

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SARINA TREVIZAN

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COQUELUCHE NO RIO
GRANDE DO SUL: estudo da correlação incidência e cobertura vacinal**

Porto Alegre
2005

SARINA TREVIZAN

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COQUELUCHE NO RIO
GRANDE DO SUL: estudo da correlação incidência e cobertura vacinal**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Enfermeiro.

Orientadora: Prof^ª Simone Elizabeth Duarte Coutinho.

Porto Alegre
2005

RESUMO

Neste estudo buscou-se identificar o perfil epidemiológico da coqueluche no Estado do Rio Grande do Sul, através do conhecimento da incidência da notificação da doença de janeiro de 1995 até dezembro de 2004, da cobertura vacinal para o mesmo período, além de caracterizar a população afetada. Para definir a magnitude da doença em 2004 foi construído um diagrama de controle. Já para a análise da correlação da incidência da enfermidade com a cobertura vacinal, foi estabelecida a flutuação entre as curvas de cobertura vacinal e de notificação de casos nos últimos 10 anos.

Observou-se que no Rio Grande do Sul, a coqueluche está numa tendência crescente desde o ano 2000, apresentando-se em nível epidêmico em 2004. A partir dos resultados deste estudo, também foi constatado que a doença ainda representa importante causa de morbimortalidade em crianças menores de um ano de idade, apesar da disponibilidade de vacinas eficazes e de altas taxas de cobertura vacinal informadas nos últimos anos. Muito provavelmente este aumento de casos esteja vinculado à ocorrência entre adolescentes e adultos cuja imunidade está diminuída, porém não são identificados pela rede notificadora.

Apesar de não podermos afirmar que verdadeiramente a coqueluche ressurgiu em nosso meio, este estudo serve de alerta aos sistemas de vigilância, instituições e profissionais de saúde, uma vez que foi estabelecida uma situação adversa à normalidade. Serão necessários estudos sobre o comportamento da doença nos próximos anos e determinar quais os fatores envolvidos neste possível ressurgimento.

Descritores: Epidemiologia. Coqueluche. Ressurgimento.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Casos de Coqueluche Notificados, RS, 1995-2004	98
Gráfico 2 - Proporção de Casos de Coqueluche Notificados Segundo Regional de Residência, RS, 2004	99
Gráfico 3 - Casos de Coqueluche Confirmados, Brasil/RS, 1995-2004	100
Gráfico 4 - Distribuição dos Casos Notificados de Coqueluche Segundo Classificação Final, RS, 2004	100
Gráfico 5 - Distribuição dos Casos de Coqueluche segundo Critério de Confirmação, POA, 2004	101
Gráfico 6 - Relação entre Notificação e Confirmação de Casos de Coqueluche, RS, 1997-2004	102
Gráfico 7 - Casos de Coqueluche Notificados por Faixa Etária, RS, 2004	103
Gráfico 8 - Casos Notificados de Coqueluche por faixa etária, RS, 1999- 2004	104
Gráfico 9 - Casos de Coqueluche Notificados por Faixa Etária, RS, 1999- 2004	105
Gráfico 10 - Casos Confirmados de Coqueluche por Faixa Etária, RS, 1994-2003	105
Gráfico 11 - Casos Confirmados De Coqueluche por Faixa Etária, Brasil, 1999-2003	106
Gráfico 12 - Casos Confirmados e Óbitos por Coqueluche, RS, 1997-2004	107

Gráfico 13 - Casos de Coqueluche Confirmados Segundo Sexo, RS, 2004	108
Gráfico 14 - Distribuição de Óbitos Segundo Sexo, RS, 1997- 2004	109
Gráfico 15 - Distribuição de óbitos por Coqueluche segundo Coordenadoria Regional de Saúde (CRS) de residência, RS, 2003-2004	109
Gráfico 16 - Coeficientes de Incidência, Mortalidade e Letalidade, RS, 1997-2004	110
Gráfico 17 - N° Casos de Coqueluche Notificados Segundo Mês de Notificação, RS, 2004	112
Gráfico 18 - Média de Casos de Coqueluche Notificados Segundo Mês de Notificação, RS, 1995-2004	112
Tabela - N° de Casos Notificados de Coqueluche Segundo Mês de Notificação, RS, 1995-2004	113
Quadro 1 - Diagrama de Controle	113
Gráfico 19 - Cobertura Vacinal Contra a Coqueluche, RS, 1995-2004	114
Gráfico 20 - Situação Vacinal dos Casos Confirmados de Coqueluche, POA, 2004	115
Gráfico 2 - Cobertura Vacinal Tetravalente (DPT+ Hib), RS, 2004	116
Gráfico 22 - Casos Notificados de Coqueluche e Percentual de Cobertura Vacinal, RS, 1995- 2004	117
Gráfico 23 - Casos Confirmados de Coqueluche e Percentual de Cobertura Vacinal, RS, 1997- 2004	117
Gráfico 2 - Caso Notificados e Confirmados de Coqueluche, RS, 2000- 2005*	118

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 INVESTIGANDO O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COQUELUCHE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL	11
3.1 Caracterização do Estado	11
3.2 Coqueluche	15
3.2.1 Aspectos epidemiológicos	15
3.2.2 Vigilância epidemiológica	23
3.2.3 Bacteriologia	29
3.2.4 Fisiopatologia	31
3.2.5 Imunidade	37
3.2.6 Manifestações clínicas	39
3.2.7 Medidas de controle	44
3.2.8 Diagnóstico	49
3.2.9 Diagnóstico diferencial	58
3.2.10 Complicações	60
3.2.11 Tratamento	66
3.3 Vacinas contra coqueluche	73
3.3.1 Vacina DTP / Tríplice Bacteriana	77
3.3.2 Vacina DTP + HIB / Vacina Tetravalente	86
3.3.3 Vacina DTP Acelular (DTPa)	89
3.3.4 Precauções e Recomendações às vacinas	92
4 METODOLOGIA	95
5 ANÁLISE DOS RESULTADOS	98
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	119
REFERÊNCIAS	122

1 INTRODUÇÃO

Houve uma brusca redução na ocorrência da coqueluche no mundo após a introdução do uso da vacina contra esta doença. No entanto, mesmo acreditando-se que com a sistemática utilização em larga escala da imunização anti-*pertussis*, a incidência na população se manteria em níveis baixos, toleráveis ou até mesmo poderia ser erradicada, o que se observa nos últimos anos é um ressurgimento da doença.

A coqueluche é uma doença infecciosa aguda do trato respiratório, altamente contagiosa, causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. Estima-se a ocorrência anual global de 50 milhões de casos e mais de 300 mil mortes provocadas pela doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). No Brasil, são notificados em média 2.000 casos por ano (BRASIL, 2002b). As crianças menores de um ano de idade, especialmente com menos de seis meses são o grupo que apresenta taxas de incidência e letalidade mais acentuadas (BRASIL, 2004a).

Vários países, tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento, informaram taxas crescentes de coqueluche (HALASA; EDWARDS, 2004; LUZ *et al*, 2003). Naqueles em desenvolvimento a dificuldade está em alcançar e manter alta cobertura vacinal. Já nos desenvolvidos, cuja cobertura vacinal é alta, como Austrália, Canadá, Estados Unidos e França, a partir da década de 80 após trinta anos de controle houve um aumento da doença em todas as faixas etárias, até mesmo nos imunizados, devido a uma mudança no padrão de infecção (CROWCROFT, 2002; DAS, 2002; LUZ *et al*, 2003).

Algumas hipóteses apontadas para este ressurgimento da doença foram a perda gradual da imunidade adquirida, o aumento do número de portadores assintomáticos e a seleção natural de variantes resistentes à vacina, podendo ainda haver uma combinação de

outros fatores como uso de novos métodos diagnósticos e melhoria dos sistemas de vigilância epidemiológica (LUZ *et al*, 2003; OURIQUES *et al*, 2005).

No Brasil, a coqueluche é uma doença de notificação compulsória desde o início do século XX. Mas somente em 1983, dez anos depois da formulação do Programa Nacional de Imunizações (PNI), foi iniciado o uso sistemático da vacina DTP que protege contra a coqueluche, além da difteria e tétano, tornando-se passível de medidas de controle e prevenção eficazes (BRASIL, 2003b).

Portanto, a re-emergência da coqueluche no Brasil é uma possibilidade que merece atenção dos serviços de vigilância e controle de doenças, já que em países desenvolvidos o aumento dos casos se deu cerca de trinta anos após o início da imunização em massa (LUZ *et al*, 2003).

Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) preconiza cobertura vacinal para DTP acima de 90% dos suscetíveis, e atribui eficácia de 75 a 80% contra a coqueluche com esquema básico completo (BRASIL, 2002a). Em 2001, foi atingido índice de cobertura de 97%, porém com valores heterogêneos entre os estados brasileiros (BRASIL, 2002b). E somente 64% dos municípios brasileiros alcançaram a meta de vacinação para DTP em menores de um ano de idade em atividades de rotina em 2002 (BRASIL, 2003b).

Dados de incidência precisos são difíceis de apurar devido às sub-notificações e sub-diagnósticos, principalmente em crianças maiores e adultos cuja apresentação da doença pode ser atípica (BRASIL, 2004a). Foram confirmados 1236, 835, 663, 1045 casos da doença no Brasil e 3, 35, 45, 71 no Rio Grande do Sul, em 2000, 2001, 2002, 2003, respectivamente (BRASIL, 2005).

Porém somente em Porto Alegre, em janeiro e fevereiro de 2004, foram notificados 17 casos de coqueluche, enquanto o total de casos nos anos de 1998, 1999, 2001, 2002, 2003 foram 3, 18, 46, 21 e 15 casos, respectivamente (ALERTA..., 2004). No total em 2004, foram

notificados 156 casos suspeitos e 91 confirmados, sendo 61 residentes no município. A partir deste cenário, a coqueluche deixou de ser um agravo de notificação simples, passando a requerer investigação epidemiológica em Porto Alegre (OURIQUES *et al*, 2005).

Ao mesmo tempo em que era desenvolvido o estágio curricular da disciplina de Enfermagem no Cuidado à Criança do Curso de Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da UFRGS, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), houve contato com a problemática atual da coqueluche, através da publicação de um alerta epidemiológico, lançado em fevereiro de 2004 pela Equipe de Controle Epidemiológico (ECE) da Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde (CGVS) da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Porto Alegre (POA), devido ao aumento significativo de casos notificados e investigados no município de Porto Alegre (RS).

Durante o referido estágio, observou-se dois casos da doença num pequeno período de tempo e questões sobre o motivo da demanda freqüente de internações hospitalares devido à coqueluche surgiram. Também se constatou que tanto as acadêmicas de Enfermagem quanto os profissionais de saúde daquela Instituição estavam carentes de informações sobre os reais problemas existentes para o ressurgimento da doença na população.

Frente ao cenário do município de Porto Alegre e ampliando a esfera de análise, proponho, através da investigação do perfil epidemiológico dos casos de coqueluche no Estado do Rio Grande do Sul, descrever a proporção da ocorrência da doença nesta população, determinando se está em nível endêmico ou epidêmico num paralelo em relação à situação vacinal da população afetada.

Com este estudo, desejo levantar indagações e fornecer subsídios para um maior aprofundamento da discussão desta problemática, assim como para o planejamento e organização das ações epidemiológicas nos municípios e de Enfermagem na atenção básica de saúde e a nível hospitalar.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo é investigar o perfil epidemiológico da coqueluche no Estado do Rio Grande do Sul.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo são:

- a) Estabelecer a incidência da notificação da coqueluche nos últimos dez anos.
- b) Identificar a cobertura vacinal dos casos notificados da doença no Estado do Rio Grande do Sul.
- c) Construir um diagrama de controle para o acompanhamento da evolução temporal da doença.
- d) Descrever a relação entre a incidência da coqueluche e a cobertura vacinal.

3 INVESTIGANDO O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COQUELUCHE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

3.2 Caracterização do Estado

O Estado do Rio Grande do Sul (RS) está localizado no extremo sul do Brasil, abrangendo uma área de 282.062 km². Faz divisa com Santa Catarina ao norte, fronteira com a Argentina à oeste e ao sul com o Uruguai. À leste é banhado pelo Oceano Atlântico, possuindo 622 km de costa marítima.

Pela sua localização geográfica no globo terrestre, é um dos poucos estados brasileiros com clima subtropical, com temperaturas mais brandas e com as quatro estações do ano bem definidas. Apresenta temperatura média anual de 18° C (em média 12° C no inverno e 26° C no verão).

Seu clima é muito influenciado pelas massas de ar provenientes do pólo sul. Dos ventos que sopram no Estado, dois têm denominações locais: o Pampeiro, ventos tépidos, procedentes dos pampas argentinos, e o Minuano, vento frio e seco, originário dos contrafortes da Cordilheira dos Andes. Na região litorânea e nos pampas a chuva é escassa, e no planalto é abundante e regularmente distribuída. Também ocorrem algumas geadas anuais e nevadas ocasionais durante o inverno, principalmente nas regiões com altitudes mais elevadas, como na Serra Gaúcha.

O relevo é caracterizado pela planície litorânea com restingas e areais, além de grande quantidade de lagoas; há planaltos à oeste e à nordeste do estado e depressões no centro.

Quanto à vegetação apresenta mangues litorâneos, floresta tropical à leste, matas das araucárias ao norte e campos no sul e à oeste do estado.

O Rio Grande do Sul é composto de 496 municípios, a população total é de 10.187.798 habitantes (IBGE, 2000) e estima-se que em 2005 sejam 10.845.002 habitantes, com uma densidade demográfica em torno de 36,14 hab/km². A capital do estado é Porto Alegre, com 497 km² de área e com aproximadamente 1.360.590 habitantes, estando entre as maiores capitais brasileiras (IBGE, 2000). As cidades mais populosas do estado são: Porto Alegre, Pelotas, Caxias do Sul, Canoas, Santa Maria, Novo Hamburgo e Viamão.

Em 2005, estima-se que sejam 183.081 habitantes menores de um ano de idade, sendo que a proporção de menores de cinco anos de idade na população é de 7,5%, enquanto a proporção de idosos é de 12,1%. Em 2003, o índice de envelhecimento foi de 49,7 idosos para cada 100 indivíduos jovens. Conforme o censo do ano 2000, da população total 4.994.719 são do sexo masculino e 5.193.079 do sexo feminino, numa razão de 96,18 homens para cada 100 mulheres, em contraste com uma razão de sexos de 103,94 em menores de um ano de idade (DATASUS, 2002).

A maioria da população habita a zona urbana - 81,64% - (IBGE, 2000), embora o setor agropecuário empregue contingente significativo de pessoas de dez anos ou mais de idade (35%). Em 2002, cerca de 81% da população urbana era coberta por redes de abastecimento de água, 53% possuíam sistema de esgotamento sanitário e 84% de coleta de lixo (DATASUS, 2002).

A taxa de alfabetização para maiores de dez anos de idade no ano 2000, foi de 83,01%. Cerca de 46,36% dos gaúchos apresentam oito ou mais anos de escolaridade. No entanto, em 2003, a taxa de analfabetismo em indivíduos de quinze anos ou mais ainda foi de 5,77%.

A população economicamente ativa é de 49,65% (1999), e a taxa de desemprego estadual em 2003 foi de 7,1 %. Em 2002, o Produto Interno Bruto (PIB) médio anual foi de R\$ 10.488.824 e o PIB *per capita* foi de R\$ 9.958,31 (DATASUS, 2002). Entretanto, a desigualdade social é expressa por uma razão de renda de 18,26 (vezes que a renda dos 20% mais ricos supera a 20% dos mais pobres), sendo que 18,8% da população vive em estado de pobreza. Mesmo assim, se comparados aos índices socioeconômicos brasileiros, o RS possui um dos melhores desempenhos.

Um dos aspectos demográficos mais relevantes para a saúde pública do Rio Grande do Sul é o aumento da expectativa de vida, que chega a 72,16 anos de idade. Esse indicador, juntamente com o grau de educação e o poder de compra, tem possibilitado aos gaúchos a classificação de melhor qualidade de vida do país.

No que se refere à saúde, seguindo o princípio de descentralização da saúde para melhor funcionamento e organização do sistema, o Rio Grande do Sul está dividido em 19 Coordenadorias Regionais de Saúde (CRS): Porto Alegre-01, Porto Alegre-02, Pelotas, Santa Maria, Caxias do Sul, Passo Fundo, Bagé, Cachoeira do Sul, Cruz Alta, Alegrete, Erechim, Santo Ângelo, Santa Cruz do Sul, Santa Rosa, Palmeira das Missões, Lajeado, Ijuí, Osório e Frederico Westphalen.

Com relação aos dados da situação epidemiológica do estado observa-se: coeficiente de mortalidade geral de 6,80 óbitos / 1000 habitantes; mortalidade infantil (em menores de um ano) de 15,64 óbitos / 1000 nascidos vivos; taxa de mortalidade perinatal de 17,27 óbitos / 1000 nascidos vivos; taxa bruta de natalidade de 14,68 nascidos vivos / 1000 habitantes; taxa de fecundidade de 1,82 filhos / mulher / ano; taxa de crescimento da população de 1,05% ao ano; razão de mortalidade materna de 62,48 óbitos / 100.000 nascidos vivos (DATASUS, 2002). Se compararmos com as taxas brasileiras em 2002, observamos que o Rio Grande do Sul encontra-se numa posição privilegiada em comparação aos demais estados,

principalmente no que se refere à taxa de mortalidade infantil, estimada no Brasil em 25,06 óbitos / 1000 nascidos vivos.

As principais causas de morte no estado são: I- doenças do aparelho circulatório (33,44%); II- neoplasias (20,41%); III- doenças do aparelho respiratório (12,39%) e IV- causas externas (10,53%) (DATASUS, 2002).

Em menores de um ano as principais causas de morte são: I- afecções originadas no período perinatal (57,43%); II- doenças do aparelho respiratório (6,46%); III- causas externas (4,82%) e IV- doenças infecciosas e parasitárias (4,44%).

A cobertura vacinal referente ao ano de 2004, em crianças menores de um ano, é de 171,30%. Para a vacina contra tuberculose (BCG), de 97,3%; Vacinal Oral contra Poliomielite (VOP), de 90,3%; para a tetravalente (DTP+Hib), de 90,9%; para a Tríplice Viral (SCR), de 87,5%; contra Hepatite B (HB) é de 85,9%.

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte no estado, fenômeno semelhante ao que ocorre em outras regiões em processo de crescimento econômico, de urbanização e de envelhecimento populacional. Após esse grupo, seguem-se as neoplasias, com taxas de mortalidade elevadas por câncer de pulmão, mama e próstata.

Diferentemente do índice brasileiro, onde as doenças respiratórias correspondem à quarta principal causa de morte, no Rio Grande do Sul essa fatia ocupa o terceiro lugar, constituindo um problema de saúde pública para adultos e crianças, principalmente nos meses de inverno, fato esse relacionado às condições climáticas peculiares. O grupo de idade com a maior proporção de mortes por doenças respiratórias são as crianças entre um a quatro anos com 17,83%; e idosos acima dos 70 anos ou mais com 16,76%. As populações mais afetadas pelo problema são as mais carentes, devido às precárias condições de vida e de moradia.

3.2 Coqueluche

3.2.1 Aspectos epidemiológicos

A coqueluche é uma doença de distribuição universal, não existindo uma preferência geográfica. Apesar da significativa diminuição do número de casos após a introdução do uso da vacina, mundialmente a coqueluche ainda é responsável por cerca de 20 a 40 milhões de casos da doença e 200 a 400 mil mortes a cada ano, principalmente entre indivíduos não vacinados em países de Terceiro Mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). No Brasil, são notificados em média 2.000 casos por ano (BRASIL, 2002b).

Tipicamente, acontece de forma endêmica com ciclos epidêmicos regulares que ocorrem a cada três a cinco anos. Considera-se uma endemia a ocorrência de determinada doença no decorrer de um longo período de tempo, com variações na incidência de caráter regular, constante e sistemático. Paralelamente, epidemias caracterizam-se pelo aumento significativo, brusco e temporário do número de casos, acima da incidência esperada comparado a períodos anteriores (BRASIL, 2003a).

Casos da doença são observados mais frequentemente na primavera e no verão, porém em populações dispersas nem sempre há esta sazonalidade (BRASIL, 2004a). É mais incidente quanto pior o nível socioeconômico da população e maior a densidade demográfica, pois estas condições facilitam a transmissão (CARVALHO; VESPA, 2000).

A suscetibilidade é geral. Não existe fatores genéticos, raça ou característica individual que predisponha à doença, a não ser presença ou ausência de imunidade específica. A coqueluche ocorre tipicamente na infância, mas indivíduos de qualquer idade, desde que

suscetíveis, podem ser acometidos pela doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

O homem é o único reservatório natural; nenhuma fonte animal ou de inseto vetor é conhecida. Habitualmente não há portadores crônicos, apesar de bactérias já terem sido isoladas em indivíduos saudáveis vacinados; entretanto, podem ocorrer portadores transitórios ou infecção assintomática que, por não apresentarem tosse, têm pouca importância na disseminação da doença (BRASIL, 2004a).

Segundo Carvalho e Vespa (2000), a possibilidade de transmissão por portadores assintomáticos poderia explicar a ocorrência da doença sem um contato conhecido. Heininger (2001) afirma que até mesmo as crianças vacinadas podem servir como potenciais reservatórios silenciosos para transmissão do organismo em suas comunidades, podendo ocorrer até mesmo na ausência de sintomas.

Várias linhas de pesquisa reforçam a hipótese de que os adolescentes e adultos são um importante reservatório e têm um papel principal na transmissão de *B. pertussis* (FORSYTH, 2004; HEWLETT, 1997; KERR; MATTHEWS, 2000; MUNOZ; KEITEL, 2003; PRESTON, 2005). Os principais atingidos são as crianças não imunizadas ou parcialmente imunizadas (HOPPE, 2000). Assim, a infecção em indivíduos mais velhos seja a provável explicação para epidemias, até mesmo em populações altamente imunizadas (HEININGER, 2001).

No entanto, a transmissão acontece habitualmente pelo contato direto da pessoa doente com a suscetível, através de gotículas de secreção da orofaringe, eliminadas por tosse, espirro ou ao falar. Também pode ocorrer através de objetos recentemente contaminados com secreções do doente, porém essa via é incomum, já que a bactéria sobrevive pouco tempo fora do hospedeiro (BRASIL, 2002a; KERR; MATTHEWS, 2000).

A coqueluche é especialmente transmissível durante a fase catarral, com uma taxa de ataque secundária de até 90% entre os contatos imediatos não imunizados. Entretanto, a

transmissão já pode ocorrer durante o período de incubação da doença (CARVALHO; HIDALGO, 1998). Conforme o MS, este período dura em média cinco a dez dias, podendo variar de uma a três semanas e raramente até quarenta e dois dias antes da manifestação da coqueluche (BRASIL, 2004a).

Indivíduos contaminados sem receber tratamento podem ser contagiosos durante três semanas ou mais após o começo das crises de tosse típicas, diminuindo consideravelmente a transmissão após a fase catarral (BRASIL, 2004a). Outros, incluindo crianças, permanecem com cultura positiva durante várias semanas e podem ser agentes infecciosos por um período prolongado (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

No Brasil, para efeito de controle, o MS padronizou que 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 dos acessos de tosse típicos da doença (fase paroxística) (BRASIL, 2004a).

Todavia, a transmissão não é totalmente conhecida, pois a dose necessária e/ou tempo de exposição ao microorganismo para provocar infecção em uma pessoa suscetível ainda são desconhecidos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Casos de coqueluche entre crianças são freqüentemente secundários a infecções primárias em outros membros mais velhos da família (HEWLETT; EDWARDS, 2005). Vários estudos documentam como fonte comum de infecção os pais e outros familiares próximos, sendo freqüentemente as mães a principal fonte da doença em neonatos (HOPPE, 2000).

Além de familiares com baixa imunidade que desenvolvem a doença, pré-escolares e escolares também se constituem fontes de infecção para crianças menores, principalmente para lactentes cujo calendário vacinal ainda não está completo e que apresentam maior risco de desenvolver quadros graves (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

Estudo epidemiológico publicado em 2004 demonstrou que entre 264 crianças com coqueluche, suas mães foram a fonte de infecção em 32% e os demais membros da família em 43% dos casos (HEWLETT, 1997).

Em outro estudo, realizado nos Estados Unidos entre 430 crianças hospitalizadas maiores de dois anos, a fonte suspeita da doença foi o pai em 20% dos casos, um irmão em 53%, outra criança em 12%, um vizinho em 8% e contato em creche em 3% dos casos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

O ambiente hospitalar também pode ser um local fonte de contaminação (HOPPE, 2000). Profissionais que cuidam de doentes hospitalizados também podem ser importantes transmissores de infecção para outras crianças, por isso devem ser adotadas precauções para evitar a disseminação neste ambiente (CARVALHO; HIDALGO, 1998). A conduta diante de surtos de *B. pertussis* em ambiente hospitalar envolve afastar os profissionais com sintomas do contato direto com os internados, isolar aqueles que estiverem sintomáticos ou expostos, e tratamento ou profilaxia com antibiótico para trabalhadores da saúde e pacientes sintomáticos ou expostos (SHERERTZ *et al*, 2001).

A idade é um importante fator determinante da severidade e prognóstico da coqueluche. Crianças, principalmente menores de um ano, possuem maior risco de desenvolver doença severa, sofrer complicações, precisar de hospitalização e morrer, quando comparados com adultos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

As crianças, particularmente as que não têm o calendário de imunizações completo, continuam sendo os principais atingidos pela doença (FORSYTH, 2004). Aproximadamente 40% dos casos ainda acontecem em menores de seis meses de idade (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

A mortalidade é inversamente proporcional à idade. Taxas de letalidade são mais altas em crianças menores de seis meses; já em maiores de um ano a doença é de bom prognóstico

(PITRES, 1999). Quase 90% dos óbitos informados acontecem em crianças não imunizadas com menos de um ano, sendo a taxa de mortalidade de 0.6% (TOZZI *et al*, 2005). A Organização Mundial da Saúde informou que, em populações altamente imunizadas, a maioria dos casos da doença e quase todas as mortes acontecem em crianças menores de um ano de idade, mas nas não-imunizadas a morbidade e a mortalidade também acontecem em crianças maiores (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Em todo o mundo, nas últimas décadas houve uma significativa redução do número de casos da doença e o declínio das taxas de letalidade, sendo isto atribuído à maior disponibilidade e difusão da vacina, melhoria das condições de vida, uso difundido de antibióticos e tratamento hospitalar (CARVALHO; VESPA, 2000). Também, às melhores condições econômicas, melhor nutrição, famílias menos numerosas e taxas de natalidade decrescentes (GALAZKA, 1993).

Porém o verdadeiro número de casos e mortes relacionadas à doença provavelmente seja muito mais alto do que as estatísticas oficiais informam, pois taxas reais de morbidade por coqueluche são difíceis de precisar, devido a uma série de dificuldades diagnósticas (HOPPE, 2000).

Hewlett e Edwards (2005) também afirmam que a taxa de incidência informada provavelmente subestima substancialmente o verdadeiro fardo da doença, pois o diagnóstico frequentemente é ignorado devido à falsa concepção que a coqueluche é somente um problema pediátrico que foi controlado por imunizações rotineiras na infância e que a imunidade conferida pela vacinação ou infecção natural é vitalícia. Além disso, imunidade residual de vacinação prévia pode modificar a apresentação clínica da doença em adolescentes e adultos e pode tornar o diagnóstico até mesmo mais difícil.

Todavia, é inquestionável que a ampla utilização da vacina contra coqueluche na infância conduziu à redução da morbidade e mortalidade relacionadas à doença em muitos

países. Entretanto, a perda gradual da imunidade em populações que apresentam altos índices de cobertura vacinal torna os adolescentes e adultos suscetíveis à infecção, conduzindo a uma proporção maior de casos nestas faixas etárias e a ocorrência crescente de erupções da doença (TOZZI *et al*, 2005). Tal fato explicaria os níveis persistentes de infecção por *B. pertussis* entre lactentes, apesar de níveis altos de cobertura vacinal (PRESTON, 2005).

Autores já sintetizam as mudanças epidemiológicas observadas atualmente no “ciclo de vida epidemiológico de *B. pertussis*” baseadas no antes e depois do uso difundido da vacina. Conforme o autor Hewlett e Edwards (2005), na era pré-vacinal a maioria dos casos de coqueluche acontecia em crianças. Adultos que tinham desenvolvido a doença durante a infância tinham sua imunidade adquirida reforçada por exposições periódicas a bactéria devido a sua circulação na população. Assim, as mães passavam proteção às crianças por transferência placentária de anticorpos. Entretanto, após ampla utilização da vacina, o grupo pediátrico recém imunizado é protegido, mas uma proporção crescente de casos acontece entre adolescentes e adultos que perderam a imunidade induzida pela vacina, além de ocorrer também entre lactentes que receberam menos anticorpos passivos de suas mães e que são muito jovens para receber imunização de acordo com o calendário vacinal atual.

Em 2002, foram publicados vários estudos sobre o desenvolvimento da doença em crianças associado com casos em adolescentes ou em adultos em diferentes países, como Estados Unidos, Canadá, Austrália, entre outros.

No Canadá, a tendência observada foi que a incidência da coqueluche entre pré-adolescentes e adolescentes ultrapassou todas as outras faixas etárias, enquanto foi notada uma incidência decrescente entre lactentes e pré-escolares. Segundo Munoz e Keitel (2003), esta tendência sugere que a imunização é efetiva durante a infância e a imunidade diminui durante a segunda década de vida. Outra causa potencial apontada para o ressurgimento da doença naquele país foi o aparecimento de microorganismos resistentes à vacina.

Já nos Estados Unidos, apesar da introdução da vacina de células inteiras nos anos quarenta ter conduzido a um declínio significativo na incidência da coqueluche, desde o início dos anos 80 o número de casos vem aumentando gradualmente em todas as faixas etárias, apesar de taxas de vacinação estáveis ou crescentes. O maior aumento é observado em crianças muito pequenas para terem recebido vacinação rotineira, mas está em elevação particularmente entre adolescentes e adultos jovens. Contrastando com a situação do período pré-vacinal, quando 85% de todos os casos notificados eram de crianças de um a nove anos de idade, hoje são informados aproximadamente 40% dos casos em crianças e aproximadamente 30% em pacientes com dez ou mais anos de idade (HEWLETT; EDWARDS, 2005). Por isto, para alcançar melhor controle da coqueluche foram licenciadas no dia 30 de junho de 2005, duas vacinas para uso em adultos (dTPa): a BOOSTRIX® do laboratório GlaxoSmithKline, que é indicada para pessoas entre dez e dezoito anos de idade e a ADACEL™ do laboratório Pasteur de Sanofi, indicada para pessoas entre onze a sessenta e quatro anos de idade.

Na literatura as principais hipóteses levantadas para o ressurgimento da doença são: o aumento da consciência sobre a doença, mudanças genéticas da bactéria e seleção natural de variantes resistentes à vacina, perda gradual da imunidade adquirida, níveis reduzidos de imunidade através de infecção natural e aumento gradual do número de portadores assintomáticos.

Entretanto, mesmo considerando a possibilidade que esteja ocorrendo um verdadeiro aumento do número de casos informados, para alguns autores este incremento pode estar relacionado a uma combinação de outros fatores, como o uso de novos métodos diagnósticos e melhoria dos sistemas de vigilância epidemiológica (FORSYTH *et al*, 2005; LUZ *et al*, 2003; NARKEVICIUTE, *et al*, 2005; OURIQUES *et al*, 2005).

No Brasil, somente a partir de 1983 foi iniciado o uso sistemático da vacina DTP. Embora a taxa de cobertura vacinal inicialmente não fosse elevada, conduziu a um declínio significativo na incidência da coqueluche. Em 1990, 1995 e 2000 a cobertura vacinal para DTP, alcançada na vacinação de rotina dos menores de um ano de idade, foi de 66%, 84% e 100%, respectivamente (BRASIL, 2003b). A elevação da cobertura vacinal a partir dos anos

90, resultou em uma modificação importante no perfil epidemiológico da doença (BRASIL, 2004b).

No início da década de 80, eram notificados mais de 45 mil casos anuais, e o coeficiente de incidência era superior a 30/100.000 habitantes. Em 1990 foram notificados 15.329 casos, resultando em um coeficiente de incidência de 10,64/100.000 habitantes, maior taxa observada naquela década. Em 1995 registraram-se 3.798 casos, com coeficiente de incidência de 2,44/100.000 habitantes. A partir de então, o coeficiente de incidência manteve-se em torno de 1/100.000 habitantes, não excedendo 2.000 casos anuais (BRASIL, 2002a). Os óbitos por essa doença também sofreram redução importante, de 394 mortes, em 1980, para as 13 registradas em 2001, representando um decréscimo de 97% (BRASIL, 2002b).

Também houve uma elevação em relação ao alcance da meta estabelecida para a vacinação na rotina de menores de um ano de idade da vacina DTP. Em 1996, 1998, 2000 e 2002 foram, respectivamente, cerca de 34%, 50%, 55% e 64% dos municípios brasileiros a atingirem as metas (BRASIL, 2003b). No entanto, estes valores ainda estão abaixo do índice de municípios preconizados, demonstrando desigualdade nas coberturas vacinais entre diferentes regiões do país.

No Brasil, o grupo de idade mais atingido e de maior risco para a coqueluche é o de menores de um ano, que concentra quase 50% do total de casos e apresenta o maior coeficiente de incidência. A letalidade da doença é mais elevada também no grupo dos menores de um ano, particularmente naqueles com seis meses de idade, grupo que concentra quase todos os óbitos por coqueluche no país (BRASIL, 2004a).

Apesar da evidente melhora dos índices referentes à doença, o próprio MS admite a dificuldade em estabelecer dados de incidência precisos devido às sub-notificações e casos não diagnosticados, principalmente em crianças maiores e adultos cuja apresentação da doença pode ser atípica (BRASIL, 2004a).

3.2.2 Vigilância epidemiológica

A importância da vigilância epidemiológica constitui-se em usar a informação obtida para identificar as pessoas ou áreas específicas nas quais são necessários esforços adicionais para diminuir casos da doença. Também auxilia na pronta identificação de erupções e adoção de medidas que possam ajudar a limitar a expansão da doença, como vacinação e/ou profilaxia antimicrobiana para os contatos. Os dados de vigilância ainda permitem monitorar a efetividade das estratégias de controle. Assim, a investigação de casos e a análise do estado de vacinação por idade podem ser utilizadas para determinar se o problema é predominantemente devido ao fracasso da vacina ou dos programas de vacinação, provendo informações para avaliar as políticas de imunização a nível estadual ou nacional (BISGARD, 2002).

O Programa Nacional de Imunização (PNI) foi instituído em 1973, com a finalidade de coordenar ações que se desenvolviam, até então, com descontinuidade, pelo caráter episódico e pela reduzida área de cobertura. Em 1975, por recomendação da 5ª Conferência Nacional de Saúde foi instituído no Brasil, o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica - SNVE. Este sistema, formalizado pela Lei n.º 6.259, de 30/10/1975, regulamentada pelo Decreto n.º 78.231, em 1976, institucionalizou o PNI sob a responsabilidade do Ministério da Saúde, incorporando um conjunto de doenças transmissíveis então consideradas de maior relevância sanitária no país (BRASIL, 2001b).

O SNVE compreende o conjunto articulado de instituições do setor público e privado, componentes do Sistema Único de Saúde (SUS) que, direta ou indiretamente, notifica doenças e agravos, presta serviços a grupos populacionais ou orienta a conduta a ser tomada para o controle dos mesmos.

Em 1990, com a promulgação da lei 8.080, que instituiu o Sistema Único de Saúde (SUS), ocorreram importantes desdobramentos na área de vigilância epidemiológica.

A Lei Orgânica da Saúde conceitua Vigilância Epidemiológica (VE) como um “conjunto de ações que proporciona o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes da saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos” (BRASIL 2004a).

Este conceito está em consonância com os princípios do SUS, que prevê a integralidade preventivo-assistencial das ações de saúde e a conseqüente eliminação da dicotomia tradicional entre essas duas áreas, que dificultam as ações de vigilância. Além disso, a descentralização das responsabilidades e funções do sistema de saúde implicou no redirecionamento das atividades de vigilância epidemiológica para o nível local.

Desta forma a orientação atual para o desenvolvimento do SNVE estabelece como prioridade o fortalecimento de sistemas municipais de vigilância epidemiológica, dotados de autonomia técnico-gerencial para enfocar os problemas de saúde próprios de suas respectivas áreas de abrangência.

O desenvolvimento do Programa é orientado por normas técnicas estabelecidas nacionalmente, no que se refere à conservação, manipulação, transporte e à aplicação dos imunobiológicos, assim como aos aspectos de programação e avaliação. Essas normas são estabelecidas com a participação dos órgãos responsáveis pela operacionalização e de outras instituições, assegurando sua aceitação e uniformidade de uso em todo o país (BRASIL, 2001b).

As ações da Vigilância Epidemiológica incluem a notificação dos casos, a investigação epidemiológica, análise e interpretação de dados, recomendação das medidas de controle apropriadas, promoção das ações de controle indicadas, avaliação da eficácia e

efetividade das medidas adotadas e divulgação de informações pertinentes, entre outras (BRASIL, 2002a).

A notificação é a comunicação da ocorrência de determinada doença ou agravo, feita à autoridade sanitária por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, para fim de adoção de medidas de intervenção pertinentes. A compulsoriedade da notificação significa que todo cidadão tem o dever de comunicar a ocorrência de algum caso suspeito de doença que esteja na relação de notificação compulsória. Essa obrigação é inerente à profissão médica e a outras profissões da área de saúde.

A lista nacional das doenças de notificação vigente está restrita a alguns agravos e doenças de interesse sanitário para o país e compõem o Sistema de Doenças de Notificação Compulsória. A sua seleção é baseada na magnitude (medida pela frequência), potencial de disseminação, transcendência (medida pela letalidade, severidade, relevância social e econômica), vulnerabilidade (existência de instrumentos de prevenção); compromissos internacionais de erradicação, eliminação ou controle; doenças incluídas no Regulamento Sanitário Internacional; epidemias, surtos e agravos inusitados (BRASIL 2004a).

Entre estas doenças de notificação compulsória está a coqueluche, cujos objetivos da vigilância epidemiológica são: acompanhar a tendência temporal da doença, para detecção precoce de surtos e epidemias, visando adotar medidas de controle pertinentes; e aumentar o percentual de isolamento em cultura, com envio de 100% das cepas isoladas para o Laboratório de Referência Nacional para estudos moleculares e de resistência bacteriana a antimicrobianos (BRASIL, 2002a).

Além da notificação obrigatória em todo o território nacional, também é obrigatória a investigação laboratorial nos surtos e nos casos atendidos nas unidades sentinelas previamente determinadas, a fim de identificar a circulação da *Bordetella pertussis*. A notificação deve ser

feita em todos os casos suspeitos, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) com o preenchimento da Ficha de Investigação da Coqueluche.

Entretanto, em Porto Alegre, a capital do Estado do Rio Grande do Sul, devido ao aumento observado no número de casos isolados notificados e o surgimento da notificação de surtos familiares no município e na região metropolitana no final de 2003 e início de 2004, a doença deixou de ser um agravo de notificação simples, passando a requerer investigação epidemiológica (VILARINO; ACOSTA, 2005).

A Investigação Epidemiológica consiste num método de trabalho, freqüentemente utilizado em casos de epidemias de doenças transmissíveis, cujas atividades incluem: busca ativa de mais casos na comunidade; identificação de contatos; investigação do estado vacinal dos contatos e administração de doses necessárias; avaliação da cobertura vacinal com três doses de DPT; e coleta de material para exame (leucograma e outros) (BRASIL 2004a).

Então, logo que se tenha conhecimento da suspeita de caso(s) de coqueluche nas unidades de saúde deve ser feito o registro e a notificação municipal e/ou estadual, de acordo com a semana de ocorrência, idade do paciente, município de residência e estado vacinal (número de doses recebidas), para acompanhamento e análise. Além disto, deve-se providenciar assistência médica e tratamento adequado às necessidades do indivíduo, e manter os doentes em isolamento respiratório durante o período de transmissibilidade para evitar a disseminação da bactéria. E quando possível deve ser coletado material para confirmação laboratorial (BRASIL, 2002a).

Os casos atendidos em unidades sentinelas na rede ambulatorial ou hospitalar estadual devem ser notificados imediatamente ao serviço de vigilância local, para que todos os procedimentos de investigação sejam desencadeados e, assim, efetivar as medidas de controle para interromper a cadeia de transmissão e prevenir surtos ou epidemias. Além da investigação dos casos suspeitos também deve ser feita entre os comunicantes, contemplando

domicílios, creches, escolas e outros locais onde tenha havido contato próximo do doente com outras pessoas, estabelecendo a necessidade de desencadear um bloqueio vacinal seletivo para proteção da população e realizar quimioprofilaxia aos contatos (BRASIL, 2002a).

Conforme o MS, comunicante trata-se de qualquer pessoa exposta a um caso de coqueluche entre o início do período catarral até três semanas após o início do período paroxístico da doença (período de transmissibilidade) (BRASIL 2004a).

Segundo o MS a definição de casos suspeitos de coqueluche é a seguinte (BRASIL, 2002a):

a) Todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há quatorze dias ou mais, associado a um ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística, guincho inspiratório e vômitos pós-tosse.

b) Todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há quatorze dias ou mais, e com história de contato com um caso confirmado de coqueluche pelo critério clínico.

O MS tem como critérios para a confirmação dos casos (BRASIL, 2002a):

a) Critério laboratorial: todo caso suspeito de coqueluche, com isolamento de *Bordetella pertussis*.

b) Critério epidemiológico: todo caso suspeito que teve contato com caso confirmado como coqueluche pelo critério laboratorial, entre o início do período catarral até três semanas após o início do período paroxístico da doença (período de transmissibilidade).

c) Critério clínico: todos casos suspeitos de coqueluche, cujo hemograma apresente leucocitose (acima de 20.000 leucócitos/mm³) e linfocitose absoluta (acima de 10.000 linfócitos/mm³) e ainda com resultado de cultura negativa ou não realizada, mesmo sem a demonstração de vínculo epidemiológico com outro caso confirmado laboratorialmente, desde que não se confirme outra etiologia, classifica o diagnóstico como caso confirmado.

Caso descartado, segundo o MS é aquele caso suspeito, não confirmado por nenhum dos critérios descritos anteriormente.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a definição do diagnóstico de coqueluche é a presença de tosse paroxística durante um mínimo de vinte e um dias e confirmação da infecção através de testes laboratoriais. A coqueluche clássica ou grave consiste de pelo menos vinte e um dias de doença com tosse paroxística, associada a guinchos ou vômito após a tosse, e confirmação por cultura. Coqueluche moderada é qualquer doença confirmada em laboratório cujos sintomas diferem dos critérios para doença clássica. Coqueluche leve é uma doença que é confirmada por laboratório e é menos grave que a doença clássica.

Após o desencadeamento de todas as medidas de controle da doença e outras atividades de investigação, deve-se partir para a análise dos casos e dados coletados. Pois isto permite conhecimentos detalhados e atualizados sobre características epidemiológicas no que diz respeito principalmente, à distribuição da incidência por áreas geográficas e grupos etários, taxa de letalidade, eficiência dos programas de vacinação, bem como à detecção de possíveis falhas operacionais da atividade de controle da doença na área (BRASIL, 2002a).

Entretanto, a principal dificuldade observada na vigilância desse agravo reside na confirmação etiológica, pois várias outras doenças respiratórias agudas, virais ou bacterianas podem apresentar um quadro semelhante à coqueluche, podendo ser confundidas e clinicamente classificadas como coqueluche. Desse modo, um sistema de notificação apático tem baixo valor preditivo, confirmando casos que na verdade não o são e acarretando custos desnecessários (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Apesar de existir uma seqüência eficaz de sistematização da vigilância epidemiológica algumas deficiências têm sido associadas. Autores têm discutido os vários fatores que contribuem para que essa determinação não seja integralmente cumprida. Entre estes fatores, está o desconhecimento pelos profissionais de saúde da importância e dos usos da notificação,

e o descrédito dos serviços de saúde incumbidos das ações de controle, os quais freqüentemente descuidam de dar retorno, aos notificantes, dos resultados das análises realizadas e das ações que foram desencadeadas.

Deste modo, a eficiência da notificação depende da contínua sensibilização dos profissionais e das comunidades para que reconheçam a importância dessa informação, que deve refletir-se na ampliação da rede de notificação, com conseqüente melhoria da cobertura e da qualidade dos dados disponíveis.

3.2.3 Bacteriologia

Historicamente, a coqueluche é reconhecida desde a Idade Média, mas somente em 1578 foi descrito o primeiro surto epidêmico por Guillaume de Baillou. Apenas em 1900 o agente etiológico da doença *Bordetella pertussis* foi identificado e, finalmente em 1906 isolado por Bordet e Gengou.

Atualmente, o gênero *Bordetella* compreende sete espécies: *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella avium*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmesii*, e *Bordetella trematum*. No homem, as três primeiras espécies são responsáveis pela chamada “síndrome pertussis” (CARVALHO; HIDALGO, 1998). A doença causada por *Bordetella parapertussis* e *Bordetella bronchiseptica* também é chamada de paracoqueluche (FINGER, 1991). As demais espécies raramente causam infecção em humanos (KERR; MATTHEWS, 2000).

A *Bordetella pertussis* é um patógeno exclusivo do homem e agente etiológico da coqueluche. A *Bordetella parapertussis* causa uma doença semelhante à coqueluche, porém

mais moderada, com complicações raras ou ausentes. A *Bordetella bronchiseptica* causa infecção em cães, suínos, gatos, coelhos, entre outros animais, ocasionalmente afeta o homem, geralmente como infecção oportunista em imunocomprometidos. E ao contrário das outras espécies, exibe um significativo potencial de sobrevivência até mesmo sob condições ambientais severas. A *Bordetella avium* é patogênica para aves, enquanto *Bordetella hinzii* é aparentemente um comensal avícola inofensivo, porém em humanos com doença subjacente pode causar infecções sérias. Ainda não foi atribuído um potencial patogênico claro para *B. holmesii*, porém devido ao aumento significativo no número de casos informados pode ser considerado um patógeno emergente que causa infecção com bacteremia.

A *Bordetella pertussis* é um cocobacilo gram-negativo aeróbio, não esporulado, pequeno e imóvel, provido de fímbrias e capsulado em sua forma patogênica. A bactéria cresce bem a 36°C em meios enriquecidos como o de Bordet e Gengou, composto constituído de ágar com extrato de batata e 50% de sangue fresco desfibrinado. Seu desenvolvimento é lento, levando de três a quatro dias após a semeadura para que as colônias tornem-se evidentes (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

Essa bactéria perde a viabilidade com muita rapidez quando exposta ao meio ambiente e é vulnerável à ação de antissépticos comuns, sendo destruída em meio seco, luz ultravioleta e a 50-55°C durante 30 minutos (CARVALHO; VESPA, 2000). É resistente à benzilpenicilina e às sulfonamidas e sensível a antibióticos como eritromicina, cloranfenicol e tetraciclina (FINGER, 1991).

3.2.4 Fisiopatologia

A *Bordetella pertussis* possui acentuado tropismo por células do epitélio do trato respiratório humano, não é invasiva, exercendo sua ação patogênica somente na superfície do trato respiratório (FINGER, 1991). Entretanto, em imunocomprometidos a bactéria já foi isolada em amostras de sangue (CARVALHO; VESPA, 2000). A hipótese de que *B. pertussis* possa sobreviver dentro de neutrófilos humano por um período prolongado foi contestada em estudos recentes (HEININGER, 2001).

A infecção tem início quando as bactérias inaladas se ligam através de suas fímbrias à superfície do epitélio respiratório ciliado. Assim, após a adesão a bactéria passa a colonizar a mucosa sem invadir a corrente sanguínea ou outros tecidos e órgãos. No entanto, além da ação local, algumas toxinas produzidas podem alcançar a circulação sanguínea ou atuar diretamente no sistema nervoso central (SNC), produzindo efeitos sistêmicos.

A patologia primária associada com infecção é o rompimento da mucosa ciliada normal com dano ao epitélio respiratório. Brônquios e bronquíolos são primariamente acometidos, a traquéia, a laringe e a nasofaringe são atingidas com menor intensidade.

Na superfície do trato respiratório, as toxinas produzidas pela bactéria provocam necrose local, paralisia ciliar e inflamação da área respiratória, determinando aumento da secreção de muco, dificuldade na eliminação de secreções pulmonares, aparecimento de edema e de infiltrado inflamatório constituído por linfócitos e polimorfonucleares (FINGER, 1991).

Deste modo, o acúmulo de secreções na luz de brônquios e bronquíolos pode causar obstrução da luz bronquiolar com conseqüente atelectasia ou áreas de enfisema localizado (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

Segundo Finger (1991), já no início da doença verifica-se hiperplasia linfóide peribrônquico podendo caracterizar o quadro de pneumonite intersticial. Pode ocorrer broncopneumonia devido à necrose e descamação da camada epitelial superficial dos bronquíolos. Às vezes, são observadas lesões alveolares com infiltrado de células mononucleares e espessamento de parede, em casos que a doença evolui prolongadamente.

Além disto, as alterações do trato respiratório provocadas pela *Bordetella pertussis* também criam condições favoráveis à instalação de outras bactérias responsáveis por infecções broncopulmonares secundárias (FINGER, 1991).

O sistema nervoso central é eventualmente acometido na coqueluche, mas permanece indefinido até que ponto os sintomas neurológicos resultam de ação primária da toxina bacteriana ou hipóxia secundária (CARVALHO; HIDALGO, 1998). Acredita-se que os paroxismos de tosse que geram anóxia e congestão venosa no SNC, sobretudo em crianças de pouca idade, facilitariam a instalação da encefalopatia na qual não há infiltrado inflamatório, mas presença de edema local, micro-hemorragias ou hemorragias extensas, convulsões e alterações degenerativas (FINGER, 1991). Tais alterações patológicas no cérebro também podem levar à degeneração celular localizada com atrofia cortical (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

A fisiopatologia de *B. pertussis* não é totalmente compreendida. Apesar de amplas pesquisas sobre toxinas, adesinas e outros fatores relacionados à virulência de *B. pertussis*, pouco é conhecido sobre os mecanismos pelos quais estes fatores causam a doença (HEWLETT; EDWARDS, 2005).

Porém, estudos posteriores obtiveram sucesso no isolamento e caracterização de várias substâncias biologicamente ativas de *B. pertussis* responsáveis pelas características clínicas de doença, resposta imune e produção de imunidade subsequente à doença clínica, melhorando o

conhecimento sobre a patogênese e os determinantes de imunidade após a doença ou vacinação (CARVALHO; VESPA, 2000).

3.2.4.1 Fatores de virulência

Fatores de virulência bacterianos permitem ao patógeno entrar no hospedeiro e interagir com um tecido específico, evadir as defesas do hospedeiro para se proliferar, provocar dano localizado no local de infecção e causar doença sistêmica por sua disseminação ou de seus produtos.

Foram descritos vários componentes de *B. pertussis* envolvidos no processo de patogenicidade, promoção da adesão, lesão tecidual e evasão do sistema imunológico, como hemaglutinina filamentosa, pertactina, fimbrias, toxina de pertussis, citotoxina traqueal, toxina adenilciclase, toxina dermonecrótica, aglutinogênios, entre outros (MUNOZ; KEITEL, 2003). Entretanto, a patogenicidade *Bordetella pertussis* não foi relacionada a um único ou até mesmo a um grupo definido de produtos microbianos (KERR; MATTHEWS, 2000).

Fímbrias (Fim): são compostos de uma subunidade principal (Fim2 ou Fim3) e uma subunidade secundária (FimD), participam do mecanismo de adesão da bactéria, sendo responsável pela colonização da traquéia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

Hemaglutinina filamentosa (FHA): é uma proteína de superfície de grande peso molecular que causa aglutinação de eritrócitos. É a principal adesina da *B. pertussis*, esta habilidade de adesão permite a bactéria ligar-se a uma variedade de células como células fagocitárias e epiteliais, como também à estrutura extracelular no epitélio respiratório. Provavelmente, faz um papel de colonização na fase inicial da infecção mediando a adesão de

B. pertussis ao epitélio ciliado da área respiratória superior. É um imunógeno forte e anticorpos são encontrados após infecção natural ou vacinação, entretanto, anticorpos para hemaglutinina filamentosa conferem imunidade somente a curto prazo (GALAZKA, 2000).

Pertactina (PRN): é um aglutinogênio não-fimbrial que age como uma adesina para a bactéria. Muito imunogênico, também participa no mecanismo de aderência da bactéria às células do trato respiratório.

Aglutinogênios (AGG): o papel dos aglutinogênios na patogênese da doença ainda não está claro, mas são imunogênicos, sendo que os anticorpos induzidos por aglutinogênios são chamados de aglutininas por causar aglutinação de células. Muitos autores acreditam que os aglutinogênios de *B. pertussis* são um fator importante, mediando a adesão à mucosa respiratória e conferindo imunidade para a doença, uma vez que anticorpos específicos são encontrados tanto na infecção natural como após a imunização com a vacina de células inteiras (DTP). De qualquer forma, uma relação entre imunidade e presença de aglutininas nem sempre são encontradas (GALAZKA, 2000).

Atualmente, foram identificados quatorze tipos de aglutinogênios (AGG) no gênero *Bordetella*, sendo que os seis primeiros são específicos da *Bordetella pertussis* e a maioria está localizado nas fímbrias. Acredita-se que há três aglutinogênios principais, AGG 1, 2 e 3, enquanto AGG 4, 5, e 6, são antígenos secundários e pouco significantes. Baseado nos antígenos de superfície, três combinações diferentes causam doença em humanos, os sorotipos 1, 2; 1, 3; e 1, 2, 3.

A imunidade produzida pelas cepas parece ser tipo-específico, fato particularmente importante na elaboração de vacinas. A presença de AGG 1, 2 e 3 em vacinas de células inteiras contra coqueluche contribui para sua eficácia protetora (CARVALHO; HIDALGO, 1998). Para aprovar a utilização de vacinas DTP, a OMS exige testes para verificar a presença de tais aglutinogênios (GALAZKA, 2000).

Toxina Pertussis ou pertussígeno (PT): é uma proteína localizada na parede celular da bactéria, constituída por duas subunidades principais: a subunidade S1, com função enzimática que é responsável pela maioria das atividades biológicas; e o oligômero B, contendo as subunidades S2, S3, S4, e S5, que facilita o ataque à célula ciliada da mucosa do trato respiratório. Apesar de não ser tóxico, o oligômero B é necessário para ligar com eficiência a toxina às células, permitindo a subunidade S1 entrar na célula alvo (CARVALHO; VESPA, 2000).

A PT é descrita como a principal toxina de *B. pertussis*, responsável pela maioria dos sintomas sistêmicos da doença e por diferentes atividades biológicas. É dotada de propriedades histamino-sensibilizantes que aumentam a sensibilidade à histamina e à serotonina, responsável pela linfocitose observada na doença, ativação da produção de insulina e induz a produção de anticorpos ou antitoxinas, que podem ser responsáveis por imunidade prolongada contra a doença (GALAZKA, 2000).

Toxina Adenilciclase (ACT): é uma enzima secretada em alta concentração no espaço extracitoplasmático por cepas virulentas durante a infecção em humanos, induzindo produção de títulos de anticorpos elevados. Estes anticorpos também são produzidos após vacinação, mas em títulos menos elevados. É a segunda principal toxina de *B. pertussis*, sendo capaz de entrar em uma variedade de células, inibindo provavelmente junto com toxina pertussis, o funcionamento de neutrófilos, monócitos e células *natural killers*. Sua repercussão clínica é através do prejuízo às defesas do hospedeiro por comprometer as funções das células fagocitárias ou por efeito direto na mucosa respiratória devido à produção e acúmulo de AMPc, contribuindo para a produção excessiva de secreções brônquicas durante a doença, aumentando a suscetibilidade a infecções secundárias (GALAZKA, 2000).

Lipopolissacáride (LPS): é um componente da parede da bactéria que ativa a via alternativa do complemento e estimulam a liberação de citocinas. Embora possua

propriedades antigênicas, não é considerado protetor. Está potencialmente envolvida no estabelecimento de várias manifestações sistêmicas da doença e são responsáveis por algumas reações adversas em crianças após imunização com vacinas de células inteiras. Foi demonstrado que a quantidade de LPS em vacinas de células inteiras contra pertussis têm uma associação significativa com a frequência de febre após vacinação (CARVALHO; VESPA, 2000).

Toxina Dermonecrótica Termolábil (DNT): é uma toxina inativada a 56°C, localizada no citoplasma da bactéria, que causa lesão de pele se injetada por via intradérmica. É um imunógeno fraco, com patogênese ainda pouco conhecida para a coqueluche. No entanto, é sabido que esta toxina age promovendo vasoconstrição, mas componentes vasoativos como verapamil podem reverter ligeiramente as ações da toxina. Além disso, em experimentos animais as lesões necróticas e os efeitos letais puderam ser melhorados por tratamento com prednisolona (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

Citotoxina Traqueal (TCT): está localizada na parede celular, não é imunogênica e especialmente tóxico ao epitélio de ciliado respiratório, causando paralisia e destruição das células, porém seu modo de ação e seus mecanismos específicos ainda são desconhecidos.

3.2.5 Imunidade

A imunidade contra a coqueluche ocorre após o contato com *B. pertussis* através de vacinação na infância ou doença natural, porém o mecanismo de imunidade da doença ainda não é bem entendido. Estudos apóiam que seja mediada por mecanismos de imunidade humoral e celular. No entanto, não se conhece o papel da imunidade celular na proteção

contra a coqueluche (FINGER, 1991). Somente resposta humoral para toxina de pertussis foi consistente mostrada entre e pacientes vacinados e não vacinados (TOZZI *et al*, 2005).

Muitos estudos desenvolvidos investigaram a associação entre os fatores de virulência e a habilidade de *B. pertussis* causar doença. Há muitos dados que indicam a participação de anticorpos protetores na imunidade contra a coqueluche. Na maioria dos pacientes, depois da infecção natural há uma elevação de anticorpos para toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa e pertactina, como também há aumento em IgA na mucosa respiratória (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

As imunoglobulinas secretoras (IgA-secretoras) são capazes de impedir a ligação das fímbrias da bactéria às células epiteliais ciliadas, enquanto imunoglobulinas séricas da classe IgG parecem ser as responsáveis pela imunidade após a doença ou à vacinação. Entretanto, esses anticorpos não têm poder bactericida (FINGER, 1991).

Este conhecimento influenciou a seleção dos componentes para vacinas acelulares de *B. pertussis* de tal forma que estão compostas de moléculas aderência como hemaglutinina filamentosa, pertactina, fímbrias e toxina de pertussis inativada. Agora é evidente que alguns destes fatores não só causam dano para os tecidos, mas também modificam a resposta imune no homem a favor da resistência contra bactéria, afetando assim a duração da imunidade resultante (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Mesmo assim, a imunidade conferida pela vacina não é muito prolongada, tanto para vacinas de células inteiras quanto acelulares. Em média, após cinco a dez anos depois da última dose da vacina DTP a proteção pode ser pouca ou nenhuma (BRASIL, 2004a). Enquanto a imunidade induzida por vacinas acelulares dura cerca de quatro a seis anos (NARKEVICIUTE *et al*, 2005).

Para Finger (1991), a imunidade após a vacinação diminui nos quatro primeiros anos e desaparece completamente após doze anos, sendo de menor duração que a imunidade

conferida pela doença. No entanto, a doença também não confere imunidade duradoura, entre 20 a 25% dos adultos que apresentam coqueluche tiveram a doença na infância. Porém, apesar de diminuir com o passar do tempo após a doença natural, a exposição ao organismo com infecção assintomática ou sintomática pode manter proteção efetiva (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Não há um consenso sobre a transferência placentária de anticorpos. Estudos demonstraram que recém-nascidos adquirem anticorpos passivamente de suas mães, pois anticorpos de IgG contra FHA, PT, AGG 2 e 3 foram descobertos em crianças saudáveis antes da primeira imunização com DPT. Em outro estudo com crianças, também foi demonstrado que o nível de anticorpo IgG contra PT e FHA é comparável ao nível materno correspondente (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

No entanto, embora exista passagem placentária de alguns anticorpos, recém nascidos e crianças não imunizadas são mais suscetíveis à doença, sugerindo que a transferência transplacentária de anticorpos maternos ao bebê é insuficiente para proteger contra doença, reflexo da diminuição da imunidade entre mulheres em idade reprodutiva (GALAZKA, 1993; MUNOZ; KEITEL, 2003).

3.2.6 Manifestações clínicas

Após a exposição de um indivíduo suscetível ao agente infeccioso, há um período de incubação que dura de sete a quatorze dias antes do desenvolvimento dos sintomas da doença. Entretanto, pode variar de quatro a vinte e um dias e raramente, prolongar-se até quarenta e dois dias (BRASIL 2004a).

Após este período a doença evolui em três fases sucessivas:

a) *Fase catarral*

Com duração de uma ou duas semanas, a fase catarral ou período prodrômico caracteriza-se pelo início insidioso de manifestações respiratórias não específicas semelhante a um resfriado comum como, febre baixa, coriza, lacrimejamento, mal-estar e tosse moderada e não produtiva (GALAZKA, 2000).

Este período é o de maior contagiosidade. Também, já inicia o quadro de leucocitose relativa ou absoluta e a taxa de isolamento para o organismo pode chegar a 90% dos casos (KERR; MATTHEWS, 2000).

Diagnosticar a doença durante esta fase seria muito importante, pois o tratamento precoce reduz a gravidade da doença. No entanto, é clinicamente indistinguível de uma infecção respiratória superior moderada, a não ser durante epidemia ou após exposição conhecida à doença (TOZZI *et al*, 2005).

b) *Fase paroxística*

Nesta fase a doença evolui para crises de tosses paroxísticas. Caracteristicamente, o paciente tem numerosos episódios de tosse intensa, com aparente dificuldade para expelir o muco espesso da árvore de traqueobrônquica. Durante as crises o paciente não consegue inspirar, enrubesce, tornando-se cianótico nos casos mais graves, apresentando protusão da língua, lacrimejamento, sudorese abundante e fácies de angústia (FINGER, 1991).

Ao término da tosse ocorre um esforço inspiratório súbito e prolongado, acompanhado de um estridor característico provocado pela inalação vigorosa de ar contra a glote estreitada, conhecido como *guincho* (KERR; MATTHEWS, 2000). É seguido de eliminação de abundante secreção mucopurulenta pela boca e nariz e freqüentemente por vômitos. Há exaustão, edema de face periorbitário, congestão conjuntival e pulso muito acelerado (FINGER, 1991).

Inicialmente as crises são mais frequentes à noite, perturbando o sono e o repouso. Em seguida passam a ocorrer durante todo o dia, com uma média de quinze episódios, podendo variar de um ou dois a cinquenta episódios ou mais. As crises aumentam em frequência e intensidade nas duas primeiras semanas e depois diminuem paulatinamente. Nos intervalos entre as crises o paciente aparenta estar em bom estado geral.

Outros sinais característicos durante esta fase incluem leucocitose, linfocitose, perda de peso, hipoglicemia ocasional e, raramente, encefalopatia. Podem ocorrer picos febris ao longo do dia, mas geralmente é afebril ou com febre baixa. Como a bactéria só foi uma vez isolada do sangue de um paciente, acredita-se que a maioria das manifestações clínicas da doença seja devido à liberação de toxinas e/ou sua disseminação no organismo (KERR; MATTHEWS, 2000).

As crises paroxísticas podem ser desencadeadas por atividade física, fatores emocionais, choro, mudanças bruscas de temperatura ou irritação mecânica da faringe. Alimentos sólidos ou líquidos, compressão da traquéia, estímulos psíquicos, ambientes confinados também podem precipitar as crises. É menos comum a ocorrência de crises em ambientes arejados onde a criança esteja distraída em alguma atividade (FINGER, 1991).

Não há consenso sobre a duração desta fase. Segundo o MS, dura de duas a seis semanas (BRASIL, 2002a). Já para Finger (1991), a média é de quatro a seis semanas. Entretanto, pode persistir por até dez semanas e ocasionalmente por até vinte semanas (GALAZKA, 2000).

c) Fase de convalescença

Na fase convalescente a recuperação é gradual. Os paroxismos de tosse tornam-se menos frequentes e severos, sendo substituídos por episódios de tosse comum. Esta fase pode persistir por mais duas a seis semanas, prolongando-se por até três meses em alguns casos (BRASIL, 2002a; CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Porém, durante este período ou até dois anos após a manifestação da doença, infecções respiratórias de outra natureza podem provocar reaparecimento transitório dos paroxismos sem que ocorra reativação ou transmissão da coqueluche (CARVALHO; HIDALGO, 1998). Em 2% dos casos da doença observa-se a recorrência dos sintomas, crianças muito mimadas podem persistir com tosse durante vários meses, como sintoma de fixação psíquica (FINGER, 1991).

No entanto, o curso clínico da doença pode ser influenciado por vários fatores como idade, sexo e estado de imunização do indivíduo e antibioticoterapia. A idade é inversamente proporcional à severidade da doença. Tosse paroxística característica com guincho inspiratório final, geralmente acontece em crianças entre seis meses e sete anos de idade. Tosse não específica com apnéia e cianose, mas sem guincho é freqüentemente observada em crianças menores de seis meses de idade (HOPPE, 2000; MUNOZ; KEITEL, 2003; TOZZI *et al*, 2005).

Segundo Pitrez *et al* (1999) as crises de tosse em crianças pode não ser acompanhadas de guincho, podendo ocorrer apnéia, associada ou não à cianose, sudorese, vômito, desidratação, hemorragias, parada respiratória, perda da consciência e convulsões que podem levar a morte.

Entre adolescentes e adultos a duração é semelhante ao curso da doença em crianças, porém freqüentemente são encontrados cursos atípicos ou moderados (HOPPE, 2000). Embora ocorram as três fases típicas da doença, normalmente eles apresentam tosse moderada semelhante a uma infecção respiratória superior ou uma doença de tosse aguda sem paroxismos, guincho ou vômito pós-tosse (MUNOZ; KEITEL, 2003).

Quase 80% dos adultos com coqueluche confirmada apresentam tosse com pelo menos três semanas duração e 27% além de noventa dias. Em um estudo realizado com 121 famílias,

com pelo menos um caso de coqueluche em uma criança, 79 adultos tiveram evidência de infecção por *B. pertussis*. Destes 79 adultos, 9% não apresentaram nenhuma tosse, 63% tiveram tosse paroxística, 52% sofreram perturbações no sono devido à tosse, 53% tiveram tosse seguida de sensação de sufocamento ou vômito e 8% tiveram guincho (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Indivíduos parcialmente imunizados, crianças maiores com esquema de imunização completo e adultos com imunidade diminuída podem desenvolver a doença, porém em indivíduos previamente imunizados ou infectados os sintomas freqüentemente são menos severos e de menor duração (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Um estudo envolvendo indivíduos imunizados entre cinco e trinta anos de idade, demonstrou que as três fases típicas da coqueluche estavam ausentes. O curso clínico foi caracterizado por tosse de duração em média de três semanas e somente 6% dos pacientes tiveram tosse clássica (TOZZI *et al*, 2005).

Um estudo realizado na Suécia com 372 crianças não imunizadas, mostrou que a proporção cumulativa de coqueluche com apresentação clínica típica aumenta com idade: 12% aos dois anos de idade, 35% aos quatro anos idade, 55 % aos seis anos idade e 61% aos dez anos idade. Além disso, 25% adicional de crianças que não experimentaram a doença clínica tiveram uma doença atípica ou moderada comprovada por anticorpo de IgG contra toxina pertussis (GALAZKA, 2000).

A doença é mais severa em indivíduos não imunizados, fato comprovado por taxas de admissão hospitalar. Em um estudo com 1.265 crianças entre um a quatro anos 1,8% das crianças imunizadas precisaram de hospitalização, comparado com 7,3% de crianças não imunizadas (GALAZKA, 2000). Entretanto para Carvalho e Vespa (2000) cerca de 25 a 30% das crianças mesmo não imunizadas desenvolvem quadros leves e atípicos da doença.

Alguns autores informam que tratamento antibiótico reduz a severidade da doença e a duração da tosse, especialmente quando iniciado no começo da doença. No entanto, freqüentemente a doença é reconhecida em fases posteriores da doença e conseqüentemente, o tratamento antibiótico apropriado é iniciado muito tardiamente para ser efetivo ou prevenir casos secundários.

Em estudo realizado por Tozzi *et al* (2005) demonstrou que crianças tratadas com antibióticos tiveram tosse de seis a onze dias mais prolongada e quatro a treze dias adicionais com tosse espasmódica do que os pacientes sem tratamento.

Apesar de ainda não haver explicação plausível, diferentemente da maioria das doenças infecciosas da infância que mostram maior prevalência em meninos, a morbidade e a mortalidade por coqueluche são discretamente maiores no sexo feminino. Sendo que esta diferença de gênero parece aumentar com o avançar da idade (BLACK, 1997).

Em um estudo realizado na Itália sobre os determinantes da apresentação clínica da coqueluche em 788 crianças com confirmação laboratorial da doença, demonstrou que o curso clínico da doença é independente do sexo até os três anos de idade. Mas a partir dessa idade a duração de tosse espasmódica foi de sete dias mais prolongada entre meninas do que entre meninos, demonstrando que o gênero pode influenciar a apresentação clínica de doença somente após a infância (TOZZI *et al*, 2005).

3.2.7 Medidas de controle

A estratégia adotada pelo Ministério da Saúde para manutenção da coqueluche sob controle, é por meio do reforço à detecção precoce e bloqueio imediato de qualquer surto

detectado, evitando sua propagação, além da obtenção das coberturas vacinais acima de 90% em menores de um ano em todos os municípios do país (BRASIL, 2004b).

Medidas de controle de surtos da doença variam de local para local, mas importante é que sejam instituídas condutas padrão eficazes após a detecção dos casos como tratamento antibiótico apropriado, profilaxia oportuna, medidas de proteção individual, isolamento e medidas de controle de infecção eficazes.

3.2.7.1 Isolamento

Deve-se evitar a disseminação da bactéria mantendo os doentes, hospitalizados ou não, em isolamento tipo respiratório por gotículas e precaução padrão, durante pelo menos cinco dias após início do uso de antibioticoterapia ou por três semanas após o início dos paroxismos caso não seja utilizada nenhuma droga (BRASIL, 2004a; CARVALHO; VESPA, 2000).

Enquanto o indivíduo doente estiver transmitindo a doença deve-se restringir que freqüentemente creches, escolas, trabalho ou qualquer ambiente fechado e aglomerado.

Indivíduos hospitalizados devem ficar em quartos privativos enquanto estiverem transmitindo a bactéria, mas pode haver compartilhamento com outros pacientes com o mesmo diagnóstico. O quarto deve ser mantido com a porta fechada. O transporte do paciente deve ser limitado ao mínimo possível e, quando necessário, o paciente deverá usar máscara comum.

Durante a hospitalização é recomendado o uso de máscara comum para os profissionais e outras pessoas que entram em contato com o paciente, além da lavagem de

mãos antes e após contato, retirada das luvas e/ou máscara e quando houver contato com materiais utilizados pelo paciente.

Os objetos contaminados com as secreções nasofaríngeas devem ser desinfetados com uma solução de hipoclorito de sódio a 1%. Após a desinfecção, os objetos devem ser enxaguados em água corrente. Objetos de metal podem ser desinfetados com álcool etílico a 70% (BRASIL, 2002a).

3.2.7.2 Quimioprofilaxia

Embora tratamento antibiótico profilático precoce no período de incubação normalmente previna a doença, a dificuldade no diagnóstico precoce, os custos elevados e as preocupações relacionadas com indução de resistência à droga, limitam o tratamento profilático a contatos selecionados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

A quimioprofilaxia é indicada para contatos domiciliares ou prolongados, de qualquer idade, vacinados ou não, mesmo com história prévia da doença (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

Segundo o MS, deve-se realizar a quimioprofilaxia em :

- Comunicantes íntimos menores de um ano, independente da situação vacinal e de apresentar quadro de tosse;
- Menores de sete anos não vacinados, com situação vacinal desconhecida ou que tenham tomado menos de quatro doses da vacina DTP ou DTPa;
- Adultos que trabalham em profissões que envolvem o contato freqüente com crianças menores de cinco anos ou imunodeprimidos devem ser submetidos a

quimioprofilaxia e afastados das atividades junto às crianças, por cinco dias, após o início do uso do antimicrobiano;

- Pacientes imunodeprimidos.

Define-se como comunicante, qualquer pessoa exposta a um caso de coqueluche durante o período de transmissibilidade, ou seja, entre o início do período catarral até três semanas após o início do período paroxístico da doença (BRASIL, 2004a).

Os antibióticos e dosagens usadas para quimioprofilaxia são iguais aos recomendados para tratamento de um caso clínico. Portanto o antibiótico de escolha segundo o MS é a eritromicina, preferencialmente o estolato, em doses usuais, durante dez dias. Em casos de intolerância, o sulfametoxazol-trimetoprim. Quanto mais cedo for adotada essa conduta, maiores são as chances do comunicante suscetível não desenvolver a doença (FINGER, 1991).

Se a quimioprofilaxia for iniciada três semanas após a exposição seu benefício é limitado. Porém, deve ser considerada até seis semanas depois de exposição para contatos de alto risco, como crianças pequenas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

A efetividade da eritromicina é a curto prazo, isto é, somente durante o curso da terapia. Durante surtos ou exposição repetida pode ser necessário o uso repetido de eritromicina profilática. Porém, para contatos assintomáticos nem sempre um segundo ou terceiro curso de eritromicina é indicado, devendo ser analisados os benefícios de se administrar um macrolídeo de acordo com o risco e complicações da doença contra os potenciais efeitos adversos da droga para cada paciente (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

No entanto, crianças menores de seis meses de idade, devido às severas e potencialmente fatais complicações relacionadas à doença, devem receber quimioprofilaxia a após exposição. Crianças menores de um mês de idade que recebem qualquer macrolídeo

devem ser monitorizadas para o desenvolvimento de estenose de piloro, assim como para outros eventos adversos sérios com outros antibióticos com experiência limitada.

As pessoas que não fizeram uso de nenhum antibiótico devem ser aconselhadas para que assim que desenvolvam tosse, busquem cuidado médico para diagnóstico e tratamento precoces (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Imunoglobulinas não devem ser administradas profilaticamente aos comunicantes, pois não demonstram eficácia na prevenção da coqueluche (BRASIL, 2004a; FINGER, 1991).

3.2.7.3 Vacinação de bloqueio

Conforme o MS, logo que se tenha conhecimento da suspeita de casos isolados ou surtos de coqueluche, deve-se desencadear um bloqueio vacinal seletivo nas áreas onde o paciente esteve no período de transmissibilidade, com vistas a aumentar a cobertura vacinal na área de ocorrência dos casos (BRASIL 2004a).

Os comunicantes íntimos, familiares e escolares, menores de sete anos não vacinados, inadequadamente vacinados ou com situação vacinal desconhecida, deverão receber uma dose da vacina contra coqueluche e orientação de como proceder para completar o esquema de imunização. A vacina também deve ser aplicada, mesmo em crianças cujos responsáveis refiram história da doença (BRASIL, 2002a).

Considera-se pessoa adequadamente vacinada aquela que recebeu três doses de vacina contra coqueluche (DTP, DTPa ou DTP+Hib), a partir de dois meses de vida, com intervalo de pelo menos trinta dias entre as doses e com reforço aplicado no prazo de seis a doze meses da terceira dose.

O esquema básico de vacinação recomendado pelo MS é: menores de um ano a partir dos dois meses de idade, deverão receber três doses da vacina combinada DTP+Hib, com intervalo de pelo menos trinta dias entre as doses (o ideal é intervalo de dois meses). De seis a doze meses após a terceira dose, a criança deverá receber o primeiro reforço com a vacina DTP, e um segundo reforço entre quatro e seis anos de idade (BRASIL, 2004a).

É fundamental informar as pessoas da comunidade quanto à importância da vacinação, como medida de prevenção e controle da coqueluche, dando ênfase à necessidade da administração do número de doses preconizado pelo calendário vigente. Também deve ser ressaltada a importância da procura dos serviços de saúde se observada as manifestações que caracterizam os casos suspeito de coqueluche (BRASIL, 2004a).

3.2.8 Diagnóstico

O diagnóstico da coqueluche em geral é clínico-epidemiológico, podendo ser facilitado por alguns exames subsidiários, já que existem inúmeras dificuldades no diagnóstico laboratorial da doença. Forte suspeita clínica e conhecimento da epidemiologia local são necessários para um diagnóstico rápido e preciso (MUNOZ; KEITEL, 2003).

O diagnóstico com base no histórico e no exame físico é facilmente realizado durante o período paroxístico e nos casos típicos de coqueluche devido à tosse prolongada e aos paroxismos característicos. Entretanto, o mesmo pode ser dificultado nos períodos iniciais da

doença e pela alta variabilidade do quadro clínico induzido pela infecção, especialmente em lactentes jovens, adolescentes e adultos (CARVALHO; VESPA, 2000).

Muitos casos podem não ser diagnosticados, pois os paroxismos que caracterizam a doença podem não ser freqüente mesmo em casos severos e não ocorrer em casos mais moderados, principalmente entre indivíduos imunizados ou parcialmente imunizados, ou em países cuja cobertura vacinal é alta (GALAZKA, 1993; KERR; MATTHEWS, 2000).

Também deve se considerar que uma variedade de patógenos virais e bacterianos diferentes de *B. pertussis* podem causar tosse paroxística e, infecções concomitantes também podem ocorrer (HEININGER, 2001).

Atualmente, nenhum método diagnóstico utilizado individualmente é considerado “padrão-ouro” na prática, pois as altas taxas de cobertura vacinal, a ocorrência de casos com sintomas moderados, o retorno da exposição natural à doença e o desenvolvimento da doença em idades mais avançadas, influenciam a sensibilidade e especificidade dos métodos laboratoriais. Portanto, uma combinação de vários métodos deveriam ser utilizados, comparando os resultados de cultura ou PCR com resultados de teste sorológicos para identificar efetivamente as pessoas doentes (TOZZI *et al*, 2005).

Idealmente, se disponível, é recomendado o uso de cultura e PCR durante as quatro primeiras semanas depois do começo dos sintomas (quando a tosse estiver presente durante três semanas); quando tosse estiver presente durante três a quatro semanas, PCR e teste sorológico podem ser usados; depois de quatro semanas de tosse somente é possível prover um diagnóstico através de testes sorológicos (HEWLETT; EDWARDS, 2005).

No entanto, o diagnóstico específico para *B. pertussis* é realizado mediante o isolamento da bactéria através de cultura, mas como ocorrem falhas freqüentes devido a execução em fases avançadas da doença onde sua sensibilidade é menor, podem ser realizados outros exames e outros testes laboratoriais para auxiliar na confirmação e/ou

descarte dos casos suspeitos, principalmente em crianças jovens, casos atípicos e casos modificados pela vacina.

3.2.8.1 Testes inespecíficos:

a) *Leucograma*

A contagem de leucócitos não é um teste de confirmatório, mas tem sido considerado um importante dado laboratorial no diagnóstico presuntivo de coqueluche, pois uma contagem elevada de leucócitos associado a linfocitose é normalmente presente na doença clássica, principalmente na segunda fase da doença.

No período catarral, pode existir uma linfocitose relativa e absoluta, geralmente acima de 10.000 linfócitos/mm³. Os leucócitos totais no final desta fase, em torno da segunda semana da doença, já atingem um número, geralmente superior a 20.000 leucócitos/mm³. No período paroxístico o número de leucócitos pode elevar-se para 30.000 ou 40.000, associado a uma linfocitose de 60 a 80% do total, constituindo-se em formas pequenas e maduras (BRASIL, 2004a; CARVALHO; VESPA, 2000).

Porém, pode não haver linfocitose em crianças muito jovens, crianças vacinadas ou em casos moderados da doença entre adultos (BISGARD, 2002).

b) *Velocidade de Hemossedimentação (VHS)*

A coqueluche frequentemente apresenta VHS normal ou diminuída, geralmente inferior a 03; embora seja de origem infecciosa, permite distinguí-la dos demais processos catarrais das vias respiratórias, nos quais a VHS encontra-se geralmente aumentada.

Entretanto, não se deve descartar totalmente a possibilidade de coqueluche quando os valores forem elevados, pois pode ser provocado por infecção bacteriana secundária (FINGER, 1991).

c) Exames Radiológicos

A coqueluche não provoca alterações significativas nos exames radiológicos se não houver complicações ou infecções secundárias.

No entanto, principalmente em neonatos, a produção abundante de secreções pode conduzir a atelectasias com hiperinflação compensatória de outras regiões do pulmão, assim, a radiografia de tórax demonstra infiltrado pulmonar, particularmente na região de peri-hilar (HOPE, 2000).

É característica da coqueluche uma imagem de “coração borrado” ou “franjado”, porque as bordas da imagem cardíaca não são nítidas, devido aos infiltrados pulmonares (PITREZ *et al*, 1999).

Portanto, a realização de radiografia de tórax é recomendada para menores de quatro anos para auxiliar no diagnóstico diferencial e/ou presença de complicações.

3.8.2.2 Testes Específicos

a) *Cultura*

O teste laboratorial padrão e de certeza para a confirmação diagnóstica é o isolamento da bactéria através de cultura, exclusivamente em secreções de nasofaringe, já que a bactéria não está presente no sangue ou em outros órgãos.

Maior sucesso no isolamento do organismo é obtido quando a coleta do material é realizada durante a fase catarral, antes do início da antibioticoterapia, ou no máximo até três dias após seu início (BRASIL, 2002a). A positividade das culturas torna-se menor durante o período paroxístico e seu isolamento deixa de ser possível depois do trigésimo dia de evolução (FINGER, 1991).

Assim, embora este método apresente alto grau de especificidade de até 100%, sua sensibilidade é variável. Em condições ideais a probabilidade de crescimento da bactéria é em torno de 60 a 76% (BRASIL, 2002a). Porém, em situações clínicas as taxas de isolamento geralmente são muito mais baixas, pois inúmeros fatores podem interferir no crescimento bacteriano como:

- Coleta após a fase aguda, pois é raro o crescimento após a quarta semana da doença.
- Técnica e material utilizado nas coleta das amostras e transporte inadequado. O uso de amostras coletadas por aspiração em vez de cotonete/*swabs*, resulta em uma proporção maior de resultados positivo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000). O uso de *swab* com algodão também interfere no crescimento da *Bordetella pertussis* (BRASIL, 2002a).

- Uso de antimicrobiano anterior à cultura, porque depois de iniciado qualquer antibiótico *B. pertussis* é rapidamente eliminado da nasofaringe (BRASIL, 2002a).
- Idade do paciente, pois é menos provável que adultos tenham cultura positivo do que crianças (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).
- Imunidade induzida por vacinação ou infecção anterior diminui a proporção de resultados cultura-positivos.

Então, exigências de crescimento meticulosas fazem *B. pertussis* ser difícil de isolar. Além dos cuidados na coleta deve-se ter cuidado na preparação das placas de cultura, no transporte e identificação das colônias (GALAZKA, 2000).

O material coletado deve ser imediatamente semeado em meio de cultura de Bordet-Gengou ou Reagan-Lowe, em placas seladas (com metilicina/ com cefalexina ou cloxacilina). Cefalexina talvez seja a melhor droga de escolha, pois tem um amplo espectro de atividade. Porém, pode inibir o desenvolvimento de antígenos específicos, podendo ser necessário meio de cultura livre (KERR; MATTHEWS, 2000). Por isso, o MS orienta a utilização de dois tubos de ensaio em meio de transporte específico (Regan-Lowe), um com antibiótico e o outro sem antibiótico.

Logo após a coleta, o material deverá ser encaminhado ao laboratório em temperatura ambiente (15–30°C). Na impossibilidade do envio imediato, deve ser incubado à temperatura de 35 a 37°C por um período máximo de 48 horas e encaminhado à temperatura ambiente. No entanto, se o período de transporte do material pré-incubado exceder 4 horas, ou se a temperatura ambiental local estiver acima de 35°C, é recomendado o transporte sob refrigeração, à temperatura de 4°C (BRASIL, 2002a). Tipicamente, depois de incubado a 37° C, o organismo aparece após 72 horas, entretanto o resultado pode ser obtido somente após sete dias (CARVALHO; HIDALGO, 2000).

Mesmo se o resultado da cultura for negativo não se deve descartar o diagnóstico de coqueluche, pois culturas negativas podem ser encontradas por diversas causas, como: qualidade da amostra, antibioticoterapia prévia, imunidade parcial pela vacina, doença por outra etiologia, inabilidade do laboratório e eliminação espontânea da bactéria pelo organismo (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

Contudo, apesar das limitações deste método, é importante continuar utilizando culturais para análise da evolução do patógeno para manter vigilância a eventuais variantes que possam ser antigenicamente diferentes das cepas cobertas pelas vacinas.

b) Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Vários estudos têm sido realizados sobre o uso do PCR para o diagnóstico de coqueluche. O PCR mostrou-se ser um teste rápido, 80 a 100% sensível e específico para de *Bordetella sp* (KERR; MATTHEWS, 2000).

Entretanto, o PCR só está disponível atualmente em poucos laboratórios, é um método caro, os ensaios ainda não estão padronizados e variam entre diferentes laboratórios (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

A maioria das técnicas de PCR são mais sensíveis do que cultura, especialmente em fases posteriores da doença, pois se mantém positivo por mais tempo mesmo quando é utilizada antibioticoterapia prévia e necessita um menor número de bactérias, cuja viabilidade não é pré-requisito (CARVALHO; VESPA, 2000). Assim, PCR é especialmente útil por diagnosticar a doença em adultos, em indivíduos vacinados e em pacientes que receberam terapia antimicrobiana.

A porcentagem de amostras PCR- positivas, cultura-negativas varia de 13% a 88% refletindo provavelmente diferenças na população de estudo, escolha de amostra clínica e condições de cultura (KERR; MATTHEWS, 2000).

Em um recente estudo na França envolvendo 217 adultos com tosse persistente, 70 casos da doença foram confirmados em laboratório por cultura, PCR ou testes sorológicos. Destes casos, somente um caso foi confirmado por cultura, enquanto 36 casos foram confirmados por PCR (TOZZI *et al*, 2005).

Mesmo assim, o resultado positivo por PCR deve ser considerado presuntivo, e isolamento de *B. pertussis* deve ser tentado através de cultura para assegurar que a doença é verdadeiramente coqueluche (BISGARD, 2002). Pois, resultados falso-positivo expõe desnecessariamente o paciente a antibióticos, e utilização inadequada de recursos da saúde pública (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Assim, o PCR deve ser usado juntamente com a cultura e não em sua substituição, porque o isolamento bacteriano pode ser necessário para avaliação de resistência antimicrobiana ou para pesquisa molecular. Pois, somente o isolamento cultural permite testar a suscetibilidade antibiótica para estudos epidemiológicos e investigação de surtos (KERR; MATTHEWS, 2000).

c) *Imunofluorescência direta (ID)*

Este teste é realizado com secreções da nasofaringe, fixado em lâminas e identificado por anticorpos específicos para *Bordetella pertussis* marcados com fluoresceína. ID oferece a vantagem de ser rápido, porém apresenta alta variabilidade quanto à especificidade e à

sensibilidade (CARVALHO; VESPA, 2000). Quando comparado com cultura este método é de baixa sensibilidade, e a especificidade é notadamente baixa quando organismos são escassos (KERR; MATTHEWS, 2000).

Crítérios diagnóstico incluem elevações significantes em títulos de anticorpos IgA para um ou mais antígenos de *B. pertussis* como toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, ou pertactina (MUNOZ; KEITEL, 2003).

Resultados falso-negativos e falso-positivos ocorrem em respectivamente, 10 e 30 a 40% dos casos (FINGER, 1991). Para Carvalho e Vespa (2000), estes valores variam de 10 a 20% e mais de 40% dos casos, respectivamente.

Por isto, este método não tem utilidade prática, nem deve ser utilizado como critério para confirmação diagnóstica. No entanto, ID pode auxiliar quando cultura ou outros testes laboratoriais não estão disponíveis, pois um resultado positivo pode aumentar a probabilidade do paciente ter coqueluche (MUNOZ; KEITEL, 2003).

e) Testes sorológicos

Estão baseados na identificação de uma variação significativa nos títulos de IgG ou IgA contra fatores virulência mais pertinente de *B. pertussis*, coletados na fase aguda e na fase convalescente da doença. Os antígenos freqüentemente pesquisados são toxina de pertussis, hemaglutinina filamentosa e pertactina (TOZZI *et al*, 2005).

Apesar destes métodos serem úteis comprovadamente em estudos clínicos, ainda apresentam limitações na interpretação, sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, além de necessitarem de laboratórios especializados para sua execução.

Além disso, não é sensível em crianças pequenas, devido à imaturidade do sistema imune e à interferência de anticorpos maternos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). Sorologia também não deve ser usada como um método diagnóstico durante o ano posterior à imunização, pois este não diferencia entre anticorpos induzidos por vacina ou infecção natural. Por isto, sua utilização é limitada em indivíduos vacinados ou adultos (TOZZI *et al*, 2005).

Entretanto, é uma alternativa particularmente útil em crianças maiores vacinadas que mostram uma elevação significativa no título de anticorpos quando infectadas, porque neste grupo imunização prévia suprime o crescimento de *Bordetella pertussis* na nasofaringe, reduzindo a chance de uma cultura positiva (KERR; MATTHEWS, 2000).

Existem vários testes sorológicos que podem ser utilizados como aglutinação, fixação de complemento, *immunoblotting*, hemaglutinação indireta, neutralização da toxina, entre outros. O Teste Imunoenzimático (ELISA) é o teste sorológico mais utilizado, apesar de ELISAs comercialmente disponíveis ainda precisarem de validação adicional, sua utilização é um método diagnóstico promissor (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

Contudo, testes sorológicos ainda não são efetivos na rotina para o diagnóstico de coqueluche. Mas, se existisse comercialmente em larga escala, pudesse ser rápido, facilmente reprodutível e de baixo custo seria o método ideal para confirmar o diagnóstico de coqueluche (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

3.2.9 Diagnóstico diferencial

No período prodrômico, a coqueluche é clinicamente indistinguível de outras afecções do aparelho respiratório. Os dados epidemiológicos, o curso da doença e os paroxismos de tosse em períodos mais avançados da doença são os que definem o diagnóstico (FINGER, 1991).

Como alguns agentes etiológicos provocam quadro clínico semelhante ao da coqueluche é necessário que se descarte a possibilidade de infecção por adenovírus (1, 2, 3 e 5), *Haemophilus influenzae*, vírus sincicial respiratório, vírus parainfluenza tipo 2, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella parapertussis* e *Bordetella bronchiseptica*. Estas duas últimas bactérias causam doença com quadro clínico mais atenuado, com menor duração e hemograma sem alterações típicas de coqueluche (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

Diferenciação entre espécies de *Bordetella sp* está baseado em isolamento do organismo através de cultura laboratorial. A *Bordetella bronchiseptica* e a *Bordetella avium* são patógenos de animais que raramente acometem o homem, mas podem causar infecção em imunodeprimidos. *B. holmesii* que originalmente esteve isolado em sangue de pacientes severamente imunocomprometidos, recentemente também tem causado tosse paroxística em humanos (HEININGER, 2001).

O diagnóstico diferencial também deve ser feito com outras infecções respiratórias que podem provocar tosse intensa, como pneumonias, traqueobronquites, bronqueolites, bronquites, adenovirose, laringites, mucoviscidose, tuberculose, entre outros (BRASIL, 2002a). Deve-se considerar a possibilidade de pneumonia bacteriana secundária acompanhando a doença e pode ocorrer tuberculose após a doença.

Para cada doença acima, são esperadas alterações hematológicas e radiológicas pertinentes (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

Acessos de tosse também podem ser provocados por aspiração de um corpo estranho, porém habitualmente têm início abrupto e sinais de infecção estão ausentes, nestes casos o exame endoscópico possibilita esclarecer o diagnóstico (FINGER, 1991).

3.2.10 Complicações

Durante a evolução da doença podem ocorrer complicações respiratórias, neurológicas, nutricionais, infecções secundárias, entre outras, que serão melhor descritas a seguir.

Lactentes e pré-escolares não imunizados ou parcialmente imunizados são os grupos que têm maior risco de manifestar doença severa, de serem hospitalizados e desenvolver complicações com risco de vida (HEWLETT; EDWARDS, 2005).

Em geral, pacientes ficam exaustos, perdem apetite e peso, e sofrem alterações de hábitos do sono. Outras mudanças observadas incluem irritabilidade, ansiedade e retrocessos no desenvolvimento (GALAZKA, 2000). Crianças sofrem mais complicações como pneumonia, encefalopatia, problemas nutricionais e, raramente, morte (HEWLETT; EDWARDS, 2005). Arritmias cardíacas e episódios de hipoglicemia intratável também foram observados na infância (TOZZI *et al*, 2005).

Adolescentes e adultos infectados sofrem perturbações de sono, falta ao trabalho, restrições de atividades, entre outros. Complicações incomuns foram descritas como hérnia de disco intervertebral, perda súbita da audição, angina e dissecação da artéria carótida

(HEWLETT; EDWARDS, 2005). Também foi informada a ocorrência de síncope, incontinência urinária e fratura de costela (TOZZI *et al*, 2005).

a) *Complicações Respiratórias*

São descritas na literatura: pneumonia intersticial, broncopneumonia, atelectasia, bronquiectasia, enfisema pulmonar, pneumotórax, otite média e ruptura de diafragma. Apnéia também pode acontecer como um sinal de esgotamento ou espontaneamente, possivelmente como resultado de excitação vagal (HOPPE, 2000).

Outra complicação possível do aparelho respiratório é a ativação de formas latentes de tuberculose, pois há uma inabilidade dos linfócitos em migrar ao local de solicitação antigênica devido à depressão acentuada da imunidade celular durante a fase aguda da doença (CARVALHO; HIDALGO, 1998).

As complicações respiratórias são as mais freqüentes, as mais severas e que levam a óbito mais freqüentemente. (KERR; MATTHEWS, 2000). Estas complicações são claramente dependentes da idade do paciente, sendo a pneumonia a complicação mais freqüentemente observada em crianças, ocorrendo em 6% dos casos (TOZZI *et al*, 2005). Em adultos, bronquite é comum podendo ser a única manifestação da doença (FINGER, 1991).

Estudos citados por Galazka (2000), demonstraram que cerca de 22% a 32% das crianças desenvolveram complicações pulmonares, sendo 4 a 17% entre maiores de cinco anos de idade. Apnéia ocorreu em cerca de 2 a 5% dos casos hospitalizados. Broncopneumonia foi informada em 14 a 15% de casos hospitalizados na Suécia e nos EUA, 26 a 37% no Reino Unido e 74% na África do Sul.

b) *Complicações Neurológicas*

Complicações de sistema nervoso central são relativamente frequentes (KERR; MATTHEWS, 2000). Em 1990, mundialmente cerca de 50.000 crianças sofreram complicações neurológicas da coqueluche em longo prazo, sendo informado a ocorrência de encefalopatia em 0.9/100.000 casos da doença (TOZZI *et al*, 2005). Porém, estimativas do risco de encefalopatia associada à coqueluche não são precisas, porque estão baseadas em casos hospitalares e não inclui no denominador o número muito maior de casos de coqueluche que não requerem hospitalização (GALAZKA, 2000).

Conforme a literatura, aparentemente complicações neurológicas são secundárias a anóxia ou hemorragia cerebral, causadas por pressão intracraniana elevada durante episódios de tosse paroxística ou encefalite ou possivelmente por toxinas.

A ocorrência encefalopatia aguda e episódios hipotônico-hiporresponsivo são relativamente raros, porém sérios e geralmente fatais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). O prognóstico de encefalopatia depende da severidade dos sintomas da coqueluche e o risco é notadamente maior em crianças e lactentes, e desprezível em crianças maiores (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Pode haver uma grande variedade de manifestações neurológicas, mais comumente ocorrem convulsões e alterações da consciência. Manifestações agudas podem incluir: hemiplegia, paraplegia, ataxia, afasia, amaurose, surdez e hipertonia. Outras complicações são descritas como meningoencefalite, sonolência, degeneração cortical, distúrbios psíquicos, convulsões focais ou generalizadas, até o coma.

É relativamente comum a ocorrência de seqüelas permanentes nos que sobrevivem a encefalopatia aguda e episódios hipotônico-hiporresponsivo como, epilepsia, distúrbios

visuais e auditivos, retardo mental, paralisia espástica, entre outros. Crises convulsivas simples podem não ter nenhuma seqüela, porém retardo mental residual ou déficit sensorial e motor podem acontecer depois de quadros mais severos da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

c) *Complicações Nutricionais*

Problemas nutricionais relacionados a vômitos repetidos são ocasionalmente de importância principal, pois vômitos intensos podem provocar desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, desnutrição protéico-calórica e erosão do freio lingual.

Além disto, os acessos de tosse prejudicam a ingestão de alimentos, determinando acentuada perda de peso. Em crianças previamente mal nutridas a dificuldade para manter ingestão calórica adequada é um problema severo (GALAZKA, 2000).

d) *Infecções secundárias*

Pneumonia complicada pode ocorrer devido a infecções secundárias graves, causadas por vírus como, adenovírus, vírus sincicial respiratório e citomegalovírus ou por bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, entre outros.

Considerando que coqueluche neonatal sem complicação normalmente tem um curso afebril, a ocorrência de febre pode ser um sinal precoce de infecção sobreposta, assim como mudanças na contagem de leucócitos, de células brancas do sangue e aumentos de reagentes da fase aguda (HOPPE, 2000).

e) *Outras Complicações*

Devido aos paroxismos de tosse que levam ao aumento prolongado da pressão dentro da cavidade torácica e abdominal pode haver rompimento do frênulo da língua, hérnia umbilical, inguinal e diafragmática, prolapso retal, enfisema de mediastino e subcutâneo e pneumotórax.

Também são descritos: epistaxe, petéquias, hemorragia subdural, subaracnóidea, subconjuntival e de escleróticas. No entanto, raramente são vistas hemorragias maciças levando a paralisias permanentes ou transitórias e encefalopatia difusa com atrofia cortical.

3.2.10.1 Conseqüências econômicas e sociais

Além do impacto da coqueluche no indivíduo afetado a doença é causa de angústia considerável e resulta em conseqüências econômicas e sociais para as famílias afetadas pelo curso prolongado e severo e, ocasionalmente, pelas sérias seqüelas principalmente em crianças.

Conseqüências econômicas da doença incluem despesas diretas com consultas médicas, medicações e hospitalização; custos indiretos envolvem a necessidade de faltar ao trabalho por um período prolongado para cuidar da criança doente ou produtividade reduzida (GALAZKA, 2000).

O custo econômico da doença é significativo. Um estudo realizado nos EUA calculou que o custo direto da coqueluche em lactentes é de 2.822 dólares (6.335 reais), 308 dólares (677 reais) para crianças, 254 dólares (558 reais) para adolescentes e 181 dólares (398 reais) para adultos. Hospitalizações para crianças corresponderam por 66% dos custos médicos (FORSYTH *et al*, 2005).

3.2.10.2 Hospitalização

As causas mais freqüentes de admissão hospitalar são paroxismos severos, guincho, cianose e vômito pós-tosse, apnéia, pneumonia e ataques apopléticos (paralisia súbita e coma causados pela efusão ou extravasamento de sangue no cérebro ou medula espinhal). Outras razões adicionais citadas para hospitalização incluem: associação com doença cardíaca congênita, prematuridade, asma ou razões sociais (TOZZI *et al*, 2005).

Como são as crianças menores de seis meses de idade que freqüentemente apresentam quadros mais severos da doença, eles têm taxas de hospitalização mais altas, por períodos mais prolongados e mais provavelmente precisam de hospitalização em unidades de cuidado intensivas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Em seu estudo Galazka (2000) informa que o tempo de médio de permanência hospitalar nos EUA entre 1980-1989, foi de sete dias. Na Suécia, duração média da internação

para crianças menores de seis meses foi de oito dias, para crianças entre seis e onze meses de idade foi de seis dias, e quatro dias para crianças maiores de um ano. No Reino Unido, a duração média de permanência de hospital era 15,2 dias, variando de 17,8 dias em crianças abaixo de seis meses de idade para 13,8 dias crianças maiores de cinco anos de idade.

3.2.11 Tratamento

A maioria dos casos pode ser tratada a nível ambulatorial, crianças com coqueluche não complicada devem receber tratamento suportivo em seu próprio domicílio. Entretanto, casos mais graves e principalmente crianças menores de um ano requerem hospitalização para cuidados especializados, pois eles têm maior risco de complicações e seqüelas permanentes (KERR; MATTHEWS, 2000). Sendo necessário, verificar a capacidade da instituição de saúde em prestar atendimento adequado e oportuno.

Algumas medidas importantes no tratamento da coqueluche, tanto em ambiente domiciliar ou hospitalar são descritas por Carvalho e Hidalgo, (1998); e Pitrez, (1999). Entre elas:

- Manter equilíbrio hidroeletrólítico e hidratação adequada, por via oral e/ou se necessário, via parenteral em hospitalizados;
- Manter balanço nutritivo adequado, oferecendo alimentos frios, semi-sólidos e fracionado em pequenas porções, preferencialmente logo após as crises, já que a excitabilidade da garganta é menor;
- Manter controle sobre o equilíbrio ácido-básico, se necessário, administrar oxigênio;

- Aspirar secreções, realizar tapotagem, drenagem de decúbito e até broncoaspiração se houver evidência de obstrução brônquica e atelectasia;
- Reduzir o risco de aspiração durante as crises de tosse, posicionando o paciente de bruços, com a cabeça mais baixa que o corpo, melhorando com isso a drenagem do muco;
- Evitar estímulos para tosse, mantendo repouso relativo durante a fase ativa em ambiente arejado, calmo, sem barulho, evitando mudanças súbitas de temperatura, movimentação excessiva e emoções, entre outros.
- Proporcionar entreterimento com jogos, televisão e outras atividades que distraiam o doente.

3.2.11.1 Antibioticoterapia

Para o tratamento medicamentoso podem ser utilizados vários antibióticos. São particularmente úteis atenuando as manifestações clínicas, diminuindo intensidade dos sintomas e o tempo de evolução da doença, se administrados precocemente durante a fase catarral. Após esta fase o único efeito benéfico observado é a redução do tempo de eliminação da bactéria nas secreções nasofaríngeas do paciente, mas ainda assim é recomendado o uso de antimicrobianos por reduzir o período de transmissibilidade da doença (FINGER, 1991).

O organismo também mostra suscetibilidade *in vitro* há uma gama de antibióticos como: ampicilina, cloranfenicol, ciprofloxacino, doxaciclina, eritromicina e trimetoprim-sulfametoxazol (KERR; MATTHEWS, 2000). Eliminam o organismo da área respiratória: eritromicina, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol e cloranfenicol.

Porém, os agentes antimicrobianos de primeira linha para tratamento ou profilaxia de pertussis em indivíduos acima de seis meses de idade, são os macrolídeos como eritromicina, claritromicina e azitromicina. Trimetoprim-sulfametoxazol pode ser usado como uma alternativa em casos de intolerância aos macrolídeos (BRASIL, 2002a).

a) *Eritromicina*

Segundo o MS, a eritromicina, preferencialmente na formulação estolato, é a droga de escolha para o tratamento com antimicrobianos visto ser mais eficiente e menos tóxica. A dose indicada para crianças é de 40 a 50mg/Kg/dia (máxima de 2 g/dia), por via oral, dividida em quatro doses iguais, durante dez dias (BRASIL, 2002a). No entanto, segundo CDC (2000) é recomendado quatorze dias de tratamento, pois em alguns estudos foram observadas recaídas após o término de sete a dez dias de tratamento com eritromicina.

Este antibiótico é capaz de erradicar o agente do organismo em um ou dois dias quando iniciado seu uso durante o período catarral ou no início do período paroxístico. No entanto, tem-se isolado *Bordetella pertussis* de pacientes até sete dias após o início do uso da eritromicina (BRASIL, 2004a).

Alguns estudos demonstraram que eritromicina pode reduzir sintomas (número de guinchos, desenvolvimento, duração e paroxismos de tosse), diminuição do período de transmissibilidade da doença e redução do período de positividade das culturas nasofaríngeas, quando administrado nas fases iniciais da doença, isto é, durante a fase catarral ou nas duas primeiras semanas de tosse de paroxística (BRASIL, 2004a; KERR; MATTHEWS, 2000).

Porém, a Organização Mundial da Saúde afirma que durante a fase de paroxística seu uso de não altera significativamente o curso clínico da doença.

Efeitos adversos com uso de eritromicina estão associados à dose e com a administração oral do medicamento. Os efeitos adversos mais comuns são efeitos gastrointestinais indesejados, que incluem dor epigástrica, câimbras abdominais, náusea, vômito e diarreia (MUNOZ; KEITEL, 2003).

Uma associação entre administração oral eritromicina e incidência aumentada de estenose de piloro em neonatos foi observada em até 3,5% dos casos (TOZZI *et al*, 2005). Assim, apesar da necessidade de se prevenir a doença nesta faixa etária devido a alta mortalidade, a profilaxia desnecessária deve ser evitada. Quando prescrito eritromicina a recém-nascidos deve-se informar os pais sobre os possíveis riscos e sinais de desenvolvimento de estenose de piloro (MUNOZ; KEITEL, 2003).

O éster de estolato é associado com um risco aumentado de hepatites induzidas pela droga. O uso de eritromicina deve ser evitado em mulheres grávidas e, está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a macrolídeos.

b) *Azitromicina e Claritromicina*

Azitromicina e claritromicina são antibióticos macrolídeos disponíveis recentemente para o tratamento e profilaxia contra pertussis. No entanto, ainda não há dados disponíveis sobre a efetividade do tratamento com azitromicina ou claritromicina em crianças menores de um mês de idade (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

O tratamento com azitromicina em crianças é indicado por um período de cinco dias, em doses únicas diárias, no primeiro dia a dose é de 10 mg/kg (dose máxima de 500 mg) e do segundo ao quinto dia, de 5 mg/kg (dose máxima de 250 mg). Em adultos, a dose indicada para o primeiro dia é 500 mg/dia, seguido por 250 mg/dia, em doses únicas diárias até completar cinco dias de tratamento. A dose indicada de claritromicina para crianças é 15 mg/kg/dia (máximo 500 mg por dose) e 500 mg para adultos, divididas em duas doses diárias, durante sete dias (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Quando comparadas com eritromicina, estas drogas têm concentração mais alta nos tecidos, têm meia-vida maior, têm a vantagem de administração em menos doses diárias (uma ou duas doses por dia), o período de tratamento é mais breve (cinco a sete dias), têm melhor biodisponibilidade e podem reduzir a irritação gastrointestinal. Porém, seus custos são mais elevados (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Azitromicina e claritromicina são contra-indicadas em pacientes com hipersensibilidade conhecida a macrolídeos.

c) *Sulfametoxazol + Trimetoprim (SMZ + TMP)*

Baseado em dados de alguns estudos, TMP-SMZ parece também ser efetivo erradicando *B. pertussis* da nasofaringe. Seu emprego é recomendado como tratamento antibiótico alternativo para pacientes alérgicos a macrolídeos, que não toleram eritromicina ou muito raramente, pacientes que são infectados por uma cepa de *Bordetella pertussis* resistente a macrolídeos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

No caso de intolerância à Eritromicina, o MS orienta o uso de SMZ + TMP, por via oral, de 12 em 12 horas, durante dez dias. Para crianças a dose é de 40mg/Kg/dia (SMZ) e 8mg/Kg/dia (TMP), e para adultos e crianças com mais de 40 Kg é de 800mg/dia (SMZ) e 160mg/dia (TMP) (BRASIL, 2002a).

Eventos adversos comuns após o uso de TMP-SMZ incluem reações alérgicas de pele, náusea, vômito e anorexia. Raramente foram informados eventos adversos severos e fatais com uso de sulfonamidas. Estes eventos adversos incluem síndrome Stevens-Johnson (erupções severas ao redor da boca, ânus, ou olhos), necrose tóxica de epiderme, necrose hepática aguda fulminante, agranulocitose, supressão de medula óssea e outras discrasias sanguíneas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

TMP-SMZ é contra-indicado em pessoas com hipersensibilidade conhecida para sulfonamidas e trimetoprim, disfunção renal, discrasias sanguíneas, pessoas com deficiência de G6PD, entre outros. TMP+SMZ não deve ser indicado a mulheres grávidas a termo, mães amamentando, neonatos prematuros ou as crianças menores dois meses devido ao risco de *kernicterus* (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

d) *Outros antimicrobianos*

Embora ampicillina e amoxicillina demonstraram satisfatória atividade *in vitro* contra *B. pertussis*, *in vivo* eles foram ineficazes em erradicar a bactéria da nasofaringe. Este fracasso pode estar relacionado com a pobre penetração da amoxicillina ou ampicillina em secreções respiratórias (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

Não é recomendado o uso de tetraciclina, cloranfenicol e fluoroquinolonas para tratamento ou profilaxia da coqueluche devido aos potenciais efeitos colaterais prejudiciais em crianças. O tratamento com cefalosporinas também não é satisfatório. Portanto, nenhum destes agentes devem ser utilizados para o tratamento da doença (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

3.2.11.2 Imunoglobulinas

Novas imunoglobulinas humanas têm sido avaliadas. Apesar de ainda não terem valor profilático ou terapêutico comprovado, os resultados preliminares são positivos (BRASIL, 2002a; CARVALHO; VESPA, 2000; KERR; MATTHEWS, 2000). Em alguns casos, a terapia intravenosa com imunoglobulina demonstrou diminuir os guinchos, melhorar a saturação de oxigênio e cessar episódios de bradicardia (TOZZI *et al*, 2005).

Mesmo ainda controverso, Finger (1991) recomenda o uso de imunoglobulina em crianças menores de dois anos de idade, na dose de 1,25ml, uma vez ao dia, por via intramuscular, durante três a cinco dias consecutivos.

3.2.11.3 Tratamento inespecífico

Corticosteróides como betametasona, na dose de 0,76mg/kg/dia, via oral, e hidrocortisona succinato, na dose de 30mg/kg/dia, intra-muscular, mostraram-se benéficos em

poucos estudos, podendo ser utilizados em ambiente hospitalar em lactentes com paroxismos grave (PITREZ, 1999). Embora controverso, o uso criterioso de corticosteróides parece mostrar efeitos benéficos no controle dos paroxismos de tosse, reduzindo a severidade da fase de paroxística.

Beta-2 agonistas como salbutamol, na dose de 0,3 a 0,5mg/kg/dia divididas em três doses via oral, tem se mostrado eficaz em muitos estudos. Seu uso parece aliviar o sofrimento e as dificuldades respiratórias ao diminuir o espasmo laríngeo, permitindo melhor inspiração, reduzindo a intensidade e a duração dos acessos de tosse, podendo também levar ao desaparecimento do guincho inspiratório (FINGER, 1991).

Antitussígenos, de preferência codeína, 1mg/kg/dia dividido em quatro doses, podem ser utilizados em casos muito bem selecionados em crianças a partir de um ano de vida (PITREZ, 1999).

Em casos de crises convulsivas, anticonvulsivantes como diazepínicos, barbitúricos ou hidantoinato, devem ser administrados cuidadosamente no controle e no tratamento das crises, evitando sedação excessiva para que não se predisponha o acúmulo de secreções (FINGER, 1991).

3.3 Vacinas contra coqueluche

Atualmente existem no mercado basicamente dois tipos de vacina contra a coqueluche, a vacina de células inteiras e a vacina acelular, porém há inúmeras combinações disponíveis, que variam quanto à composição, modo de preparo e eficácia.

As primeiras vacinas a serem produzidas foram as vacinas de células inteiras, desenvolvidas nos anos 30 e amplamente utilizadas na prática clínica após os anos 40, demonstrando alta eficácia. Apesar destas vacinas demonstrarem-se altamente eficazes conferindo proteção, a associação freqüente com a ocorrência de efeitos adversos e a necessidade por um vacina não tóxica e eficaz para adultos, conduziram pesquisas para a identificação de antígenos protetores específicos, levando ao desenvolvimento de uma segunda geração de vacinas contra a coqueluche menos reatogênicas, as vacinas acelulares (DTPa).

Desde 1991, vários estudos avaliaram a eficácia de vacinas acelulares que contêm um ou mais componentes de *B. pertussis* purificados administrada em crianças. No entanto, ainda não há nenhum consenso sobre os antígenos protetores, mas conclusões de estudos demonstraram que níveis elevados de anticorpos para PRN, Fim, ou PT estão associadas com um menor risco de infecção (KERR; MATTHEWS, 2000).

Apesar de demonstrarem-se imunogênicas e eficazes na prevenção de infecção por pertussis, por falta de segurança ainda não há nenhuma vacina disponível no Brasil para o uso a partir dos sete anos de idade. Porque todas as formulações infantis contêm mais toxóides de difteria do que é recomendado para uso em adultos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1997). Possivelmente no futuro, injeções auxiliares com novas formulações de vacinas acelulares contra pertussis sejam recomendadas, prevenindo a ocorrência e expansão da doença entre estas pessoas mais velhas.

Muitos estudos foram realizados comparando vacinas de células inteiras e vacinas acelulares. Resultados demonstraram que nenhuma das vacinas foi significativamente mais efetiva que a outra. Porém, habitualmente, reações adversas locais ou sistêmicas moderadas e graves como febre alta, choro persistente, episódio de hipotônico-hiporresponsivo, e crises convulsivas acontecem menos freqüentemente entre crianças vacinadas com vacinas

acelulares que entre vacinados com vacinas de células inteiras. Nenhuma ligação causal foi identificada entre os dois tipos da vacina e lesão cerebral permanente ou morte (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001).

Interesse sobre a segurança da vacina de células inteiras em crianças fez da vacinação rotineira da coqueluche bastante controversa em alguns países, conduzindo a substituição de vacinas de células inteiras por vacinas acelulares em países desenvolvidos como Estados Unidos, Canadá, França, Inglaterra, entre outros (HEWLETT; EDWARDS, 2005). Entretanto, devido aos custos mais elevados, nos países em desenvolvimento ainda são amplamente utilizadas vacinas de células inteiras em programas de vacinação rotineiros na infância.

No Brasil, ainda é utilizada a vacina DTP e em casos especiais a vacina DTPa. A imunização contra a coqueluche faz parte do calendário básico de imunizações na infância conforme o Programa Nacional de Imunizações, que tem como objetivo, em primeira instância, o controle de doenças imunopreveníveis através de amplas coberturas vacinais, para que a população possa ser provida de adequada proteção imunitária contra as doenças abrangidas pelo programa.

O esquema de vacinação atual contra a coqueluche, conforme o calendário de vacinação vigente, instituído pela PORTARIA Nº597/GM em 8 de abril de 2004, é feito aos dois, quatro e seis meses de idade com a vacina Tetravalente (DTP+Hib) e dois reforços com a Tríplice Bacteriana (DTP). O primeiro reforço aos quinze meses e o segundo, entre os quatro e seis anos de idade.

O Programa é a referência nacional para as ações de imunizações, principalmente para os órgãos executores dessas ações: as secretarias estaduais e municipais de saúde. Os produtos nacionais ou importados são adquiridos pelo Ministério da Saúde e distribuídos às secretarias estaduais de saúde, a partir da Central Nacional de Armazenagem e Distribuição (Cenadi), implantada em 1982, no Rio de Janeiro (BRASIL, 2001b).

A qualidade dos produtos distribuídos é garantida pela atuação do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fiocruz - RJ, do Ministério da Saúde. Este Instituto é o órgão de referência técnica para os laboratórios produtores. Amostras de todos os lotes de imunobiológicos, nacionais ou importados são analisadas pelo INCQS e somente depois de garantida sua segurança, potência e estabilidade são liberadas para uso (BRASIL, 2001b).

Mesmo assim, devido à ocorrência freqüente de eventos adversos com o uso da vacina DTP, foi implantado pelo Ministério da Saúde como instrumento de busca de qualidade dos programas de imunização o Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação, que orienta a notificação e a investigação desses casos (BRASIL, 1998).

Assim, diante da associação temporal entre a aplicação da vacina e a ocorrência de determinado evento adverso, é indispensável a criteriosa avaliação clínica e laboratorial desses casos, para busca rigorosa do diagnóstico etiológico com a finalidade de que o evento adverso, a seqüela ou mesmo o óbito não sejam atribuídos à vacina, sem fundamentação científica. Em qualquer caso, tais eventos devem ser diagnosticados mediante anamnese e exame clínico, tratados, notificados e orientação deve ser dada em relação às vacinações subseqüentes (BRASIL, 1998).

Levando-se em consideração que a redução da morbidade e da mortalidade por doenças preveníveis por imunização só é possível se os índices de cobertura forem altos e homogêneos, é de suma importância que as equipes de saúde e mais especificamente as equipes de vacinação, trabalhem com base em conhecimentos e práticas atualizadas que tornem a sua ação a mais eficaz e eficiente possível. Evitando a adoção de falsas contra-indicações à vacinação, com perda de oportunidade de vacinação durante os encontros da criança ou da família com o serviço de saúde e o conseqüente prejuízo da cobertura vacinal.

Os imunobiológicos disponíveis pelo Ministério da Saúde e recomendações são descritos a seguir:

3.3.1 Vacina DTP / Tríplice Bacteriana

A vacina tríplice bacteriana (DTP) é indicada para prevenir a difteria, o tétano e a coqueluche (ou *pertussis*).

A vacina DTP é uma associação dos toxóides diftérico e tetânico, e *Bordetella pertussis* inativada em suspensão, tendo como adjuvante o hidróxido ou o fosfato de alumínio e o timerosal como preservativo. A apresentação é sob forma líquida em ampola ou frasco-ampola com dose única, ou frasco-ampola com múltiplas doses (BRASIL, 2002a).

A eficácia da vacina é aproximadamente 90%, porém a imunidade conferida pela vacina não é permanente, em média de cinco a dez anos, após a última dose da vacina a proteção pode ser pouca ou nenhuma (BRASIL, 2002a). Entretanto, indivíduos imunizados que são infetados experimentam doença menos severa (KERR; MATTHEWS, 2000).

De acordo com estudos científicos, a idade mínima para se iniciar a vacinação é a sexta semana de vida, sendo necessárias três a quatro doses pra a proteção. O intervalo preconizado entre as doses, para se obter resposta imunológica satisfatória, é de quatro a oito semanas. Contudo, o aumento do intervalo entre as doses não invalida as feitas anteriormente, portanto não exige que se reinicie o esquema.

Segundo o MS, a DTP é recomendada a partir de dois meses de idade até a idade de seis anos, onze meses e vinte e nove dias. E não deve ser aplicada em indivíduos a partir dos sete anos de idade. O esquema básico da DTP corresponde a três doses no primeiro ano de

vida e duas doses de reforço devem ser administradas de seis a doze meses após a terceira dose do esquema básico, de preferência aos quinze meses de idade, e uma segunda dose é recomendada entre os quatro a seis anos de idade (BRASIL 2004a).

A vacina tríplice bacteriana (DTP) deve ser aplicada por via intramuscular profunda. Nas crianças menores de dois anos a injeção é feita no vastolateral da coxa e nos maiores de dois anos de idade pode ser aplicada na região do deltóide (BRASIL, 2001a).

O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser respeitado rigorosamente. Depois de aberto o frasco-ampola de múltiplas doses, a vacina poderá ser utilizada até o final do prazo de validade desde que tenha sido manipulada com técnicas corretas de assepsia (BRASIL 2001a).

Deve ser conservada entre +2°C e +8°C, conforme orientação do Programa Nacional de Imunizações. A vacina DTP não pode ser congelada, pois o congelamento inativa a vacina ao provocar desnaturação protéica e a desagregação do adjuvante (com formação de grumos), com conseqüente perda de potência e aumento dos eventos adversos locais (dor, rubor e calor) (BRASIL, 2002a).

3.3.1.1 Contra-indicações

Em geral, as contra-indicações para o uso de vacina contra coqueluche são: crianças com quadro neurológico em atividade; reação anafilática sistêmica grave ou história de hipersensibilidade após o recebimento de qualquer dose do mesmo produto ou de qualquer um de seus componentes (BRASIL, 2002a).

No que se refere às contra-indicações específicas, conforme o MS, além de quadro neurológico em atividade, a vacina tríplice bacteriana não deve ser administrada em crianças que tenham apresentado, após dose anterior, qualquer das seguintes manifestações:

- 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;
- encefalopatia nos primeiros sete dias após a administração de uma dose anterior da vacina ou outro com componente *pertussis*;

Assim, nos casos de reação de natureza anafilática após a administração da DTP, está contra-indicada qualquer dose das vacinas DTP, DTP acelular, DT, dT e TT. Nos casos de encefalopatia está contra-indicada qualquer dose subsequente, seja com a vacina DTP ou com a DTP acelular; nestes casos administrar somente a dupla infantil (DT).

Quando a vacina tríplice bacteriana é contra-indicada, devido à ocorrência de convulsões ou colapso circulatório ou de EHH, está indicada a utilização da vacina tríplice bacteriana acelular (DTPa). Caso a vacina DTPa não estiver disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais ou se for decidido não utilizar o componente pertussis, deve-se aplicar a dupla infantil (DT) (BRASIL, 2002a).

No entanto, decisão de administrar ou não o componente pertussis nas doses subsequentes em casos de convulsão ou do EHH deve ser avaliada, levando-se em conta a avaliação da com risco de adquirir coqueluche face à realidade epidemiológica local. Assim, com precauções especiais e em ambiente hospitalar também pode ser administrada a vacina DTP clássica.

3.3.1.2 Efeitos adversos

A vacina DTP pode provocar vários eventos adversos pós-vacinação, a maioria deles é de caráter benigno e ocorre nas primeiras 48 horas após a aplicação da vacina (BRASIL, 1998).

São comuns reações locais. Apresentam-se em geral sob a forma de dor local com vermelhidão, endurecimento e edema, febrícula e sensação de mal-estar com intensidade variável de duração passageira. Reações sistêmicas moderadas como febre, sonolência, mau humor e anorexia freqüentemente acontecem, mas são auto-limitados e podem ser administrados com tratamento sintomático.

Eventos sistêmicos moderados a severos são pouco freqüentes, incluem: febre alta (maior ou igual a 40.5°C); choro persistente e inconsolável que dura três ou mais horas; episódio hipotônico-hiporresponsivo ou convulsões breves (normalmente febril). Acredita-se que a ocorrência destes eventos não deixa seqüelas (BRASIL, 2002a).

As manifestações sistêmicas graves após o recebimento de qualquer uma das doses da DTP devido ao componente *pertussis* são raras, podendo apresentar-se como: convulsão dentro de 72 horas, episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) (hipotonia, sudorese fria e diminuição de resposta a estímulos) até 48 horas e, encefalopatia dentro de sete dias. Também pode ocorrer reação anafilática imediata em razão de qualquer um dos componentes da vacina DTP (BRASIL, 1998).

Eventos neurológicos graves como, convulsão de duração prolongada ou encefalopatia, são raros e muitas vezes indevidamente atribuídas ao componente *pertussis* da DTP, e seu aparecimento pode corresponder apenas a um fenômeno coincidente, sem relação de causa e efeito com a vacina. Além disso, a possibilidade de que a vacina (DTP) induza

lesões neurológicas permanentes é questionada pela maioria dos peritos no assunto, por não haver provas convincentes da existência de tal relação causal (BRASIL, 1998).

No Brasil, taxas para a ocorrência de eventos adversos após imunização com vacina DTP são difíceis de estimar, pois o controle sistemático dos eventos adversos pós-vacinais ainda está em fase inicial, não sendo ainda possível tirar conclusões definitivas sobre a frequência em nosso meio (BRASIL 2001a).

Conforme orientado no Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação, os casos de eventos adversos devem ser notificados e investigados criteriosamente para definição da conduta quanto à continuidade do uso da vacina tríplice bacteriana (BRASIL, 1998).

- Manifestações locais

As reações locais como vermelhidão, calor, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor, pouco intensos e restritos ao local da aplicação são muito frequentes. Em alguns casos, pode haver formação de *abscesso* (tumor com conteúdo líquido) no local da aplicação. Ocasionalmente pode aparecer nódulo indolor no local na injeção, que só é completamente reabsorvido no fim de várias semanas. A ocorrência destes eventos resulta provavelmente da ação irritativa dos componentes da vacina, em especial do adjuvante contendo alumínio (BRASIL, 1998).

O prognóstico dos eventos adversos locais é bom, com evolução para cura espontânea na maioria dos casos. O tratamento é sintomático e compressas frias podem ser utilizadas para alívio da dor e/ou da inflamação, embora a eficácia dessa conduta não tenha sido validada em

estudos controlados. Os abscessos devem ser submetidos à avaliação médica para conduta apropriada, mas a ocorrência dos mesmos não contra-indica a administração de doses subseqüentes (BRASIL, 1998).

Deve-se notificar e investigar os casos com abscessos ou outras reações locais muito intensas (edema e/ou vermelhidão extensos, limitação de movimentos acentuada e duradoura), e também o aumento exagerado de determinada reação local associada, eventualmente, a erros de técnica ou a lote vacina (BRASIL, 1998).

- Manifestações sistêmicas

Sonolência prolongada pode instalar-se após qualquer dose do esquema, manifestando-se habitualmente nas primeiras 24 horas depois da aplicação da vacina, podendo persistir durante até 72 horas. Pode ocorrer *anorexia*, porém é habitualmente pouco intensa e transitória. A ocorrência de *vômitos* é pouco comum, sendo mais comum após a primeira dose da vacina. Em todos estes casos o prognóstico é bom e nenhuma conduta especial é necessária (BRASIL, 1998).

A ocorrência de *febre* nas primeiras 24 horas após a administração da vacina é muito freqüente, manifestando-se habitualmente nas primeiras três a seis horas. Com a administração de maior número de doses, aumenta a freqüência de reações febris, mas não há contra-indicação para administração de doses subseqüentes. O prognóstico é bom, particularmente quando a febre se manifesta como sintoma isolado e o tratamento é sintomático. Para as crianças que apresentaram temperatura acima de 38,5°C após a administração de dose anterior e para crianças com história pessoal ou familiar de convulsão,

é recomendado o uso de antitérmico profilático no momento da vacinação e com intervalos regulares nas 24-48 horas seguintes.

Os casos que tenham apresentado temperatura axilar igual ou superior a 39,5°C nas primeiras 48 horas após a vacina, sem outra causa identificável, devem ser notificados e investigados para afastar outros diagnósticos diferenciais (BRASIL, 1998).

Choro contínuo e inconsolável, geralmente nas primeiras 24 a 48 horas (usualmente nas primeiras duas a oito horas) pode ocorrer após a vacinação com a DTP. A ocorrência de choro parece estar relacionada com dor, assim o tratamento é sintomático com analgésicos e o prognóstico é bom. Não há contra-indicação para as doses subseqüentes, no entanto, choro por mais de trinta minutos após vacinação de DTP pode ser um preditivo de probabilidade aumentada do mesmo evento nas doses seguintes. Então, é recomendado o uso de antitérmicos ou analgésicos profiláticos nas vacinações subseqüentes.

Deve-se notificar a ocorrência de choro persistente durante três ou mais horas nas primeiras 48 horas após a vacinação DTP e observar a criança nas 24 horas seguintes, procurando investigar a existência de relação com outras causas (BRASIL, 1998).

Até 72 depois da aplicação da DPT pode instalar-se *quadro convulsivo* (1/1.750 doses). Habitualmente generalizado, com duração de poucos minutos ou até mais de quinze minutos, geralmente acompanhado de febre e estando ausentes sinais neurológicos focais. Na maioria dos casos notificados a convulsão ocorre nas 24 horas e quase sempre nas primeiras 12 horas que se seguem à vacinação. Tem-se relato de aparecimento de convulsão tanto no esquema inicial quanto após a administração de doses de reforço. O prognóstico é bom, não havendo demonstração de seqüelas a curto ou em longo prazo.

Assim, no caso da presença de convulsão nas primeiras 72 horas devem ser avaliados os riscos e se conveniente completar o esquema preferencialmente com a vacina DTPa. Caso a DTP acelular não esteja disponível, a vacina DTP pode ser administrada com precauções em

ambiente hospitalar ou administrar a vacina DT. Também está recomendada a administração de antitérmico profilático. Deve-se notificar e realizar investigação neurológica (exame neurológico e investigação clínica e laboratorial) em todos os casos de convulsão com a finalidade de esclarecer sua causa (BRASIL, 1998).

Episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH) pode ocorrer nas primeiras 48 horas, geralmente nas primeiras seis horas, após aplicação da vacina. Foi observada a ocorrência do EHH apenas na série inicial do esquema de vacinação, isto é, nas primeiras três doses da DTP. Estes eventos caracterizam-se pela instalação súbita de um quadro clínico constituído por palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulos. Pode ocorrer cianose, depressão respiratória, sono prolongado com despertar difícil e perda de consciência. Na maioria das crianças ocorre inicialmente irritabilidade e febre. O EHH pode durar desde alguns minutos até um dia ou mais.

O tratamento é de suporte e o prognóstico do EHH é bom, pois geralmente é transitório e auto-limitado, sem seqüelas neurológicas permanentes. A conduta é a observação rigorosa até o desaparecimento completo dos sinais e sintomas, adotando medidas apropriadas. Avaliar o EHH e o risco de adquirir coqueluche e se conveniente, utilizar nas doses subseqüentes a vacina DTPa, ou, DTPa em ambiente hospitalar ou dupla infantil DT. Deve-se notificar e realizar investigação neurológica em todos os casos (BRASIL, 1998).

Apesar de muitíssimo raro, pode ocorrer “*encefalopatia*”, que segundo a padronização de definições para eventos adversos pós-imunização está definida como uma desordem aguda e severa do sistema nervoso central, devido a outra causa não identificável. Considera-se que a encefalopatia aguda é associada cronologicamente com a DTP quando ocorre até sete dias após a aplicação da vacina, caracterizando-se principalmente por alteração profunda do nível de consciência, com duração de um dia ou mais; nítida alteração do comportamento (irresponsividade generalizada), que persiste por um dia ou mais; e/ou convulsões focais que

persistem por mais de algumas horas, sem ceder em até 24 horas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1991).

O prognóstico da encefalopatia é bom, pois estudos mais recentes não demonstraram existência de relação causal entre a vacinação com a DTP e lesão neurológica permanente. No entanto, é contra-indicada a administração de qualquer dose subsequente, seja com a tríplice bacteriana ou acelular, devendo completar-se o esquema com a vacina dupla tipo infantil (DT). A conduta nestes casos é tratamento imediato das manifestações neurológicas e deve-se notificar e dar encaminhamento para investigação neurológica (BRASIL, 1998).

As reações de hipersensibilidade provocadas pela vacina tríplice (DTP) podem ser do tipo anafilático ou não. A anafilaxia é imediata (ou reação de hipersensibilidade do tipo I) geralmente ocorre nos primeiros trinta minutos ou até duas horas após a exposição ao alérgeno, apresentando-se com uma ou mais das seguintes manifestações: urticária, sibilos, laringoespasma, edema dos lábios, hipotensão e choque.

O choque anafilático provocado pela vacina tríplice (DTP) é extremamente raro, podendo instalar-se logo após a vacinação, caracterizando-se por insuficiência circulatória com hipotensão arterial, pulso periférico fino ou ausente, extremidades frias, face congesta, perspiração aumentada e alteração do nível de consciência, acompanhada ou não de manifestações cutâneas como urticária, edema facial ou edema generalizado, e/ou de broncoespasmo e/ou laringoespasma.

Reações imunoalérgicas ou alterações cutâneas como urticária, exantema macular, papular, maculopapular ou aparecimento de petéquias podem surgir horas ou dias após a aplicação da vacina tríplice (DTP). Frequentemente, são resultantes de reações antígeno-anticorpo, sendo muito pouco provável que reapareçam após a aplicação de dose subsequente da vacina. O tratamento deve ser adequado conforme a reação alérgica presente. Nestes casos, não há contra-indicação para próximas doses da vacina (BRASIL, 1998). Na ocorrência de

reação de hipersensibilidade, deve ser notificada e investigada a possibilidade ter sido causada por outros alérgenos (medicamentos, por exemplo).

No entanto, reações de hipersensibilidade tipo anafilático, devido a incerteza sobre a qual componente da vacina é o responsável, contra indica-se a aplicação de doses subseqüentes de vacinas que contenham quaisquer um dos três antígenos em DTP, ou seja, vacina tríplice (DTP), vacina dupla (DT e dT) e da vacina antitetânica (TT) (BRASIL, 1998).

Além destas manifestações, ainda há múltiplas situações relatadas ocasionalmente na literatura médica atribuindo determinados eventos ao uso da vacina tríplice (DTP), tais como abaulamento de fontanela, eritema polimorfo e leucocitose com neutrofilia.

3.3.2 Vacina DTP + HIB / Vacina Tetravalente

A vacina combinada contra DTP + Hib (Tetra) é indicada para a imunização ativa de todas as crianças menores de um ano de idade, a partir de dois meses de idade, contra doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, difteria, tétano e coqueluche (BRASIL, 2002a).

Esta é uma vacina obtida através da reconstituição da vacina polissacarídica contra *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada com proteína tetânica sob a forma de pó liofilizado, e vacina adsorvida contra difteria, tétano e coqueluche sob a forma de suspensão injetável. No Brasil, o componente DTP é produzido por Instituto Butantan e envasado por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, e o componente Hib fabricado por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ.

Após a reconstituição, o frasco deve ser mantido entre +2° e +8° C ao abrigo da luz, e ser utilizado em até cinco dias. O prazo de validade do produto é de 24 meses, a contar da data de sua fabricação (BRASIL, 2001b).

A vacina deve ser aplicada por via intramuscular profunda ou, excepcionalmente por via subcutânea em crianças com trombocitopenia ou distúrbios de sangramento. Após a aplicação, a vacina estimula a produção de respectivas antitoxinas e anticorpos. A imunidade aparece após a segunda injeção e permanece por no mínimo cinco anos a partir do primeiro reforço. Entretanto, criança não está devidamente protegida enquanto não for completado o esquema de vacinação recomendado pelas Autoridades Sanitárias (BRASIL, 2001a).

Como ocorre com qualquer imunobiológico, a Tetravalente pode não oferecer 100% de proteção a dos indivíduos que a recebem. O componente Hib não protege contra a doença causada por outros tipos de *Haemophilus influenzae* nem contra a meningite causada por outros microrganismos.

Basicamente, as contra indicações, precauções e reações adversas constituem-se os mesmos da vacina Tríplice Bacteriana (DTP). Resumidamente, estão descritas a seguir.

3.3.2.1 Contra-indicações

A vacina DTP e Hib não deve ser administrada a indivíduos com quadro neurológico em atividade, conhecida hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes, ou que tenham apresentado sinais de hipersensibilidade após administração prévia. Não é recomendado seu uso em crianças a partir de sete anos de idade, em adultos ou idosos (BRASIL, 2002a).

Está contra-indicada naquelas crianças que apresentaram reação anafilática sistêmica grave (hipotensão, choque, dificuldade respiratória) ao mesmo produto, ou qualquer de seus componentes nas primeiras duas horas após a aplicação de dose anterior; na ocorrência de

convulsões até 72 horas após a administração da vacina, ou colapso circulatório, com choque ou episódio hipotônico-hiporresponsivo até 48 horas após a aplicação de uma dose anterior (BRASIL, 2002a).

Também, não devem ser administradas quaisquer doses subsequentes da vacina que contenham o componente pertussis às crianças em que se manifestaram encefalopatia nos sete primeiros dias após a vacinação ou reação anafilática, mesmo que a responsabilidade da mesma pelo evento não possa ser estabelecida. Assim, em virtude da importância da proteção contra o tétano, o esquema vacinal básico será completado com a DT (BRASIL, 1998).

3.3.2.2 Reações adversas

As reações em geral não são graves. Entre os sintomas locais, que mais freqüentemente ocorrem dentro das primeiras 48 horas é rubor leve no local da injeção, dor, eritema, edema e/ou calor e endureção, desaparecendo espontaneamente (BRASIL, 2002a).

Os sintomas sistêmicos leves relatados dentro das primeiras 48 horas incluem febre, perda de apetite, agitação, vômito, choro persistente, mal estar geral e irritabilidade. Com menor freqüência pode ocorrer sonolência, choro prolongado e incontrolável, convulsões ou encefalopatia e síndrome hipotônico-hiporresponsiva (hipotonia, sudorese fria e diminuição da resposta a estímulos). Relatos de reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, são raros (BRASIL, 2002a).

Na eventualidade do surgimento de qualquer reação de natureza neurológica, a continuação de uso da vacina deve ser avaliada. A administração combinada das duas vacinas,

DTP e Hib, não aumenta a incidência de reações sistêmicas esperadas, quando comparada com a aplicação separada e simultânea.

As reações adversas após a vacinação devem ser informadas ao centro de saúde e ao laboratório produtor.

3.3.3 Vacina DTP Acelular (DTPa)

Preocupações sobre a segurança de vacinas de células inteiras contra pertussis incitaram o desenvolvimento de vacinas acelulares, que menos provavelmente provocam eventos adversos como reações locais, febre e outros eventos sistêmicos porque elas contêm antígenos imunogênicos de *Bordetella pertussis* purificados.

As primeiras vacinas acelulares foram desenvolvidas no Japão, em 1981 foram autorizadas para imunização de crianças com dois anos ou mais e em 1989, para crianças de três meses de idade. Nos Estados Unidos, a primeira combinação de DTPa foi autorizada em 1991, no princípio como uma alternativa para vacinas de células inteiras nas doses de reforço em crianças que tinham recebido a série básica de DTP, e em 1996 foram autorizadas para a série primária a partir de dois meses de idade, com ou sem os toxóides de DT (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

Atualmente, é incluída em programas de vacinação rotineira na infância em vários países como Japão, Estados Unidos, Alemanha, Suécia, entre outros. Em alguns países várias vacinas acelulares estão disponíveis, como vacinas DTPa exclusiva ou em combinações com componentes contra hepatite B, Hib, ou vacina contra o vírus da poliomielite (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

No Brasil, a vacina DTPa está disponível somente nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE). Sendo indicada em crianças entre os dois meses a seis anos completos (6 anos, 11 meses e 29 dias), que apresentaram 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). É administrada por via intramuscular e conservada entre +2°C e +8°C, conforme orientação do Programa Nacional de Imunizações (BRASIL, 2002a).

Não é conhecido se a duração da proteção induzida por vacinas acelulares é igual a da vacinas de células inteiras, no entanto ambas mostram eficácia semelhante prevenindo doença típica.

Vacinas acelulares possuem antígenos purificados de *B. pertussis* em diferentes quantidades e combinações, contendo substancialmente menos endotoxinas que vacinas de células inteiras. Porém, ainda permanece indeterminado quais componentes são mais efetivos induzindo proteção e quais tipos de resposta imune são responsáveis pela indução de proteção.

Vacinas que contêm somente toxina pertussis demonstraram ser efetivas na prevenção da coqueluche, evidenciando que esta toxina é suficiente para induzir imunidade. Entretanto, alguns peritos acreditam que vacinas acelulares com multicomponentes contendo outros antígenos de *B. pertussis* como hemaglutinina filamentosa, fímbrias e pertactina podem ser mais efetivas. Porém, dados disponíveis são insuficientes para comparar, atualmente, a efetividade das vacinas acelulares disponíveis e autorizadas (MUNOZ; KEITEL, 2003).

3.3.3.1 Contra-indicações

No Brasil, segundo o MS, as contra-indicações para o recebimento da vacina DTPa são: 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) (BRASIL, 2002a).

Em países onde a vacina DTPa é utilizada rotineiramente em programas de imunização na infância as contra-indicações e precauções são essencialmente as mesmas às vacinas DTP de células inteiras.

3.3.3.2 Reações adversas

A maioria dos efeitos adversos pós-vacinação são de caráter benigno e ocorrem nas primeiras 48 horas. Os eventos adversos locais e sistêmicos são os mesmos das vacinas celulares, porém com menor frequência e intensidade (BRASIL, 2002a).

Reações sistêmicas moderadas como febre, sonolência, mau humor e anorexia são menos comuns. Raramente ocorrem eventos sistêmicos moderados a severos como febre acima de 40°C, convulsões febris, choro com três horas ou mais de duração e episódios hipotônico-hiporresponsivo (BRASIL, 2002a).

Reações alérgicas sérias são extremamente raras, os sintomas podem incluir dificuldade respiratória, urticária, palidez, fraqueza, taquicardia ou vertigem. Em estudos

realizados nos EUA, não foram informados eventos neurológicos mais severos, como convulsões prolongadas ou encefalopatia em associação temporal após a administração da vacina (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000).

3.3.4 Precauções e recomendações às vacinas

Nos últimos anos as contra indicações à vacinação contra coqueluche têm sofrido progressivas alterações, sendo atualmente algumas destas consideradas apenas precauções.

A decisão para administrar ou adiar a vacinação por causa de uma corrente ou recente doença febril depende em grande parte da severidade dos sintomas e sua etiologia. Embora uma doença febril moderada ou severa seja razão suficiente para adiar a vacinação, doenças secundárias como infecções respiratórias superiores moderadas com ou sem febre não são contra-indicações. Se cuidado médico contínuo não pode ser assegurado, é particularmente importante aproveitar todas as oportunidades para prover vacinações apropriadas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1991).

Crianças com doenças moderadas ou severas com ou sem febre podem receber a vacina assim que se recuperarem. Esperar um curto período antes de administrar DTP evita sobrepor os efeitos adversos da vacinação na doença subjacente ou atribuir uma manifestação da doença erroneamente à vacinação.

História de prematuridade geralmente não é motivo para adiar vacinação. Estas crianças devem ser vacinadas de acordo com sua idade cronológica.

Terapias imunossupressoras como irradiação, antimetabólitos, agentes alcalinizantes, drogas citotóxicas e corticosteróides podem aumentar o risco de complicações ou reduzir a resposta imune à vacina. Se terapia será descontinuada em breve, é razoável adiar vacinação até um mês após seu término, caso contrário, o paciente deve ser vacinado mesmo assim.

As crianças com reconhecida, possível ou potencial condição neurológica subjacente presente, parecem ter maior risco para o aparecimento de manifestações de desordens neurológicas dentro de dois ou três dias após a vacinação. Porém, manifestações mais prolongadas ou exacerbação da desordem não foi reconhecida (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1991).

Assim, entre lactentes e pré-escolares com uma história de convulsões prévias é prudente adiar a vacinação de DTP até o estado da criança ser completamente avaliado, um regime de tratamento estabelecido e a condição estabilizada. Em suspeitos de ter doença neurológica subjacente que ainda não foram imunizadas, é prudente adiar o início da vacinação com DTP ou DT até observação e esclarecimento do estado neurológico e efeito do tratamento. A decisão sobre começar vacinação com DTP ou DT deve ser feita antes do primeiro aniversário da criança e as crianças que apresentam condições neurológicas estáveis, incluindo convulsões bem-controladas, podem ser imunizadas. A ocorrência de um evento único (sem associação temporal com DTP) não contra-indica vacinação, particularmente se as crises podem ser explicadas satisfatoriamente (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1991).

Nos casos em que, a criança apresentou convulsões (até 72h após a vacinação) e/ou episódio hipotônico-hiporresponsivo (até 48h após a vacinação) após uma dose prévia da vacina, pode-se proceder à administração simultânea da vacina DTP acelular e da vacina contra Hib, obedecendo às restrições quanto às vias e locais de aplicação destas duas vacinas.

Não está contra-indicado uma nova dose da vacina nos casos em que a criança apresentou febre superior a 39,5° C e/ou crise de choro intenso e incontrolável (com duração de mais de três horas), até 48 horas após uma dose prévia desta vacina. Nestas situações, procede-se normalmente à administração da vacina e recomenda-se o uso de analgésicos e antitérmicos profiláticos.

Após estudos norte-americanos, não há evidência suficiente para associação da vacina tríplice (DTP) com autismo, diabetes infanto-juvenil, síndrome de Guillain-Barré, mononeuropatias periféricas, anemia hemolítica e plaquetopenia (BRASIL, 1998). Nem evidência de relação causal entre a DTP e espasmos infantis, arritmias, síndrome de Reye e síndrome da morte súbita do lactente (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1991).

Não há um consenso sobre a necessidade de imunização às crianças que desenvolveram coqueluche. Crianças com infecção comprovada por cultura positiva ou confirmação epidemiológica por contato com um caso cultura-positiva devem receber vacina DT para as doses restantes do calendário de vacinação para assegurar proteção contra difteria e tétano. No entanto, alguns peritos recomendam inclusive que o componente pertussis deve ser administrado em vacinação subsequente às crianças que tiveram cultura-positiva porque as crianças podem ter uma resposta imune pobre após infecção por *B. pertussis* (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1997).

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo numa série histórica.

A epidemiologia, considerada como o estudo da distribuição da saúde/ doença e de seus determinantes nas populações, pode ser didaticamente dividida em descritiva ou analítica. De maneira simplificada, pode-se dizer que a epidemiologia descritiva estuda a variabilidade da frequência das doenças em nível coletivo, em função das variáveis ligadas a pessoa, tempo e lugar procurando responder às questões relacionadas a *quem, quando e onde*. Enquanto, estudos analíticos buscam os determinantes do processo em questão, necessitando de hipóteses a serem testadas (MENEGHEL, 2002; BRASIL, 2003a).

A utilização de uma série histórica de dez anos para o estudo justifica-se pela construção do instrumento de análise dos dados e por permitir que se realize inúmeras inferências e comparações. Pois, estudos em séries temporais não consideram somente a cronologia dos eventos, mas o momento histórico em que a população está vivendo (MENEGHEL, 2002).

A amostra utilizada abrange todos os casos notificados e/ou confirmados de coqueluche no Estado do Rio Grande do Sul, registrados no SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2004.

Os dados secundários utilizados referentes à ocorrência de casos de coqueluche e cobertura vacinal foram coletados nos registros de informação da Secretária Estadual de Saúde do RS, na própria sede, no site (página da Web) e na base de dados do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde.

A ferramenta utilizada para a análise da situação epidemiológica em 2004 foi a construção do diagrama de controle. Este é um método gráfico, que exhibe a tendência no

tempo de um agravo. Possibilitando o acompanhamento da evolução temporal das doenças, a partir de uma rápida visualização das oscilações, facilitando a identificação dos fatores condicionantes das variações observadas e elevações no número de casos (MEDRONHO, 2004).

Ao permitir a identificação pela Vigilância Epidemiológica de padrões epidêmicos na incidência de um agravo, tem como objetivo estabelecer e implementar medidas profiláticas que possam manter a doença sob controle (ROUQUAYROL, 1999).

Para a construção do diagrama de controle foi empregando o cálculo da média dos casos na determinação do limiar endêmico, em períodos mensais num histórico de dez anos. Sendo excluídos os anos de maior e de menor incidência para que a série não sofresse influência de valores aberrantes, acarretando vieses no diagrama.

Como recomendado por Medronho (2004), foi selecionado um período de dez anos, de 1995 a 2004, em função da disponibilidade de dados e por representarem a situação epidemiológica mais recente. Foram excluídos os anos de 2000 e 2004 da construção do diagrama por tratarem-se dos anos de menor e maior notificação de casos, respectivamente.

Para a construção da faixa endêmica, ou seja, a faixa de valores esperados para cada mês, foi calculada a média do número de casos notificados, mensalmente, e o desvio padrão para cada mês. O limite máximo do diagrama foi construído com os valores obtidos pela soma de 1,96 desvios padrões aos valores médios mensais e o limite mínimo do diagrama com os valores obtidos pela subtração de 1,96 desvios padrões aos valores médios mensais.

Essa concepção baseia-se no modelo da curva normal e o intervalo considerado endêmico representa aproximadamente 95% do espaço da curva normal. Dessa forma, ficam estabelecidos os níveis endêmicos, ou seja, as variações atribuídas à normalidade (MENEGHEL, 2002). Assim, os valores ou qualquer ocorrência que ultrapasse o limite

máximo é considerado uma epidemia e os abaixo representam controle da doença (BRASIL, 2003a).

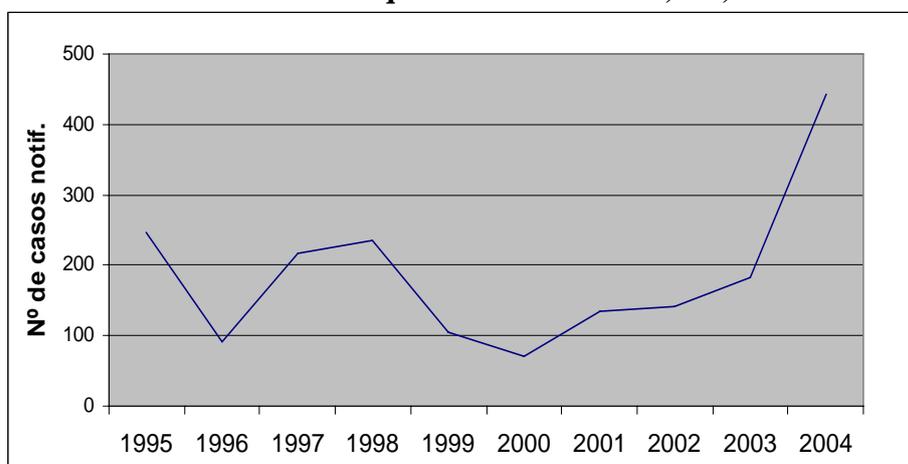
No gráfico, os meses do ano foram dispostos no eixo de x (horizontal), a frequência no eixo de y (vertical) e traçada uma linha com os valores médios mensais. Depois de estabelecida a faixa endêmica, formada entre o limite máximo e mínimo, foi interpolada a curva dos casos notificados do ano de análise, ou seja, o ano de 2004.

A análise da correlação da incidência da coqueluche com a cobertura vacinal foi estabelecida através da flutuação entre as curvas da cobertura vacinal comparada a curva do número de casos notificados nos últimos 10 anos. Visto que há uma tendência definida à diminuição da incidência associada ao incremento dos índices de cobertura vacinal (PITREZ, 1999).

5 ANÁLISE DOS RESULTADOS

No ano de 2004, no Estado do Rio Grande do Sul foram notificados 442 casos suspeitos de coqueluche. Quando comparamos esses dados aos dos anos anteriores, observamos uma elevação brusca no número de casos notificados ao sistema de vigilância no Estado nos últimos anos (gráfico 1). Observa-se também que, de 1998 a 2000, o número de casos se mantinha numa tendência decrescente, chegando à notificação de 71 agravos naquele ano. A partir de então progressivamente aumentou, atingindo o cume de 442 notificações em 2004, como ilustrado no gráfico abaixo:

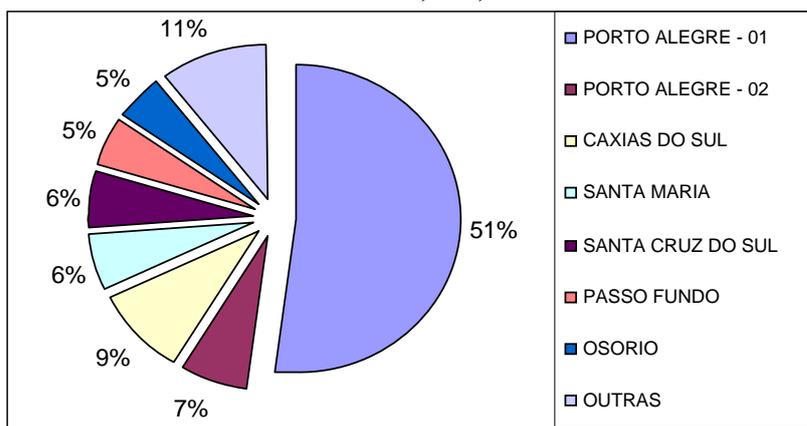
Gráfico 1 - Casos de Coqueluche Notificados, RS, 1995-2004



Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Em relação à procedência dos casos notificados, observa-se no gráfico 2 uma concentração na região metropolitana do RS. É importante destacar a publicação de um alerta epidemiológico em fevereiro de 2004, pela SMS de Porto Alegre para todos os serviços de saúde da cidade, sobre o aumento da notificação de casos isolados ou surtos familiares em residentes de Porto Alegre e região metropolitana no final de 2003 e início de 2004. Assim, uma parcela do aumento de casos e concentração da notificação em Porto Alegre pode ter sido decorrente à resposta da vigilância com a publicação do alerta.

Gráfico 2 - Proporção de Casos de Coqueluche Notificados Segundo Regional de Residência, RS, 2004

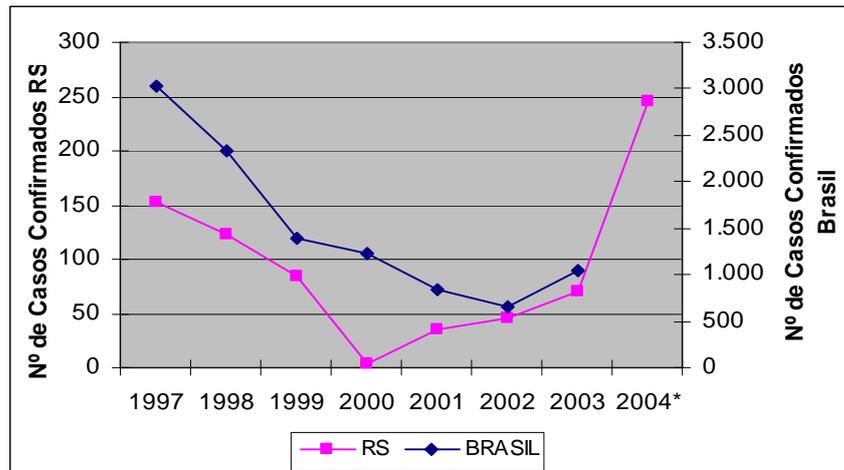


Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

A análise dos casos confirmados nos últimos anos no RS (gráfico 3) somente é possível a partir 1997, pois só a partir deste ano foram definidos pelo MS os critérios de confirmação de coqueluche. Os dados referentes ao Estado em 2004 foram obtidos mediante solicitação ao setor de epidemiologia na sede da SES/RS, por ainda não estarem disponíveis em nenhum dos sistemas de informação.

Semelhante à tendência da notificação de casos, pode ser observado um valor mínimo de agravos confirmados no ano 2000, e o valor máximo e elevado em 2004. Em contraste, ao analisarmos no mesmo gráfico a tendência brasileira, nota-se que o número de casos confirmados decrescem até o ano de 2002, ocorrendo uma razoável elevação em 2003.

Gráfico 3 - Casos de Coqueluche Confirmados, Brasil/RS, 1997-2004

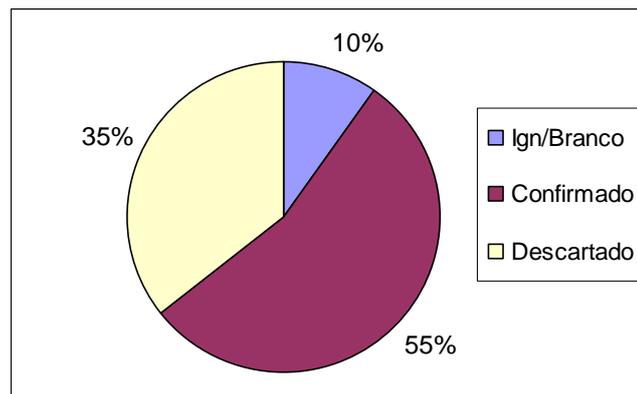


Fonte: MS/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

*Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Em 2004, dos 442 casos notificados no RS, 245 (55%) foram confirmados (gráfico 4). Entretanto, apesar da solicitação à SES/RS, até o momento do fechamento dos dados não nos foi informado quais os critérios de confirmação utilizados para cada caso nem a situação vacinal dos agravos confirmados.

Gráfico 4 - Distribuição dos Casos Notificados de Coqueluche Segundo Classificação Final, RS, 2004



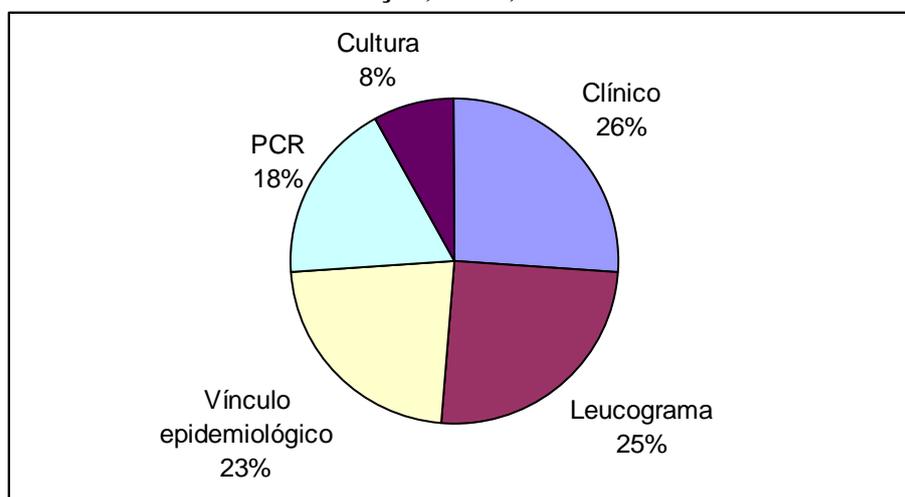
Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

É sabido que o Rio Grande do Sul conta com apenas um laboratório de referência, o IPB LACEN/RS, disponibilizado a partir de junho de 2004 para realização da cultura da *Bordetella pertussis*. Este método é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de

coqueluche e o único critério de confirmação laboratorial aceito atualmente pelo MS. No entanto, possui inúmeras limitações relacionadas ao próprio método, fase da doença em que foi coletada a amostra, técnica de coleta e transporte adequado. Assim, pela escassez de recursos, em Porto Alegre a técnica de PCR realizada por três laboratórios (um público e dois privados) é aceita pela equipe de vigilância municipal e estadual para confirmação de caso.

Já que não são de nosso conhecimento os critérios de confirmação no Estado, podemos ter uma amostragem referente ao município de Porto Alegre (gráfico 5), já que este foi responsável por cerca de 61 casos (25%) daqueles confirmados no RS em 2004. É importante salientar que, muito provavelmente se analisássemos o Estado como um todo, não encontraríamos tal proporção de PCR, pois outros municípios ou Coordenadorias Regionais de Saúde não dispõem de tal recurso.

Gráfico 5 - Distribuição dos Casos de Coqueluche segundo Critério de Confirmação, POA, 2004



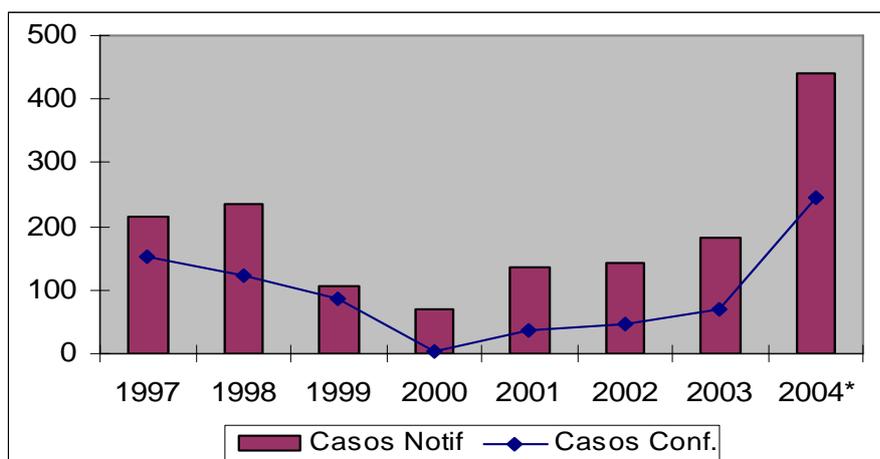
Fonte: SINAN/ECE/CGVS/SMS

Dos 61 casos confirmados em Porto Alegre, em 13 o esquema vacinal foi considerado completo, com três doses da vacina DTP. No entanto, nenhum destes casos foi confirmado

por testes específicos contra a coqueluche, ou seja, cultura bacteriológica e PCR. Isto nos leva a pensar que a vacina utilizada confere proteção contra a bactéria circulante na comunidade.

Em função da limitação deste estudo decorrente da não-disponibilização nos meios de informação e às dificuldades na obtenção de alguns dados, a partir do conhecimento do número de casos notificados e confirmados da doença, podemos aferir que estabelecem uma relação diretamente proporcional, ou seja, a confirmação de agravos segue a mesma tendência de aumento ou diminuição do número de casos notificados, como pode ser observado no gráfico 6. Esta avaliação é importante pelo fato de inúmeras informações utilizadas neste estudo somente estarem disponíveis baseadas nos casos notificados da doença.

Gráfico 6 - Relação entre Notificação e Confirmação de Casos de Coqueluche, RS, 1997-2004



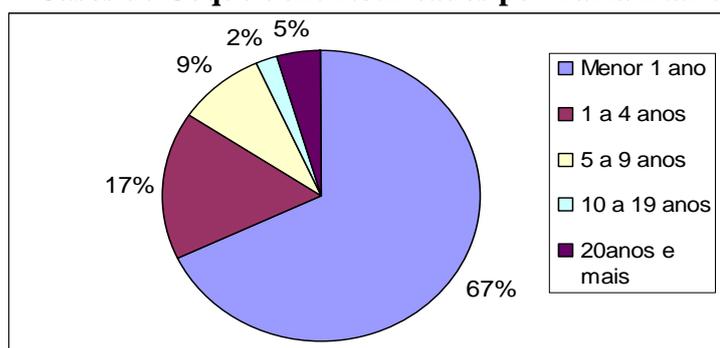
Fonte: MS/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

*Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Em relação à distribuição de casos por faixas etárias, é consenso entre os autores que o grupo de idade mais atingido e de maior risco para a coqueluche é o de menores de um ano de idade. No Brasil, este grupo concentra quase 50% do total de casos (BRASIL, 2004a). Conforme descrito na literatura, a idade também é um importante fator determinante de severidade e prognóstico da doença.

Em 2004, no Rio Grande do Sul (gráfico 7) dos 442 casos notificados, 299 foram observados em crianças menores de um ano (67%), de um a quatro anos foram 74 (17%), de cinco a nove anos foram 39 (9%), dos dez aos dezenove anos foram 10 (2%) e a partir dos vinte anos foram notificados 20 (5%).

Gráfico 7 - Casos de Coqueluche Notificados por Faixa Etária, RS, 2004



Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

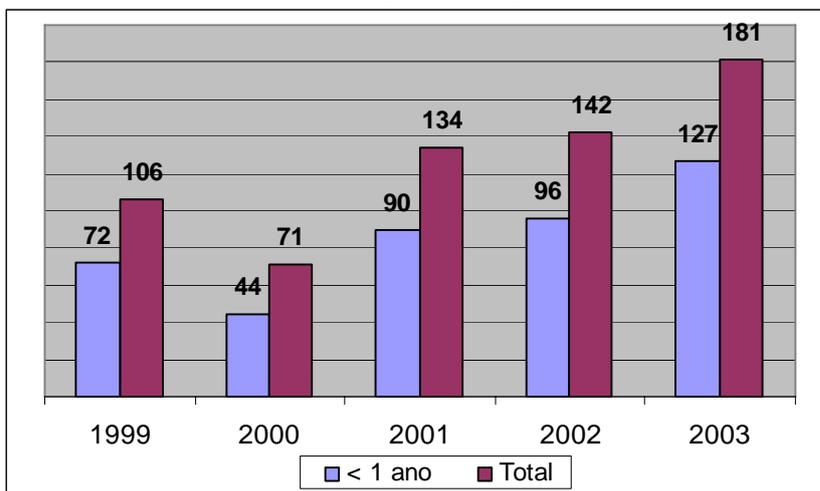
Conforme informa Pitrez (1999), 33% dos casos ocorre em crianças menores de seis meses de vida, 60% abaixo dos cinco anos de idade e 20% entre adolescentes e adultos. Diferentemente disso, a proporção de casos notificados no Rio Grande do Sul entre menores de cinco anos em 2004 é consideravelmente mais elevada, com 84% dos casos notificados. No entanto, o percentual entre adultos é muito menor, pois somadas todas as notificações de coqueluche no RS a partir dos 10 anos de idade, corresponde a apenas 7% do total.

Este último percentual é questionável, pois uma das explicações plausíveis para o aumento de casos entre as crianças pequenas em populações com coberturas vacinais elevadas é a ocorrência da doença em indivíduos mais velhos, que serviriam como fonte de transmissão, mantendo a bactéria circulante na comunidade. Isto realmente pode estar acontecendo, porém pelas inúmeras dificuldades diagnósticas relacionadas à própria doença, estes casos podem não estar sendo captados pelos sistemas de vigilância.

Ainda tratando da distribuição da doença por faixas etárias, pode ser observada uma concentração de casos entre menores de um ano de idade, numa proporção mínima de 62% no

ano 2000 e máxima em 2003 (70% dos casos notificados em menores de um ano de idade), como demonstrado no gráfico abaixo:

Gráfico 8- Casos Notificados de Coqueluche por faixa etária, RS, 1999- 2004

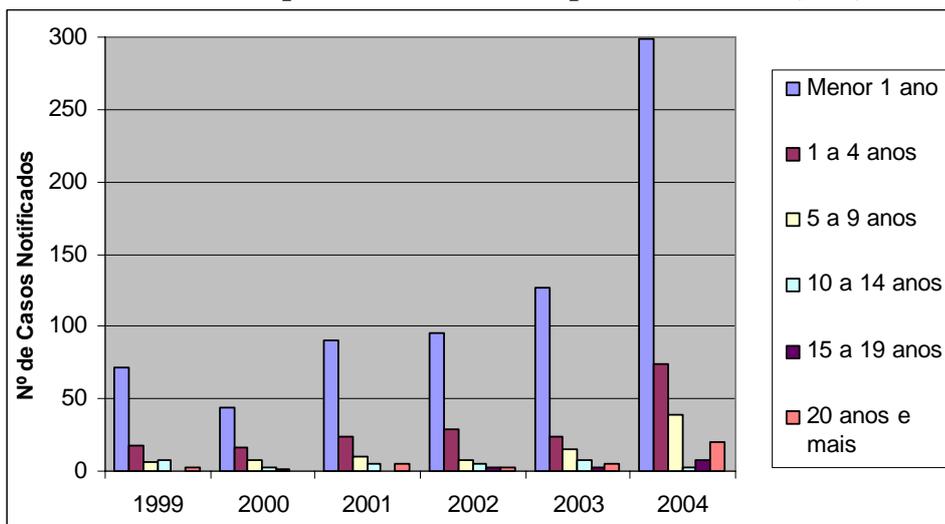


Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

É descrito freqüentemente na literatura que, dentre o grupo de menores de um ano, quanto menor a idade, maiores são as chances da criança ser acometida pela doença, pois os recém-nascidos não são protegidos por transferência placentária de anticorpos maternos, além de serem muito jovens para ter o esquema vacinal completo. Infelizmente tal análise não é possível neste estudo, pois não nos foi disponibilizado o número de casos confirmados por idade em meses nem para menores de um ano.

Analisando a notificação da doença nas demais faixas etárias nos últimos anos no Rio Grande do Sul (gráfico 9), observa-se uma tendência de aumento em todas as idades, porém também mais acentuada entre os menores de um ano.

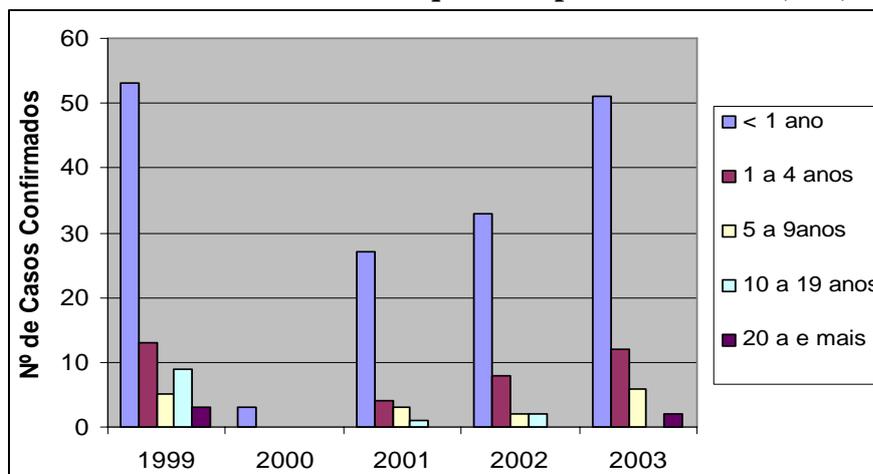
Gráfico 9 - Casos de Coqueluche Notificados por Faixa Etária, RS, 1999- 2004



Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

Quanto aos agravos confirmados por faixa etária, ainda não estão disponíveis os dados referentes ao ano 2004 pelos sistemas de informação. Mesmo assim, comparando-se as colunas referentes ao número de casos confirmados (gráfico 10) com as de casos notificados (gráfico 9) para o mesmo período, pode-se observar que na sua maioria seguem a mesma tendência, então muito provavelmente o número de casos confirmados para o ano 2004 tende a aumentar em todas as faixas etárias, principalmente entre menores de um ano de idade.

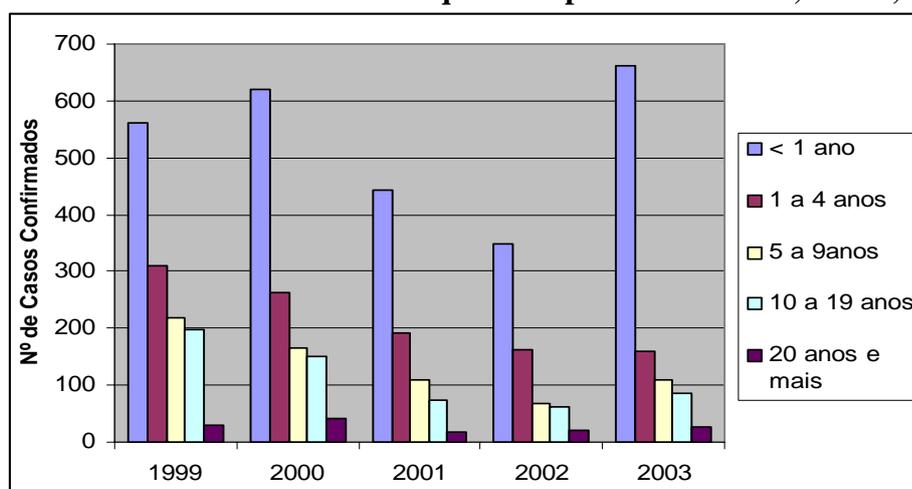
Gráfico 10- Casos Confirmados de Coqueluche por Faixa Etária, RS, 1994-2003



Fonte: MS/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

Diferentemente do Estado do Rio Grande do Sul, apesar da limitação dos dados disponíveis nos sistemas de informação, a situação brasileira mantém-se parcialmente estável na maioria das faixas etárias, a despeito do aumento considerável do número de casos em menores de um ano a partir de 2002, após anos de taxas decrescentes informadas em todas as idades, como mostra o gráfico abaixo:

Gráfico 11 - Casos Confirmados De Coqueluche por Faixa Etária, Brasil, 1999-2003



Fonte: MS/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN

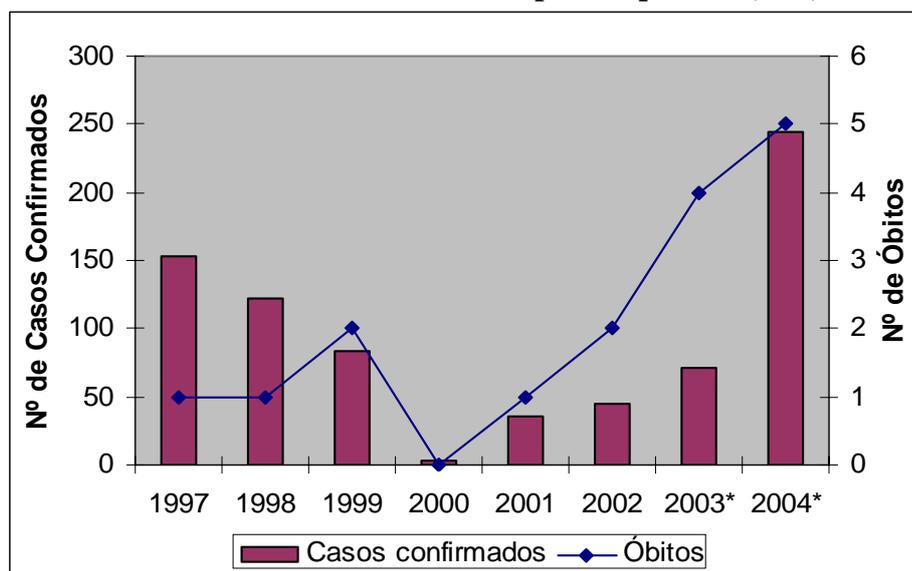
Refletindo sobre a ocorrência por faixas etárias informadas no Brasil e no RS, não é possível identificar o padrão de distribuição semelhante ao que atualmente está sendo observado em países com coberturas vacinais elevadas. Segundo a literatura internacional, além do número aumentado da coqueluche em lactentes, há uma associação com uma considerável elevação das taxas informadas da doença entre adolescentes e adultos.

Por fim, a maior concentração de casos na faixa etária de menores de um ano é esperada, já que este é o grupo de risco clássico. No entanto, o aumento dos casos entre menores de um ano de idade sugere que esta suscetibilidade pode estar sendo agravada pelo aumento da população suscetível nas demais faixas etárias, considerando que a imunidade diminui com o passar dos anos.

É importante destacar que, apesar do pequeno percentual correspondente aos maiores de vinte anos de idade, geralmente eles apenas são diagnosticados, tratados e notificados por serem casos secundários associados à doença em crianças pequenas. Isto reforça a hipótese de haver uma baixa sensibilidade (sub-diagnóstico e/ou sub-notificação) da rede de assistência para a detecção da doença em crianças maiores e em adultos, uma vez que nestas faixas etárias a doença não se apresenta com os sintomas típicos e exuberantes como quando acomete lactentes, diminuindo assim a busca por recursos de saúde, ou não é considerada no diagnóstico diferencial pelos profissionais da saúde.

Em relação à mortalidade nos últimos anos, verifica-se uma elevação dos óbitos informados em 2003 e 2004, com 4 e 5 mortes, respectivamente. É possível visualizar no gráfico abaixo que o aumento no número de óbitos está vinculado às taxas crescentes de coqueluche informadas nos últimos dois anos.

Gráfico 12- Casos Confirmados e Óbitos por Coqueluche, RS, 1997-2004



Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

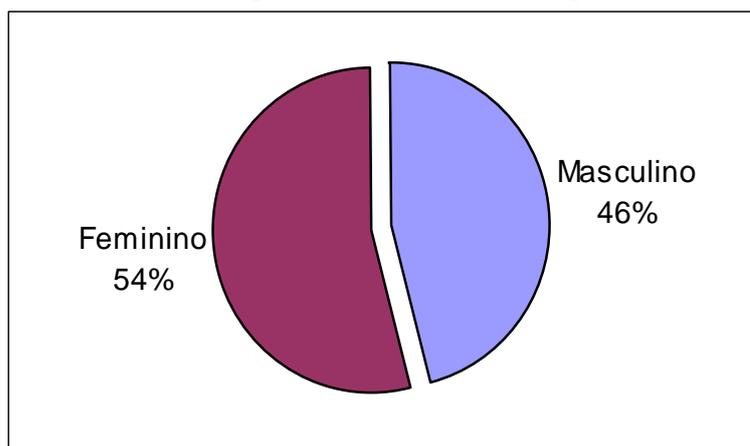
*Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

A letalidade da doença é mais elevada também no grupo de crianças menores de um ano, particularmente nos menores de seis meses de idade, grupo que concentra quase todos os

óbitos por coqueluche no país (BRASIL, 2004a). No Rio Grande do Sul no período de 1997 a 2004, todas as mortes causadas pela doença informadas aos sistemas de vigilância ocorreram em menores de um ano de idade.

Embora não seja um consenso entre os autores, mesmo que ainda sem explicação, são descritas na literatura taxas de morbidade e mortalidade discretamente maiores no sexo feminino. Esta ocorrência é observada no RS em relação aos casos confirmados em 2004, onde 112 (46%) dos casos ocorreram no sexo masculino e 133 (54%) no sexo feminino, conforme visualizado no gráfico abaixo:

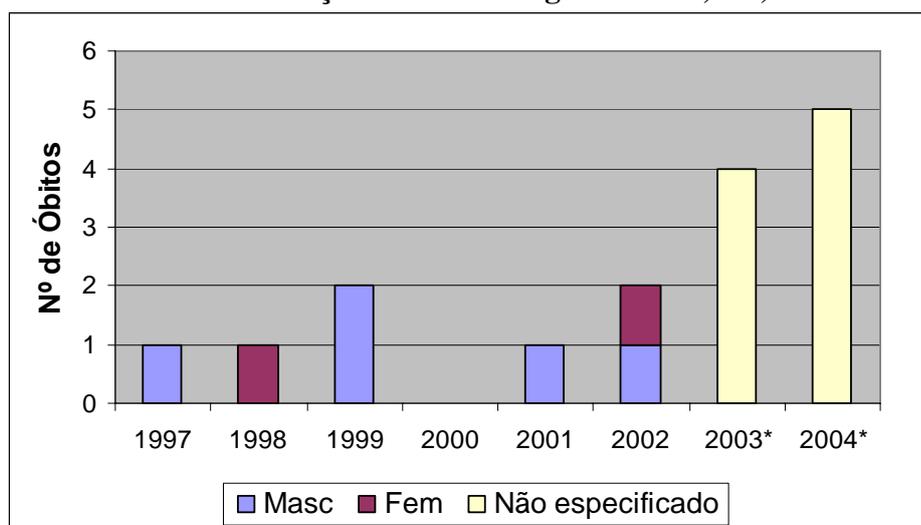
Gráfico 13 - Casos de Coqueluche Confirmados Segundo Sexo, RS, 2004



Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

No entanto, em relação aos óbitos a mesma afirmativa em relação ao sexo não é identificada no período de 1997 a 2002 (gráfico 14). Tal análise não é possível nos anos de 2003 e 2004 em função destes dados ainda não estarem disponíveis.

Gráfico 14 - Distribuição de Óbitos Segundo Sexo, RS, 1997- 2004

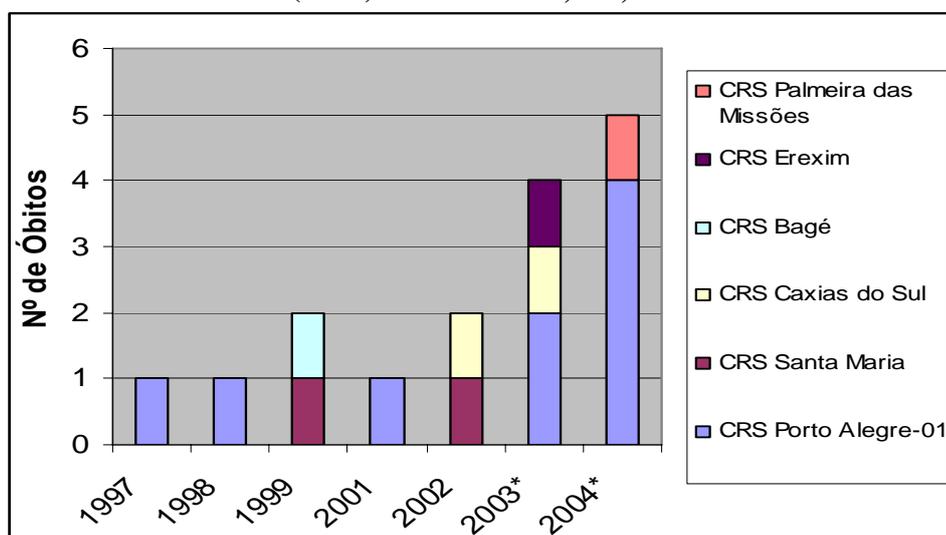


Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

* Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

Em relação à região de procedência dos óbitos informados, pode ser observada uma concentração maior na CRS Porto Alegre-01 (gráfico 15). Atribui-se isto ao fato desta coordenadoria possuir a maior população abrangente, maior concentração de casos notificados da doença e possuir melhor infra-estrutura de saúde para receber casos graves vindo de outras regiões do estado.

Gráfico 15 - Distribuição de óbitos por Coqueluche segundo Coordenadoria Regional de Saúde (CRS) de residência, RS, 2003-2004

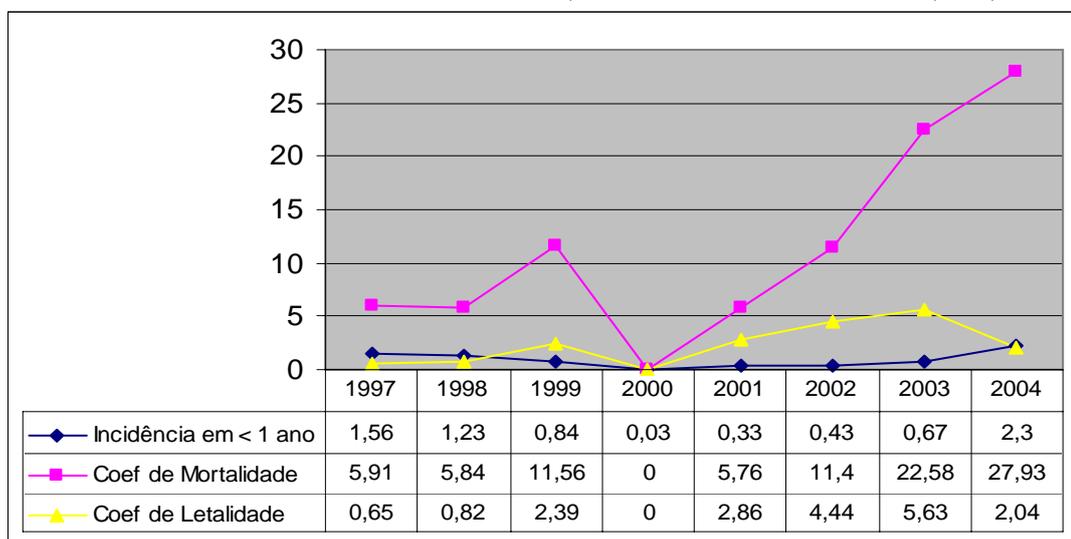


Fonte: MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM

* Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

A partir dos dados populacionais informados pelo IBGE, do número de casos e óbitos informados pelo MS/SE/Datasus e SINAN-SES/RS, foram calculadas as taxas de incidência para menores de um ano de idade por 100.000 habitantes, os coeficientes de mortalidade e letalidade para o período de 1997 a 2004, conforme descrito no gráfico 16. Não foi possível o cálculo dos anos 1995 e 1996 em função de não existirem dados de confirmação de caso neste período no banco de dados do MS.

Gráfico 16- Coeficientes de Incidência, Mortalidade e Letalidade, RS, 1997-2004



Fonte: IBGE - Censos Demográficos e Contagem Populacional; para os anos intercensitários, estimativas preliminares dos totais populacionais, estratificadas por idade e sexo pelo MS/SE/Datasus.

Fonte: MS/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN.

Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS.

No Brasil, as crianças menores de um ano de idade, especialmente menores de seis meses, são o grupo que apresenta taxas de incidência e letalidade mais acentuadas e o maior coeficiente de incidência (BRASIL, 2004a).

Observa-se no gráfico 16 que, após um período de taxas decrescentes informadas, a partir do ano 2000 a incidência progressivamente aumentou no RS, atingindo o valor máximo de 2,3/100.000 habitantes menores de um ano de idade em 2004. Esta incidência está acima

da taxa brasileira informada desde 1995, quando o coeficiente de incidência foi de 2,44/100.000 habitantes (BRASIL, 2002a).

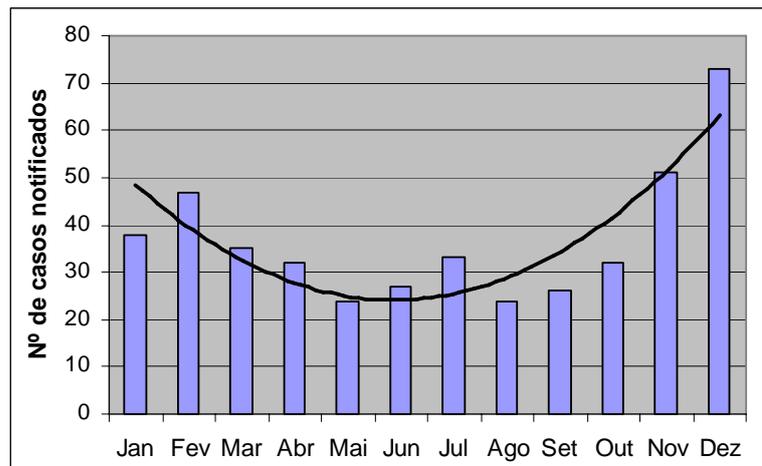
É afirmado na literatura que as taxas de incidência informadas provavelmente subestimem substancialmente o verdadeiro fardo da doença, pois seu diagnóstico freqüentemente é ignorado, devido à falsa concepção de que a coqueluche é somente uma doença pediátrica que foi controlada por imunizações rotineiras na infância e que a imunidade conferida pela vacinação ou infecção natural é vitalícia. Além disso, imunidade residual poder modificar a apresentação clínica da doença em adolescentes e adultos, dificultando o diagnóstico (HEWLETT E EDWARDS, 2005).

Ainda conforme o gráfico 16, verifica-se um acentuado e progressivo aumento do coeficiente de mortalidade no Estado a partir do ano 2000, quando nenhum óbito causado pela coqueluche foi informado, até o ano 2004, quando foram registrados 5 mortes pela doença, perfazendo um coeficiente de mortalidade de 27,93%. Isto evidencia que a coqueluche ainda é uma importante causa de mortalidade entre menores de um ano no estado, principalmente se comparada ao 13 óbitos registrados em todo o Brasil no ano 2001, último dado informado (BRASIL, 2002b).

Em relação ao coeficiente de letalidade no ano de 2004 foi 2,04%, ficando abaixo do percentual informado para os três anos anteriores, em função do aumentado número de casos notificados.

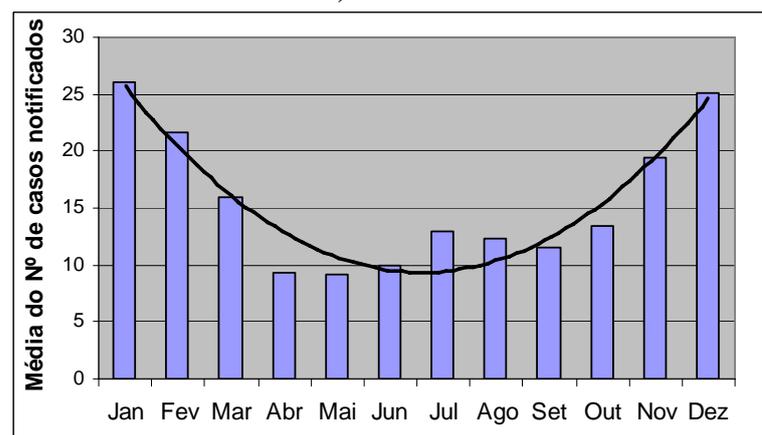
Tratando-se da distribuição sazonal da doença no Estado tanto em 2004 (gráfico 17) como na média dos últimos 10 anos (gráfico 18), verifica-se que corresponde à tendência descrita na literatura mundial, com maior freqüência de casos durante a primavera e verão.

Gráfico 17 - Nº Casos de Coqueluche Notificados Segundo Mês de Notificação, RS, 2004



Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Gráfico 18 - Média de Casos de Coqueluche Notificados Segundo Mês de Notificação, RS, 1995-2004



Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Não foi possível neste estudo estabelecer a sensibilidade da rede notificadora em função de não terem sido disponibilizados pela SES/RS o número de casos confirmados por meses do ano.

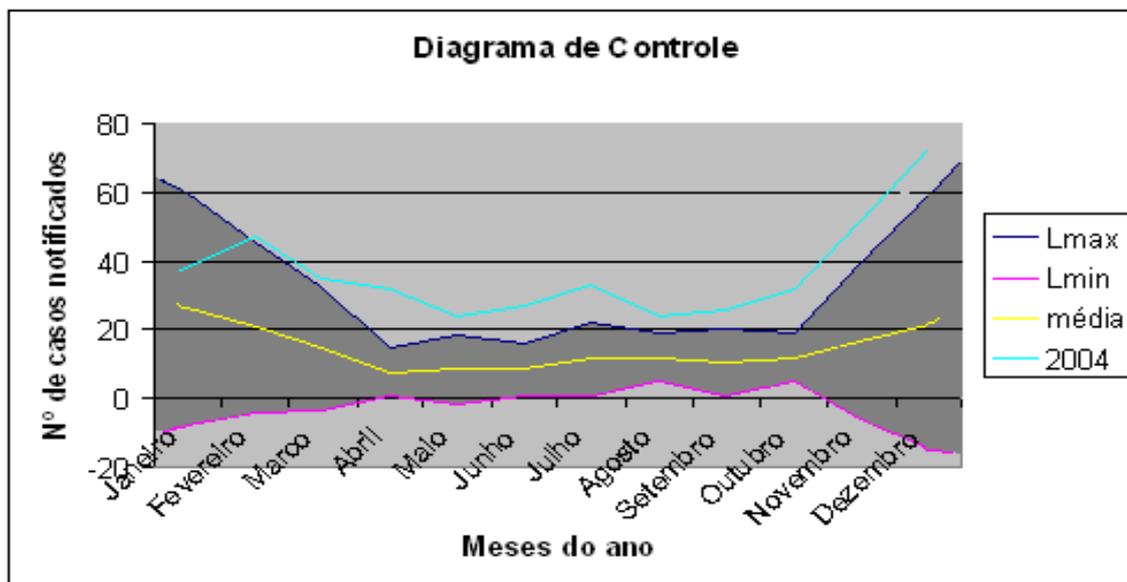
No entanto, a partir do conhecimento do número de casos notificados da doença por meses do ano no período de 1995 a 2004, conforme tabela abaixo, foi construído o diagrama de controle para análise da situação epidemiológica em relação à magnitude do aumento de casos notificados em 2004.

Tabela - Nº de Casos Notificados de Coqueluche Segundo Mês de Notificação, RS, 1995-2004

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Total
Jan	51	10	12	53	15	11	17	22	32	38	261
Fev	38	4	6	38	18	4	22	19	21	47	217
Mar	22	7	4	30	23	7	13	8	11	35	160
Abr	13	4	7	8	4	1	7	4	13	32	93
Mai	16	10	7	15	5	3	4	3	5	24	92
Jun	16	9	7	11	3	5	8	5	8	27	99
Jul	12	10	16	8	4	7	10	8	22	33	130
Ago	19	8	16	10	9	3	10	13	11	24	123
Set	17	5	16	11	4	5	6	14	11	26	115
Out	18	12	16	13	8	5	8	12	10	32	134
Nov	11	9	43	21	7	10	14	18	10	51	194
Dez	14	4	66	18	6	10	16	16	28	73	251
Total	247	92	216	236	106	71	135	142	182	442	

Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Portanto com base nos dados acima foi estabelecido os valores mínimos e máximos da ocorrência de notificação de casos de coqueluche para cada mês do ano, resultando numa faixa endêmica, ou seja, a faixa de valores esperados de notificação de casos. Ao interpolarmos a curva de notificação de casos de 2004, conforme quadro abaixo, observa-se que a partir de fevereiro todos os valores encontram-se acima do limite máximo, indicando que a ocorrência da doença estava em nível epidêmico.

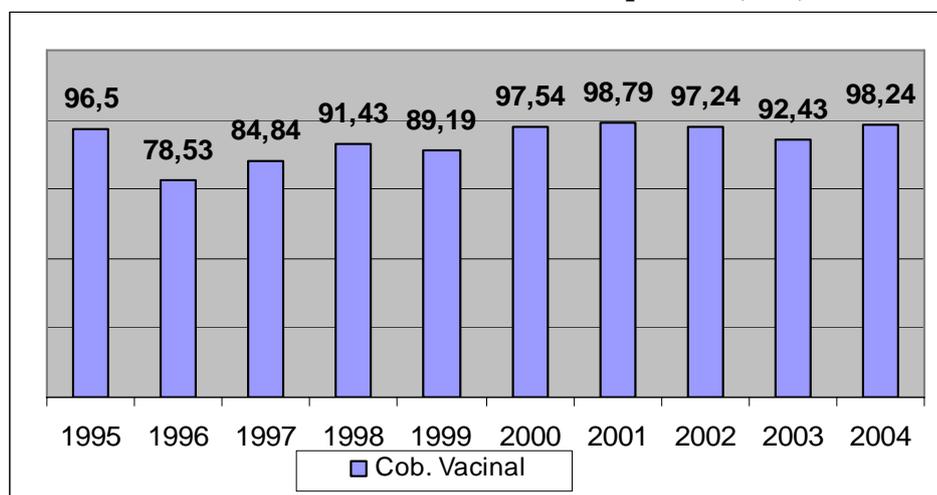


Quadro 1- Diagrama de Controle

Quanto aos dados de cobertura vacinal no período de 1995 a 2004 (gráfico 19), observa-se que houve pequenas flutuações, mas em geral mantiveram-se em níveis adequados segundo a meta preconizada pelo MS, de cobertura contra a DTP acima de 90%, chegando a 98,24% em 2004. É importante lembrar que partir de 2002 houve a introdução da vacina Tetravalente (DTP+ Hib) em substituição a vacina DTP. Então, por tratar-se de um período de transição, as coberturas dos dois imunobiológicos referentes ao ano 2002 estão adicionadas para se obter uma cobertura vacinal mais precisa contra a doença.

Numa retrospectiva, conforme o gráfico abaixo, durante o período de estudo os anos 1999, 1997 e 1996 apresentaram os menores percentuais de cobertura e abaixo dos recomendados, com 89,19%; 84,84% e 78,53%, respectivamente. Apesar da ocorrer uma certa variação, em geral observa-se uma elevação na cobertura vacinal a partir do ano 2000, mantendo-se acima dos 90% até o ano 2004.

Gráfico 19 - Cobertura Vacinal Contra a Coqueluche, RS, 1995-2004



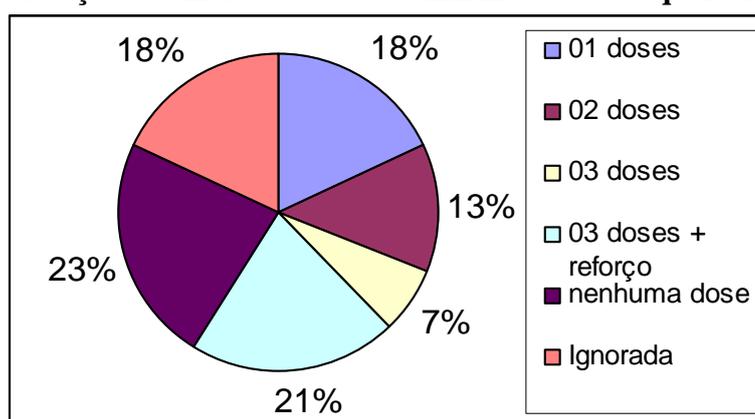
Fonte: API e SINAN-DVE-SES/RS

É importante salientar que apesar das taxas elevadas de cobertura vacinal, isto não significa que o mesmo percentual de crianças estão com o esquema de imunização completo, ou seja, com três doses da vacina em intervalos apropriados conforme recomendado pelo MS.

A importância disto deve-se ao fato de que somente uma dose da vacina não confere proteção contra a doença, sendo necessária as três doses para induzir proteção adequada. Foi solicitada no setor de epidemiologia da SES-RS a investigação vacinal dos casos confirmados, porém este dado não foi fornecido para análise neste estudo.

No entanto, temos a informação que, dos 61 casos confirmados no município de Porto Alegre (gráfico 20), 11 tinham recebido uma dose da vacina (18%), 8 com duas doses (13%), 4 com três doses da vacina (7%), 13 com as três doses mais dose de reforço (21%), 14 não haviam recebido nenhuma dose da vacina (23%) e em 11 a situação vacinal era ignorada (18%).

Gráfico 20- Situação Vacinal dos Casos Confirmados de Coqueluche, POA, 2004

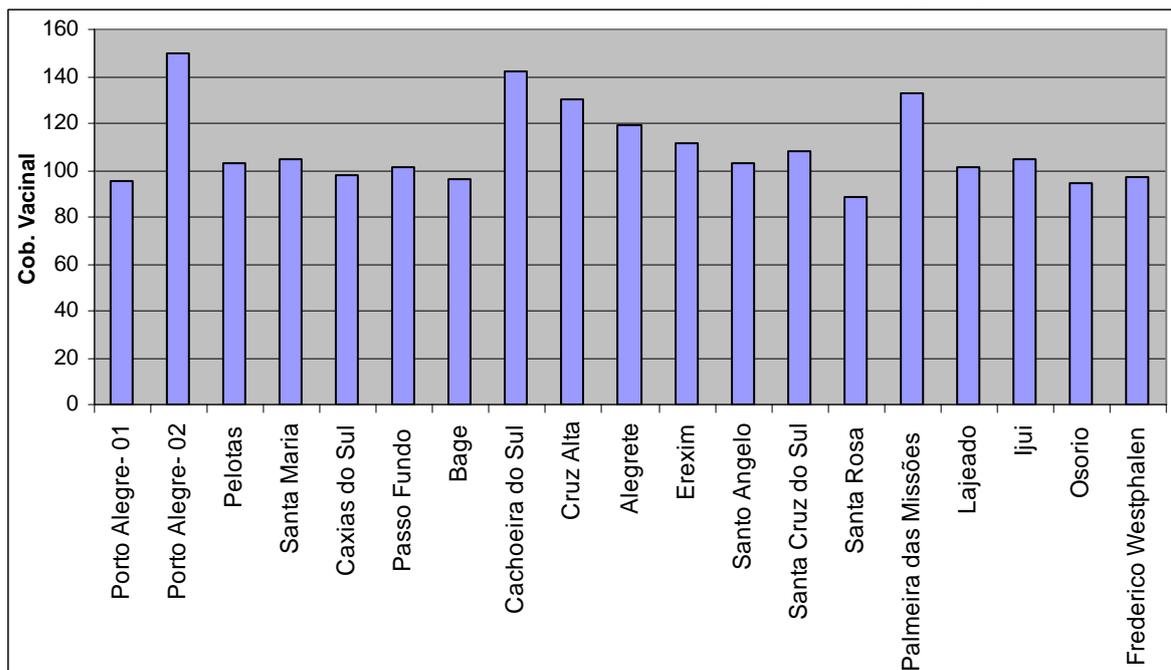


Fonte: SINAN/ECE/CGVS/SMS

Assim, é possível concluir que a maioria dos casos confirmados da doença ocorre em indivíduos não imunizados ou com esquema vacinal incompleto, reiterando a maior suscetibilidade à doença nestes casos descrito na literatura. É importante lembrar que conforme considerado anteriormente, nenhum dos casos confirmados com esquema completo foi diagnosticado pelo critério laboratorial por cultura ou PCR.

Em relação à cobertura em 2004 por Coordenadorias Regionais de Saúde observa-se (gráfico 21) que a maioria apresentou desempenho acima de 100%. A CRS Santa Rosa foi a única a apresentar taxas abaixo das recomendadas com 88,46%.

Gráfico 21 - Cobertura Vacinal Tetravalente (DPT+ Hib), RS, 2004

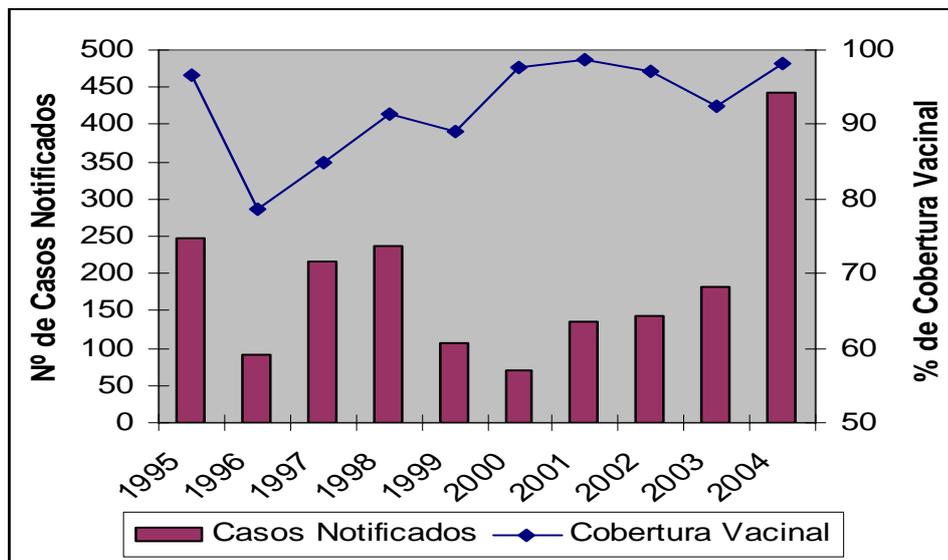


Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Porém no ano anterior o desempenho no Estado em geral não foi tão satisfatório. As CRS Porto Alegre- 01, Cachoeira do Sul, Alegrete, Santa Rosa e Osório apresentaram cobertura vacinal para DTP+Hib de 87,5%; 76,74%; 80,77%; 63,33% e 89,95%, respectivamente. No entanto, equilibrado por outras coordenadorias, a cobertura para o Estado em 2003 foi de 92,43%.

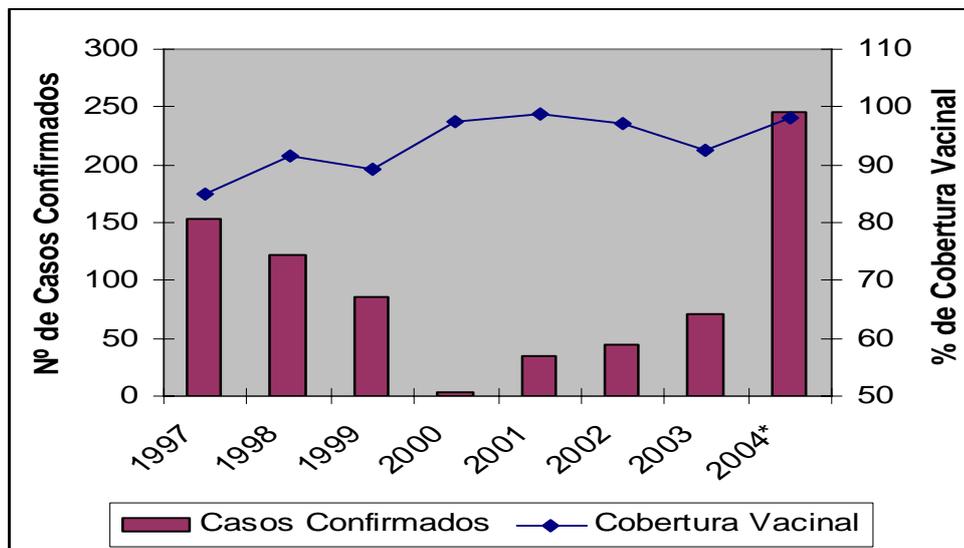
Contrário à tendência de diminuição de casos frente ao incremento da cobertura vacinal, o que observamos no Rio Grande do Sul é que, apesar dos índices crescentes e elevados de cobertura vacinal, o que se observa é o aumento progressivo da notificação e confirmação de casos a partir do ano 2000, conforme gráficos a seguir:

Gráfico 22 - Casos Notificados de Coqueluche e Percentual de Cobertura Vacinal, RS, 1995- 2004



Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Gráfico 23 - Casos Confirmados de Coqueluche e Percentual de Cobertura Vacinal, RS, 1997- 2004



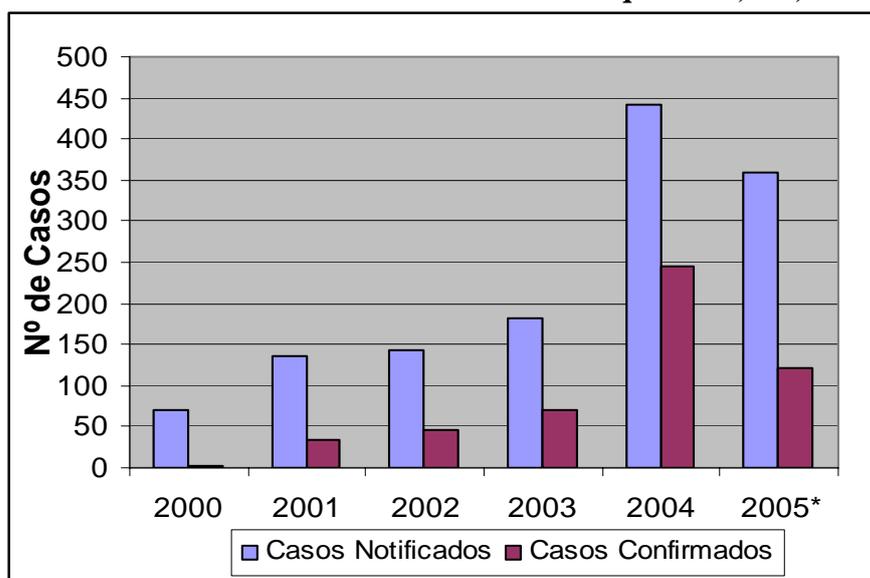
Fonte: MS/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN

*Fonte: SINAN-DVE-SES/RS

Assim, os sistemas de vigilância devem ficar atentos para o ressurgimento da doença, como o que está ocorrendo em vários países com altos índices de cobertura vacinal. No entanto, apesar da ocorrência de casos em nível epidêmicos para 2004, a reemergência da doença somente poderá ser concretamente definida com estudos epidemiológicos do

comportamento da doença nos próximos anos. Porém numa prévia do ano de 2005, conforme informado por dados do SINAN-SES/RS, já constata-se que o número de casos notificados e confirmados até a 44ª semana epidemiológica mantiveram-se em níveis elevados, com 360 casos notificados e 122 confirmados de coqueluche.

Gráfico 24- Caso Notificados e Confirmados de Coqueluche, RS, 2000- 2005*



*até 44ª semana epidemiológica
Fonte: SINAN-DVE-CEVS-SES/RS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma série de barreiras à realização deste estudo foram impostas pela dificuldade de acesso às informações. Dados que deveriam ser de conhecimento público, um ano depois ainda não estão disponíveis nos sistemas de informação pela Internet. Além disso, muitos dos dados informados, tanto sobre a doença como cobertura vacinal, diferem conforme a base de dados pesquisada.

Se não bastasse, alguns dados insistentemente solicitados ao departamento de epidemiologia da SES/RS não foram fornecidos até o fechamento deste estudo, suscitando a suspeita de que atividades de vigilância epidemiológica no Estado, na prática não funcionam conforme a organização das ações descritas na teoria em manuais do Ministério da Saúde.

Apesar de todos estes entraves, com este estudo foi possível caracterizar o perfil epidemiológico no Estado do Rio Grande do Sul. Ao final deste estudo, constata-se que a coqueluche ainda representa uma causa importante de morbidez e mortalidade em menores de um ano no Estado, apesar da disponibilidade de vacinas eficazes e das altas taxas de cobertura vacinal nos últimos anos.

A construção do diagrama de controle permitiu estabelecer que para o ano 2004 a ocorrência da notificação de casos de coqueluche esteve em nível epidêmico, apesar de não ser possível afirmarmos que isto corresponde ao ressurgimento da doença em nosso meio. Isto somente será definido a partir de estudos epidemiológicos do comportamento da doença nos próximos anos, mas este estudo certamente serve de alerta aos sistemas de vigilância responsáveis, instituições e profissionais de saúde, uma vez que foi definida uma situação adversa à normalidade.

A partir dos resultados deste estudo, há uma forte suspeita que no Estado do Rio Grande do Sul esteja ocorrendo o mesmo padrão epidemiológico informado em países desenvolvidos, cujo aumento no número de casos está vinculado a ocorrência da doença em adultos e adolescentes, decorrente a diminuição da imunidade induzida pela vacinação ao longo dos anos. Assim, a circulação da bactéria na comunidade acaba acometendo o grupo mais vulnerável, de crianças pequenas não imunizadas ou com o esquema incompleto.

Porém, não podemos afirmar que realmente esteja ocorrendo tal mudança no padrão epidemiológico uma vez que não são informados dados oficiais pelo sistema de vigilância epidemiológica. Isto pode estar acontecendo e não identificada pela rede notificadora, pois a principal dificuldade observada na vigilância desse agravo reside na confirmação etiológica inerente à doença, uma vez que várias outras doenças respiratórias agudas virais e bacterianas apresentam quadro semelhante à coqueluche. Além disto, a apresentação clínica da coqueluche sofreu mudanças induzidas pela vacinação, frequentemente manifestando-se sem os sintomas clássicos e exuberantes da doença, principalmente entre crianças maiores, adolescentes e adultos.

Assim, além de estudos sobre o comportamento da doença, serão necessários estudos para determinar quais são os fatores envolvidos no aumento do número de casos, pois são inúmeras hipóteses são descritas na literatura para países que já constataram a reemergência da doença. Somente assim estratégias específicas e eficazes poderão ser adotadas.

Portanto, para reconhecer o perfil da coqueluche, são necessárias ferramentas de vigilância mais efetivas se a doença quiser ser mantida sob controle. Vigilância de qualidade requer apoio laboratorial, hospitais sentinelas que possam cultivar *B. pertussis* com qualidade ou, diante das dificuldades com cultura reconhecidas, devem ser incentivados melhorias e padronização de testes PCR ou sorológicos para IgG contra toxina pertussis.

Além disto, as estratégias disponíveis atualmente devem ser reforçadas como manutenção de coberturas vacinais elevadas, ampliar a consciência dos profissionais da saúde para inclusão da coqueluche nos diagnósticos diferenciais de tosse prolongada em adultos e especialmente em qualquer doença com tosse acompanhada de vômito pós-tosse, além de prover diagnóstico e tratamento precoce aos doentes e profilaxia antimicrobiana para os contatos prevenindo a expansão da doença a indivíduos suscetíveis são medidas essenciais para controle da doença.

REFERÊNCIAS

ALERTA epidemiológico. **Boletim Epidemiológico**, Porto Alegre, ano 6, n. 22, p. 01, fev. 2004.

BISGARD, Kris. Pertussis. In WHARTON, Melinda; HUGHES, Hayley; REILLY, Maggie. **Manual for the Surveillance of Vaccine Preventable Disease**. 3. ed. Atlanta: CDC, 2002. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nip/publications/surv-manual/chpt08_pertussis.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2005.

BLACK, Steven. Epidemiology of pertussis [update on Pertussis and Diphtheria-Tetanus Toxoids-Pertussis vaccination: new strategies for clinicians]. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 16, n. 4, Suppl.1, p. S85-89. Apr. 1997. Disponível em: <<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 4 out. 2005.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. **IDB 2004**: indicadores de morbidade e fatores de risco. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2004/d0103.def>>. Acesso em: 24 jun. 2005.

_____. _____. FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica**. 5. ed. Brasília: Imprensa Nacional, 2002a. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/pubassunto/epidemiologia.htm>>. Acesso em: 23 mai. 2005.

_____. _____. _____. **Manual de procedimentos de vacinação**. 4. ed. Brasília: Imprensa Nacional, 2001a.

_____. _____. _____. **Manual de rede de frio**. 3.ed. Brasília: Imprensa Nacional, 2001b.

_____. _____. _____. **Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação**. Brasília: Imprensa Nacional, 1998.

_____. _____. _____. **Situação da prevenção e controle das doenças transmissíveis no Brasil**. Brasília: Imprensa Nacional, 2002b. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/svs/epi/situacaodoencas/transmissiveis00.htm>>. Acesso em: 23 mai. 2005.

_____. _____. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Curso básico de vigilância epidemiológica**: medidas em saúde coletiva e introdução a epidemiologia descritiva. Brasília: Imprensa Nacional, 2003a. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/pubassunto/epidemiologia.htm>>. Acesso em: 23 mai. 2005.

_____. _____. _____. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 4. ed. ampl. Brasília: Imprensa Nacional, 2004a.

_____. _____. _____. **Programa nacional de imunizações 30 anos**. Brasília: Imprensa Nacional, 2003b.

_____. _____. _____. **Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde**. Brasília: Imprensa Nacional, 2004b.

CARVALHO, Luiza Helena Falleiros Rodrigues; HIDALGO, Neuma Teresinha Rosseto. Coqueluche. *In*: FARHAT, Calil Kairalla *et al.* **Infectologia Pediátrica**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 1998. 738p. p.199-209.

_____. VESPA, Gláucia Noemy Rodrigues. Coqueluche. *In*: FARHAT, Calil Kairalla *et al.* **Imunizações: fundamentos e prática**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 635 p. p. 331-50.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Diphtheria, Tetanus, and Pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 40(RR10); 1-28. 08 Aug. 1991. Disponível em: <<http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0041645/m0041645.asp>>. Acesso em: 20 jun. 2005.

_____. **Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks**. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2000. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/nip/publications/pertussis/guide.htm>>. Acesso em: 20 jun. 2005.

_____. Pertussis Vaccination: Use of Acellular Pertussis Vaccines Among Infants and Young Children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **Recommendations and Reports**, v. 46(RR-7);1-25. 28 Mar. 1997. Disponível em: <http://guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=4363>. Acesso em: 20 jun. 2005.

CROWCROFT, Natasha S.; BRITTO, Joseph. Whooping cough a continuing problem. **British Medical Journal**, v. 324, n.7353, p.1537-1538, 29 Jun. 2002. Disponível em: <<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/324/7353/1537>>. Acesso em: 23 jun. 2005.

DAS, Pam. Whooping cough makes global comeback. **Lancet Infectious Diseases**, v 2, n. 6, Jun. 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science?ob=MImg&imagekey=B6W8X-46CRP33-C-1&cdi=6666&user=687304&orig=browse&coverDate=>

[06%2F30%2F2002&_sk=999979993&view=c&wchp=dGLbVlb-zSkWz&md5=fa920d1f3101e2aac4884962c20bbf17&ie=/sdarticle.pdf](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950268805001177)>. Acesso em: 6 jun. 2005.

DATASUS. **IDB 2002-** Brasil: indicadores e dados básicos. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2002/matriz.htm>>. Acesso em: 23 mai. 2005.

EDWARDS, Kathryn M. Overview of Pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 24, n. 6, Suppl. p. S104-S108. Jun. 2005. Disponível em: <<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 4 out. 2005.

FINGER, Henrique. Coqueluche. In: NETO, Vicente A.; BALDY, José Luís da S. Doenças Transmissíveis. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 215-222.

FRY, Norman K et al. Laboratory diagnosis of pertussis infections: the role of PCR and serology. Journal Medical Microbiology, v. 53, p. 519-525, 2004. Disponível em: <<http://jmm.sgmjournals.org/cgi/content/full/53/6/519>>. Acesso em: 28 set. 2005.

GALAZKA, Artur M. **Pertussis**. Geneva: World Health Organization, 2000. (The immunological basis for immunization series, 4). Disponível em: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-e/mod4_e.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2005.

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002. 175 p.

HALASA, Natasha B; EDWARDS Kathryn M. Is pertussis disease increasing?. **International Journal of Epidemiology**, Nashville, v. 33, n. 2, p. 365-366. Abr. 2004. Disponível em: <http://ije.oxfordjournals.org/cgi/reprint/33/2/365?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Is+pertussis+disease+increasing%3F&searchid=1132924749752_468&stored_search=&FIRSTINDEX=0&journalcode=intjepid>. Acesso em: 12 jul. 2005.

HEININGER, Ulrich. Pertussis: an old disease that is still with us. **Current Opinion Infectious Disease**, v. 14, p. 329-35, 2001. Disponível em: <<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 30 jun. 2005.

HEWLETT, Erik L. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention [Update on Pertussis and Diphtheria-Tetanus Toxoids-Pertussis Vaccination: New Strategies for Clinicians]. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 16, n.4, Suppl. 1, Apr.1997, p S78-S84. Disponível em: <<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 20 jun. 2005.

_____. EDWARDS, Kathryn M. Pertussis - Not Just for Kids. **New England Journal Medicine**, v. 352, n. 12, p. 1215-1222, Mar. 2005. Disponível em: <<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 4 out. 2005.

HOPPE, Jörg E. Neonatal pertussis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 19, n.3, p. 244-247, Mar. 2000. Disponível em: <<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 6 jul. 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico**. Rio de Janeiro, 2000. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/default_censo_2000.shtm>. Acesso em: 4 out. 2005.

JEFFREY, Davis P. Clinical and Economic Effects of Pertussis Outbreaks. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 24, n.6, Suppl. p. S109-S116, Jun. 2005. Disponível em: <<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 5 jul. 2005.

FORSYTH, Kevin *et al.* Pertussis Immunization in the Global Pertussis Initiative International Region: Recommended Strategies and Implementation Considerations. **Pediatric Infectious Disease Journal**. n. 24, v. 5, Suppl. p. S93-S97, May 2005. Disponível em: <<http://www.pidj.com/pt/re/pidj/abstract.00006454-200505001-00018.htm;jsessionid=DLiuHb9n6cNQp956aRZLfNyYF9hF6J8o1vFKkbtZLAnu2oKTFVJU!677436316!-949856145!9001!-1>>. Acesso em: 4 out. 2005.

KERR, J.R. MATTHEWS, R.C. Bordetella pertussis Infection: pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. **European Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease**, v. 19, n.2, p.77-88, 2000. Disponível em: <[http://www.springerlink.com.w20048.dotlib.com.br/\(w0q5zxumqxffxc45jpb11i45\)/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,1,18;journal,70,113;linkingpublicationresult,1:101941,1](http://www.springerlink.com.w20048.dotlib.com.br/(w0q5zxumqxffxc45jpb11i45)/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,1,18;journal,70,113;linkingpublicationresult,1:101941,1)>. Acesso em: 6 jul. 2005.

LUZ, Paula Mendes; CODEÇO, Cláudia Torres; WERNECK, Guilherme Loureiro. A reemergência da coqueluche em países desenvolvidos: um problema também para o Brasil?. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, jul/ago. 2003.

MEDRONHO, Roberto A. *et al.* **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2004. 493 p.

MENEGHEL, Stela Nazareth (Org.). **Caderno de Exercícios de Epidemiologia**. Canoas: Ulbra, 2002. 172 p.

MUNOZ, Flor M; KEITEL, Wendy A. Progress in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Pertussis. [Current Infectious Disease Reports](#), v. 5, n. 3, 2003.

NARKEVICIUTE, Irena *et al.* Clinical presentation of pertussis in fully immunized children in Lithuania. **BMC Infectious Diseases**, v. 5, n. 40, p. 1471-2334, May. 2005. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/5/40>>. Acesso em: 5 jul. 2005.

OURIQUES, Rosan Iung *et al.* A Investigação Epidemiológica da Coqueluche em Porto Alegre. **Boletim Epidemiológico**, Porto Alegre, ano 8, n. 25, p. 03-06, jan. 2005.

PICHICHERO, Michael E.; HOEGER, William J.; CASEY, Janet R. Azithromycin for the treatment of pertussis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 22, n.9, p. 847-849, Sep. 2003. Disponível em: <<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>>. Acesso em: 5 jul. 2005.

PITREZ, José Luiz Bohrer *et al.* **Pediatria: consulta rápida**. Porto Alegre: Artmed, 1999. 598p. p.100-1.

PRESTON, Andrew. *Bordetella pertussis*: the intersection of genomics and pathobiology. **Canadian Medical Association Journal**, v.173, n.1, 5 Jul. 2005. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/1/55?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&title=Bordetella+pertussis%3A+the+intersection+of+genomics+and+pathobiology&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1132926212680_855&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&journalcode=cmaj>. Acesso em: 4 out. 2005.

ROUQUAYROL, Maria Zélia; ALMEIDA, Naomar Filho. **Epidemiologia & Saúde**. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. 570 p.

SHERERTZ, Robert J.; BASSETTI, Stefano; WYSS, Barbara B. "Cloud" Health-Care Workers. **Emerging Infectious Disease**. v. 7, n. 2, Mar.–Apr. 2001. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no2/sherertz.htm>>. Acesso em: 6 jul. 2005.

TOZZI, Alberto E. *et al.* Diagnosis and management of pertussis. **Canadian Medical Association Journal**, v. 172, n.4, 15 Feb. 2005. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/172/4/509?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&title=Bordetella+pertussis%3A+the+intersection+of+genomics+and+pathobiology&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1132926212680_855&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&journalcode=cmaj>. Acesso em: 6 jul. 2005.

VILARINO, Maria Aparecida; ACOSTA, Lisiane Morelia Weide. Análise das Coberturas Vacinais de Porto Alegre dos últimos 6 anos e sua implicação à saúde pública. **Boletim Epidemiológico**, Porto Alegre, ano 8, n. 25, p. 01- 02, jan. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by Bordetella pertussis/ Bordetella parapertussis**. Geneva: WHO, 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/vaccines-documents>>. Acesso em: 20 jun. 2005.

_____. **Pertussis surveillance: a global meeting**. Geneva: WHO, 2001. Disponível em: <www.who.int/vaccines-documents/>. Acesso em: 30 jun. 2005.

_____. Pertussis vaccine. **Weekly epidemiological record**, Geneva, n. 18, p. 137-144. 7 May. 1999. Disponível em: <<http://.who.int/wer>>. Acesso em: 18 jun. 2005.