTP); história de hipersensibilidade aos componentes da vacina; ocorrência de encefalopatia nos primeiros sete dias após a administração da vacina acelular ou da celular (DTP) ⁶.

Eventos adversos – os eventos adversos locais e sistêmicos leves das vacinas acelulares são os mesmos das vacinas celulares, porém com menor frequência e intensidade. Raramente, pode ocorrer febre maior que 40°C; convulsões febris, choro com 3 horas ou mais de duração e episódios hipotônico-hiporresponsivos ⁶.

6.6.4- Recomendações para vacinação

Rotina – o Ministério da Saúde preconiza a administração de três doses da vacina DTP+Hib, a partir de dois meses de vida, com intervalo de 60 dias entre as doses. Doses subseqüentes da vacina DTP deverão ser aplicadas aos 15 meses (1º reforço) e aos 4-6 anos de idade (2º reforço) ⁶.

Esquema recomendado para as vacinas DTP+Hib e DTP

Vacina	Dose	Idade	Intervalo entre as doses
DTP+Hib	1ª dose	2 meses	8 semanas
	2ª dose	4 meses	8 semanas
	3ª dose	6 meses	8 semanas
DTP	1º reforço	15 meses	6 a 12 meses após a 3ª dose
	2º reforço	4-6 anos	

Fonte: Ministério da Saúde. Portaria nº 597, de 8/4/04.

Casos isolados e surtos – proceder à vacinação seletiva da população susceptível, visando aumentar a cobertura vacinal na área de ocorrência dos casos ⁶.

6.7 - Notificação

Todo caso suspeito deve ser notificado através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Os casos atendidos nas unidades sentinelas previamente determinadas devem ser notificados imediatamente pelo meio mais rápido possível ao serviço de vigilância local, a fim de se proceder a coleta de material para a realização de cultura para a *Bordetella pertussis* ⁶.

7. CONCLUSÃO

Atualmente, países desenvolvidos deparam-se com a reemergência da coqueluche, as possíveis razões para o aumento da incidência são: Diminuição da imunidade da vacina induzida em adolescentes e adultos; o aumento da circulação de *B. pertussis*; diminuição do uso da vacina; aumento da utilização de reação em cadeia da polimerase (PCR) para testes de diagnóstico; informação sobre saúde pública aumentou; populações suscetíveis.

No Brasil, com base nos dados de notificação compulsória, não existem, ainda, sinais de reemergência da coqueluche. A vacinação sistemática das crianças brasileiras foi iniciada aproximadamente trinta anos após o início da vacinação nos países de economia central, por isso a reemergência da coqueluche não é observada no Brasil ainda, além disso, a dinâmica hospedeiro-parasita vigente nos países desenvolvidos não está sincronizada

com a observada no Brasil. Não podendo dessa forma descartar a hipótese da reemergência da coqueluche.

O Pediatra tem que estar conscientizado com a possível reemergência da coqueluche. Sempre que se deparar com uma criança apresentando tosse a mais de 14 dias, acompanhados por paroxismos de tosse ou guincho inspiratória ou vômitos pós acesso de tosse deve fazer o tratamento para a doença e a notificação compulsória.

Por fim, o pediatra deve estar atento também com as manifestações atípicas da doença que pode ocorrer em bebês e crianças que foram vacinadas.

REFERÊNCIAS

1. Nogueira AS. Coqueluche. In: Tonelli E, Freire LMS. Doenças infecciosas na infância e adolescência. 2ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI, volume I, 2000. p. 295-8
2. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other bordetella infections. In: Fugin RD, Cherry JD, eds Textbook of pediatric infectious diseases. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 1423-40.
3. Center of diseases control and preventions. Pertussis. Disponível em <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/pert.pdf>. Atualizado em 20/05/03 e acessado em 25/05/03.
4. Carvalho LHFR, Hidalgo NTR. Coqueluche. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RCM. Infectologia Pediátrica. 2ª ed. São Paulo: Edit. Atheneu, 1998. p. 199-10
5. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatric. In: Long SS. Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 908-12.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 7ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. p. 1-20.
7. Center of diseases control and preventions. Pertussis – United States, 1997-2000. MMWR 2002; 51:73-6.
8. Center of diseases control and preventions. Guidelines for the control of pertussis outbreaks. Disponível em

- <http://www.cdc.gov/nip/publications/pertussis/guide.htm>. Acessado em 25/05/03.
9. Black S. Epidemiology of pertussis. *The Pediatric Infections Disease Journal* 1997; 16 Suppl 4: 585-589.
 10. World Health Organization. Pertussis surveillance. A global meeting. Geneva: 16-18, october 2000, WHO Geneva 2001.
 11. Ministério da Saúde do Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Vigilância Epidemiológica. Coqueluche. Disponível em <http://www.funasa.gob.br/pub/gbdip/gbdip012.pdf>. Acessado em 13/02/04.
 12. Bergquist SO, Bernander S, Dahnsjö H, Sundelöf B. Erythromycin in the treatment of pertussis: a study of bacteriologic and clinical effects. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:458.
 13. Bass JW, Klenk EL, Kotheimer JB, et al. Antimicrobial treatment of pertussis. *J Pediatr* 1969; 75:768.
 14. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:326.
 15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis--United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:73.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. Notifiable Diseases and Mortality Tables. April 20, 2012.
http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6115md.htm?s_cid=mm6115md_w (Accessed on April 30, 2012).

17. Winter, K, Harriman, K, Schechter, R, et, al. Notes from the field: Pertussis-- California, January-June 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:817.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough). Outbreaks. <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks.html>.
19. Mink CM, Cherry JD, Christenson P, et al. A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. *Clin Infect Dis* 1992; 14:464.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic - washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:517.
21. Cherry JD. The present and future control of pertussis. *Clin Infect Dis* 2010; 51:663.
22. Dworkin MS. Adults are whooping, but are internists listening? *Ann Intern Med* 2005; 142:832.
23. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. *N Engl J Med* 2005; 352:1215.
24. Güriş D, Strebel PM, Bardenheier B, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1230.
25. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, et al. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA* 2003; 290:2968.
26. Von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:744.
27. Rozov T, Doenças Pulmonares em Pediatria- Diagnóstico e tratamento, São Paulo: Editora Atheneu, 1999; 618:922.

28. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, et al. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA* 2010; 304:890.
29. Nelson JD. The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection. *Am J Dis Child* 1978; 132:371.
30. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:293.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough). Pertussis in Other Countries. <http://www.cdc.gov/pertussis/countries.html>.
32. Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:238.
33. Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S104.
34. LAMBERT HJ. EPIDEMIOLOGY OF A SMALL PERTUSSIS OUTBREAK IN KENT COUNTY, MICHIGAN. *Public Health Rep* 1965; 80:365.
35. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:612.
36. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1.
37. Cherry JD. The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics* 2005; 115:1422.

38. Christopher A OHL,MD. Microbiology, pathogenesis, and epidemiology of *Bordetella pertussis* infection.
<http://www.uptodate.com/contents/microbiology-pathogenesis-and-epidemiology-of-bordetella-pertussis-infection>. (Accessed on April 26, 2012).
39. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008; 47:328.
40. Christie CD, Baltimore RS. Pertussis in neonates. *Am J Dis Child* 1989; 143:1199.
41. Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr* 2000; 159:898.
42. Mills KH, Barnard A, Watkins J, Redhead K. Cell-mediated immunity to *Bordetella pertussis*: role of Th1 cells in bacterial clearance in a murine respiratory infection model. *Infect Immun* 1993; 61:399.
43. Mills KH, Brady M, Ryan E, Mahon BP. A respiratory challenge model for infection with *Bordetella pertussis*: application in the assessment of pertussis vaccine potency and in defining the mechanism of protective immunity. *Dev Biol Stand* 1998; 95:31.
44. Mills KH, Ryan M, Ryan E, Mahon BP. A murine model in which protection correlates with pertussis vaccine efficacy in children reveals complementary roles for humoral and cell-mediated immunity in protection against *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1998; 66:594.
45. Mattoo S, Cotter PA, Miller JF. Differential roles of *Bordetella* virulence factors as inducers and modulators of the host immune response. *American*

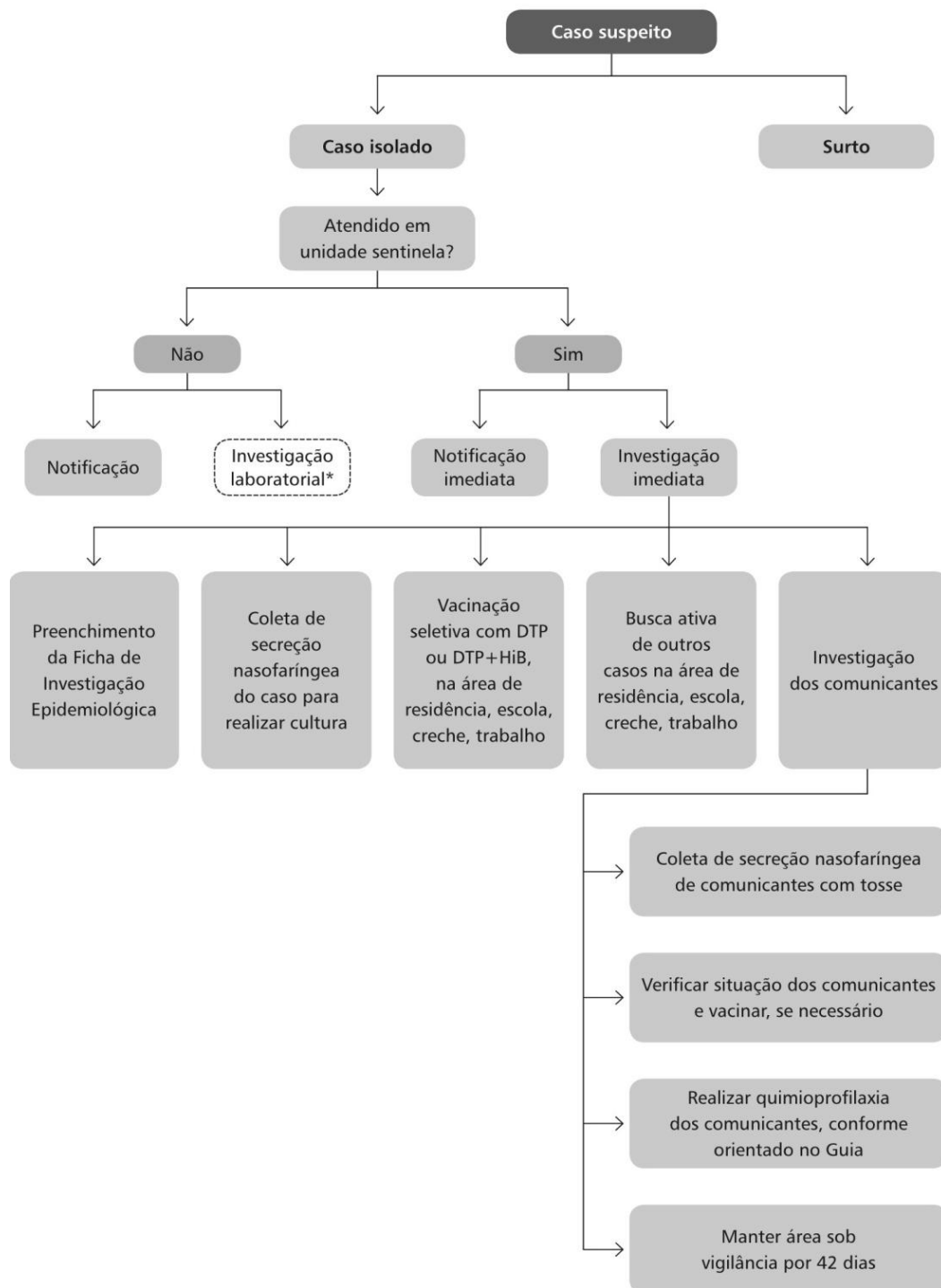
Society for Microbiology; Proc 100th Gen Meet Am Soc Microbiol, Washington DC.

46. Deen JL, Mink CA, Cherry JD, et al. Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1211.
47. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1.
48. Sylvia Yeh, MD, ChrisAnna M Mink, MD. Clinical features and diagnosis of *Bordetella pertussis* infection in infants and children. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children>. (Accessed on April 26, 2012).
49. Lindgren C, Milerad J, Lagercrantz H. Sudden infant death and prevalence of whooping cough in the Swedish and Norwegian communities. *Eur J Pediatr* 1997; 156:405.
50. Heininger U, Kleemann WJ, Cherry JD, Sudden Infant Death Syndrome Study Group. A controlled study of the relationship between *Bordetella pertussis* infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics* 2004; 114:e9.
51. Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, et al. Fulminant pertussis: a multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:970.

52. Harnden A, Grant C, Harrison T, et al. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ* 2006; 333:174.
53. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1997; 46:1.
54. Council on State and Territorial Epidemiologists (CSTE). 1997 Position Statements. CSTE National Meeting, Saratoga Springs, NY:CSTE. Position statement 9.
55. Sylvia Yeh, MD. Treatment and prevention of *Bordetella pertussis* infection in infants and children. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-bordetella-pertussis-infection-in-infants-and-children>. (Accessed on April 26, 2012).
56. *Paula Mendes Luz, Cláudia Torres Codeço, Guilherme Loureiro Werneck. A reemergência da coqueluche em países desenvolvidos: um problema também para o Brasil? Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 19(4):1209-1213, jul-ago, 2003*

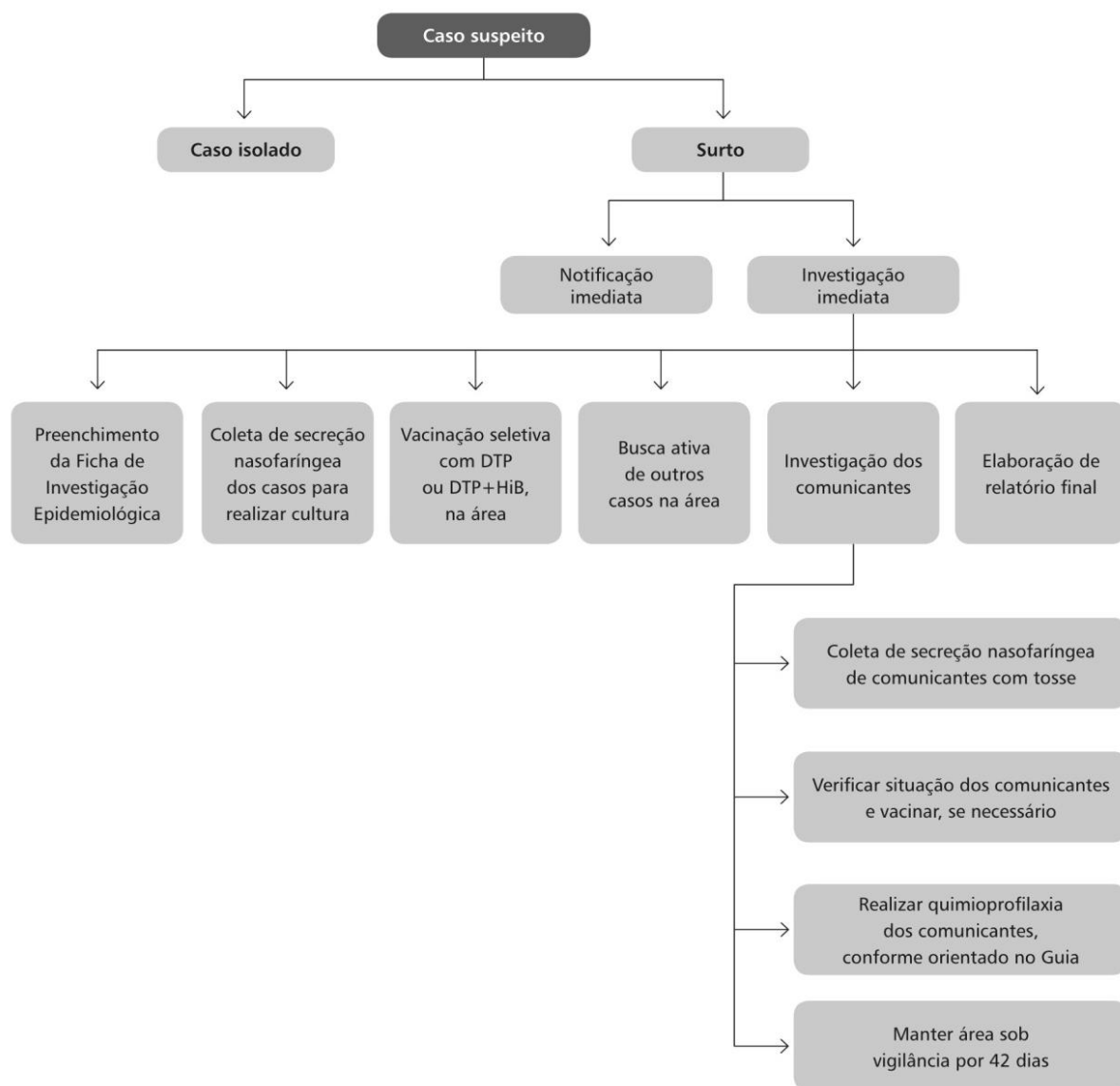
ANEXOS

Anexo 1. Fluxograma da vigilância da coqueluche – 1ª Parte.



Fonte: Ministério da Saúde, 2005

Anexo 2. . Fluxograma da vigilância da coqueluche – 2ª Parte.



Fonte: Ministério da Saúde, 2005