



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMÁCIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
MICROBIOLOGIA

ELIANA FONSÊCA SOUZA DA SILVA

**Perfil epidemiológico da Coqueluche no Estado da
Bahia no período de 2002 a 2012**

SALVADOR / BA.

2014

ELIANA FONSÊCA SOUZA DA SILVA

**Perfil epidemiológico da Coqueluche no Estado da
Bahia no período de 2002 a 2012**

Artigo científico como Trabalho de
Conclusão de Curso (TCC) apresentado a
Faculdade de Farmácia/UFBA no Curso de
Especialização em Microbiologia.

Orientadora: Ms. Maria do Carmo Campos
dos Santos Lima

RESUMO

Coqueluche é uma doença respiratória aguda imunoprevenível, altamente contagiosa de distribuição universal, causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. A doença cursa classicamente com três fases distintas, entretanto em adultos e adolescentes, devido à infecção natural ou imunização, seus sintomas se apresentam inespecíficos. Sabe-se que maior incidência ocorre em crianças menores de 01 ano, contudo, a doença tem reaparecido em todas as idades, especialmente em crianças em idade escolar, adolescentes e adultos. Estima-se que a cada ano ocorram cerca de 50 milhões de casos e 300 mil óbitos de coqueluche no mundo. **Objetivo:** avaliar o perfil epidemiológico da coqueluche na Bahia, entre os anos de 2002 a 2012, bem como o diagnóstico laboratorial da doença no Estado. **Metodologia:** para realização desse estudo foram considerados os casos de coqueluche registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e as culturas realizadas no Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN/BA). **Resultados:** houve aumento do número de casos confirmados por coqueluche a partir de 2011, com maior incidência da doença em menores de 01 ano, sendo também a faixa etária em que ocorreu a maioria dos óbitos. Também foi observado que, em 2011 e 2012, houve uma maior distribuição de casos de coqueluche em todo Estado, com a doença acometendo praticamente todas as faixas etárias. Quanto ao diagnóstico laboratorial, foi verificado o alto percentual de cultura negativa em todos os anos do estudo. **Conclusão:** percebe-se a necessidade de estudos epidemiológicos que visem melhor entendimento da dinâmica da transmissão da doença, capacitação contínua dos profissionais para suspeita clínica da doença, coleta oportuna e envio adequado do material biológico para diagnóstico, bem como, a implantação de metodologia mais sensível, como PCR em tempo real, para aumentar a confirmação pelo diagnóstico laboratorial no Estado.

Palavras chaves: coqueluche, *Bordetella pertussis*, epidemiologia.

ABSTRACT

Whooping Cough is an immune-preventable, highly contagious acute respiratory disease of worldwide distribution, caused by the bacterium *Bordetella pertussis*. The disease evolves classically with three distinct phases, however among adults and adolescents, due to natural infection or immunization, their symptoms present as nonspecific. It is known that the highest incidence occurs among children under 01 year old; however, the disease has reappeared in all ages, especially school children, adolescents and adults. It is estimated to occur every year from 50 to 300 thousand cases of Whooping Cough deaths worldwide. **Objective:** To evaluate the epidemiology of Whooping Cough in Bahia, between 2002 and 2012, as well as laboratory diagnosis of the disease in the State. **Methodology:** To conduct this study we considered cases of Whooping Cough reported in the Notifiable Diseases Information System (SINAN) and cultures performed at the Central Public Health Laboratory (LACEN / BA). **Results:** There was an increase in the number of confirmed cases of Whooping Cough from 2011 with higher incidence of the disease in children under 01 year old, which is also the age group where most deaths occurred. It was also noted that in 2011 and 2012, there was a greater distribution of Whooping Cough cases in every state, with the disease affecting almost all age groups. As for the laboratory diagnosis, it was verified the high percentage of negative cultures in all years of study. **Conclusion:** We see the need for epidemiological studies aimed at better understanding of the dynamics of disease transmission, continuous professional training for clinical suspicion of the disease, timely collection and dispatch of biological material suitable for diagnosis, as well as the implementation of a more sensitive methodology, such as real-time PCR, so that state can increase the laboratory diagnosis by confirmation.

Key words: Whooping Cough; *Bordetella Pertussis*; epidemiology

1 INTRODUÇÃO

Coqueluche é uma doença respiratória aguda altamente contagiosa de distribuição universal e que acomete principalmente brônquios e traqueia. Apesar da alta cobertura vacinal em países desenvolvidos e melhoria das coberturas vacinais em países em desenvolvimento, atualmente essa doença tem reemergido como um problema de Saúde Pública, o que tem sido associado ao aumento da incidência ao longo dos anos e a sua capacidade de causar complicações graves, podendo levar a óbito, sobretudo, lactentes e crianças com vacinação incompleta (GUIISO, 2003; BAMBERGER; SRUGO, 2008; CDC, 2013).

O principal agente etiológico da coqueluche é a bactéria *Bordetella pertussis* que pertence ao gênero *Bordetella* (MATTOO; CHERRY, 2005; GUIISO, 2009). Além dessa espécie mais comum, outras também são associadas à doença no trato respiratório humano e cursam com sintomatologia mais branda (MATTOO; CHERRY, 2005). São elas: *B. parapertussis* que apesar de ser considerada como agente etiológico ocasional da coqueluche em países, como França (GUIISO, 2003), geralmente provoca sintomas menos severos e de menor duração; *B. bronchiseptica*, a qual acomete especialmente pacientes imunocomprometidos; e *B. holmesii*, espécie mais recentemente associada à infecção respiratória (MATTOO; CHERRY, 2005; GUIISO, 2009). No Brasil, conforme o Ministério da Saúde, somente a *B. pertussis* causa coqueluche (BRASIL, 2009).

Bordetella pertussis foi descrita em 1906 por Jules Bordete e Octave Gengou, após ser isolada do escarro de um paciente com coqueluche em 1900 (GUIISO, 2009). É uma bactéria aeróbia, lábil, fastidiosa, de crescimento lento e que geralmente se apresenta como cocobacilo Gram negativo (MATTOO; CHERRY, 2005; CARVALHO; BEREZIN, 2009). Muitos fatores de virulência produzidos por essa bactéria alteram a fisiologia normal do hospedeiro e desempenham importante papel na imunidade e sintomatologia da doença. Dentre eles as toxinas citotoxina traqueal (CT) e adenilato ciclase (AC), que atuam, respectivamente, causando dano à célula epitelial ciliada e como fator antiinflamatório e antifagocitário durante a infecção (MATTOO; CHERRY, 2005).

A doença inicia-se quando as bactérias conseguem se fixar aos cílios das células epiteliais do trato respiratório superior e assim, causarem ciliostase com dano ao epitélio comprometendo o transporte mucociliar que resulta na inflamação das vias respiratórias e infecção pulmonar (MATTOO; CHERRY, 2005; PADDOCK et al., 2008). Alguns fatores atuam na adesão da bactéria, como: filamentos de hemaglutininas (FHA) que são proteínas altamente imunogênicas; fímbrias (FIM), estruturas filamentosas necessárias para mediar à fixação da bactéria no epitélio ciliar respiratório além da toxina pertussis (TP) e proteína de superfície pertactina (PN) (MATTOO; CHERRY, 2005; GUIISO, 2009). A Toxina pertussis (TP) é exclusiva da espécie e está principalmente associada à linfocitose observada na doença, além de inibir a função fagocítica dos leucócitos e ser responsável pela característica da tosse (MATTOO; CHERRY, 2005; CARVALHO; BEREZIN, 2009).

No que se refere à transmissão da doença, esta ocorre, principalmente pelo contato direto de pessoa doente com pessoa susceptível, através de gotículas de secreção da orofaringe eliminadas por tosse, espirro ou ao falar (CARVALHO; BEREZIN, 2009). O período de transmissibilidade se estende de cinco dias após o contato com um doente (final do período de incubação) até três semanas após o início da fase paroxística. Em lactentes menores de seis meses, a transmissão pode prolongar-se por até 4-6 semanas após o início da tosse. A maior transmissibilidade ocorre na fase catarral e o período de incubação, por sua vez, dura em média de cinco a dez dias, com intervalo de sete a 21 dias, podendo se estender a 42 dias (BRASIL, 2009).

Coqueluche cursa classicamente com três fases distintas, iniciando-se com a fase catarral a qual tem duração de 07 a 14 dias e é o período de maior transmissibilidade (BRASIL, 2009). Nesta fase os sintomas clínicos são inespecíficos, com pouca tosse, febre baixa ou geralmente sem febre, mal estar e coriza, que podem ser confundidos com outras doenças respiratórias como infecção por rinovírus (MATTOO; CHERRY, 2005; CDC, 2012a). Em lactentes menores de três meses a fase catarral dura poucos dias e a criança, inicialmente, apresenta-se ofegante, com crises de apneia ou engasgo. Pode apresentar também cianose, asfixia, sudorese, convulsão e confusão mental, sendo que, raramente o guincho respiratório é verificado (CARVALHO; BEREZIN, 2009; CDC, 2012a).

Com decorrer do tempo ocorre aumento gradual da frequência da tosse passando para a fase paroxística que dura cerca de 2 a 6 semanas. Neste período ocorrem as manifestações típicas da doença como tosse paroxística, guincho respiratório e vômito pós tosse. Pode-se observar também engasgo, apnéia, protusão da língua, congestão facial. Ressalta-se ainda, entre os paroxismos de tosse, a criança afetada não apresenta dificuldade respiratória e que a febre normalmente está ausente ou baixa (MATTOO; CHERRY, 2005; CDC, 2012a).

Gradualmente ocorre a transição para fase de convalescência (período de 2 a 3 semanas), com diminuição da frequência e severidade dos paroxismos. Entretanto, a tosse não paroxística pode continuar por 2 a 6 semanas, e em alguns casos, pode se prolongar por três meses (BRASIL, 2009). Paroxismos de tosse típicos podem recorrer em crianças com infecções virais respiratórias que tiveram coqueluche clássica (MATTOO; CHERRY, 2005).

Coqueluche em adultos e adolescentes não tem fases distintas devido à infecção natural ou imunização. Nesta população é caracterizada por um quadro clínico assintomático ou mais discreto, sendo incomum o guincho respiratório e vômito pós-tosse, que dificulta a suspeita, além de contribuir como importante fonte de contaminação para lactentes e crianças parcialmente vacinadas (BRASIL, 2009; CDC, 2012a; GABUTTI; ROTA, 2012). Em crianças vacinadas recentemente a doença apresenta uma menor duração dos estágios e tosse leve (CARVALHO; BEREZIN, 2009).

As complicações da doença são maiores em lactentes e crianças com imunização incompleta. Cerca de metade das crianças menores de 12 meses são hospitalizadas por coqueluche e podem apresentar: pneumonia, convulsão ou encefalopatia (CDC, 2012a). A pneumonia pode ser um evento primário em resposta à infecção por *B. pertussis* ou devido infecção secundária por outros patógenos (MATTOO; CHERRY, 2005; PADDOCK et al., 2008). Outras complicações que podem ocorrer são epistaxe e hemorragia conjuntival (BRASIL, 2009). Adolescentes e adultos podem desenvolver complicações como dificuldade em dormir, incontinência urinária e pneumonia (CDC, 2012a).

Para confirmação de um caso suspeito de coqueluche é essencial diagnóstico laboratorial sensível e específico, especialmente devido à

variabilidade e pouca especificidade dos sintomas clínicos na fase inicial da doença. As metodologias mais empregadas são cultura, sorologia e reação em cadeia da polimerase (PCR) (GUIISO, 2003; MATTOO; CHERRY, 2005; WENDELBOE et al., 2005).

Com especificidade de quase 100%, a cultura é considerada o Padrão Ouro do diagnóstico da coqueluche por diferentes órgãos (CDC, MS, OMS), pois permite o isolamento e identificação do patógeno e contribui para análise genotípica de cepas e perfil de sensibilidade aos antibióticos, apesar da baixa sensibilidade (60 a 76%) (BRASIL, 2009; FAULKNER et al., 2011). Essa técnica deve ser empregada preferencialmente na fase catarral (até duas semanas após o início da tosse), quando as bactérias ainda estão viáveis nas células da parede posterior da nasofaringe (GRIMPREL, 2007).

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) deve ser realizada até a quarta semana de tosse, já que, após esse período, a quantidade de DNA bacteriano diminui rapidamente, o que aumenta o risco de resultados falsos – negativos (FAULKNER et al., 2011). Atualmente no Brasil, somente o Laboratório de Referência Nacional – Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo, realiza a metodologia PCR em tempo real (PCR – RT) para *Bordetella pertussis*. De acordo com Ministério da Saúde na suspeita de um surto de coqueluche, quando as culturas forem negativas, recomenda-se realizar PCR em 10% das amostras (BRASIL, 2009).

Sorologia é considerada como um critério de confirmação laboratorial da coqueluche com aumento nos títulos do anticorpo em amostras pareadas (WHO, 2008). O período ótimo para realização desse exame é a fase paroxística, com intervalo de três a quatro semanas para coleta da segunda amostra (fase de convalescência). Essa técnica não é recomendada para crianças menores de seis meses devido à reação cruzada com anticorpo materno. Na França duas técnicas sorológicas são validadas; Immunoblotting (Western Blot), que permite dosar anticorpos contra a toxina pertussis (PT) ou adenilato ciclase (AC); e ELISA que detecta anticorpo IgG contra toxina pertussis (TP). Esta última somente é realizada no Instituto Pasteur em Paris (GRIMPREL, 2007). No Brasil essa metodologia não está padronizada e o Ministério da Saúde, assim como o CDC nos Estados Unidos, não inclui esse

diagnóstico para confirmação de caso de coqueluche (BRASIL, 2009; FAULKNER et al., 2011).

Alguns exames inespecíficos auxiliam o diagnóstico da coqueluche, entre eles, o hemograma com leucocitose acima de 20.000 células/mm³ e linfocitose absoluta (90% de linfócitos típicos) e a radiografia do tórax com infiltrado peri-hiliar, edema ou apresentando imagem de coração borrado ou felpudo, devido aos infiltrados pulmonares (BRASIL, 2009; CARVALHO; BEREZIN, 2009).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outros agentes etiológicos como a *Bordetella parapertussis*, vírus sincicial respiratório, os adenovírus, o *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia pneumoniae* que podem provocar a “síndrome coqueluchóide” com uma sintomatologia semelhante à coqueluche (BRASIL, 2009).

Coqueluche é uma doença endêmica com epidemias surgindo ciclicamente em intervalos de 3 a 5 anos e uma variação sazonal com aumento do número de casos na primavera e verão (CARVALHO; BEREZIN, 2009). A maior incidência ocorre em crianças menores de 01 ano, contudo, a doença tem reaparecido em todas as idades, especialmente em crianças em idade escolar, adolescentes e adultos (BARRET et al., 2010; PAHO, 2012a; CDC, 2012b; GABUTTI; ROTA, 2012; CDC, 2103), o que levou a recomendação de novas estratégias de vacinação, como reforço da vacina nessa população nos países da América do Norte, Europa, bem como na Argentina, Austrália e Japão (FORSYTH et al., 2004).

Estima-se que a cada ano ocorram cerca de 50 milhões de casos e 300 mil óbitos de coqueluche no mundo (WHO, 2008). Em 2010, o CDC registrou 27.550 casos de coqueluche, sendo 9.146 casos notificados na Califórnia (EUA), onde foram verificados 10 óbitos em bebês menores de 3 meses e uma taxa de letalidade de 2,2% entre os hospitalizados. Em 2011, a incidência permaneceu alta, com 7,5 casos por 100.000 habitantes (CDPH, 2011, 2012).

Em 2011 e 2012, foi reportado aumento no número de casos na Argentina, Colômbia, Chile, Canadá, Brasil, Guatemala, México, Paraguai e Venezuela (PAHO, 2012a, 2012b). Em 2012, os EUA chegaram a registrar 48.272 casos da doença, com uma elevada incidência (126,7 casos/100.000 habitantes) nas crianças menores de 01 ano, seguido por incidência de 58,5 e

38,0 casos/100.000 habitantes em crianças de 7 a 10 anos e de 11 a 19 anos respectivamente (CDC, 2013).

Apesar da vacinação tríplice bacteriana, vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (DTP), ser preconizada para crianças menores de sete anos desde 1973, através do Programa Nacional de Imunização, no início da década de 80, mais de 40 mil casos anuais de coqueluche ocorriam no Brasil. Na década de 1990, com a elevação da cobertura vacinal, especialmente a partir de 1998, foi observada diminuição significativa da coqueluche no Brasil, com incidência inferior a 1,00/100.000 habitantes até 2001. Em 1995 a 2001, surtos envolvendo populações indígenas foram registrados especialmente na região Norte do país. No ano de 2000 foi implantado o Sistema de Vigilância da Coqueluche no Brasil e no ano seguinte, a coqueluche tornou-se uma doença de notificação compulsória em todo território brasileiro, sendo que os casos devem ser notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2001; BRASIL, 2003).

Na Bahia, entre período de 2004 a 2013, foi observada uma tendência crescente em relação ao número de casos de coqueluche, com destaque para os anos de 2011 e 2012. Importante ressaltar que, dos 630 casos confirmados de coqueluche na Bahia no período de 2003 a 2013, 47,9% (302) ocorreram em crianças com até 04 meses, sendo o grupo de 01 a 02 meses de idade o mais acometido, correspondendo a 25,5% (161) de todos os confirmados no Estado e 53,31% dos casos até 04 meses de idade (BAHIA, 2013).

A principal estratégia de prevenção e controle da coqueluche é a vacinação efetiva (WHO, 2008; CARVALHO; BEREZIN, 2009). Dentre as vacinas utilizadas, estão as de células inteiras, desenvolvida a partir da cepa de *B. pertussis* e vacinas acelulares fabricadas a partir de componentes da bactéria, como TP e FHA (WENDELBOE et al., 2005). Ressalta-se que as vacinas de célula inteira e acelular, bem como a doença natural, não conferem imunidade completa ou permanente contra a doença. A proteção começa a reduzir 3 a 5 anos após a vacinação, sendo indetectável após 12 anos (CARVALHO; BEREZIN, 2009).

A suspeita do caso e a adoção das medidas de controle em tempo oportuno são elementos essenciais para interromper a cadeia de transmissão da *B. pertussis*, evitando a ocorrência de casos secundários e epidemias.

Nesse sentido, são consideradas medidas de prevenção e controle, a manutenção de cobertura e homogeneidade vacinais altas e na ocorrência de casos suspeitos e/ou confirmados, a vacinação seletiva (vacinação de bloqueio em crianças menores de setes anos não vacinadas, com situação vacinal ignorada ou incompleta) e a quimioprofilaxia antibiótica para os comunicantes com indicação. (CARVALHO; BEREZIN, 2009; BRASIL, 2009).

Frente a um cenário de aumento do número de casos de coqueluche e ausência de estudos epidemiológicos sobre o tema no Estado da Bahia, como também no Brasil, mesmo sendo um assunto de grande importância para promoção e prevenção da saúde, principalmente dos neonatos, propomos conhecer o perfil epidemiológico da doença, seus aspectos clínicos e laboratoriais, para que seja assim possível identificar os fatores modificáveis que influenciam seu curso, a fim de propor metas e ações que visem minimizar os impactos epidemiológicos e socioeconômicos da coqueluche.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar o perfil epidemiológico da coqueluche na Bahia, entre os anos de 2002 a 2012.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil epidemiológico da coqueluche na Bahia, segundo características sociodemográficas (raça, sexo, faixa etária, zona e município de residência), critério de confirmação e evolução dos casos;
- Avaliar a morbimortalidade (incidência, letalidade e coeficiente de mortalidade) por coqueluche na Bahia no período referido;
- Avaliar o perfil do diagnóstico laboratorial da coqueluche na Bahia.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo e ecológico do tipo série temporal sobre os casos confirmados de coqueluche na Bahia, no período de 2002 a

2012. Segundo Almeida Filho e Barreto (2012), o estudo ecológico, tem como unidade de análise, conjuntos de indivíduos e não indivíduos isolados e é considerado do tipo série temporal (ou tendência) quando forem identificados pelo tempo. Um dos objetivos deste estudo é comparar numa população geograficamente definida, as taxas de morbidade e mortalidade ou outro indicador através do tempo.

A Bahia é um estado da região Nordeste do Brasil, com população, segundo a projeção intercensitária para 2012, de 14.175.341 habitantes, sendo 6.955.072 do sexo masculino e 7.220.269 do sexo feminino. Possui extensão territorial de 564.733,177Km² e densidade demográfica de 24,82 habitantes/Km², distribuída entre os 417 municípios (IBGE, 2012).

Para realização do estudo, foram considerados como casos de coqueluche, os dados secundários registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) obtidos do TABNET, cujo banco está disponível no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS – MS). Esses dados foram coletados no dia 16 de dezembro de 2013 e estão sujeitos a atualização pelos municípios e Secretaria Estadual de Saúde. Para o cálculo dos indicadores foram considerados os dados populacionais do Censo de 2010 e as projeções intercensitárias para os demais anos, os quais estão disponibilizados no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os dados referentes ao diagnóstico laboratorial, por sua vez, foram coletados do Sistema de Informação do Laboratório de Saúde Pública Professor Gonçalo Moniz - LACEN/BA – SMART, mediante a autorização da Comissão de Pesquisa e Ensino da instituição.

A tabulação e análise dos dados foram feitas utilizando o programa Excel® for Windows 97 – 2003 a partir do qual foram construídos gráficos e tabelas. A construção dos mapas por sua vez, foi feita através da ferramenta “mapas” disponível no TABWIN. Como variáveis de análise foram consideradas sexo, faixa etária, raça, zona de residência, critérios de confirmação, evolução, quantidade de culturas realizadas e seus resultados. Para análise do perfil de morbimortalidade, foram calculados o coeficiente de incidência da doença, a letalidade e o coeficiente de mortalidade.

Atendendo às recomendações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, os pacientes não foram identificados, uma vez que os dados coletados são de domínio público.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo dados do SINAN, no período analisado foram confirmados 527 casos de coqueluche na Bahia. A partir dessa série histórica (**Figura 01**), observou-se que entre os anos de 2002 a 2010, o Estado manteve uma média de 22,8 casos/ano, que foi superada, sobretudo, no ano de 2011, no qual foram confirmados 177 casos, correspondendo a 33,6% do total. Essa tendência de crescimento em relação aos anos anteriores também foi mantida em 2012, quando foram registrados 145 casos (27,5%). Ressalta-se que dos casos confirmados durante os 11 anos do estudo, 09 (1,7%) foram notificados em outros Estados, dos quais 06 (1,1%) em Pernambuco, 01 (0,2%) no Espírito Santo e 02 (0,4%) no Distrito Federal.

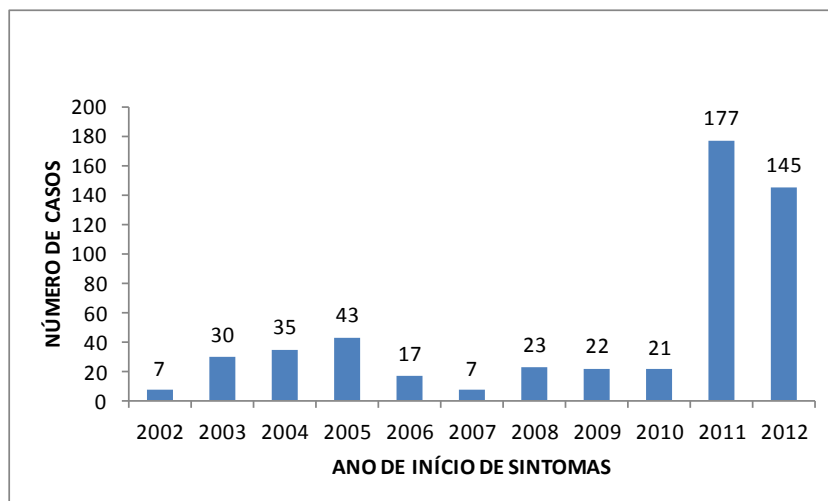


Figura 01 – Série histórica da coqueluche, Bahia, 2002-2012
Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

Situação semelhante à da Bahia, também foi verificada em 2011, em outros estados brasileiros, como, São Paulo, Rio de Janeiro e Paraná, e em 2012, no Rio Grande do Sul, Espírito Santos, Minas Gerais e Pernambuco, nos quais foi evidenciado um aumento de casos de coqueluche (DATASUS, 2013). Ao considerar o cenário internacional, um aumento de casos nos últimos três

anos desse estudo também foi relatado na Irlanda, Califórnia, Washington, Argentina, Chile, Colômbia e México, o que pode ter contribuído para uma maior sensibilidade para a vigilância da doença (FORSYTH et al., 2004; BARRET et al., 2010; CDPH, 2011, 2012; PAHO, 2012a, 2012b; CDC, 2012b; CDC, 2013).

Durante o período estudado, a coqueluche acometeu ambos os sexos, sendo que foi evidenciado um discreto predomínio para o sexo feminino, onde foram verificados 58,6% (309) do total de casos (527). Embora até 2005 o sexo feminino (**Figura 2**) tenha sido o mais acometido pela doença, nos anos seguintes, houve pouca variação da incidência dessa doença entre os sexos. Destaca-se que em 2011, ano de maior ocorrência de casos, a incidência na população feminina foi de 1,22/100 mil habitantes e para o sexo masculino foi de 0,82/100 mil habitantes.

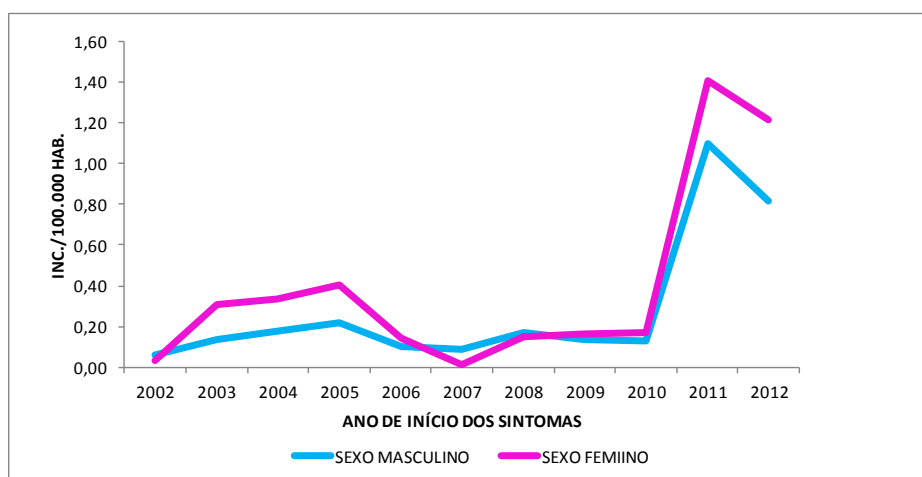


Figura 02 – Incidência da coqueluche, segundo o sexo, Bahia, 2002-2012

Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

Nota: Foi desconsiderado dessa análise, 01 caso de 2002 que estava sem a informação sobre o sexo.

No surto numa pequena cidade no Noroeste da Irlanda, em 2010, foi observado mais casos na população feminina (42) e foi estabelecida uma relação de 0,60 entre sexo masculino/feminino, num total de 67 casos (BARRET et al., 2010). Situação diferente foi verificada no surto do município de Jaramataia (Alagoas), em 2011, quando 70,0% (14) dos casos confirmados ocorreram no sexo masculino (SÃO PAULO, 2011). Já no estudo prospectivo na Alemanha, em 1990 a 1996, não houve diferença significativa entre os

sexos; 50,7% dos casos foram do sexo feminino (HEININGER et al., 1997). Apesar desses dados, na literatura não foi observada nenhuma predisposição da doença associada ao sexo.

Considerando a raça, a ocorrência de casos de coqueluche na Bahia, durante os anos estudados, foi maior na raça parda (**Figura 3**), a qual chegou a registrar em 2011, 64,4% (114) do total de casos nesse ano. Observa-se a baixa ocorrência da doença na população indígena onde, durante 11 anos, somente foram confirmados dois casos, os quais corresponderam a 2,3% (01) e 0,6% (01) dos casos registrados, respectivamente, em 2005 (43) e 2011 (177), respectivamente. Evidenciou-se a diminuição de casos sem informação de raça (ignorados) para essa variável após 2002, ano em que atingiu 71,4% (05) dos casos. Entretanto, um percentual de aproximadamente 15,0% dos casos sem informação sobre a raça ainda foi observado nos anos de 2011 (26) e 2012 (21).

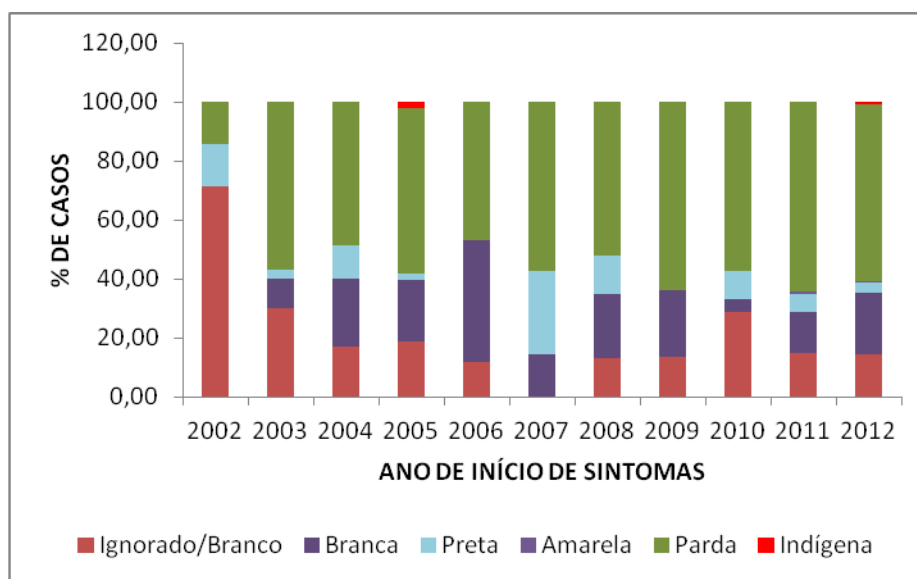


Figura 03 – Distribuição percentual de casos confirmados de coqueluche, segundo raça, Bahia, 2002-2012
Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

Apesar do baixo percentual de casos na raça indígena, chama atenção a ocorrência de coqueluche em aldeias, uma vez que, a aglomeração populacional facilita a transmissão da doença e, conseqüentemente,, a ocorrência de surto. Tal situação foi verificada, em 2002, na Região Norte do Brasil, com seis óbitos na aldeia Deni, município de Tapuá/AM (BRASIL, 2003).

Nesse estudo foi evidenciado predomínio da coqueluche em menores de 01 ano (**Figura 4**) com elevação da incidência, principalmente, em 2011 (40,54/100 mil habitantes) e em 2012 (37,93/100 mil habitantes). Em 2011 e 2012, também foi observado um aumento da incidência da doença no grupo etário de 01 a 04 anos, com, respectivamente, 2,92/100 mil habitantes e 2,79/100 mil habitantes. Ressalta-se que durante os anos de 2002 a 2010 a incidência de coqueluche nessa faixa etária não atingia 1,00/100 mil habitantes. Entre as crianças de 10 a 14 anos, as maiores incidência da doença foram encontradas, em 2011 (1,04/100 mil habitantes), 2012 (0,59/100 mil habitantes) e 2003 (0,20/100 mil habitantes). A partir dessa série histórica, evidenciou-se que em 2011 e 2012 a doença acometeu praticamente todas as faixas etárias, inclusive a população idosa, onde foram confirmados dois casos em 2011 com incidência de 0,14/100 mil habitantes.

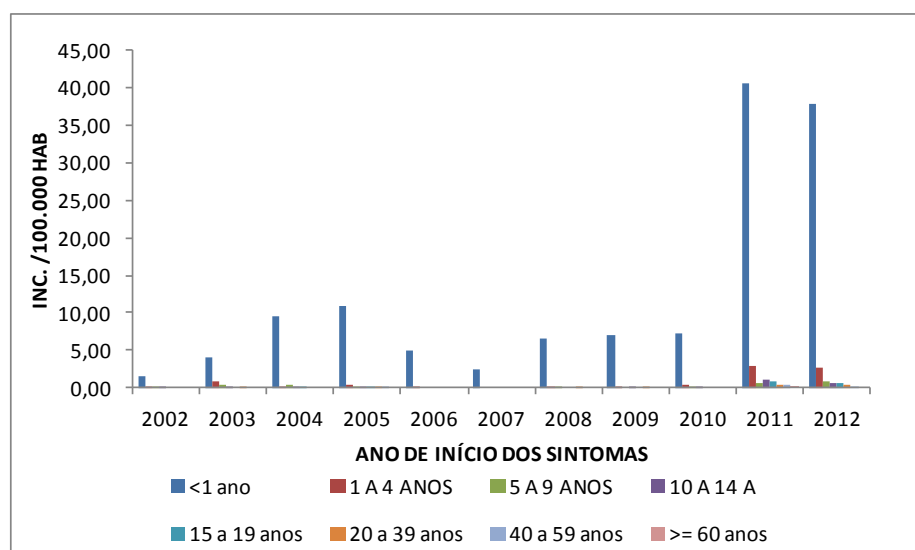


Figura 04 – Incidência de casos confirmados segundo a idade, Bahia, 2002-2012

Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

A maior incidência da coqueluche em menores de 01 ano tem ocorrido mundialmente, e alguns estudos demonstram que, nesse grupo etário e, especialmente nos neonatos, há um maior risco de morbidade, complicações e mortalidade pela doença (CDC, 2013). No surto de coqueluche em 2010 na Califórnia das 634 notificações de casos com dados disponíveis, 105 (16,6%) pacientes foram internados, dos quais 66 (62,9%) tinham idade inferior a 03 meses (WINTER, 2010). Na epidemia de Washington em 2012, onde foram

verificados 155 casos em menores de 01 ano, 21,9% (34) desses foram internados, e desses, 41,2% (14) eram menores de 02 meses de idade (CDC, 2012b). Segundo a Vigilância Epidemiológica da Bahia, dos 630 casos confirmados de coqueluche no estado, no período de 2003 a 2013, 47,9% (302) ocorreram em crianças menores de 04 meses, faixa que não apresenta ainda o esquema vacinal básico contra coqueluche (BAHIA, 2013).

Em 2012, especialistas de 12 países concluíram que a doença continua a ocorrer em crianças com menos de 05 anos de idade, com imunização incompleta (PAHO, 2012b). Altas taxas de coqueluche em crianças de 01 a 04 anos e 10 a 14 anos, também foram observadas em 2010, na Irlanda, com aproximadamente 24,0% (16) em cada grupo (BARRET et al., 2010). Nesse sentido, é importante ressaltar que no ano de 2012, dos 417 municípios baianos, apenas 45,8% (191) atingiram a meta de 95,00% de cobertura vacinal em crianças menores de 01 ano, preconizada pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) (BAHIA, 2013), fato esse que pode também ter ocorrido com a vacinação de crianças de 1 a 4 anos e pode explicar o aumento da doença nessa população.

A ocorrência da doença em adolescentes e adultos está associada à perda da imunidade pela infecção ou vacinação, o que se observa, sobretudo, após 10 anos. Sabe-se que a imunização ou infecção natural não conferem imunidade completa ou permanente contra a doença, e começa a reduzir em média com 04 anos após a vacinação, sendo indetectável após 12 anos (WENDELBOE et al., 2005). No surto na Irlanda, 90,9% (20) das 22 crianças com idades entre cinco a 18 anos receberam as quatro doses recomendadas de vacina no país (BARRET et al., 2010). Em Washington, a partir do histórico de vacinação, observou-se que entre os pacientes com 03 meses a 19 anos de idade, a epidemia acometeu principalmente pessoas vacinadas (CDC, 2012b). Esses dados corroboram com o fato de que o declínio de imunidade pode estar contribuindo para o aumento da doença na população.

Em adolescentes e adultos os sintomas geralmente, são mais brandos, o que dificulta a suspeita clínica e o diagnóstico da doença (CARVALHO; BEREZIN, 2009). Por isso, sugere-se que durante o período desse estudo, houve subnotificação de casos suspeitos de coqueluche nesses grupos etários.

Edwards em 2005 chamou atenção para subnotificação de casos de coqueluche, principalmente em adolescentes e adultos (EDWARDS, 2005).

Crianças na idade pré-escolar, adolescentes e adultos, principalmente membros da mesma família, são consideradas fontes de infecção para lactentes e crianças parcialmente imunizadas ou não vacinadas (BAMBERGER; SRUGO, 2008; CDC, 2012a) Embora, na rede pública de serviços de saúde do Brasil, a vacinação contra a coqueluche só esteja disponível, até o momento, para menores de 07 anos, essa ainda é a estratégia de prevenção mais eficaz contra coqueluche, além de reduzir a morbimortalidade, especialmente no grupo mais vulnerável (menores de 01 ano) (CARVALHO; BEREZIN, 2009). Ressalta-se que em países europeus e nos Estados Unidos, diferente do Brasil, uma das estratégias utilizadas para o controle da coqueluche foi a estratégia “Cocoon”, em que é preconizada a vacinação dos grupos selecionados que convivem com recém-nascidos (EDWARDS, 2005; BAMBERGER; SRUGO, 2008; CARVALHO; BEREZIN, 2009).

No que se refere à zona de residência dos casos, em 2002, aproximadamente 72,0% dos casos de coqueluche ocorreram na zona rural, entretanto, durante os anos seguintes a doença passou a acometer principalmente residentes em áreas urbanas, chegando a ultrapassar 90,0% dos casos em 2011 (**Figura 05**).

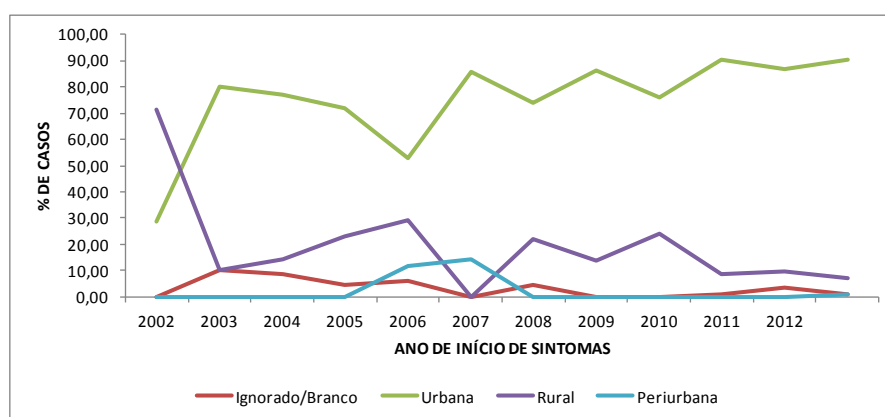


Figura 05 – Percentual de casos confirmados de coqueluche, segundo e residência, Bahia, 2002-2012
Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

Quanto ao critério de encerramento dos casos, considerando os dados do SINAN, observou-se que a partir de 2007 houve um decréscimo da confirmação pelo critério clínico e aumento pelos critérios laboratorial (isolamento da *B. pertussis* pela cultura - Padrão Ouro) e clínico-epidemiológico. Destaca-se que em 2011, 33,3% (59) dos casos foram encerrados pela cultura e 36,7% (65) pelo clínico-epidemiológico, superando os 29,9% (53) dos casos definidos pelo critério clínico. Observa-se também que houve uma diminuição de dados ignorados e em brancos dessa variável (**Figura 06**).

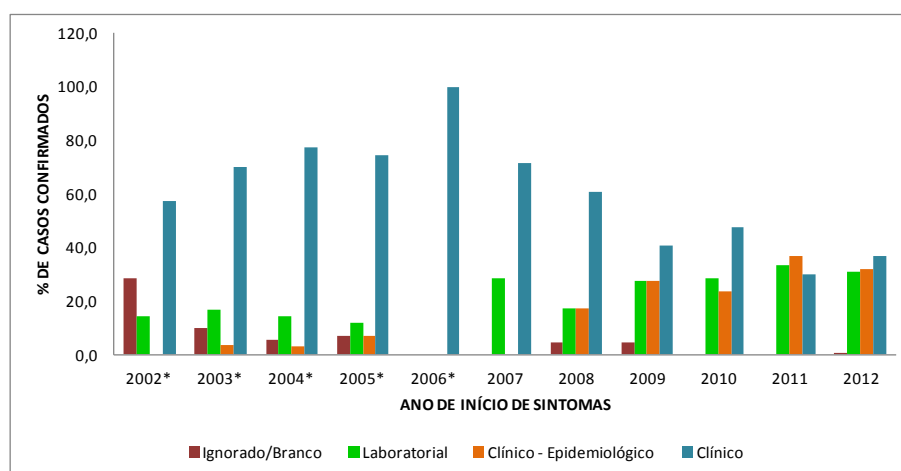


Figura 06 – Distribuição percentual de casos confirmados de coqueluche, segundo critério de confirmação, Bahia, 2002-2012

Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

* os casos confirmados pelo critério leucograma de 2002 a 2006 foram incluídos no critério clínico.

O crescimento da confirmação pelo critério laboratorial sugere uma vigilância ativa, e sensível para a notificação e investigação de casos suspeitos com adoção das medidas diagnósticas em tempo oportuno (envio de secreção de nasofaringe para isolamento da *B. pertussis*). Vale ressaltar que atualmente o LACEN é o único laboratório na Bahia que realiza a cultura, no entanto, a limitação da técnica no que se refere ao período da coleta da secreção de nasofaringe e sensibilidade diagnóstica dificulta a confirmação de muitos casos. Dessa forma é essencial para a vigilância laboratorial da coqueluche, a definição clínica do caso suspeito e um melhor reconhecimento da doença.

O aumento dos casos confirmados pelo critério clínico epidemiológico também sugere uma melhoria da vigilância da coqueluche, especialmente, no

que se refere à busca de comunicantes e casos secundários com a identificação das cadeias epidemiológicas relacionadas. Conforme preconizado no Ministério da Saúde, a confirmação de um caso suspeito de coqueluche pelo critério clínico- epidemiológico é realizada quando, no mínimo, um caso da mesma cadeia de transmissão da doença for confirmado pelo laboratório por cultura ou PCR-RT (BRASIL, 2009).

Durante os anos de 2002 a 2012, o LACEN da Bahia recebeu 2.020 amostras de secreção de nasofaringe para diagnóstico de coqueluche, sendo que 70,1% (1.416) foram encaminhadas nos anos 2011 e 2012, o que coincide com o período de maior caso da doença no Estado no período estudado. Do total de amostras recebidas durante esse período, 8,66% (175) foram positivas para *B. pertussis*. Em 2011, das 640 amostras analisadas, houve isolamento dessa bactéria em 17,3% (11), no entanto, nos demais anos, a positividade do exame apresentou um percentual inferior a 8,0% (**Figura 07**).

A inviabilização da cultura seja devido à coleta, acondicionamento ou envio inadequado da amostra, bem como pela contaminação por outras bactérias da flora da narina ocorreu em vários anos desse estudo, sendo que, em 2003, 2004, 2006, 2007 e 2012 superaram o percentual de cultura positiva. Nesse estudo, o percentual de cultura negativa em cada ano, sempre esteve acima de 70,0% das amostras analisadas (**Figura 07**).

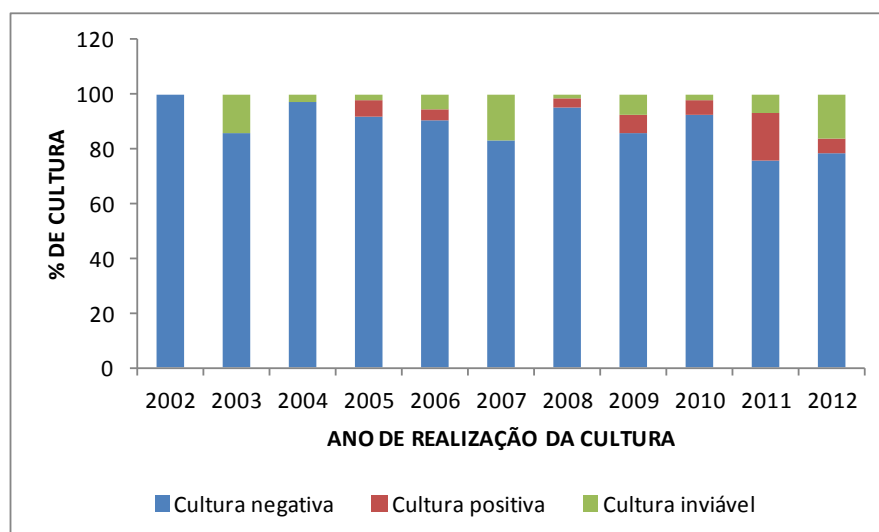


Figura 07 – Percentual do resultado da cultura para *B. pertussis* segundo ano de realização do exame LACEN/BA, 2002-2012
 FONTE: SMART/ LACEN/BA

A baixa sensibilidade da cultura, principalmente quando a amostra não é colhida nas condições ideais (na fase inicial da doença e antes do uso do antibiótico) pode estar associada ao alto percentual da negatividade encontrado no presente estudo.

No Estado de São Paulo no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005, após serem analisadas 1.912 amostras nos laboratórios regionais, a positividade da cultura foi de 9,4% (180), um pouco acima do percentual encontrado no nosso Estado, embora as vigilâncias das regiões inseridas no estudo tenham sido treinadas para coleta e envio do material, o que minimizaria problemas nessa etapa pré-analítica (OLIVEIRA E SILVA, 2007).

A habilidade técnica na coleta do material biológico (secreção da parede posterior da nasofaringe) é um dos fatores que também contribui para a baixa positividade da cultura, e principalmente para sua contaminação. Isso porque, o crescimento de outros microrganismos provenientes da narina, sugere coleta inadequada e inviabiliza o isolamento da *B. pertussis*.

Ao considerar a evolução dos casos ocorridos no período analisado, observou-se que 93,2% (491) dos casos confirmados de coqueluche na Bahia, durante 2002 a 2012, evoluíram para cura. Em relação à letalidade, nos anos de 2006 e 2004, foram verificados os percentuais mais elevados de óbito pela doença, com respectivamente, 17,6% (03) e 11,4% (04) (**Figura 08**). Apesar da baixa letalidade verificada no período (2,5% -13 óbitos), vale ressaltar que 92,3% (12) dos óbitos ocorreram em crianças menores de 01 ano. Em 2003 houve 01 óbito, o qual ocorreu na faixa etária de 01 a 04 anos.

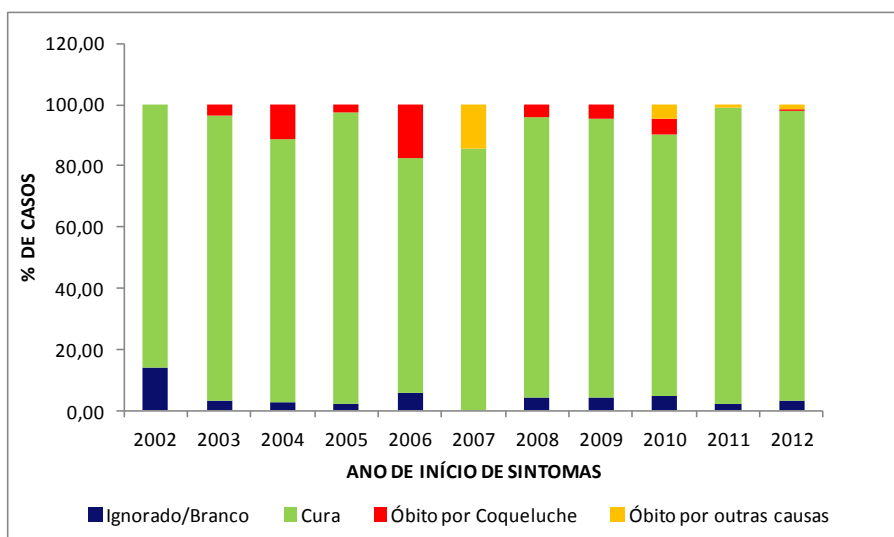


Figura 08 – Distribuição percentual de casos confirmados segundo evolução da doença, Bahia, 2002-2012

Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

Considerando os indicadores de morbimortalidade da coqueluche na Bahia no período analisado, em relação à incidência, constatou-se que após um período de taxas variando entre 0,05/100.000 habitantes (2002), 0,31/100.000 habitantes (2005) e 0,15/100.000 habitantes (2010) houve um grande aumento em 2011, com incidência de 1,26/100.000 habitantes (**Figuras 09 e 10**). O coeficiente de mortalidade durante o período do estudo mostrou-se baixo, com valor menor ou igual a 0,01/100.000 habitantes na maioria dos anos, inclusive em 2011 e 2012, períodos de maiores números de casos da doença. Quanto à letalidade da doença (**Figura 08**), as maiores taxas foram encontradas em 2006 (17,6%) e em 2004 (11,4%).

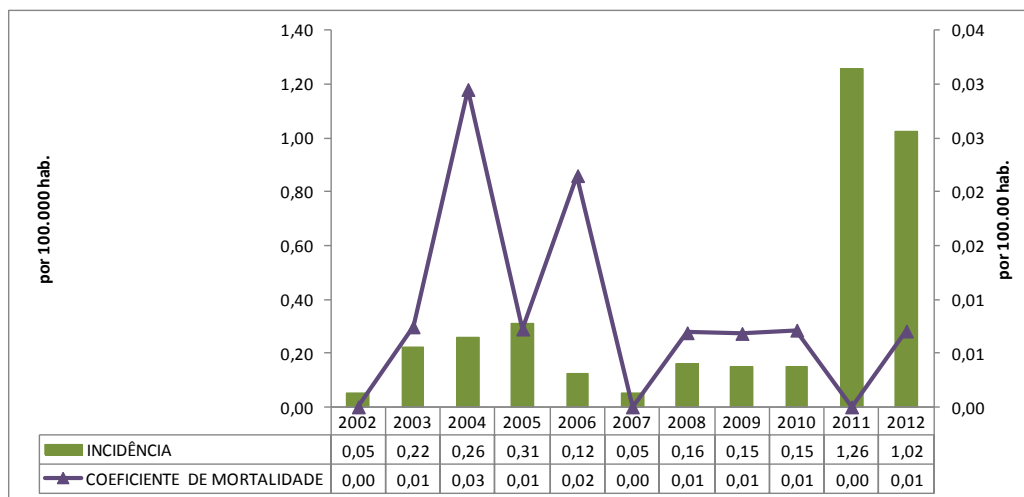


Figura 09 – Incidência e Coeficiente de Mortalidade da Coqueluche, segundo ano de início de sintomas, Bahia, 2002-2012.
Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

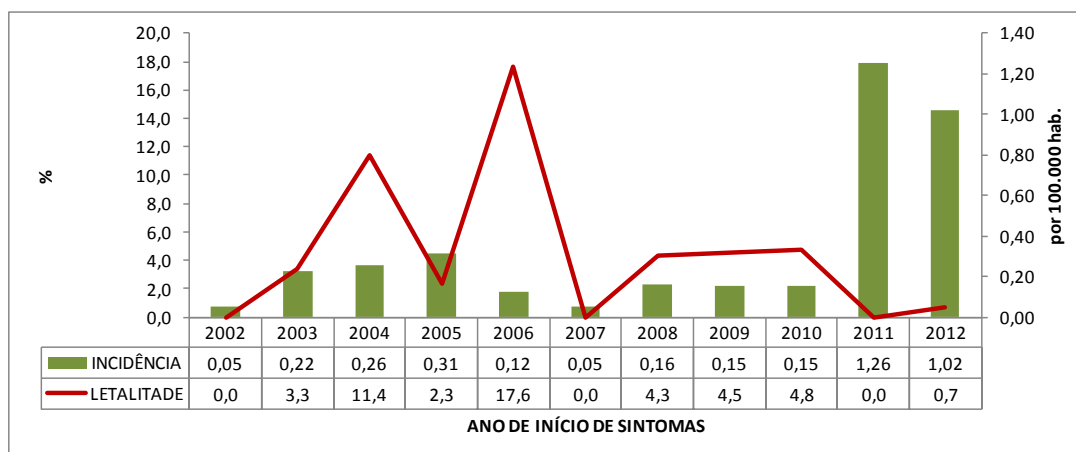


Figura 10 – Incidência e Letalidade Mortalidade da Coqueluche, segundo ano de início de sintomas, Bahia, 2002-2012.
Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

Ao analisar a distribuição espacial da incidência da coqueluche na Bahia no período desse estudo (**Figuras 11, 12 e 13**), observa-se que a partir de 2011, houve uma maior distribuição dos casos confirmados pelos municípios, com acometimento pela doença em todas as Regiões de Saúde. Enquanto que em 2002, somente em 06 municípios tiveram casos confirmados de coqueluche, em 2011, a doença passou a ser confirmada em 33 municípios, e em 2012 em 37 municípios. No ano 2011, os três municípios com maiores incidências foram: Capim Grosso, com 06 casos de coqueluche confirmados, (22,37/100.000), Ipecaetá com 03 casos, (19,77/100.000) e Feira de Santana com 100 casos, (17,78/100.000), (**Figura 12**). Nos anos anteriores, os

municípios de Capim Grosso e Ipecaetá não tiveram casos confirmados de coqueluche e Feira de Santana confirmou somente oito casos da doença, sendo que cinco deles ocorreram em 2010 (0,9/100.000). Ressalta-se que nesse mesmo ano, a incidência da doença na Bahia foi de 1,26/100.000 habitantes, bem menor do que as encontradas nesses municípios. Ainda em 2011, as três menores incidências de coqueluche ocorreram em Ilhéus (0,54/100.000) e Lauro de Freitas (0,60/100.000) e Salvador (0,93/100.000).

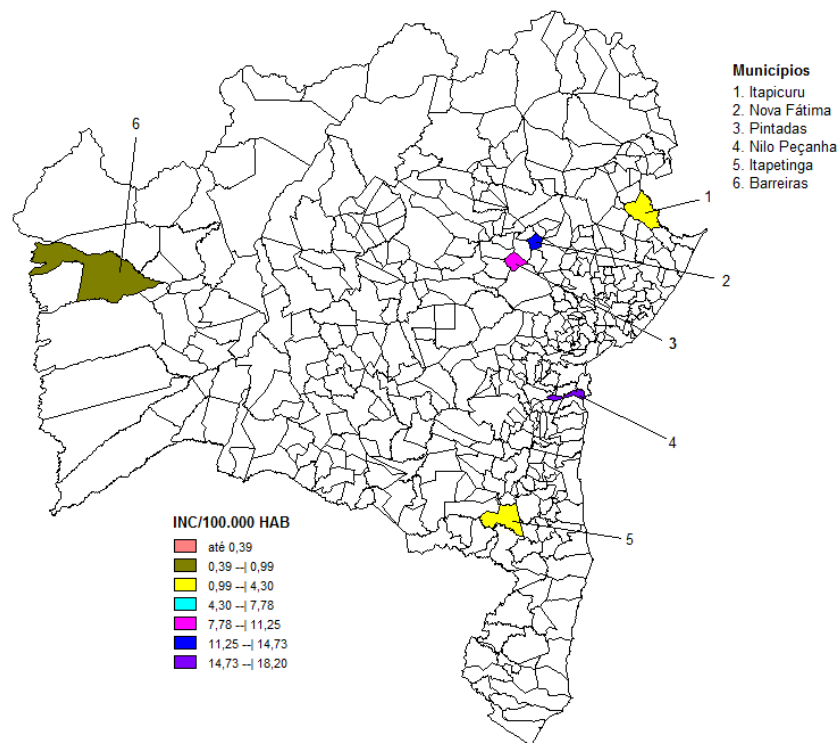


Figura 11 – Distribuição espacial da incidência de coqueluche, segundo município de residência, Bahia, 2002
Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

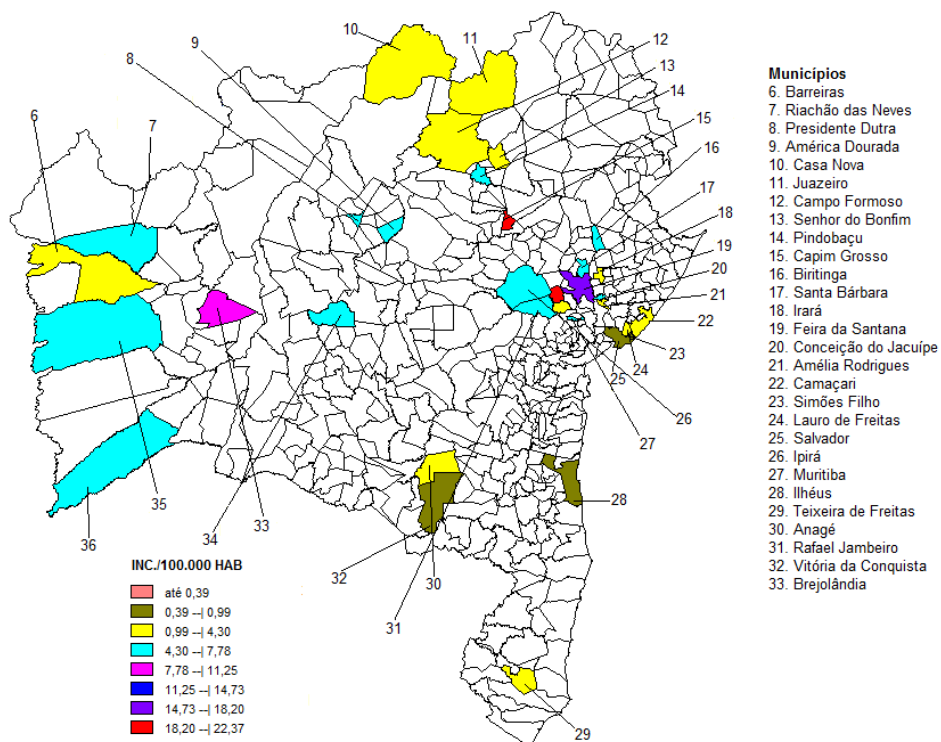


Figura 12 – Distribuição espacial da incidência de coqueluche, segundo município de residência, Bahia, 2011

Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

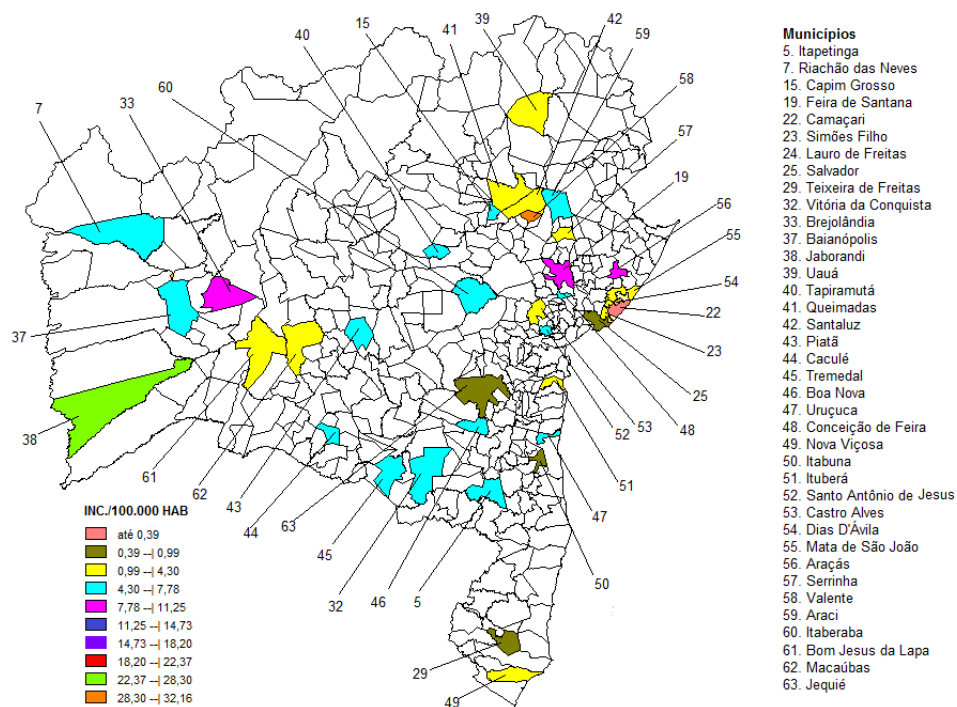


Figura 13 – Distribuição espacial da incidência de coqueluche, segundo município de residência, Bahia, 2012

Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

Considerando a incidência acumulada da coqueluche na Bahia durante os anos de 2002 a 2012 (**Figura 14**), constatou-se que a doença foi confirmada

em 120 municípios, o que demonstra a circulação da bactéria *B. pertussis* em grande parte do Estado. Diante disso, se faz necessária a vigilância ativa da doença, propiciando sua prevenção, detecção precoce de casos suspeitos e/ou confirmados, bem como, a adoção das medidas de controle de forma oportuna o que pode evitar a ocorrência de surtos e casos graves da doença.

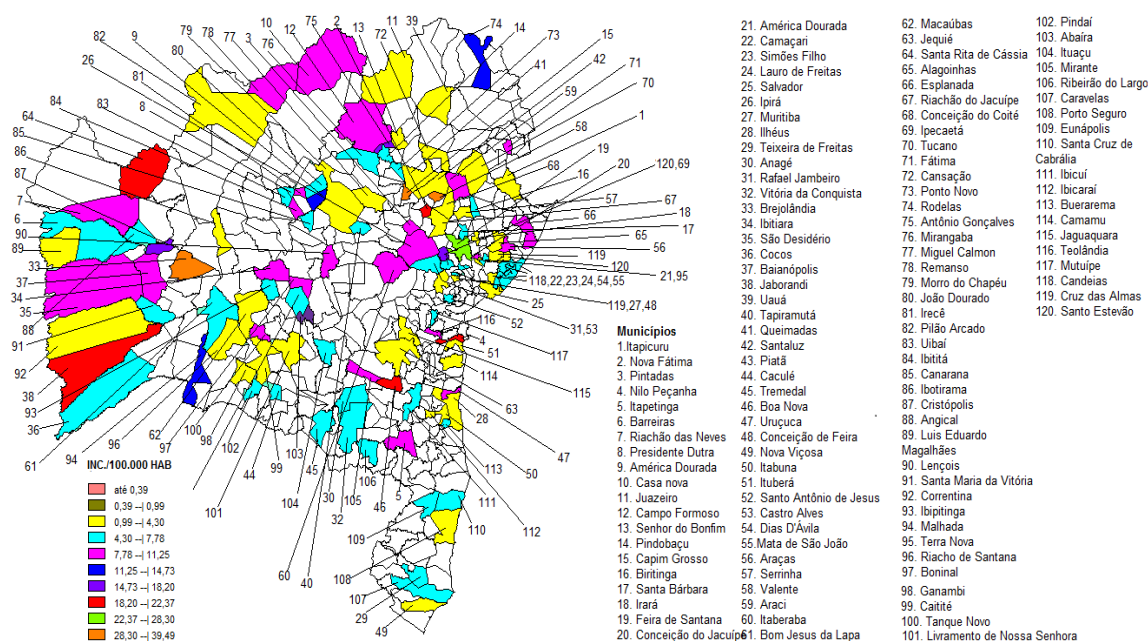


Figura 14 – Distribuição espacial da incidência de coqueluche, segundo município de residência, Bahia, 2002 a 2012

Fonte: TABNET-SINAN/DATASUS/MS

Por fim, podem ser consideradas limitações desse estudo foram a indisponibilidade, no SINAN (TABNET), de dados importantes para análise do perfil epidemiológico, dentre as quais: situação vacinal dos casos confirmados, o uso de antibiótico, data de início de sintomas, descrição dos sinais e sintomas. A ausência de tais dados limitou a identificação e associação de possíveis fatores envolvidos na dinâmica da coqueluche, bem como a sugestão de novas estratégias que colaborem com o controle da doença.

5 CONCLUSÃO

Esse estudo demonstrou que houve aumento do número de casos confirmados por coqueluche a partir de 2011, com a doença acometendo principalmente o sexo feminino, a raça parda e residente de área urbana. A maior incidência da doença foi encontrada em menores de 01 ano, sendo também a faixa etária em que ocorreu a maioria dos óbitos. Em 2011 e 2012, praticamente todas as faixas etárias foram acometidas pela doença, principalmente as crianças de 01 a 04 anos. Quanto à investigação epidemiológica e encerramento dos casos, houve um aumento de casos confirmados pelo critério laboratorial e clínico epidemiológico.

Foi verificada a necessidade de melhorar o diagnóstico laboratorial da coqueluche no Estado da Bahia, através de uma metodologia mais sensível do que a cultura, uma vez que foi obtido um percentual alto de amostras negativas e inviáveis para cultura. Desse modo constata-se, então, a necessidade de implantar o PCR no LACEN, como método adicional no diagnóstico da coqueluche. Nesse sentido, percebe-se também a necessidade de capacitação contínua dos profissionais para realização da coleta de secreção de nasofaringe de forma oportuna e adequada permitindo um melhor diagnóstico da coqueluche no Estado.

O aumento de casos confirmados de coqueluche na população adulta e adolescente, observado nos anos de 2011 e 2012, demonstra a necessidade de estudos epidemiológicos nessa população, o que pode permitir um melhor entendimento sobre a dinâmica da transmissão da doença e uma definição mais adequada de caso suspeito para esses grupos etários.

Por fim, esse estudo demonstrou uma melhoria nas ações da vigilância epidemiológica no Estado quanto à investigação dos casos suspeitos, uma vez que foi observado o aumento do número de casos encerrados pelo critério laboratorial e clínico epidemiológico. No entanto, ainda são verificados dados sem informação nas fichas de investigação, fazendo-se necessário o aprimoramento contínuo das pessoas envolvidas nessa etapa do processo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. L. Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan (Reimpr.). Parte 2: Metodologia Epidemiológica. Capítulos 9 e 10. 2012.

BAHIA. 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: 16 de dezembro de 2013.

BAHIA. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia: Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Bahia. **Boletim Epidemiológico: situação epidemiológica da coqueluche na Bahia**. Ano 1, v. 3, jul. 2011, 2 páginas. Disponível em: <http://www.vigilanciaemsaude.ba.gov.br/vigilancia_epidemiologica/consulta_boletim_epidemiologico/1138>. Acesso: 16 de dezembro de 2013.

BAMBERGER, E. S.; SRUGO, I. What is new in pertussis? **European journal of pediatrics**, v. 167, n. 2, p. 133–9, 2008.

BARRET, A S.; RYAN, A.; BRESLIN, A.; et al. Pertussis outbreak in northwest Ireland, January - June 2010. **Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 15, n. 35, p. 1–5, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20822735>>.

BRASIL. **Portaria nº 1943**, de outubro de 2001 do Ministério da Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 de outubro de 2001. Seção 1, nº 204, p. 35.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação Epidemiológica da coqueluche no Brasil. Uma breve descrição**. Relatório de Maria da Glória Vicente, Brasília- Outubro 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coqueluche. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7a ed., 2009.

CARVALHO, LHF. ; BEREZIN, E. Coqueluche. In: R. VERONESI (Ed.); **Tratado de Infectologia**. 4º ed., 2009.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis. **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases - “Pink Book”**. 12th Edition ed., 2012a. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html>>

CDC Centers for Disease Control and Prevention Pertussis epidemic-- Washington, 2012. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 61, n.

28, p. 517–22, 2012b. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22810264>>. .

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Pertussis (Whooping Cough)**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html>>. Acesso em: 13 de dezembro de 2013.

CDPH. California Department of Public Health. **Pertussis Report**. 2011.

CDPH. California Department of Public Health. **Pertussis Report**. 2012.

DATASUS. Departamento de Informática do SUS. Casos confirmados de coqueluche no Brasil, nos anos de 2002 a 2012, segundo UF de residência. Disponível em:
<<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinanet/coqueluche/bases/coquebrnet.def>>. Acesso em: 16 de dezembro de 2013.

EDWARDS, K. M. Overview of Pertussis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 24, n. Supplement, p. S104–S108, 2005.

FAULKNER, A., SKOFF, T., MARTIN, S., et al. Pertussis. In: CDC Centers for Disease Control and Prevention **Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases**, chapter 10, 5th Edition, 2011. Disponível em:
<<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.html>>. Acesso: 16 de dezembro de 2013.

FORSYTH, K. D.; CAMPINS-MARTI, M.; CARO, J.; et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the Global Pertussis Initiative. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 39, n. 12, p. 1802–9, 2004.

GABUTTI, G.; ROTA, M. Pertussis: A Review of Disease Epidemiology Worldwide and in Italy. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 9, n. 12, p. 4626–4638, 2012.

GRIMPREL, E. La coqueluche en pratique en 2007. **Archives de pédiatrie**, v. 14, p. 306–309, 2007.

GUIZO, N. Coqueluche : diagnostics biologiques. **Archives de Pédiatrie**, v. 10, n. 10, p. 928–931, 2003.

GUIZO, N. Bordetella pertussis and pertussis vaccines. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 49, n. 10, p. 1565–9, 2009.

HEININGER, U; KLICH, K; STEHR, K; CHERRY, J. D. Clinical Findings in Bordetella pertussis Infections: Results of a Prospective Multicenter Surveillance Study. **Pediatrics**, v. 100, p. e10. 1997.

MATTOO, S.; CHERRY, J. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. **Clinical microbiology reviews**, v. 18, p. 326–382, 2005.

PADDOCK, C. D.; SANDEN, G. N.; CHERRY, J. D.; et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 47, n. 3, p. 328–38, 2008.

PAHO. Pan American Health Organization. **Epidemiological Alert** - 02 março 2012, 2012a. Disponível em:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6483&Itemid=0&lang=en

PAHO. Pan American Health Organization. **Epidemiological Alert** - 16 november 2012, 2012b. Disponível em:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19324&Itemid=

SÃO PAULO. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. **Informe Técnico: situação epidemiológica da coqueluche cenário global**. ,2011. Disponível em:
http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/resp/pdf/IF11_COQUELUCHE.pdf. .

OLIVEIRA E SILVA, R. Diagnostico laboratorial de coqueluche: frequencia de *Bordetella pertussis* de amostras clínicas, por meio da técnica de cultura realizada nos laboratórios regionais do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, v. 66, n. 2, p. 194–200, 2007.

WENDELBOE, A. M.; RIE, A. VAN; SALMASO, S.; ENGLUND, J. A. Duration of Immunity Against Pertussis After Natural Infection or Vaccination. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 24, n. Supplement, p. S58–S61, 2005.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pertussis (Whooping Cough). **Recommended Standards for Surveillance of Selected Vaccine-Preventable Diseases**. p.28–30, 2008. Disponível em:
http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis_standards/en/. .

WINTER, K; HARRIMAN, K; SCHECHTER, R; et al. Notes from the Field: Pertussis — California, January–June 2010. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 59, n. 26, p. 817, 2010 Disponível em:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5926a5.htm>