



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Tosse convulsa: o reemergir de um flagelo

Ana Luísa Freire Nascimento

Fevereiro 2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Tosse convulsa: o reemergir de um flagelo

Ana Luísa Freire Nascimento

Orientado por:

Dr^a Joana Rios

Fevereiro 2017

Resumo

Introdução: A tosse convulsa é uma infecção respiratória aguda, causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. Constitui uma causa importante de mortalidade e morbidade em crianças. Apesar da existência de vacinação eficaz, a sua incidência aumentou nas últimas décadas. O seu diagnóstico reside em critérios clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. A Azitromicina é o fármaco de primeira linha no tratamento e é usada na profilaxia.

Objetivos: Caracterizar a componente epidemiológica, manifestações clínicas, métodos de diagnóstico, antibioticoterapia e profilaxia instituída nas crianças internadas por Tosse convulsa na UCIPED do HSM.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo dos internamentos por Tosse convulsa entre janeiro 2008 e setembro 2016. A análise estatística foi efetuada com o SPSS versão 22.0 para Windows.

Resultados: Registaram-se 24 internamentos por tosse convulsa, com maior incidência em 2012 e 2016 (8 por ano). As crianças tinham idades inferiores a 3 meses, observando-se mais complicações dos 1-2 meses, com a apneia a ser a complicação mais prevalente (45,9%, n=17). Na admissão, todas tinham tosse, com uma média de 7,8 dias. A fonte mais provável do contágio foram os pais (51,5%, n=17). Em 45,8% dos internamentos não existe Declaração Obrigatória de Doença documentada.

Conclusão: Estratégias de *cocooning* e imunização durante gravidez são algumas das medidas que estão a ser avaliadas para controlo da tosse convulsa. A tosse persistente por mais de 14 dias integra a definição de caso clínico do CDC, no entanto nos internamentos esta tem duração inferior, equacionando-se a necessidade de redefinir os critérios. A Iniciativa Global Pertussis postula que na faixa etária deste estudo (menos de 3 meses), os métodos laboratoriais diagnósticos são a cultura e PCR, só efetuados em simultâneo em 16 casos. Assistiu-se à alteração da Eritromicina para a Azitromicina como terapêutica de primeira linha com a evolução dos tempos.

Palavras-chave: Tosse convulsa, *Bordetella pertussis*, crianças, profilaxia, vacinação.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Background: Whooping cough is an acute respiratory infection, caused by *Bordetella pertussis*. It represents an important cause of mortality and morbidity in children. Despite the existence of effective vaccination, the incidence has increased in recent decades. The diagnosis depends on clinical, laboratory and epidemiologic criteria. Azithromycin is the first-line treatment and it is used in prophylaxis.

Objectives: Characterization of the epidemiological component, clinical manifestations, diagnostic methods, antibiotic therapy and prophylaxis instituted in children hospitalized for whooping cough in the UCIPED of HSM.

Methods: Retrospective observational study of the hospitalizations of whooping cough between January 2008 and September 2016. The statistical analysis was made using SPSS version 22.0 for Windows.

Results: There were 24 hospitalizations registered due to whooping cough, with a greatest incidence rate in 2012 and 2016 (8 per year). The children were younger than 3 months old, registering more complications between the ages of 1-2 months, with apnea being the most prevalent one (45,9%, n=17). In admission, every child had cough, on an average of 7,8 days. The most likely source of infection were parents (51,5%, n=17). In 45,8% of hospitalizations there is no Mandatory Notification of Disease documented.

Conclusion: Cocooning and immunization strategies during pregnancy are some measures that are being evaluated in order to control whooping cough. A cough persistent for more than 14 days integrates the definition of clinical case of CDC. However, in hospitalizations this has an inferior time, raising the need to redefine the criteria. The Global Pertussis Initiative postulates that in the age range of this study (under 3 months), the laboratory diagnosis methods are culture and PCR, used simultaneously in only 16 cases. There has been a change from Erythromycin and Azithromycin as first line therapy throughout times.

Keywords: Whooping cough, *Bordetella pertussis*, children, prophylaxis, vaccination.

Final work expresses author opinion and not FML's.

Índice

Abreviaturas.....	4
Introdução.....	5
Material e métodos.....	8
Resultados.....	9
Discussão.....	22
Agradecimentos.....	27
Bibliografia.....	28

Abreviaturas

AP: Auscultação pulmonar

CDC: *Centers for Disease Control*

DTaP: Vacina da Difteria, Tétano e Tosse convulsa

ECMO: Oxigenação por membrana extracorpórea

HSM: Hospital de Santa Maria

HTP: Hipertensão pulmonar

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Paragem cardiorrespiratória

PCR: *Polimerase Chain Reaction*

PNV: Plano Nacional de Vacinação

RGE: Refluxo gastro-esofágico

SDR: Sinais de dificuldade respiratória

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

UCIPED: Unidade dos Cuidados Intensivos Pediátricos

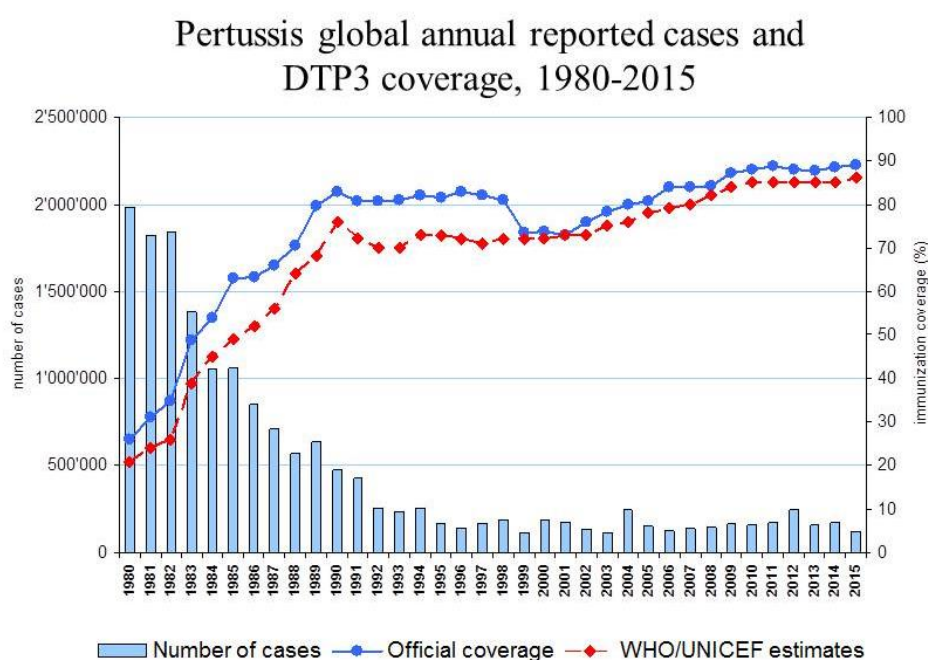
VSR: Vírus sincicial respiratório

Introdução

A tosse convulsa, também conhecida como tosse coqueluchóide, é uma infeção respiratória aguda, causada pela bactéria gram negativa *Bordetella pertussis*. Outros microorganismos como *B. parapertussis* ou *B. bronchiseptica* podem estar implicadas numa menor extensão de casos.¹ *B. petri* e *B. holmesii* são outras espécies que foram descritas em humanos, mas desconhece-se se são patogénicas para humanos ou apenas bactérias oportunistas.⁴⁹

Antes da introdução da vacina inteira celular na década de 1940, era uma das principais causas de morte em crianças.² Contudo, a vacina apresentava algumas questões de segurança, pelo que foi substituída pela vacina acelular no final da década de 1990. Ao longo dos últimos anos, tem-se verificado um aumento dos casos e surtos epidemiológicos^{3,4}, pelo que a tosse convulsa constitui um problema de saúde pública.³³ Broutin et al, em 2010, num estudo que envolveu 64 países, relataram epidemias de tosse convulsa num padrão cíclico de 3 a 5 anos.⁸ Segundo a OMS, em 2015, houve 142 512 casos em todo o mundo⁵, 230 dos quais em Portugal (*versus* 69 casos em 2008)⁶. A OMS relatou ainda 89 000 mortes estimadas no ano de 2008 (últimos dados disponíveis)⁶ e uma cobertura vacinal mundial de 86% em 2015.⁵

Figura 1: Casos reportados de tosse convulsa e cobertura vacinal em todo o mundo, entre 1980-2015. Source: WHO/IVB database, 9 julho 2016.



A tosse convulsa é transmitida diretamente de humano para humano, via partículas respiratórias aerossolizadas³, sendo o período de incubação de 7 a 10 dias. O quadro clínico caracteriza-se por 3 fases: 1) Fase catarral (duração de 1 a 2 semanas)- fase mais contagiosa, com sintomas inespecíficos de infecção respiratória alta, como rinorreia, tosse seca, lacrimejo e febres baixas; 2) Fase paroxística (duração de 1 a 10 semanas)- período caracterizado por paroxismos de tosse, em que por vezes se ouve um guincho inspiratório. Se os paroxismos forem intensos podem resultar em vômitos, cianose, protusão dos olhos e língua, sialorreia e distensão das veias do pescoço. Nas crianças, pode ainda haver episódios de apneia, bradicardia e redução da ingesta; 3) Fase de coalescência (duração de 2 a 3 semanas)- em que se verifica diminuição da intensidade e frequência dos paroxismos.¹ Na fase catarral tardia e paroxística, o hemograma apresenta-se frequentemente com leucocitose e linfocitose absoluta.⁷

As complicações variam com a imunidade e com a idade, sendo mais frequentes antes dos 6 meses, por ainda não terem completado as doses de vacinas recomendadas, consistindo em apneia, pneumonia, convulsões ou morte.¹

Segundo a definição de caso do CDC (2014), os casos podem ser classificados como prováveis ou confirmados, com base nos seguintes critérios:

1. Definição de caso clínico: 2 ou mais semanas de tosse com 1 sintoma típico- paroxismos, tosse emetizante, guincho inspiratório ou apneia (com ou sem cianose e apenas em crianças com menos de 1 ano).

2. Critérios laboratoriais: isolamento em cultura de *B. pertussis* ou PCR positiva para *B. pertussis*⁹. Os testes serológicos não estão rotineiramente recomendados, pois não conseguem distinguir entre respostas imunológicas de infecção e vacinação, além de não detetarem *B. parapertussis*.⁸

3. Critérios epidemiológicos: ter havido contacto com uma fonte de contágio com doença laboratorialmente confirmada.⁹

Classifica-se como caso provável quando se verifica a definição de caso clínico (independentemente do caso ser confirmado laboratorial ou epidemiologicamente). Considera-se um caso confirmado quando: tosse de qualquer duração e isolamento em cultura, ou definição de caso clínico e PCR positivo, ou definição de caso clínico e confirmação epidemiológica.

A cultura é o método de diagnóstico *gold standard*, sendo altamente específica, contudo tem baixa sensibilidade (60-70% nas crianças e menos de 1% nos adolescentes),

pois a utilização de antibiótico ou imunização prévia pode limitar resultados. O método PCR pode ser usado para detetar o DNA da *B. pertussis* ou de outras espécies *Bordetella*, tendo especificidade inferior a cultura, mas sensibilidade superior (aumenta a deteção da *B. pertussis* em 19%).⁸

O tratamento preconizado atualmente tem por base os macrólidos, sendo a Azitromicina o fármaco de primeira linha e o Trimetropim-Sulfametazol uma alternativa, em casos de intolerância ou alergia aos macrólidos.¹ Segundo um estudo da Cochrane em 2007, a antibioticoterapia não reduz a mortalidade, nem altera o curso da doença ou previne complicações como pneumonia.¹⁰ Contudo, erradica a bactéria da nasofaringe e reduz a transmissão.^{10,11,12}

Deve ainda ser efetuada profilaxia antibiótica a todos os contactos íntimos, independentemente da idade e status de imunização para prevenir a transmissão secundária e/ou a reinfeção das crianças.¹³ O CDC recomenda a administração de profilaxia nos primeiros 21 dias de doença, preferencialmente com Azitromicina, em dose e duração igual à de tratamento.⁹

A tosse convulsa é uma doença de declaração obrigatória, devendo todos os casos prováveis ou confirmados ser notificados.¹³

A infeção pode ser prevenida pela imunização, sendo que a vacina usada atualmente é 80-85% efetiva na prevenção da doença.¹⁴ No PNV, está contemplada a administração de 5 doses da vacina acelular associada aos toxoides tetânico e diftérico (DTaP), segundo o esquema: 2,4,6,15-18 meses e 5-6 anos.¹⁵ Contudo, a proteção imunológica não é para a vida, durando apenas 5-8 anos, tanto após infeção natural como vacinação.¹⁶

Material e métodos

Realizou-se um estudo observacional retrospectivo dos internamentos com diagnóstico de tosse convulsa ou coqueluchóide.

Para esta revisão casuística foi consultado o programa Picis das crianças internadas com este diagnóstico na UCIPED do HSM (Centro Hospitalar Lisboa Norte) no período de janeiro 2008 a setembro 2016. Na seleção da amostra, atendeu-se aos critérios laboratoriais de tosse convulsa (culturas e/ou PCRs nos exsudados nasofaríngeos).

As variáveis estudadas foram: idade, género e raça das crianças internadas; número de internamentos por ano (período compreendido entre 2008-2016); sazonalidade da patologia; duração de internamentos; motivo de internamento; acidose respiratória e fase da doença em que se encontravam na admissão; comorbilidades prévias; cumprimento do PNV e vacinação para a tosse convulsa; local de proveniência; local para onde os doentes foram transferidos; caracterização da tosse; outras manifestações clínicas; alterações na auscultação pulmonar; complicações da patologia por idade; método de diagnóstico laboratorial usado (cultura, PCR, serologia); micro-organismos isolados; co-infeções; alterações no hemograma na admissão (leucócitos, linfócitos, plaquetas, PCR, procalcitonina); alterações na telerradiografia do tórax na admissão; antibioticoterapia instituída; evolução da antibioticoterapia instituída entre 2008-2016; terapêutica de suporte; valores de oxigenioterapia; fonte de contágio; profilaxia de contactos; registo da declaração obrigatória de doença e reinternamentos.

A análise estatística envolveu medidas de estatística descritiva (frequências absolutas e relativas, médias e respetivos desvios-padrão) e foi efetuada com o SPSS versão 22.0 para Windows.

Resultados

A amostra é constituída por 24 crianças, todas com idades inferiores a 3 meses. Verificou-se um predomínio da faixa etária 1-2 meses, a quem se atribui 54,2% (n=13) dos internamentos. Em menor proporção, encontra-se a faixa etária 2-3 meses com 4,2% (n=1) dos internamentos. A idade das crianças internadas encontra-se entre 17 dias (mínimo) e 90 dias (máximo), com uma média de 39,3 dias de vida e um desvio padrão de 15,5 dias. Prevalencem os casos do sexo feminino, numa percentagem de 62,5% (n=15). Relativamente à raça, reporta-se uma incidência percentual da raça leucodérmica de 95,8% (n=23), 13,0% (n=3) dos quais pertencentes à etnia cigana, e 4,2% (n=1) são melanodérmicos (tabela 1).

Tabela 1- Dados epidemiológicos da amostra

		n	%
Idade	< 1 mês	10	41,7
	1-2 meses	13	54,2
	2-3 meses	1	4,2
	Total	24	100,0
Género	Feminino	15	62,5
	Masculino	9	37,5
	Total	24	100,0
Raça	Leucodérmicos	23	95,8
	Melanodérmicos	1	4,2
	Total	24	100,0

Os internamentos ocorreram maioritariamente nos anos de 2012 e 2016 (33,3%, n=8, em ambos), seguidos do ano 2015 (16,7%, n=4). Verificou-se ainda a ausência dos mesmos nos anos de 2010 e 2014 (gráfico 1 e tabela 2).

Gráfico 1- Número de internamentos por ano

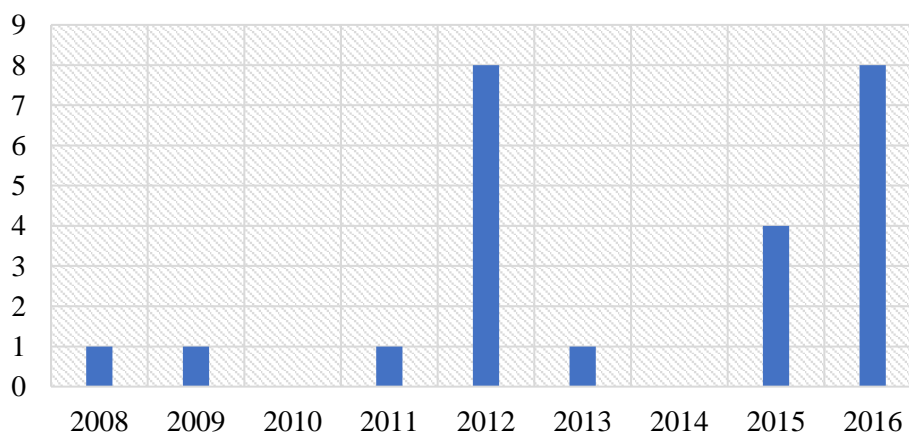


Tabela 2- Número de internamentos por ano

	n	%
2008	1	4,2
2009	1	4,2
2010	0	0
2011	1	4,2
2012	8	33,3
2013	1	4,2
2014	0	0
2015	4	16,7
2016	8	33,3
Total	24	100,0

Os internamentos ocorreram principalmente durante o 3º trimestre do ano, entre julho e setembro, numa percentagem de 41,7% (n=10), seguindo-se os internamentos durante o 2º trimestre, entre abril e junho, com 29,2% (n=7) (tabela 3).

Tabela 3- Trimestres em que ocorreram os internamentos

	n	%
janeiro-março	2	8,3
abril-junho	7	29,2
julho-setembro	10	41,7
outubro-dezembro	5	20,8
Total	24	100,0

Os internamentos tiveram uma duração entre 3 dias (mínimo) e 29 dias (máximo), com uma média de 9,6 dias e um desvio-padrão de 5,9 dias. Ao distribuir os valores por categorias, verifica-se que a maioria das crianças esteve internada entre 6 e 10 dias (45,8%, n=11) e seguidamente, menos de 5 dias (25,0%, n=6) (tabela 4).

Tabela 4- Duração dos internamentos

	n	%
≤ 5 dias	6	25,0
6-10 dias	11	45,8
11-15 dias	4	16,7
16-20 dias	1	4,2
21-25 dias	1	4,2
26-30 dias	1	4,2
Total	24	100,0

Quanto ao motivo de internamento, dominam os casos de insuficiência respiratória (33,3%, n=12) e depois tem-se por ordem decrescente apneias (27,8%, n=10), agravamento da acidose respiratória (25,0%, n=9) e bradicardia (13,9%, n=5) (tabela 5). Aquando da admissão, 70,8% (n=17) dos doentes apresentavam acidose respiratória (tabela 6) e 100% (n=24) encontravam-se na fase paroxística (fase 2) da tosse convulsa.

Tabela 5- Motivos de internamento

	n	%
Insuficiência respiratória	12	33,3
Apneias	10	27,8
Agravamento acidose respiratória	9	25,0
Bradicardia	5	13,9
Total	36	100,0

Tabela 6- Acidose respiratória na admissão

	n	%
Sim	17	70,8
Não	7	29,2
Total	24	100,0

No que concerne a comorbilidades prévias, 9 crianças (42,9%) apresentavam doenças pulmonares (8 tinham bronquiolite e 1 pneumonia). Acrescem 4 casos (19,0%) de prematuridade e 1 (4,8%) de patologias cardíacas (canal arterial patente e dilatação da cavidade cardíaca esquerda). Existem ainda 7 casos (33,3%) de comorbilidades prévias incluídas na categoria “Outros”, onde se reportam 2 candidíases orais e do períneo, 1 torcicolo congénito, 1 colestase a esclarecer, 1 caso de diarreia prolongada, 1 convulsão secundária a hiponatremia e 1 lesão renal aguda.

Tabela 7- Comorbilidades prévias

	n	%
Doenças Pulmonares	9	42,9
Prematuridade	4	19,0
Doenças Cardíacas	1	4,8
Doenças Neurológicas	0	0,0
Outros	7	33,3
Total	21	100,0

Quanto à proveniência, 20,8% (n=5) dos doentes foram encaminhados do Serviço de Urgência do HSM, 16,7% (n=4) do Hospital São Francisco Xavier e em *exequo*, 12,5% (n=3) provinham do Hospital Beatriz Ângelo e Hospital de Cascais (tabela 8). Na data de alta, a maioria das crianças (83,3%, n=20) foram transferidas para a Unidade de Pneumologia Pediátrica do HSM (tabela 9).

Tabela 8- Local de proveniência hospitalar

	n	%
HSM	5	20,8
Hospital São Francisco Xavier	4	16,7
Hospital Beatriz Ângelo	3	12,5
Hospital de Cascais	3	12,5
Hospital das Caldas da Rainha	2	8,3
Hospital de Abrantes	1	4,2
Hospital do Barreiro	1	4,2
Hospital Divino Espírito Santo	1	4,2
Hospital de Évora	1	4,2
Hospital Garcia da Orta	1	4,2
Hospital dos Lusíadas	1	4,2
Hospital da Luz	1	4,2
Total	24	100,0

Tabela 9- Local de transferência

	n	%
Unidade Pneumologia Pediátrica HSM	20	83,3
Unidade Infeciologia Pediátrica HSM	2	8,3
Hospital Beatriz Ângelo	1	4,2
Hospital Garcia da Orta	1	4,2
Total	24	100,0

À admissão, todas as crianças apresentavam tosse, com uma duração entre 3 (mínimo) e 14 dias (máximo), média de 7,8 dias e um desvio-padrão de 2,5 dias. Apenas 2 crianças (8,3%) tinham tosse há 14 dias. Apenas 1 caso (4,2%) não desenvolveu paroxismos, havendo 12 crianças (50%) com tosse produtiva, 7 crianças (29,2%), com tosse emetizante, 23 (95,8%) manifestavam congestão facial, 20 (83,3%) com cianose e 13 (54,2%) apresentavam um guincho inspiratório (tabela 10).

Tabela 10- Caracterização da tosse

	n	%
Paroxismos	23	95,8
Tosse produtiva	12	50,0
Tosse emetizante	7	29,2
Congestão facial	23	95,8
Cianose	20	83,3
Guincho inspiratório	13	54,2

Quanto a outras manifestações clínicas, apuraram-se 18 casos (75%) de bradicardia, 16 (66,7%) de SDR e 9 (37,5%) de febre (tabela 11). 15 doentes (62,5%) tinham alterações na AP, 9 das mesmas (45%) correspondentes a ferveores subcrepitantes (tabela 12).

Tabela 11- Outras manifestações clínicas

	n	%
Bradicardia	18	75,0
SDR	16	66,7
Alterações na AP	15	62,5
Febre	9	37,5

Tabela 12- Alterações na AP

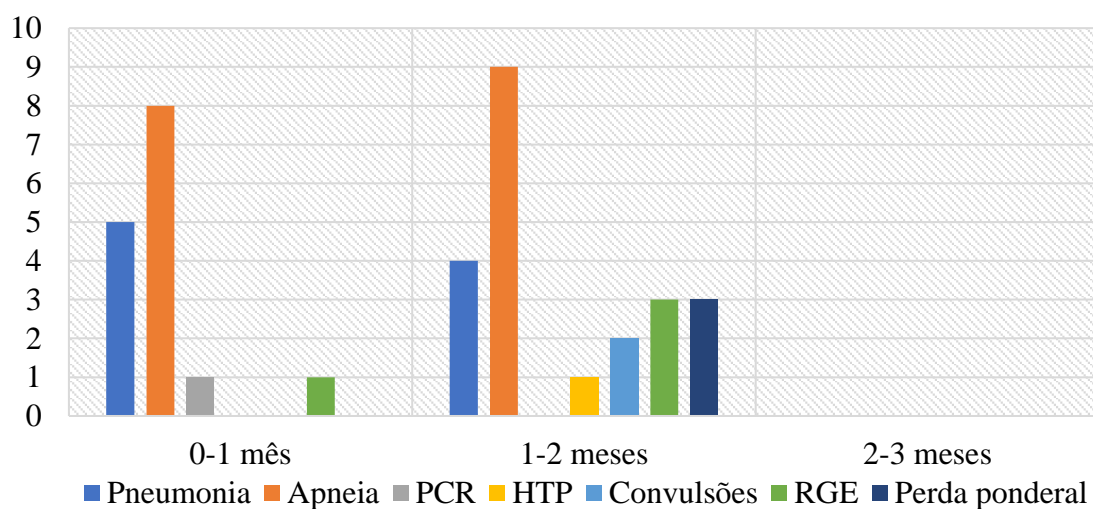
	n	%
Ferveores subcrepitantes	9	45,0
Ferveores crepitantes	5	25,0
Sibilos	2	10,0
Aumento tempo expiratório	2	10,0
Roncos	1	5,0
Creptações	1	5,0
Total	20	100,0

No que respeita às complicações, a apneia foi identificada em 17 casos (56,7% das complicações) e a pneumonia em 9 casos (30,0%). Salienta-se a ausência de casos de coma e morte (tabela 13). Quanto distribuídos por idades, verifica-se que tanto na categoria dos 0-1 como na dos 1-2 meses a apneia foi a complicação dominante, com maior incidência no segundo intervalo. Acresce o facto de dos 2-3 meses não haver complicações registadas. Dos 0-1 mês registaram-se complicações de pneumonia, apneia, PCR, RGE; enquanto dos 1-2 meses houve complicações de pneumonia, apneia, HTP, convulsões, RGE e perda ponderal (gráfico 2).

Tabela 13- Complicações

	n	%
Apneia	17	45,9
Pneumonia	9	24,3
RGE	4	10,8
Perda ponderal	3	8,1
Convulsões	2	5,4
PCR	1	2,7
HTP	1	2,7
Síndrome de fuga ar	0	0
Otite média aguda	0	0
Epistaxis	0	0
Hemoptises	0	0
Hérnias	0	0
Hemorragias cerebrais	0	0
Coma	0	0
Morte	0	0
Total	37	100,0

Gráfico 2- Complicações segundo a idade



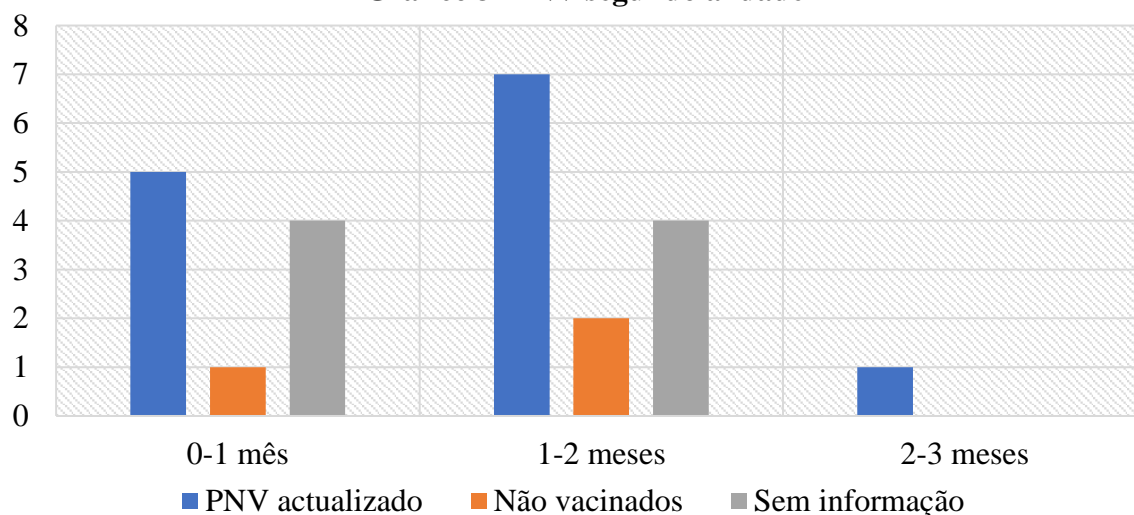
No que respeita ao cumprimento do PNV, verificou-se que entre os 0-1 mês de idade, 1 criança não tinha o PNV atualizado e entre os 1-2 meses, havia 2 nestas circunstâncias. Estes 3 casos tiveram como motivos: BCG não disponível, baixo peso e pais não autorizarem vacinação. Salienta-se o facto de não haver referência ao cumprimento do PNV em 8 doentes (33,3%) (tabela 14 e gráfico 3).

Em específico para a tosse convulsa, apenas 1 criança tinha sido vacinada, com a primeira dose da vacina DTaP aos 2 meses. Não há registos de vacinação para a tosse convulsa durante a gravidez.

Tabela 14- PNV segundo a idade

	PNV atualizado					
	Sim		Não		Sem registo	
	n	%	n	%	n	%
0-1 mês	5	38,5	1	33,3	4	50,0
1-2 meses	7	53,8	2	66,7	4	50,0
2-3 meses	1	7,7	0	0	0	0
Total	13	100,0	3	100,0	8	100,0

Gráfico 3- PNV segundo a idade



No que respeita ao diagnóstico laboratorial, foram efetuadas 17 culturas, 23 pesquisas por PCR e 0 serologias. Nas culturas, 8 (47,1%) isolaram *Bordetella pertussis* e 1 (5,9%) *Bordetella bronchiseptica*. As 23 pesquisas por PCR deram positivo para *Bordetella pertussis*, sendo que 4 já vinham positivas do hospital de proveniência. Apenas em 16 casos (66,7%) se efetuaram dois métodos laboratoriais em simultâneo (cultura e PCR) (tabela 15).

Em conclusão, todas as crianças estavam infetadas com *Bordetella pertussis* e 1 criança com menos de 1 mês de idade estava co-infetada com *Bordetella bronchiseptica*. Observaram-se co-infecções em 45,8% (n=11) dos internamentos, surgindo por ordem de frequência: VSR (25%, n=4), *Staphylococcus aureus* (18,8%, n=3) e em simultâneo *Klebsiella pneumoniae* e *Haemophilus influenza* (12,5%, n=2) (tabela 16).

Tabela 15-Diagnóstico laboratorial

		n	%
Culturas	Isolamento de <i>B. Pertussis</i>	8	47,1
	Isolamento de <i>B. Bronchiseptica</i>	1	5,9
	Ausência de isolamento	8	47,1
	Total	17	100,0
PCR	Positivo para <i>B. Pertussis</i>	23	100,0
	Negativo	0	0
	Total	23	100,0
Serologias	Total	0	0

Tabela 16- Co-infecções

		n	%
Presença de co-infecções	Sim	11	45,8
	Não	13	54,2
	Total	24	100,0
Micro-organismos presentes	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	6,3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	12,5
	<i>Escherichia coli</i>	1	6,3
	VSR	4	25,0
	<i>Serratia marcescens</i>	1	6,3
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	18,8
	<i>Haemophilus influenza</i>	2	12,5
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	6,3
	<i>Adenovirus</i>	1	6,3
	Total	16	100,0

Relativamente às alterações no hemograma na admissão, todas as crianças apresentavam leucocitose, sendo que a maioria (66,7%, n=16) apresentava valores entre 15 000-30 000/mm³. O valor mínimo era de 15 020/mm³, máximo de 101 300 /mm³, média de 31 405,4/ mm³ e desvio padrão 21 590,7/mm³.

Registaram-se 18 casos de linfocitose, predominando valores entre 45-60% linfócitos (37,5%, n=9). O valor mínimo era de 10,6%, máximo de 76%, média de 57,4% e desvio-padrão de 17,2%.

Verificaram-se ainda 19 casos (79,2%) de trombocitose, a maioria dos quais no intervalo de 450 000- 600 000/mm³ plaquetas. O valor mínimo foi de 105 000/mm³, valor máximo de 966 000/mm³, média de 568 384,6/ mm³ e desvio-padrão de 226 776,3/mm³.

Quanto à PCR, na admissão, apenas 5 casos apresentaram PCR>1 mg/dL, sendo que 3 (12,5%) tinham uma PCR entre 3-5 mg/dL e 2 crianças (8,3%) tinham PCR>9 mg/dL; o valor mínimo era 0,1 mg/dL e máximo 12 mg/dL, média de 1,8 mg/dL e desvio-padrão de 3,1 mg/dL.

No que respeita à pro-calcitonina, em 13 crianças (54,2%) não havia referência a este dado. A maioria, 8 crianças (33,3%), tinha um valor <0,5 ng/ml. O valor mínimo era de 0,1 ng/mL, máximo 9,0 ng/mL, média de 1,6 ng/mL e desvio-padrão de 2,5 ng/mL (tabela 17).

Tabela 17-Leucócitos, Linfócitos, Plaquetas, PCR e Pro-calcitonina na admissão

		n	%
Leucócitos (/mm ³)	< 15 000	0	0
	15 000 - 30 000	16	66,7
	30 000 - 45 000	3	12,5
	45 000 - 60 000	2	8,3
	60 000 - 75 000	2	8,3
	...		
	900 000 - 105 000	1	4,2
	Total	24	100,0
Linfócitos (%)	< 20%	2	8,3
	20 - 45%	4	16,7
	45 - 60%	9	37,5
	60 - 75%	7	29,2
	75 - 90%	2	8,3
		Total	24

Plaquetas (/mm ³)	<150 000	0	0
	150 000 - 300 000	3	12,5
	300 000 - 450 000	2	8,3
	450 000 - 600 000	8	33,3
	600 000 - 750 000	4	16,7
	750 000 - 900 000	5	20,8
	≥ 900 000	2	8,3
Total	24	100,0	
PCR (mg/dL)	<1	19	79,2
	1 - 3	0	0
	3 - 5	3	12,5
	5 - 7	0	0
	7 - 9	0	0
	≥ 9	2	8,3
Total	24	100,0	
Pro-calcitonina (ng/mL)	sem registo	13	54,2
	<0,5	8	33,3
	0,5 - 2	2	8,3
	2 - 10	1	4,2
	Total	24	100,0

A Telerradiografia do tórax foi descrita em 23 crianças (95,8%), sendo que 19 (79,2%) tinham alterações a considerar (tabela 18), com a hipotransparência a ser o achado mais comum (n=11, 40,7% dos achados) (tabela 19).

Tabela 18- Teleradiografias de tórax

	n	%
Com alterações	19	79,2
Sem alterações	4	16,7
Sem registo	1	4,2
Total	24	100,0

Tabela 19-Alterações registadas nas Telerradiografias de tórax

	n	%
Hipotransparência	11	40,7
Infiltrado intersticial	10	37,0
Atelectasia	3	11,1
Hiperinsuflação	3	11,1
Total	27	100,0

Foi instituída antibioterapia a todos os doentes, com a Azitromicina a ser o fármaco mais usado (32,7%, n=16), seguindo-se a Amoxicilina-Ácido clavulânico (26,5%, n=13) (tabela 20). Pode inferir-se ainda que o macrólido usado como terapêutica de primeira linha tem vindo a alterar-se ao longo dos anos, passando a Eritromicina a ser substituída pela Azitromicina (tabela 21).

Tabela 20- Antibioticoterapia instituída

	n	%
Azitromicina	16	32,7
Amoxicilina-Ácido clavulânico	13	26,5
Eritromicina	4	8,2
Claritromicina	4	8,2
Piperacilina-tazobactam	3	6,1
Ampicilina	2	4,1
Gentamicina	2	4,1
Amicacina	1	2,0
Meropenem	1	2,0
Co-trimoxazol	1	2,0
Cefotaxime	1	2,0
Vancomicina	1	2,0
Total	49	100,0

Tabela 21-Evolução da prescrição de macrólidos com os anos

Macrólidos prescritos	
2008	Eritromicina
2009	Eritromicina
2010	—
2011	Azitromicina, Eritromicina
2012	Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina
2013	Azitromicina
2014	—
2015	Azitromicina
2016	Azitromicina

No que diz respeito à terapia de suporte, 14 crianças (58,3%) usaram ventilação mecânica invasiva, 15 (62,5%) usaram ventilação mecânica não invasiva, 8 (33,3%)

efetuaram cinesioterapia respiratória, 9 doentes (37,5%) foram sedados, procederam-se a 2 curarizações (8,3%) e nenhum doente foi submetido a leucorreduções ou ECMO (tabela 22). A oxigenioterapia foi administrada a 22 doentes (91,7%), na sua maioria com valores de aporte de oxigénio entre 21-30%. O valor mínimo de oxigénio usado foi 21%, o máximo 60%, com uma média de 30,6% e desvio-padrão 10,3% (tabela 23).

Tabela 22-Terapêutica de suporte

	n	%
Oxigenioterapia	22	91,7
Ventilação mecânica invasiva	14	58,3
Ventilação mecânica não invasiva	15	62,5
Cinesioterapia respiratória	8	33,3
Sedação	9	37,5
Curarização	2	8,3
Leucorredução	0	0
ECMO	0	0

Tabela 23- Valores de Oxigenioterapia

	n	%
21 - 30% O ₂	18	75,0
31 - 40% O ₂	3	12,5
41 - 50% O ₂	2	8,3
51 - 60% O ₂	1	4,2
Total	24	100,0

Os pais foram identificados como principal fonte provável de contágio (51,5%, n=17), seguidos dos irmãos (24,2%, n=8) (tabela 24). Em 70,8% (n=17) dos internamentos, foi descrita profilaxia antibiótica aos contactos, concretamente em 8 casos (47,1%) prescreveu-se azitromicina por 5 dias (tabela 25).

Apenas em 54,2% (n=13) dos casos houve referência ao preenchimento da Declaração Obrigatória de Doença (tabela 26).

Tabela 24- Fontes de contágio prováveis

	n	%
Pais	17	51,5
Irmãos	8	24,2
Desconhecidos	5	15,2
Outros	3	9,1
Total	33	100,0

Tabela 25 - Profilaxia de contactos

	n	%	
Realização de profilaxia	Sim	17	70,8
	Não	7	29,2
	Total	24	100,0
Antibiótico prescrito	Azitromicina	8	47,1
	Sem registo	9	52,9
	Total	17	100,0

Tabela 26-Declaração obrigatória de doença

	n	%
Sim	13	54,2
Não	11	45,8
Total	24	100,0

Desta amostra, 2 crianças (8,3%) foram reinternadas 3 dias após transferência. Um dos reinternamentos foi por PCR e o outro por crises convulsivas (tabela 27).

Tabela 27- Reinternamentos

	n	%
Sim	2	8,3
Não	22	91,7
Total	24	100,0

Discussão

Em Portugal, em 2006, a vacina celular inteira foi substituída pela vacina acelular, por apresentar efeitos adversos importantes³⁹(edema no local da injeção e encefalopatia²). À semelhança dos restantes países mundiais, depois da inclusão desta última vacina no PNV, assistiu-se a um progressivo controlo da doença. Manteve-se contudo um padrão de endemicidade residual. Esta conclusão é preocupante, atendendo a que, em Portugal, se pratica um esquema de 5 doses (incluindo um reforço pré-escolar desde 1966), existe uma cobertura vacinal homogénea e elevada e não há atrasos na primovacinação.³⁹

Neste estudo, os internamentos ocorreram maioritariamente nos anos de 2012 e 2016 (33,3%, n=8 em ambos), seguidos do ano 2015 (16,7%, n=4). Verificou-se ainda a ausência de internamentos nos anos de 2010 e 2014. Não foi possível inferir quanto aos surtos periódicos de 3-5 anos que se costumam relatar na tosse convulsa⁴⁵, nem ao aumento de casos no decorrer dos anos. Quanto à sazonalidade da patologia, ocorre predominantemente no Verão-Outono⁴⁵, estando em concordância com o facto dos internamentos ocorrerem principalmente durante o 3º trimestre do ano (julho-setembro), em 41,7% (n=10) dos casos, seguindo-se os internamentos durante o 2º trimestre (abril-junho) com 29,2% (n=7).

Estudos recentes propõe as seguintes hipóteses para o aumento de casos mundialmente: 1) evolução da bactéria *Bordetella pertussis* para escapar aos antigénios da vacina, 2) taxas de baixa vacinação nalgumas áreas ou infeções atípicas, 3) sistemas de diagnóstico de doenças mais precisos e 4) menor eficácia da vacina acelular face à vacina inteira celular ou diminuição da eficácia da vacina acelular ao longo do tempo.^{8,33,35}

Quanto à temática das vacinas celular inteira e acelular, Lugauer (2002) demonstrou que tinham igual eficácia²⁰, contudo Rendi Wagner (2006) relatou uma imunidade mais prolongada na vacina celular inteira²¹. A duração da imunidade induzida pela vacina acelular foi estudada num estudo caso controlo³⁶ durante o surto epidemiológico na Califórnia, onde 5 doses de DTaP conferiam 98% de proteção em crianças entre 4-10 anos no primeiro ano, mas a proteção reduzia para menos de 90% depois de 3 anos e era de 71% após mais de 5 anos.³⁷ Ross et al. (2013) relataram ainda uma resposta Th1/Th17 favorecida na vacina inteira celular, em oposição à resposta Th2/Th17 preferencial na vacina acelular; concluindo ainda que a primeira resposta imunitária teria uma proteção mais eficaz contra a *B. pertussis*²². Num estudo com babuínos, demonstrou-se que as vacinas acelulares

protegiam os babuínos das manifestações das doença, mas não da colonização, logo estes eram capazes de transmitir as bactérias aos animais não infetados. Levando assim os autores deste estudo a crer que a vacina acelular contribuiu para o ressurgimento de casos de tosse convulsa.^{2,23}

Na ausência de novas vacinas mais eficazes, há que implementar estratégias adicionais de controlo da tosse convulsa.³⁹ Surgem assim novas estratégias de vacinação, nomeadamente: estratégia de *cocooning*, imunização da grávida e recém nascidos, programas de vacinação pré-escolar, adolescentes, adultos e profissionais de saúde.³⁸

As estratégias de *cocooning* consistem em fornecer proteção indireta às crianças que são demasiados novas para serem vacinadas, através da imunização dos pais e outros membros familiares, cuidadores e contactos próximos.³⁸ Num estudo com mais de 500 crianças nos EUA, sugere-se que não basta vacinar as mães, mas sim todos os residentes em casa e contactos íntimos.⁴⁴ Durante a epidemia Californiana de 2010 esta estratégia foi adotada em simultâneo com reforços vacinais nos adolescentes e adultos, diminuindo a incidência de casos de 23,4 para 2 casos/100 000 num ano.⁴⁵

A vacinação da grávida, baseia-se na passagem transplacentária de anticorpos da mãe para o feto, conferindo-lhe proteção passiva até ao início da vacinação, aos 2 meses de vida. A vacinação deve efetuar-se na altura em que existem valores mais elevados de IgG no sangue do cordão umbilical³³, o que acontece entre as 20 e as 36 semanas, mas principalmente entre as 20 e as 32 semanas de gravidez, sendo necessário repetir a vacinação em cada gravidez.³⁹ Estudos no Reino Unido, primeiro país a utilizar esta estratégia em 2012, demonstraram que a introdução da vacinação durante gravidez diminui o número de casos e admissões hospitalares, especialmente em crianças com menos de 3 meses.^{33,41} Um estudo recente nos EUA, baseado no sistema que reporta efeitos adversos das vacinas, não identificou padrões preocupantes nos *outcomes* maternos, fetais e das crianças.^{38,40} Permanece contudo a questão da vacinação durante a gravidez e os anticorpos maternos poderem afetar negativamente a resposta imunitária às vacinas após nascimento.⁴² Um estudo com a vacina Repevax® detetou uma diminuição dos anticorpos contra toxina pertussis em crianças cujas mães foram vacinadas com Repevax® durante gravidez.⁴³ Esta medida já está recomendada em diversos países, inclusive em Portugal na orientação n°002/2016 (atualizada a 08/08/2016)- “Vacinação da Grávida Contra a Tosse Convulsa”- onde se aconselha durante a gravidez uma dose da vacina combinada DTaP,

entre as 20 e as 36 semanas de gestação (idealmente entre as 20 e as 32 semanas), após a ecografia morfológica.³⁹

Os internamentos analisados ocorreram em crianças com idade inferior a 3 meses, sendo que 54,2% (n=13) dos casos foram relatados na faixa etária 1-2 meses. Este panorama é consistente com a situação epidemiológica portuguesa e mundial, em que se verifica a maior carga da doença no grupo etário com <2 meses.³⁹ As complicações da doença também foram observadas com maior frequência na faixa etária 1-2 meses, seguidos da faixa 0-1 mês. Como tal, constata-se que tanto as taxas de internamento como de complicações da doença ocorrem primordialmente em lactentes que ainda não iniciaram a primovacinação.⁴⁷ A apneia foi a complicação mais frequentemente encontrada (n=17, 56,7%), seguida da pneumonia (n=9, 30%), encontrando-se em concordância com outros estudos de crianças internadas, onde a apneia representa 50% das complicações e a pneumonia 20%.¹⁹ Por norma, o prognóstico de recuperação total é favorável em crianças com >3 meses, no entanto quando <3 meses a taxa de mortalidade sobe para 1-3%³², divergindo com os dados deste estudo, onde a taxa de mortalidade foi nula.

Não se verificaram internamentos de adolescentes, apesar de estudos indicarem o aumento da patologia nesta faixa etária. Neste grupo, as manifestações clínicas costumam ser atípicas e menos graves, muitas vezes com tosse prolongada a ser o único sintoma.⁴⁶ Pelo que a ausência de casos em adolescentes, pode refletir o fato desta análise ser efetuada nos Cuidados Intensivos, onde estão internados apenas os casos mais complicados.

A definição de caso de tosse convulsa, segundo o CDC, inclui critérios clínicos de tosse persistente ≥ 2 semanas com 1 sintoma típico - paroxismos, tosse emetizante, guincho inspiratório ou apneia (com ou sem cianose, apenas em crianças com menos de 1 ano). Neste estudo, 100% (n=24) das crianças apresentavam tosse, 23 das quais com paroxismos, 7 com tosse emetizante, 13 com guincho inspiratório e 10 com apneia. No entanto, constatou-se que a duração da tosse era em todos os internamentos ≤ 14 dias, havendo apenas 2 casos passíveis de inclusão na definição de caso clínico do CDC com duração exata de 14 dias. A procura precoce dos cuidados de saúde, o surgimento de meios de diagnósticos mais sensíveis e o alerta para um incremento no número de casos de tosse convulsa nas últimas décadas, são possíveis explicações para a tosse ser inferior a 14 dias. Perante estes dados, equaciona-se a necessidade de redefinir os critérios de caso clínico. Acresce o facto da doença ser atípica em adolescentes e adultos, o que favorece subdiagnósticos de casos nestes grupos.⁸

A Iniciativa Global Pertussis³⁴, propôs a utilização de 3 diferentes definições de caso de acordo com idade, com critérios de diagnóstico distintos para as faixas etárias 0- 3 meses, 4 meses- 9 anos e ≥ 10 anos. O algoritmo diagnóstico recomenda realização de cultura e PCR no 1º grupo (0- 3 meses), independentemente da duração da tosse e PCR no segundo (4 meses- 9 anos) quando tosse < 3 semanas. Serologias são recomendadas nos restantes casos, e PCR para complementar.³⁵ Nesta amostra, todas as crianças têm entre 0 e 3 meses pelo que, segundo a Iniciativa Global da Pertussis, idealmente deviam ser efetuados tanto PCR como cultura, o que só aconteceu em 16 casos (66,7%). Além disso, define que nesta faixa etária não é necessário a duração da tosse atingir um valor concreto como critério de diagnóstico, o que pode constituir uma solução para a problemática acima mencionada da definição de caso clínico do CDC.

Todas as crianças estavam infetadas com *Bordetella pertussis* e uma criança, com menos de 1 mês de idade, estava co-infetada com *Bordetella bronchiseptica*. Pensa-se que filogeneticamente a *Bordetella pertussis* e *parapertussis* tenham evoluído da *Bordetella bronchiseptica*, pelo que partilham mecanismos de patogénese e são geneticamente próximos. No entanto, a infeção com a *Bordetella bronchiseptica* é de mais curta duração.⁴ Observaram-se co-infeções em 45,8% (n=11) dos internamentos, sendo o VSR o micro-organismo mais documentado (25%, n=4). A ocorrência de co-infeção com VSR tem sido documentada noutros estudos, variando a sua percentagem entre <1% a 16% em lactentes não imunizados ou com imunização incompleta.⁴⁸

Neste estudo, todas as crianças na admissão apresentavam leucocitose, 16 das quais com valores compreendidos entre 15 000-30 000/mm³ e 18 tinham linfocitose, 9 das quais com valores entre 45-60%. A leucocitose com linfocitose absoluta ocorre durante a fase catarral tardia e a fase paroxística. Num estudo retrospectivo com 31 crianças doentes, leucócitos superiores a 30 000/ mm³, taquicardia, e hiperventilação eram indicadores de infeção grave. Além disso, as contagens de leucócitos aumentaram mais rapidamente e tiveram picos maiores nos doentes com doenças graves.^{30,31} Em crianças com menos de 90 dias (idades da amostra desta tese), a monitorização precoce de leucocitose é crucial para identificar riscos e determinar o prognóstico das crianças com *B. pertussis*.³²

Os pais (51,5%, n=17) e os irmãos (24,2%, n=8) foram registados como a principal fonte provável de contágio, estando em concordância com o exposto em diversos

estudos.^{27,28} Contudo alguns sugerem que os contactos da comunidade são em 34% dos casos fontes de contágio³⁸, o que difere dos resultados obtidos neste estudo (9,1%, n=3).

No intervalo de tempo considerado, constatou-se um predomínio da Azitromicina como fármaco de primeira linha, no entanto, previamente a 2012, a Eritromicina chegou a ser o fármaco mais prevalente. Esta alteração é compatível com o exposto em diversos estudos, pois a Eritromicina relacionava-se com problemas de tolerabilidade¹⁷ (30% dos doentes apresentavam problemas gastrointestinais¹⁸), levando ao surgimento de novos macrólidos, como a Azitromicina e a Claritromicina. Estes últimos apresentam eficácia semelhante, são administrados menos vezes ao dia e têm tempos de terapêutica inferiores, implicando maior adesão. Uma meta-análise que comparou estes fármacos, demonstrou taxas de erradicação da bactéria semelhantes na Eritromicina e na Azitromicina, 94,6% e 93,1% respetivamente. Revelou também que a adesão era bastante superior na Azitromicina, com 95% das crianças a tomarem mais de 90% das doses comparado com 60% na eritromicina.¹⁷

Existem novos tratamentos em estudo para a tosse convulsa, contudo nenhum demonstrou até agora reprodutibilidade clínica. As apostas mais promissoras são o ECMO e leucorredução, que se usadas precocemente podem salvar muitas vidas, estando reservadas para situações de cuidados intensivos²⁴. Contudo, na amostra desta tese não se relata nenhum dos tratamentos prévios. Karen, M. Scanlon et al (2015) têm estudado, em ratinhos, intervenções nas vias onde a toxina pertussis atua: agonismo dos recetores S1P e inibição da atividade da pendrina, sendo os resultados consistentes com a terapêutica conjunta de ECMO e leucorredução na tosse convulsa grave.²⁵

Em Portugal, a tosse convulsa é alvo de vigilância universal, passiva e clínica, integrando a lista de Doenças de Declaração Obrigatória desde 1950.³⁹ Da informação colhida do Picis, verificou-se que em apenas 54,2% (n=13) dos casos houve referência ao preenchimento da Declaração Obrigatória de Doença, podendo este valor facilmente não transparecer o realizado na prática clínica.

Agradecimentos

À Dra. Joana Rios, orientadora da minha tese, o meu sincero agradecimento pela afabilidade e gentileza dispensadas sempre que a procurei. A orientação, apoio e disponibilidade constantes foram fundamentais na concretização deste trabalho.

A toda a equipa da UCIPED, que sempre me receberam com um sorriso e se demonstraram disponíveis para esclarecer qualquer dúvida. Com especial ênfase, à minha amiga de infância, Nana, com quem posso sempre contar.

Ao Henrique, que esteve ao meu lado nesta fase, pelo companheirismo e força, pela ajuda preciosa no excel e por reler a minha tese com tanto interesse, como se da sua área de trabalho se tratasse.

Aos meus colegas de faculdade, pelos momentos de entusiasmo partilhados, mesmo após muitas noites mal dormidas.

Ao Dr. André Simões e à Dra. Marta Freixa, orientadores do meu estágio de Medicina Interna, por suportarem as minhas lamúrias e enriquecerem o meu conhecimento.

E por fim, um grande obrigada à minha família!

Bibliografia

- 1) Kline JM, Lewis WD, Smith EA, Tracy LR, Moerschel SK. 2013. Pertussis: a reemerging infection. *Am Fam Physician* 88:507–514.
- 2) Belcher, T., & Preston, A. (2015). *Bordetella pertussis* evolution in the (functional) genomics era. *Pathogens and Disease*, 73 (8), ftv064. <http://doi.org/10.1093/femspd/ftv064>.
- 3) Melvin, J. A., Scheller, E. V., Miller, J. F., & Cotter, P. A. (2014). *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nature Reviews. Microbiology*, 12(4), 274–288. <http://doi.org/10.1038/nrmicro3235>.
- 4) Trainor, E. A., Nicholson, T. L., & Merkel, T. J. (2015). *Bordetella pertussis* transmission. *Pathogens and Disease*, 73(8), ftv068. <http://doi.org/10.1093/femspd/ftv068>.
- 5) World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals- Pertussis. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/.
- 6) World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals - Statistics on pertussis(2015).http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/ts/incidencepertussis.html.
- 7) Paddock CD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:328–38. This study examines the pulmonary histopathology of infants that died due to pertussis and describes leukocytosis, necrotizing bronchiolitis, edema, and intra-alveolar hemorrhage observed within these samples. [PubMed: 18558873].
- 8) Bouchez, Valérie; Guiso, Nicole. *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, vaccines and cycles of whooping cough. *Pathogens and Disease* Oct 2015, 73 (7) ftv055; DOI: 10.1093/femspd/ftv055.
- 9) CDC. Pertussis (whooping cough)- Surveillance and Reporting, Case definition. <http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html>.
- 10) Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD004404.
- 11) Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, Smith B; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114(1):e96-e101.
- 12) Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(3):201-211.

- 13) Posfay-Barbe, Klara M. Children's Hospital of Geneva, University Hospitals of Geneva, Switzerland. Infections in paediatrics: old and new diseases. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13654.
- 14) Fisher D, Snyder J. Pertussis in childhood. *American Academy of Pediatrics*. 2012; 33(9):412-21.
- 15) Correia P, Tavares M. Linhas de orientação para o diagnóstico e terapêutica de tosse convulsa. *Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2010.
- 16) Beard, Frank H. National Centre for Immunisation Research and Surveillance of Vaccine Preventable Diseases, The Children's Hospital at Westmead, New South Wales. Pertussis immunisation in pregnancy: a summary of funded Australian state and territory programs. *Communicable Diseases Intelligence* Volume 39 No 3 - September 2015 .
- 17) Langley, Joanne M.; Halperin, Scott A.; Boucher, François D.; Smith, Bruce. Azithromycin Is as Effective as and Better Tolerated Than Erythromycin Estolate for the Treatment of Pertussis. *Pediatrics* Jul2004, 114 (1) e96-e101; DOI: 10.1542/peds.114.1.e96. <http://emedicine.medscape.com/article/967268-overview#a3>.
- 18) Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1149–1154.
- 19) Cortese MM, Bisgard KM. Pertussis. In: Wallace RB, Kohatsu N, Kast JM, eds. *Wallace/Maxcy-Rosenau-Last Public Health & Preventive Medicine*. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008:111-114.
- 20) Lugauer S, Heininger U, Cherry JD, et al. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. *Eur J Pediatr* 2002;161:142–6.
- 21) Rendi-Wagner P, Kundi M, Mikolasek A, et al. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine* 2006;24:5960–5.
- 22) Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, et al. Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to *Bordetella pertussis*: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003264.
- 23) Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *P Natl Acad Sci USA* 2014;111:787–92.

- 24) Assy J, Seguela PE, Guillet E, *et al.* Severe neonatal pertussis treated by leukodepletion and early extra corporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1029–30.
- 25) Scanlon, K. M., Skerry, C., & Carbonetti, N. H. (2015). Novel therapies for the treatment of pertussis disease. *Pathogens and Disease*, 73(8), ftv074. <http://doi.org/10.1093/femspd/ftv074>.
- 26) Heininger U. Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know. *Pediatr Infect Dis J* (2012) 31:78–9. doi:10.1097/INF.0b013e31823b034e.
- 27) Urwyler P, Heininger U. Protecting newborns from pertussis – the challenge of complete cocooning. *BMC Infect Dis* (2014) 14:397. doi:10.1186/1471-2334-14-397.
- 28) Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Sastagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J* (2015) 34:22–6. doi:10.1097/INF.0000000000000486.
- 29) Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW. Predicting pertussis in infants. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Jan. 24(1):16-20. [Medline].
- 30) Waknine Y. Infant Pertussis: Early White Blood Cell Counts Crucial. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/777732>. Accessed: January 23, 2013.
- 31) Murray E, Nieves D, Bradley J, *et al.* Characteristics of Severe Bordetella pertussis Infection Among Infants Older than 90 Days of Age Admitted to Pediatric Intensive Care Units – Southern California, September 2009–June 2011. *J Ped Infect Dis*. 2013.
- 32) Bocka, Joseph J. Medscape- Pertussis. Updated: Jun 07, 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/967268-overview>.
- 33) Zlamy, M. (2016). Rediscovering Pertussis. *Frontiers in Pediatrics*, 4, 52. <http://doi.org/10.3389/fped.2016.00052>.
- 34) Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, Johnson D, Marchant C, Plotkin S. 2012. Clinical definitions of pertussis: summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis* 54:1756–1764. <http://dx.doi.org>.
- 35) Van der Zee, A., Schellekens, J. F. P., & Mooi, F. R. (2015). Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 1005–1026. <http://doi.org/10.1128/CMR.00031-15>.
- 36) Misegades LK, Winter K, Harriman K, *et al.* Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012; 308:2126–32.

- 37) Clark, Thomas A.; Editor's Choice: Changing Pertussis Epidemiology: Everything Old is New Again. *J Infect Dis.* (2014) 209 (7): 978-981 doi:10.1093/infdis/jiu001.
- 38) Chiappini, E., Stival, A., Galli, L., & de Martino, M. (2013). Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infectious Diseases*, 13, 151. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-13-151>.
- 39) DGS, Orientação nº 002/2016 de 15/07/2016 atualizada a 08/08/2016. Vacinação da grávida contra a tosse convulsa. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0022016-de-15072016.aspx>.
- 40) Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, Rasmussen SA, Barash FE, Revzina NV, Kissin D, Lewis PW, Yue X, Haber P, Tokars JI, Vellozzi C, Broder KR: Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2012, 59:e1–e7.
- 41) Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* (2014) 384:1521–8. doi:10.1016/S0140-6736(14)60686-3.
- 42) Heininger U, Riffelmann M, Bär G, Rudin C, von König CH. The protective role of maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* in young infants. *Pediatr Infect Dis J* (2013) 32:695–8. doi:10.1097/INF.0b013e318288b610.
- 43) Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis* (2015) 61:1637–44. doi:10.1093/cid/civ695 137. Feunou PF, Mielcareck N, Loch C, Healy CM, Baker CJ: Infant Pertussis: What to Do Next? *Clin Infect Dis* 2012, 54:328–330.
- 44) California Department of Public Health: California Department of Public Health. Pertussis Report, April 24, 2012. Available at: <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/PertussisReport2012-04-24.pdf> (accessed Dec 5, 2012).
- 45) Gabutti, G., Azzari, C., Bonanni, P., Prato, R., Tozzi, A. E., Zanetti, A., & Zuccotti, G. (2015). Pertussis: Current perspectives on epidemiology and prevention. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(1), 108–117. <http://doi.org/10.4161/hv.34364>.
- 46) Zepp F et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:557-70.
- 47) Blangiardi F, Ferrera G. Reducing the risk of pertussis in newborn infants. *J Prev Med HYG* 2009; 50: 206-16.

48) D'elia C, Casimiro A, Mendes P. Novas estratégias de prevenção da tosse convulsa. *Ata Med Port.* 2011; 42(4):164-71.

49) Guiso N, Hegerle N. Other Bordetellas, lessons for and from pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2014 Sep;13(9):1125-33. doi: 10.1586/14760584.2014.942221. Epub 2014 Jul 18. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14760584.2014.942221?journalCode=ierv20>.