



UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA



**Estudo da Tosse Convulsa em Crianças e Adultos.
Caracterização Epidemiológica e Fatores Associados**

Bakissy da Costa Pina

Orientadores: Professor Doutor Paulo Nogueira

Dra. Graça Freitas

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em
Epidemiologia

2019



UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA



**Estudo da Tosse Convulsa em Crianças e Adultos. Caracterização
Epidemiológica e Fatores Associados**

Bakissy da Costa Pina

Orientadores: Professor Doutor Paulo Nogueira
Dra. Graça Freitas

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em
Epidemiologia

2019

“A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de (data em que recaiu a aprovação 19 de Novembro de 2019.”

INDICE

INDICE	4
RESUMO	6
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
ACRÓNIMOS	12
AGRADECIMENTOS	13
1 CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO	15
1.1 Enquadramento	15
1.2 Objetivos	16
1.2.1 Objetivo Geral	16
1.2.2 Objetivo Específico	16
2 CAPÍTULO II – Enquadramento Histórico e Epidemiológico da tosse convulsa	17
2.1 Aspetos Históricos da tosse convulsa	17
2.2 Epidemiologia da tosse convulsa	18
2.3 Vigilância Epidemiológica em Portugal	21
2.3.1 Quadro Clínico:	21
2.3.2 Complicações de tosse convulsa:	22
Respiratório:	22
Neurológica (Encefalopatia tosse):	22
Nutricional:	23
Hemorrágico:	23
Síndrome da tosse convulsa maligna:	23
3 CAPÍTULO III – METODOLOGIA	24
3.1 Enquadramento	24
3.2 Critérios de seleção de caso	24
3.2.1 Critério de inclusão	24



3.3	Análise de dados de vacinação	24
3.4	Análise de dados.....	25
3.5	Variáveis utilizadas no estudo.....	25
4	CAPÍTULO IV – Resultados.....	28
4.1	Características Demográficas	28
4.2	Classificação dos casos de tosse convulsa.....	31
4.3	Tempo entre sintomas, diagnóstico e última inoculação.....	33
4.4	Fatores associados à ausência de vacinação.....	34
4.5	Estudo da gravidade dos casos (internamento).....	37
5	CAPÍTULO V – DISCUSSÃO.....	39
6	CAPÍTULO VI – Conclusão e recomendação	43
6.1	Conclusão.....	43
6.2	Limitações do estudo.....	44
6.3	Recomendação	44
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
8	ANEXO I.....	52
9	ANEXO II.....	55

RESUMO

A tosse convulsa também conhecida como Pertussis, causada pela bactéria *Bordetella pertussis* (BP), tem uma maior incidência em crianças com idade até 1 ano. Dentre os sinais e sintomas mais comuns da tosse convulsa temos: pneumonia, atelectasia, perda de peso, encefalopatia, sendo a pneumonia a complicação mais frequente. Em 2012, foram notificados mais de 140 000 casos de tosse convulsa nos países mais desenvolvidos.

Em Portugal, entre 2015 e 2016, foram registadas três mortes de crianças menores de 1 ano por complicações causadas pela tosse convulsa. No início de 2017 foi introduzido no Programa Nacional de Vacinação a vacina contra a tosse convulsa nas grávidas, sendo distribuída gratuitamente nos centros de saúde. Apesar da disponibilidade de vacinas eficazes, a tosse convulsa permanece como uma das dez maiores causas de mortalidade em crianças com idade inferior a 1 ano no mundo.

Este estudo teve como objetivo, caracterizar o perfil epidemiológico dos casos de tosse convulsa em Portugal (2014 -2016) e eventuais fatores associados ao internamento hospitalar e à não vacinação.

Para o efeito, foi feita uma revisão bibliográfica e um estudo observacional transversal com componente analítico. Foram utilizados os dados de tosse convulsa registados no período de 2014 a 2016, constantes na base de dados das doenças de declaração obrigatória do SINAVE (DGS). Foram incluídos casos de todas as idades, incluindo lactentes entre 28 dias e um ano, e indivíduos com tosse por qualquer período que apresentasse história de contato próximo com caso confirmado de tosse convulsa pelo critério laboratorial. No que concerne ao aspeto vacinal foi verificado se as datas de inoculação eram posteriores as datas de início dos sintomas.

Os dados consistiram num conjunto de 854 casos notificados de tosse convulsa, sendo 52 notificações no ano de 2014, 239 em 2015 e 563 em 2016. Dos casos analisados, verificou-se que os indivíduos de sexo masculino e crianças menores de 1 ano tiveram maior número de casos notificados. Relativamente às distribuições dos casos por áreas geográficas verificou-se que a região Norte teve um maior número notificado de casos de tosse convulsa, constatou-se que a grande maioria destes tinham nacionalidade portuguesa. Nos casos notificados observaram-se 553 (64,8%) internamentos. No total dos casos notificados, 444 (51,2%) eram vacinados, adicionalmente, após verificação das datas de vacinação, contactou-se que 391 casos (45,8%) eram não vacinados, 59 eram potenciais casos vacinais (adquiriram a doença após a vacinação), 13 casos foram vacinados depois de serem casos, e 18 tinham estado vacinal desconhecido. No que se refere a ligação epidemiológica, a maioria dos casos notificados tiveram situação desconhecida.

Para estudar os aspetos da gravidade da doença optou-se por estudar os fatores potencialmente associados à ausência de vacinação e à ocorrência de internamento.

Os fatores que se revelaram associados à ausência de vacinação foram a idade, o internamento e a nacionalidade dos indivíduos. Relativamente à idade ($p < 0,001$), verificou-se que para indivíduos com idade entre dois e cinco anos existe uma chance acrescida de serem não vacinados antes de serem casos, sem que a respetiva chance se diferencie estatisticamente do da chance observada nos indivíduos com menos de um ano de idade. Nos indivíduos com mais de 5 anos a chance de serem casos

vacinação é significativamente maior do que a observada nos indivíduos com menos de um ano de idade. O internamento mostrou-se associado à ausência de vacinação ($p < 0,001$), efetivamente ser vacinado reduz 5,88 vezes a chance de ser internado. A nacionalidade dos indivíduos notificados como casos mostrou associação ($p = 0,045$), evidenciando chance acrescida de serem vacinados os casos em indivíduos de nacionalidade estrangeira comparativamente com o que acontece com os casos portugueses.

Os fatores que se mostraram associados ao internamento dos casos notificados com tosse convulsa foram a idade, o estado vacinal e a região. A variável idade revelou-se associada ao internamento ($p < 0,001$), tendo os indivíduos até ao um ano de idade maior chance de internamento. Verificou-se que os casos notificados pela região centro e pelas regiões autónomas têm menor chance de internamento que as restantes regiões.

Conclui-se que os casos de tosse convulsa abrangeram todo o território Português, as faixas etárias mais notificadas foram as crianças até um ano de idade. A maioria dos casos notificados não estão associados a surtos, e preencheram critérios laboratoriais, segundo a definição de caso da DGS. São os indivíduos não vacinados e aqueles com idades até um ano de idade que apresentam maiores chances de internamento.

Palavra chave: Tosse convulsa; caracterização epidemiológica; Fatores associados.

ABSTRACT

Whooping cough, also known as Pertussis, caused by the bacterium *Bordetella pertussis* (BP), has a higher incidence in children aged up to 1 year. Most common signs and symptoms of whooping cough are; pneumonia, atelectasis, loss of weight, encephalopathy, being the most frequent complication, pneumonia. In 2012, were notified more than 140 000 cases of whooping cough in the most developed countries.

In Portugal, and between 2015 and 2016, were registered three deaths of children under 1 year from complications caused by whooping cough. At the beginning of 2017 was inducted into the National Vaccination Program the whooping cough vaccine in pregnant women, being distributed free of charge in health centers. Despite the availability of effective vaccines, pertussis remains as one of the ten leading causes of mortality in children under the age of 1 year.

This study aimed to characterize the epidemiological profile of the cases of whooping cough in Portugal (2014-2016) and any factors associated with the severity of the disease.

To this end, we performed a literature review and a cross-sectional observational study with analytical component. We used the data of whooping cough from, 2014 to 2016 listed in the database of notifiable diseases of SINAVE (DGS). We have included cases of all ages, including infants between 28 days and one year, and individuals with cough for any period whit history of close contact with a confirmed case of Pertussis by laboratory criteria. With regard to the vaccine, we checked if inoculation dates were later than dates of onset of symptoms.

The data consisted in a set of 854 reported cases of whooping cough, being 52 notifications in year 2014, 239 in 2015 and 563 in 2016. Of the cases analyzed, it was found that male individuals and children under 1 year had a higher number of reported cases. With respect to distributions of cases by geographical areas it was found that the North had a greater number of notified cases of whooping cough, it was noted that the vast majority of these had Portuguese nationality. In reported cases, 553 were observed (64.8%) hospital admissions. The total number of reported cases, 444 (51.2%) were vaccinated, in addition, after checking the dates of vaccination, 391 cases (45.8%) were not vaccinated, 59 were potential vaccine cases (acquired the disease after vaccination), 13 cases were vaccinated after being cases, and 18 had unknown vaccination status. With regard to epidemiological link, most of the reported cases had unknown situation.

The factors that have been associated to the lack of vaccination were age, hospitalization and the nationality of individuals. With respect to age ($p < 0.001$) it was found that for individuals between the ages of two and five years there is an increased probability of being non-vaccinated before being diagnosed, without being statistically different from that observed in individuals with less than a year old. In individuals with more than 5 years the probability of being vaccinated cases is significantly higher than observed in individuals with less than a year old. Hospital stay was shown to be associated with the absence of vaccination ($p < 0.001$), effectively being vaccinated reduces 5.88 times the likelihood of being hospitalized. The nationality of the individuals notified as cases showed association ($p = 0.045$), showing increased probability of being

vaccinated cases in individuals of foreign nationality by comparison with what happens with the Portuguese cases.

The factors that were associated with the hospital admission of the reported cases with whooping cough were age, vaccination status and the region. The variable age proved to be associated with hospitalization ($p < 0.001$) individuals up to one year of age more likely. The absence of vaccination involves an increase in the likelihood of hospitalization 5.887 times higher ($p < 0.001$), the cases notified by the Centre and the Autonomous regions had a lower likelihood of hospitalization than the remaining regions. It is concluded that the cases of whooping cough were registered in the entire Portuguese territory, ages more notified were children up to one year of age. Most reported cases are not associated with outbreaks, while filling laboratory criteria, according to the case DGS' definition. The non-vaccinated individuals and those aged up to one year of age are the cases most likely to be hospitalized.

Key words: Pertussis; epidemiological characterization; Associated factors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Linha do tempo com aspetos históricos da tosse convulsa de 1640 a 2003 ...	17
Figura 2	Gráfico de incidência mundial de tosse convulsa pela Organização Mundial Saúde.	19
Figura 3	Gráfico de casos reportados de tosse convulsa e cobertura vacinal em todo o mundo, entre 1980-2015.	20
Figura 4	Distribuição dos casos de tosse convulsa por Faixa etária, 2014-2016.	53
Figura 5	Percentagem de casos de tosse convulsa, segundo Sexo, 2014-2016.	53
Figura 6	Percentagem de vacinados contra tosse convulsa, 2014-2016.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Tabela Variáveis da base de dados do SINAVE associados à notificação dos casos tosse Convulsa	26
Tabela 2 Caracterização dos casos notificados na amostra: Características sociodemográficas, internamento, estado vacinal e óbito dos casos de tosse convulsa por ano, 2014-2016	29
Tabela 3 Caracterização epidemiológica dos casos de tosse convulsa em Portugal, 2014 - 2016	32
Tabela 4 Tempo entre Sintomas, Diagnostico e Última Inoculação (em dias) – casos de tosse convulsa notificados em Portugal, 2014-2016	33
Tabela 5 Fatores potencialmente associados com a “Não Vacinação” em casos de tosse convulsa notificados em Portugal, 2014 a 2016.....	36
Tabela 6 Fatores potencialmente associados ao “Internamento” nos casos de tosse convulsa notificados em Portugal, 2014 a 2016).....	38
Tabela 7 Características Sociodemográficas da amostra, 2015 - 2016	52
Tabela 8 Estimativas anuais da população residente por NUTS2, total e até aos 15 anos, 2014-2016.....	56
Tabela 9 Distribuição dos casos notificados de tosse convulsa por grupo etário e ano, 2014-2016.....	57
Tabela 10 Estimativas da taxa anual de Incidência de casos de tosse convulsa (todas as idades).....	58
Tabela 11 Estimativas da taxa anual de Incidência de casos de tosse convulsa (0 a 14 anos).....	58
Tabela 12 Estimativas da taxa anual de Incidência de casos de tosse convulsa (0 a 4 anos).....	58
Tabela 13 Estimativas da taxa anual de Incidência de casos de tosse convulsa (5 a 14 anos).....	59

ACRÓNIMOS

AML	Área Metropolitana de Lisboa
BP	<i>Bordetella Pertussis</i>
CUF	Companhia União Fabril
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CDPH	<i>California Department of Public Health</i>
DTaP	Vacina da Difteria, Tétano e Tosse convulsa
DGS	Direção Geral da Saúde
GPI	<i>Global Pertussis Initiative</i>
OR	Razão de chances (<i>Odds Ratio</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação de Cadeia De Polimerase
PNV	Programa Nacional de Vacinação
RENAVE	Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SINAVE	<i>Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica</i>
TESSy	<i>The European Surveillance System</i>
VSR	Vírus sincicial respiratório

AGRADECIMENTOS

Um trabalho de mestrado é uma longa viagem, que inclui uma trajetória permeada por inúmeros desafios, tristezas, incertezas, alegrias e muitos percalços pelo caminho, mas apesar do processo solitário a que qualquer investigador está destinado, reúne contributos de várias pessoas, indispensáveis para encontrar o melhor rumo em cada momento da caminhada. Trilhar este caminho só foi possível com o apoio, energia e força de várias pessoas, a quem dedico especialmente este projeto de vida.

Ao meu orientador professor Doutor Paulo Jorge Nogueira, que sempre acreditou em mim, agradeço a orientação exemplar pautada por um elevado e rigoroso nível científico, um interesse permanente e fecundo, uma visão crítica e oportuna, um empenho inexcedível e saudavelmente exigente, os quais contribuíram para enriquecer, com grande dedicação, passo por passo, todas as etapas subjacentes ao trabalho realizado. Aos presidentes de Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, por me permitir e facilitar o acesso aos seus docentes.

Aos docentes, em particular o professor Paulo Nicola, pela sua participação e colaboração, porque sem eles não seria possível a realização deste trabalho.

A minha Coorientadora Dra. Graça Freitas, Diretora Geral da Saúde, pelo rigor e total disponibilidade na colaboração.

Ao Prof. Doutor Fernandinho Domingos Sanca da universidade Lusófona da Guiné Bissau, muito obrigada pela ajuda, ensinamentos, orientações e contribuições.

Aos militares de GNR da UCC que laboram no quartel de Santos, pela paciência e apoio que foi de fundamental importância para o desenvolvimento deste trabalho.

A Doutora Maria João Cunha, pelo seu apoio incondicional, pela sua simplicidade e sua disponibilidade para me ajudar na etapa final do meu trabalho.

Às minhas amigas, Giuseppina Mazzitelli, Dudene Lima, Venalci Sizela Dias, Wanda Lima, Dra. Lagchar Barreto, Dra. Yacutia Castelo David, entre outros que não menciono o nome, amigos que estiveram ao meu lado durante esta fase, pelo companheirismo, força e apoio em certos momentos difíceis.

A minha família, a quem dedico este trabalho, pois sempre me apoiaram nas minhas decisões, mesmo naquelas que menos compreendiam, e fez inúmeros sacrifícios para que eu pudesse hoje estar aqui.

A minha querida filha, Laura, que amo incondicionalmente e que veio dar um novo colorido à minha vida, espero doravante compensá-la das horas de atenção e brincadeira que lhe devo. Foi ela o meu grande estímulo nesta caminhada.

Por último, tendo consciência que sozinha não seria possível, dirijo um agradecimento especial a minha mãe, por ser modelo de coragem, pelo seu apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência demonstrada e total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo.

“Ninguém escapa ao sonho de voar, de ultrapassar os limites do espaço onde nasceu, de ver novos lugares e novas gentes. Mas saber ver em cada coisa, em cada pessoa, aquele algo que a define como especial, um objetivo singular, um amigo é fundamental. Navegar é preciso, reconhecer o valor das coisas e das pessoas, é mais preciso ainda”

Antoine de Saint-Exupéry

1 CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

1.1 Enquadramento

A tosse convulsa também conhecida como Pertussis, é uma doença causada pela *Bordetella pertussis* (BP), da família dos bacilos aeróbicos gram negativos, que acomete o trato respiratório e tem como principal característica clínica a tosse violenta e incontrolável (Kerr, Matthews, 2000; Nieves, 2016). É uma patologia altamente contagiosa, que apresenta uma taxa de 70% a 100% de incidência nas crianças até 5 anos de idade. Pode atingir pessoas de qualquer faixa etária, porém, tem uma maior incidência em crianças com idade até 1 ano. Ela é classificada como uma das principais causas de mortalidade infantil (OMS, 2013) apesar de ser evitável com o recurso à vacinação.

A imunização evita aproximadamente 2 a 3 milhões de mortes por ano no mundo inteiro, no entanto, um adicional de 1,5 milhões de mortes poderia ser evitado se a cobertura de vacinação global aumentasse. A doença ocorre em adolescentes, em adultos e em crianças muito pequenas, antes da idade de vacinação. Segundo o Relatório de tosse convulsa, 2006, a maioria das hospitalizações, ocorrem neste último grupo, são as que têm maior risco de sofrer complicações da doença, as quais podem conduzir à morte. Dentre os sinais e sintomas mais comum da tosse convulsa temos: pneumonia, atelectasia, perda de peso, encefalopatia, sendo a pneumonia bacteriana a complicação mais frequente, o que torna o estudo deste grupo mais relevante. Das doenças incluídas no Programa Nacional de Vacinação, esta é uma das que se encontram menos controladas nos países desenvolvidos, permanecendo endêmica em Portugal e em todo o mundo, não sendo previsível um controlo adequado com as estratégias vacinais em curso (OMS, 2015; Mooi, 2010). Em 2012, mais de 140 000 pessoas de países mais desenvolvidos, sofreram tosse convulsa (OMS, 2014). Em 2016, cerca de 19,5 milhões de crianças em todo o mundo não foram abrangidas por serviços de vacinação de rotina, como a vacina DTP3. Cerca de 60% dessas crianças vivem em países como: Angola, Brasil, República Democrática do Congo, Etiópia, Índia, Indonésia, Iraque, Nigéria, Paquistão e África do Sul (Holý et al., 2017; Klin Mikrobiol Infekc Lek, 2017).

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde (DGS) está a estudar a vacinação de jovens, adultos, devido ao aumento dos casos em crianças. Foram notificados 69 casos em 2008. Em 2015 foram registadas duas mortes de bebés por complicações causadas pela tosse convulsa, em 2016 ocorreu um aumento de casos de tosse convulsa (cerca de 526 casos) e foi registada uma morte de um recém-nascido (DGS, 2016). No início de 2017 foi introduzido no Programa Nacional de Vacinação, a vacina contra a tosse convulsa, sendo distribuída gratuitamente nos centros de saúde nas grávidas entre as 20 e as 36 semanas, de forma a assegurar que os recém-nascidos fiquem protegidos com os anticorpos da mãe até ao momento em que são vacinados, a partir dos dois meses de vida (PNV, 2017). Apesar da disponibilidade de vacinas eficazes, a tosse convulsa permanece globalmente como uma das dez maiores causas de mortalidade em crianças com idade inferior a 1 ano. Tem-se verificado a existência de surtos da doença a cada 3 a 5 anos. Desta forma, a identificação imediata dos pacientes com tosse convulsa torna-se essencial, pois a demora no diagnóstico pode resultar em início

tardio do tratamento, aumentando a possibilidade de transmissão secundária da doença (Tozzi *et al*, 2003).

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Caracterizar o perfil epidemiológico dos casos da tosse convulsa em Portugal (2014 -2016) e eventuais fatores associados à sua gravidade. Pretende-se contribuir para elaboração de uma futura proposta que permita analisar o modo de transmissão.

1.2.2 Objetivo Específico

- 1) Descrever a evolução da tosse convulsa no período 2014 a 2016;
- 2) Caracterizar o perfil epidemiológico da tosse convulsa em Portugal de acordo com características:
 - i) Socioeconómicas e geográficas (Grupo etário, Sexo, Nacionalidade, Estado vacinal; Óbito e NUTS II)
 - ii) Epidemiológicas e clínicas; e
 - iii) Os tempos decorridos entre a ocorrência dos sintomas e o diagnóstico; e entre a última inoculação da vacina e os sintomas;
- 3) Identificar os potenciais fatores de risco associados a não vacinação e ao internamento por tosse convulsa.

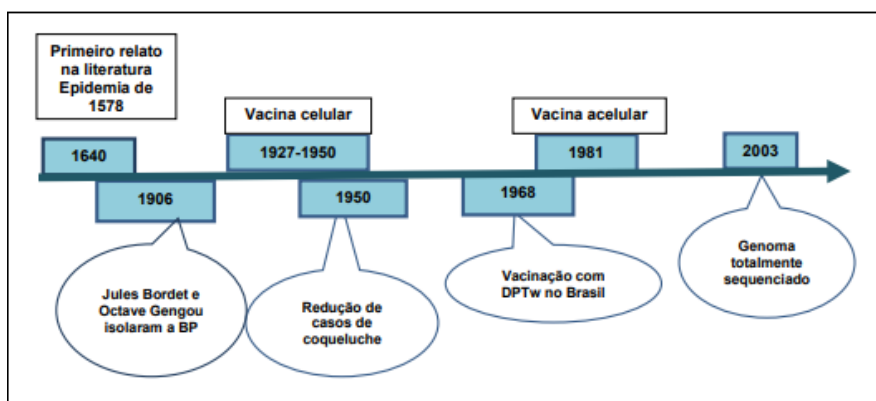
2 CAPÍTULO II – ENQUADRAMENTO HISTÓRICO E EPIDEMIOLÓGICO DA TOSSE CONVULSA

2.1 Aspetos Históricos da tosse convulsa

A primeira descrição da doença ocorreu em 1640, quando Guillermo de Baillou relatou as manifestações clínicas da doença que causava tosse convulsiva nos pacientes, conhecida como “quinta” ou “Quintana” e foi responsável por uma grande epidemia que ocorreu em Paris em 1578 (Cone, 1970). Estima-se que a origem da *Bordetella pertussis* tenha sido na África ou Índia e a entrada da mesma no continente Europeu tenha ocorrido por volta de 1400 (Hegerle, 2013). Somente em 1906 Jules Bordet e Octave Gengou identificaram a *Bordetella pertussis* como agente causador da tosse convulsa, que havia sido inicialmente denominada *Haemophilus pertussis* (Nicole Guiso, Institut Pasteur).

A primeira vacina de células inteiras foi produzida por Thorvald Madsen, em 1926, na Dinamarca composta por uma suspensão de *Bordetella pertussis*, provando assim, que a doença era imunoprevenível. Posteriormente, Pearl Kendrick combinou a vacina de células inteiras para tosse convulsa juntamente com a vacina para difteria e tétano, dando origem à vacina DTPw (Difteria, Tétano e Tosse convulsa de células inteiras) (Baker, 2014). Essa vacina, a tríplice bacteriana, passou a ser aplicada em programas de vacinação a partir dos anos 1950, fazendo com que o número de casos de tosse convulsa diminuísse de maneira significativa no mundo (OMS, 2017).

Com o avanço dos estudos das estruturas moleculares das bactérias, em 2003 o genoma da *Bordetella pertussis* foi totalmente sequenciado por Parkhill et al., representando um grande avanço na compreensão da fisiopatologia e epidemiologia da doença. A Figura 1 mostra a evolução histórica da tosse convulsa na linha do tempo (Parkhill et al, 2003; Guiso, 2014).



DTPw (tríplice bacteriana com pertussis de células inteiras).

Fonte: Cone; Octave; Baker e Katz; Guiso; Bordet e Sato et al; McComick e Czachor; Cherry; Parkhill et al.

– Linha do tempo com aspetos históricos da tosse convulsa de 1640 a 2003

2.2 Epidemiologia da tosse convulsa

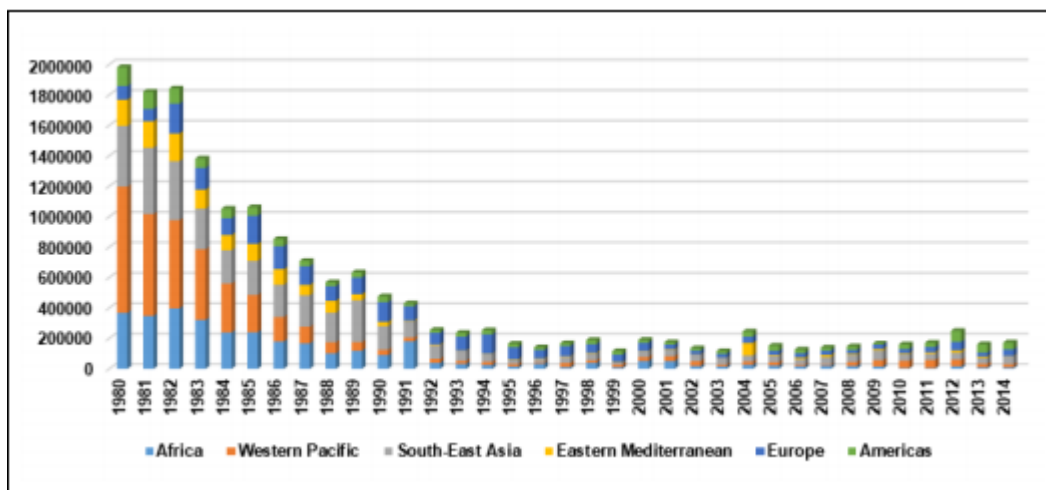
A tosse convulsa é altamente contagiosa, com taxas de ataque de até 100% em indivíduos suscetíveis que foram expostos a gotas de aerossol contaminado a curta distância. A doença natural e a vacinação provocam amplas respostas imunitárias mediadas por anticorpos e células. No entanto, nem a doença nem a vacinação conferem imunidade completa ou vitalícia contra a doença ou protegem contra a reinfeção (Hong, 2010). A proteção contra a doença típica começa a diminuir de 3 a 5 anos após a vacinação e não é mensurável em 12 anos. Quando expostos à infeção por tosse convulsa, mais de 50% das pessoas vacinadas desenvolvem doença leve assintomática (Long, Welkon & Clark, 1990) e tornam-se uma fonte de infeção para lactentes nos quais a tosse convulsa pode resultar em hospitalização e morte.

No que diz respeito à sua distribuição atual, é referido como bipolar porque ocorre em dois grupos etários distintos, por um lado em lactentes com menos de 6 meses, onde pode haver resultados fatais e outros adultos jovens extremos, que podem estar assintomáticos, mas atuando como reservatório (Tozzi et al, 2012). Este último foi demonstrado por Moraga et al, 2014, em sua pesquisa realizada durante 3 anos em Barcelona - Espanha, destinada a determinar quem infecta os bebés com *Bordetella Pertussis*, para o qual utilizou cotonete nasofaríngeo nos familiares de pacientes admitidos com diagnóstica tosse convulsa confirmada, detetando a presença de *Bordetella Pertussis* em 85,4% dos parentes adultos dessas crianças.

A transmissão ocorre por contacto com gotículas respiratórias da pessoa infetada e é maior na fase catarral. Nem a infeção nem a vacinação providenciam imunidade permanente (Cherry et al., 2005; American Academy of Pediatrics, 2009).

A vacinação sistemática reduziu drasticamente a incidência da doença. No entanto, nos últimos anos, assistiu-se à reemergência desta patologia. A ausência de reforço natural, decorrente da significativa diminuição da doença, associada à perda de imunidade vacinal ao longo do tempo determina que adolescentes e adultos não imunes sejam suscetíveis de contrair a infeção. Estas são as fontes de contágio de pequenos lactentes com cobertura vacinal parcial ou ausente, que constituem o grupo mais vulnerável para complicações graves.

A Figura 2. Mostra a representação gráfica com a incidência mundial de tosse consulta pela OMS.



Fonte: OMS

Gráfico de incidência mundial de tosse convulsa pela Organização Mundial Saúde.

Antes da introdução da vacina inteira celular na década de 1940, era uma das principais causas de morte em crianças (Belcher & Preston, 2015). A tosse convulsa desde 1950, tornou-se uma doença de declaração obrigatória, no entanto após a introdução da vacina no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1965 o número de casos notificados diminuiu mais de 90%. 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, pelo que a tosse convulsa constitui um problema de saúde pública (Zlamy, 2016). Em 2010, num estudo que envolveu 64 países, relataram epidemias de tosse convulsa num padrão cíclico de 3 a 5 anos (Bouchez et al, 2015). Segundo a OMS, em 2015, houve 142 512 casos em todo o mundo, 230 dos quais em Portugal (versus 69 casos em 2008). A OMS relatou ainda 89 000 mortes estimadas no ano de 2008 (últimos dados disponíveis) e uma cobertura vacinal mundial de 86% em 2015 (OMS, 2015). A Figura 3. Mostra a representação gráfica dos casos reportados de tosse convulsa e cobertura vacinal em todo o mundo, entre 1980-2015.

Pertussis global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2015

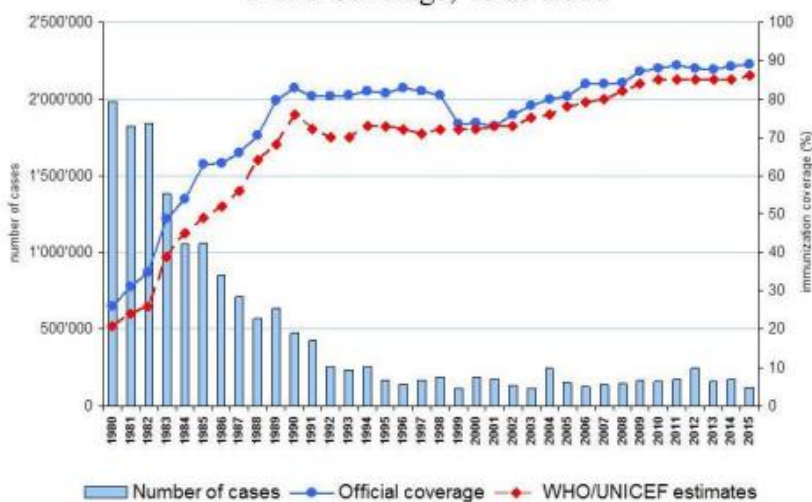


Gráfico de casos reportados de tosse convulsa e cobertura vacinal em todo o mundo, entre 1980-2015.

Fonte: WHO/IVB

O aumento de casos da tosse convulsa, nos últimos 10 anos, tem sido observado em diversos países da Europa, assim como nos Estados Unidos, e no Japão (CDC, 2016; Hegerle, 2013; OMS, 2017). Vários fatores podem estar relacionados com este aumento, a exemplo de:

1. Aumento no reconhecimento da doença, por ser mais discutida e ter aumentado a notificação. Em 2001 foi criado o “Global Pertussis Initiative” (GPI) com a finalidade de estudar e identificar estratégias para controle da tosse convulsa no mundo.
2. Melhoria na sensibilidade dos exames laboratoriais disponíveis para o diagnóstico, como a utilização de técnicas moleculares (reação de cadeia de polimerase (PCR) para identificação da Bordetella por vários países e a utilização de sorologia para adultos e adolescentes.
3. Eficácia das vacinas, tanto a de células inteiras, como a acelular é de aproximadamente 80% e diminui com o passar do tempo, pois não conferem imunidade duradora, porém a vacina acelular confere imunidade por menor tempo, podendo ter menor eficácia e não prevenir a colonização das vias aéreas segundo alguns autores.
4. Evolução genotípica da Bordetella pertussis com aparecimento de variantes que diferenciam as Bordetella pertussis da era pré e pós-vacinal, também pode ser responsável por quadros clínicos de maior gravidade e menor proteção conferida pela vacina tanto as formulações de células inteiras como as acelulares. Essa evolução pode ter sido pelas vacinas utilizadas (Guiso, 2014; Bricks, 2013; He, 2016; Bart, 2014).

Após o aumento da tosse convulsa no mundo, várias estratégias foram propostas e realizadas por diferentes países para controle da doença. Estas estratégias têm como finalidade reduzir tosse convulsa, principalmente nos primeiros meses de vida, onde a doença tende a ser mais grave e fatal (Nieves, 2016; Amirthalingam, 2013).

2.3 Vigilância Epidemiológica em Portugal

A vigilância da tosse convulsa, tal como de outras doenças infecciosas, tem como objetivos principais sustentar a intervenção de Saúde Pública através da identificação rápida de situações de surto, identificação dos principais fatores de risco para a doença e avaliação da eficácia do esquema de vacinação. Em países com taxas de cobertura vacinais elevadas, como Portugal, a monitorização da doença é fundamental para orientar as políticas de vacinação (OMS, 2016). Os casos de tosse convulsa, bem como de outras doenças sujeitas a declaração obrigatória, são notificados desde 1 de junho de 2014, de forma eletrónica na plataforma do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (DGS, 2014).

Segundo a Direção Geral da Saúde, os casos de tosse convulsa devem classificar-se em três categorias: suspeitos, prováveis ou confirmados, segundo os seguintes critérios:

1. Caso suspeito - história de tosse acentuada e repetida; e história de pelo menos um dos seguintes sintomas ou sinais: tosse persistindo por 2 ou mais semanas; acessos de tosse (quintas); tosse emetizante;
2. Caso provável - caso "suspeito" e - pelo menos uma das seguintes situações: dados característicos observados no exame objetivo, por profissional de saúde qualificado (em crianças pequenas, a tosse prolongada seguida de apneia e cianose, tosse seguida de inspiração típica - guincho, acesso de tosse acentuada, tosse emetizante, hemorragias subconjuntivais); contacto com caso suspeito nas três semanas anteriores (dado que usualmente o período de incubação é de 7-10 dias); epidemia de tosse convulsa na região; leucograma com 15000 ou mais linfócitos/mm³.
3. Caso confirmado - caso provável e - cultura ou imunofluorescência das secreções nasofaríngeas, positivas para a *Bordetella pertussis*. (Dias, 1992).

2.3.1 Quadro Clínico:

Tosse convulsa tem um período de incubação que varia de 4 a 21 dias com uma média de 10 dias.

A descrição clássica da tosse convulsa é caracterizada por 3 fases:

1. Primeira fase (Catarral):

É o estágio mais contagioso, indistinguível de outro quadro respiratório, apresentando corrimento nasal e tosse, tem uma duração de 1 a 2 semanas.

2. Segunda fase (Paroxística):

Presença de tosse nos acessos (tosse em salvas ou quintosa) em alguns casos cianoestivo que geralmente aumenta em frequência e intensidade durante 2 semanas para depois diminuir, além de estridor inspiratório (galo inspiratório) e vômito, geralmente entre os períodos de tosse o paciente fica assintomático. Os acessos secundários à tosse podem aparecer tipo lesões hemorrágicas petéquias, hemorragias conjuntivais e epistaxis. Se houver um aumento térmico e dificuldade respiratória, será necessário descartar superinfecções adicionadas.

3. *Terceira fase (convalescença):*

Inicia recuperação com remissão de sintomas que podem durar semanas ou mesmo meses.

Este quadro clínico variou ao longo do tempo e no último Consenso sobre a definição clínica de tosse convulsa, feita pelo Global Iniciativa Pertussis separa-se em três grupos de acordo com a idade, por sintomatologia que eles apresentam. (Cherry & Tan, 2011).

O primeiro grupo é composto de crianças até 3 meses, que além da tosse, que não está necessariamente em paroxismos, pode apresentar apneias, convulsões, cianose, vômitos, pneumonia; geralmente funcionam sem aumento térmico e apresentam coinfeções com vírus respiratórios (Adenovírus, vírus Syncytial respiratório) (Cherry & Tan 2011).

O segundo grupo consiste de crianças de 4 meses para crianças de 10 anos, geralmente atendem as fases mencionadas acima (catarral, paroxística e convalescença).

O terceiro grupo corresponde a adolescentes e adultos, a sua apresentação característica é tosse prolongada, que geralmente é tratada sob outro diagnóstico. Um estudo realizado no Canadá por Senzilet et al, 2001, capturou pacientes com tosse a mais de uma semana de evolução, através de Imunofluorescência, culturas, sorologia e PCR detetaram 19,9% de isolamento de *Bordetella Pertussis*. Crianças <5 anos podem também apresentar condições graves conhecidas tais como tosse convulsa maligna ou tosse convulsa grave com hipertensão, falência pulmonar, insuficiência ventilatória, hipoxemia refratária associada a uma alta taxa de mortalidade. (Tozzi et al, 2012).

2.3.2 **Complicações de tosse convulsa:**

Tosse convulsa geralmente é benigna, mas dentro do aspeto clínico pode apresentar complicações.

Respiratório:

Pneumonia: é a mais frequente, é relatada em 25% dos pacientes, causada diretamente por *Bordetella pertussis* ou por coinfeção de outras agentes etiológicos, apresentando diferentes padrões radiológicos: infiltrativo, condensados, atelectasias e vazamentos de ar.

O estudo de Mikelova et al, 2003, informa que 63% têm pneumonia como uma complicação, enquanto Murray et al, 2009, observaram isso na totalidade de aqueles de pacientes com casos graves de tosse convulsa.

Neurológica (Encefalopatias tosse):

Eles tendem a ser mais frequentes no período paroxístico, geralmente manifestam com dados sugestivos de convulsões, que foram relacionados a hipoxia durante os acessos e com hemorragias parenquimatosas cerebrais que pode existir, no estudo de Murray et al, 2009 foi a segunda complicação mais comum frequentes, Mikelova et al, 2003, apontam para ele como o mais frequente nos casos não fatais.

Nutricional:

Podem ocorrer devido à baixa tolerância oral durante o curso de doença, bem como o vômito contínuo com o qual pode participar.

Hemorragico:

As hemorragias foram relatadas devido ao esforço feito durante os acessos conjuntival, intraparenquimatosa, epistaxis, entre outros.

Síndrome da tosse convulsa maligna:

Descrito por Petiot em 1983, caracterizado por apneias, convulsões, reação leucemóide (leucócitos superiores a 100 000 por mm³), trombocitose, insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar, choque refratário às catecolaminas e morte. Diferentes hipóteses são tratadas com quanto à sua fisiopatologia, incluindo o aumento da massa de leucócitos o que causaria a formação de trombos em cascata que levaria a hipertensão pulmonar refratária e, por outro lado, alterações locais com dano vascular local.

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

1. **Caso clínico:** 2 ou mais semanas de tosse com um 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 *Bordetella pertussis* ou PCR positiva para *Bordetella pertussis*. Os testes serológicos não estão rotineiramente recomendados, pois não conseguem distinguir entre respostas imunológicas de infecção e vacinação, além de não detetarem *Bordetella parapertussis*.
3. **Critérios epidemiológicos:** ter havido contacto com uma fonte de contágio com doença laboratorialmente confirmada.

Classifica-se como caso provável quando se verifica a definição de caso clínico (independentemente de o 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 tosse convulsa é uma doença de declaração obrigatória, devendo todos os casos prováveis ou confirmados ser notificados. A infecção pode ser prevenida pela imunização, sendo que a vacina usada atualmente é 80-85% efetiva na prevenção da doença (Posfay-Barbe *et al*, 2012). 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. Contudo, a proteção imunológica não é para a vida, durando apenas 5-8 anos, tanto após infecção natural como vacinação (PNV, 2017).

3 CAPÍTULO III – METODOLOGIA

3.1 Enquadramento

Realizou-se uma revisão bibliográfica e um estudo observacional transversal com componente analítica sobre a tosse convulsa em Portugal entre 2014 e 2016. Foram utilizados os dados de notificação das doenças de declaração obrigatória da DGS, selecionados da base de dados do SINAVE.

SINAVE (Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica) é um sistema de vigilância em saúde pública, que identifica situações de risco, recolhe, atualiza, analisa e divulga os dados relativos a doenças transmissíveis e outros riscos em saúde pública, bem como prepara planos de contingência face a situações de emergência ou tão graves como de calamidade pública, envolvendo os médicos, os serviços de saúde pública, os laboratórios, as autoridades de saúde e outras entidades dos sectores público, privado e social, cujos participantes contribuem para um sistema nacional de informação.

3.2 Critérios de seleção de caso

3.2.1 Critério de inclusão

Os critérios de inclusão adotados para o referido trabalho são:

1. Lactentes: crianças até um ano de idade, hospitalizados ou não, com suspeita clínica de tosse convulsa, segundo critérios de definição pelo Ministério da Saúde.
2. Para menores de seis meses de idade: todo indivíduo que, independente do estado vacinal, apresente tosse de qualquer tipo há 10 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:
 - ✓ Tosse paroxística (tosse súbita, incontrolável, com cinco a 10 tossidas rápidas e curtas, em uma única expiração);
 - ✓ - Guincho inspiratório;
 - ✓ - Vômito pós-tosse;
 - ✓ - Cianose;
 - ✓ - Apneia;
 - ✓ - Engasgo.
3. Para maior ou igual a seis meses de idade: todo indivíduo que, independente do estado vacinal, apresente tosse de qualquer tipo há 14 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:
 - ✓ Tosse paroxística;
 - ✓ - Guincho inspiratório;
 - ✓ - Vômitos pós-tosse.
4. Todo indivíduo com tosse por qualquer período que apresente história de contato próximo com caso confirmado de tosse convulsa pelo critério laboratorial.

3.3 Análise de dados de vacinação

Para esclarecimento dos aspetos da vacinação, foi verificado se as datas de inoculação eram posteriores as datas de início dos sintomas. (Ver a tabela em baixo).

3.4 Análise de dados

Na Análise do estudo, foi criada uma base de dados, no software IBM SPSS 24 com os dados revistos para a deteção de erros lógicos e inconsistentes nos registos. Posteriormente, foi feita a tabulação e análise das informações. As variáveis qualitativas foram descritas em tabelas de frequência e percentagem, também foi feito um estudo analítico onde se investigou a associação entre variáveis, usando o teste do Qui-quadrado e a regressão logística binária. Foram calculados *Odds-ratios* brutos e ajustados e respetivos intervalos de confiança. Neste estudo foi usado o nível de significância de 5%.

3.5 Variáveis utilizadas no estudo

Na análise estatística utilizou-se de forma direta as variáveis que integravam a base de dados do SINAVE: Ano, Sexo, Óbito, Internamento, Classificação do caso, Ligação epidemiológica com caso provável ou confirmado, O Doente apresenta os sinais e sintomas que preenchem os critérios clínicos para a doença, Caso esporádico do surto, apresenta critérios laboratoriais para classificação do caso como confirmado, Caso associado a um surto ou cluster, contacto com caso provável ou confirmado.

Todas elas se encontram definidas na Tabela 1 tal como as que derivando de dados do SINAVE, foram operacionalizadas em novas categorias. Neste âmbito encontram-se as variáveis: Faixa etária, Nacionalidade, Distribuição geográfica por NUTS II, Vacinados, Data de última inoculação, Data do início dos Sintomas, Data do diagnóstico.

Tabela 1 Tabela Variáveis da base de dados do SINAVE associados à notificação dos casos tosse Convulsa

Variáveis obtidas diretamente do SINAVE

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO CONCEPTUAL	TIPO DE VARIÁVEL	VALORES/CATEGORIAS
Ano	Ano da notificação	Quantitativa Discreta	2014; 2015; 2016
Sexo	Conjunto de características biológicas que definem o ser humano como homem ou mulher.	Qualitativa Nominal	Sexo feminino; Sexo masculino
Óbito	Indicação de ocorrência de óbito num caso de tosse convulsa	Qualitativa Ordinal	Sim; Não
Internamento	Indicação de ocorrência de internamento num caso de tosse convulsa	Qualitativa Ordinal	Sim; Não ou desconhecido
Vacinado	Indicação de vacinado por DTP3	Qualitativa Ordinal	Sim; Não; Desconhecido
Classificação do caso	Doentes que preenchem critérios clínicos e Epidemiológicos	Qualitativa Ordinal	Casos confirmados; Casos prováveis; Casos possíveis
Ligação epidemiológica com caso provável ou confirmado	Doentes que preencha os critérios clínicos e laboratoriais, que contactaram previamente casos confirmados	Qualitativa Ordinal	Sim; Não; Desconhecido
O Doente apresenta os sinais e sintomas que preenchem os critérios clínicos para a doença	Confirmação do diagnóstico de tosse convulsa através de sinais e sintomas, que preenchem critérios clínico.	Qualitativa Ordinal	Sim; Não
Caso esporádico do surto	Casos confirmados classificados como fazendo parte de um surto	Qualitativa Ordinal	Sim; Não; Desconhecido
Apresenta critérios laboratoriais para classificação do caso como confirmado	Isolamento por cultura PCR positiva para DNA da <i>Bordetella pertussis</i>	Qualitativa Ordinal	Sim; Não; Desconhecido
Caso associado a um surto ou cluster	Ligação epidemiológica com caso confirmado	Qualitativa Ordinal	Sim; Não; Desconhecido
Contacto com caso provável ou confirmado?	Exposição face a face a menos de um metro de um doente sintomático; Contacto respiratório direto	Qualitativa Ordinal	Sim; Não; Desconhecido
Data última inoculação	Data da última inoculação da vacina	Data	Data
Data do início dos sintomas	Data do início dos sintomas	Data	Data
Data do diagnóstico	Data do diagnóstico	Data	Data

Variáveis operacionalizadas

Faixa etária	Operacionalização de idade dos casos diagnosticados com tosse convulsa	Quantitativa Discreta	até 1 ano; 2 - 4 anos; 5 - 24 anos; 25 ou + anos
Nacionalidade	Operacionalização da nacionalidade dos casos de tosse convulsa (divididos em três grupos de países)	Qualitativa Nominal	Portugal; Brasil; Outras Nacionalidades
Distribuição geográfica por NUTS II	Operacionalização do município de residência dos casos diagnosticados em regiões de Portugal NUTS II (com agrupamento das regiões autónomas)	Qualitativa Nominal	Norte Algarve Centro AM Lisboa Alentejo Região Autónoma
Vacinados	Operacionalização dos casos vacinados por DTP3	Qualitativa Ordinal	Vacinados; Potenciais casos vacinados; Vacinados depois de serem casos; Não vacinados; Estado vacinal desconhecidos [ver operacionalização destas categorias abaixo]
Tempo desde a última inoculação	Operacionalização do tempo decorrido desde a última inoculação da vacina (tempo decorrido entre a data de início de sintomas e a data da última inoculação da vacina)	Quantitativa Discreta	Tempo decorrido em dias
Tempo decorrido entre sintomas e diagnóstico	Operacionalização do tempo decorrido entre o início dos sintomas e o Diagnóstico (tempo decorrido entre a data de início de sintomas e a data do diagnóstico)	Quantitativa Discreta	Tempo decorrido em dias

Operacionalização das Categorias da variável “Vacinados”:

- Vacinados – Caso notificados com indicação de Vacinado na Base de dados do SINAVE e com data de vacinação anterior à data de Sintomas;
- Potenciais casos vacinados – Casos notificados com indicação de data de diagnóstico nos 30 dias subseqüentes após a data de vacinação;
- Vacinados depois de serem casos – Casos notificados com menção de vacinação no SINAVE cuja data de vacinação é posterior à data de início de sintomas;
- Não vacinados – Casos com indicação de não vacinados na Base de dados do SINAVE;
- Estado Vacinal desconhecido – Casos notificados com indicação de estado vacinal desconhecido na base de dados do SINAVE.

4 CAPÍTULO IV – RESULTADOS

4.1 Características Demográficas

O presente estudo, incidiu no período de 2014 a 2016. Obteve-se uma amostra de 854 casos, sendo 52 notificações no ano de 2014, 239 em 2015 e 563 em 2016. Deste total, 451 casos (52,9%) foram do sexo masculino e 402 casos (47,1%) do sexo feminino. Quanto à faixa etária, 601 casos (70,4%) tinham até 1 ano, 50 (5,9%) tinham entre 2 e 4 anos, 131 (15,3%) tinham entre 5 e 24 anos e 72 (8,4%) tinham 25 ou mais anos. Considerando a distribuição geográfica dos casos notificados, a Região Norte era a mais representada, com 318 (37,2%) dos casos notificados, sendo seguida da Região Centro, com 225 (26,3%), Área Metropolitana de Lisboa com 217 (25%), e do Algarve com 17 (2%). Quanto à nacionalidade, a nacionalidade *portuguesa* constituiu a grande maioria dos casos notificados com 98,2% de todos os casos, sendo seguida por *outras nacionalidades* (1,1%) e pela nacionalidade brasileira (0,7%).

No que diz respeito ao internamento, foram internados 553 casos correspondentes a 64,8% e os restantes 300 casos (35,2%) não foram internados. Relativamente ao status vacinal, foram notificados 372 casos (43,6%) como estando vacinados. No entanto, após verificação das datas de vacinação, apurou-se que 59 casos (6,9%) eram potenciais casos vacinais (casos imediatamente precedidos de vacinação), que 13 casos (1,5%) foram vacinados depois de serem casos, 391 casos (45,8%) eram não vacinados e 18 (2,1%) tinham estado vacinal desconhecido. Verificou-se que nos casos notificados entre 2014 e 2016 ocorreram três óbitos, isto é, 0,4% dos casos faleceram.

Na análise dos dados por ano civil (2014-2016) ocorreu uma evolução de aumento do número de casos notificados significativo. No entanto, verificou-se homogeneidade nas características sexo, nacionalidade e óbito; e heterogeneidade nas distribuições do grupo etário ($p = 0,030$), da proporção de casos internados ($p < 0,001$), da proporção de casos vacinados quando adoeceram de tosse convulsa ($p = 0,003$), e da distribuição geográfica ($p < 0,001$).

Excluindo o ano de 2014 da análise, os respetivos resultados não se alteraram substancialmente; apenas a variável idade deixou de ser significativa ($p = 0,415$) evidenciando que, em 2014, a notificação teve um padrão etário distinto. (ANEXO I)

Tabela 2 Caracterização dos casos notificados na amostra: Características sociodemográficas, internamento, estado vacinal e óbito dos casos de tosse convulsa por ano, 2014-2016

	2014	2015	2016	Total	p
Faixa Etária					0,003
até 1 ano	90,4%(47)	73,2%(175)	67,3%(379)	70,4%(601)	
2 a 4 anos	0,0%(0)	5,4%(13)	6,6%(37)	5,9%(50)	
5 a 24 anos	5,8%(3)	14,2%(34)	16,7%(94)	15,3%(131)	
25 anos ou mais	3,8%(2)	7,1%(17)	9,4%(53)	8,4%(72)	
Sexo					0,088
Masculino	53,8%(28)	46,9%(112)	55,3%(311)	52,9%(451)	
Feminino	46,2%(24)	53,1%(127)	44,7%(251)	47,1%(402)	
Valores omissos	-	-	0,2% (1)	0,1% (1)	
Nacionalidade					0,447
Portugal	98,1%(51)	98,7%(236)	98,0%(552)	98,2%(839)	
Brasil	1,9%(1)	0,0%(0)	0,9%(5)	0,7%(6)	
Outras	0,0%(0)	1,3%(3)	1,1%(6)	1,1%(9)	
Internamento					<0,001*
Sim	86,3%(44)	70,7%(169)	60,4%(340)	64,8%(553)	
Não ou desconhecido	13,7%(7)	29,3%(70)	39,6%(223)	35,2%(300)	
Valores omissos	1,9% (1)			0,1% (1)	
Vacinados					0,017*
Não Vacinados	66,7%(34)	45,6%(109)	44,0%(248)	45,8%(391)	
Potenciais casos vacinais	5,9%(3)	9,2%(22)	6,0%(34)	6,9%(59)	
Vacinados depois de serem casos	2,0%(1)	2,1%(5)	1,2%(7)	1,5%(13)	
Vacinados	23,5%(12)	42,7%(102)	45,8%(258)	43,6%(372)	
Estado vacinal desconhecido	2,0%(1)	0,4%(1)	2,8%(16)	2,1%(18)	
Óbito					0,319
Sim	0,0%(0)	0,8%(2)	0,2%(1)	0,4%(3)	
Não	100,0%(51)	99,2%(235)	99,8%(559)	99,6%(845)	
Valores omissos	1,9% (1)	0,8 (2)	0,5% (3)	0,7% (6)	
Distribuição geográfica por NUTS II					<0,001*
Norte	42,3%(22)	47,3%(113)	32,5%(183)	37,2%(318)	
Algarve	0	2,1%(5)	2,1%(12)	2,0%(17)	
Centro	11,5%(6)	18,8%(45)	30,9%(174)	26,3%(225)	
AM Lisboa	36,5%(19)	28,0%(67)	22,7%(128)	25,1%(214)	
Alentejo	9,6%(5)	1,7%(4)	4,4%(25)	4,0%(34)	
Região Autónoma	0	2,1%(5)	7,3%(41)	5,4%(46)	
Total					<0,001*
	52	239	563	854	

* - valor p com significado estatístico (valor $p < 0,05$) - Teste de independência Qui-quadrado.

No global do país, proporcionalmente, o internamento mostrou uma tendência decrescente ao longo dos anos (2014-2016). No que diz respeito às regiões do país, constatou-se que existiu heterogeneidade nas regiões, existindo deste modo, decréscimo na região norte, e crescimento na região centro da proporção do internamento ao longo dos 3 anos. Entretanto verificou-se que no estado vacinal a proporção de estar “vacinado” teve uma tendência crescente ao longo dos anos quando considerados os três anos ($p = 0,009$), quando excluído o ano de 2014 a proporção de vacinados revelou-se homogénea ($p = 0,962$).



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

4.2 Classificação dos casos de tosse convulsa

Conforme se pode verificar na Tabela 3 cerca de 92,1% (786) dos casos, foram assinalados como casos confirmados de tosse convulsa, distribuindo-se anualmente da seguinte forma: 50 casos (98%) em 2014, 231 casos (89,7%) em 2015 e 505 casos (89,7%) em 2016.

Analisando a ligação epidemiológica, observou-se que 30,4% dos casos tiveram ligação com caso provável ou confirmado, 33,5% não tiveram ligação e 36,1% tiveram situação desconhecida. Relativamente aos sinais e sintomas, constatou-se que 96,8%, são casos que preencheram critérios clínicos para a doença. No que concerne a casos esporádicos, verificou-se que 75,6% dos casos foram esporádicos, enquanto que 13,5% não o eram.

A percentagem de casos, que apresentaram critérios laboratoriais para classificação do caso como confirmado, mostrou uma tendência decrescente de 2014 a 2016 ($p = 0,007$). A identificação de ligação epidemiológica com outro caso provável ou confirmado rondou os 30%. No entanto, o conhecimento da não ligação e o desconhecimento de ligação apresentaram tendências opostas de evolução (decréscimo no primeiro e de aumento no segundo) ($p = 0,049$).

Nos casos notificados, a percentagem de doentes que apresentaram sinais e sintomas, que preenchem critérios clínicos para a doença, mostrou uma tendência decrescente ($p = 0,011$). A identificação dos casos notificados como “caso esporádico” foi estimada como rondando os 76%, este valor mostrou-se homogéneo no período em estudo ($p = 0,303$).

Os casos notificados tenderam progressivamente, a não apresentar critérios laboratoriais para classificação como “caso confirmado”, do valor acima de 96% de casos que apresentam esses critérios em 2014 e 2015, para os 92% em 2016 ($p = 0,001$).

Nos casos notificados, a percentagem de doentes que apresentaram sinais e sintomas que preenchem critérios clínicos para a doença mostrou uma tendência decrescente ($p = 0,011$). No período estudado, a percentagem de casos associados a surtos foi estimada em 12,8% sem que as oscilações observadas entre anos se revelassem heterogéneas ($p = 0,343$). A identificação dos casos notificados como tendo tido contactos com caso provável ou confirmado apresentou evolução heterogénea ($p = 0,008$). A percentagem da identificação do não contacto com caso provável ou confirmado rondou os 46,6% de forma consistente ao longo dos três anos estudados; mas por sua vez a identificação do contacto positivo tendeu a decrescer e o do desconhecimento a aumentar

Tabela 3 Caracterização epidemiológica dos casos de tosse convulsa em Portugal, 2014 - 2016

	2014	2015	2016	Total	p
Classificação do caso					0,007
Confirmado	98,0% (50)	96,7% (231)	89,7% (505)	92,1% (786)	
Provável	2,0% (1)	1,7% (4)	5,3% (30)	4,1% (35)	
Possível	0,0% (0)	1,7% (4)	5,0% (28)	3,8% (32)	
Ligação epidemiológica com caso provável ou confirmado					0,049
Sim	31,4% (16)	35,6% (85)	28,1% (158)	30,4% (259)	
Não	43,1% (22)	33,5% (80)	32,7% (184)	33,5% (286)	
Desconhecido	25,5% (13)	31,0% (74)	39,3% (221)	36,1% (308)	
Doente apresenta sinais e sintomas que preenchem critérios clínicos para a doença					0,011
Sim	100,0% (52)	99,2% (237)	95,6% (537)	96,8% (826)	
Não	0,0% (0)	0,8% (2)	4,4% (25)	3,2% (27)	
Caso Esporádico					0,303
Sim	86,5% (45)	74,5% (178)	75,1% (423)	75,6% (646)	
Não	3,8% (2)	14,6% (35)	13,9% (78)	13,5% (115)	
Desconhecido	9,6% (5)	10,9% (26)	11,0% (62)	10,9% (93)	
Apresenta critérios laboratoriais para classificação do caso como confirmado					0,001*
S	96,2% (50)	96,7% (231)	89,7% (505)	92,0% (786)	
N	0,0% (0)	2,9% (7)	9,1% (51)	6,8% (58)	
Desconhecido	3,8% (2)	0,4% (1)	1,2% (7)	1,2% (10)	
Caso associado a surto					0,343
S	3,8% (2)	13,4% (32)	13,3% (75)	12,8% (109)	
N	84,6% (44)	77,0% (184)	75,3% (424)	76,3% (652)	
Desconhecido	11,5% (6)	9,6% (23)	11,4% (64)	10,9% (93)	
Contacto com caso provável ou confirmado					0,008
S	22,2% (10)	11,2% (20)	6,7% (28)	9,0% (58)	
N	42,2% (19)	46,1% (82)	47,3% (199)	46,6% (300)	
Desconhecido	35,6% (16)	42,7% (76)	46,1% (194)	44,4% (286)	

* - valor p com significado estatístico (valor $p < 0,05$) - Teste de independência Qui-quadrado.

4.3 Tempo entre sintomas, diagnóstico e última inoculação

No que diz respeito ao tempo entre sintomas, diagnóstico, e última inoculação (Tabela 4), verificou-se que no total dos 854 casos a média do tempo entre sintomas e diagnóstico foi de 14,57 dias e o desvio padrão de 17,96 dias. Para o evento tempo entre sintomas e última inoculação, a média foi de 1331,7 dias e o desvio padrão de 3029,4, correspondente a 331 casos. No entanto, não se observaram diferenças significativas entre os anos estudados.

Tabela 4 Tempo entre Sintomas, Diagnóstico e Última Inoculação (em dias) – casos de tosse convulsa notificados em Portugal, 2014-2016

	Ano	n	Média	Desvio Padrão	p
Tempo decorrido entre sintomas e diagnóstico	2014	51	15,451	16,98625	0,263
	2015	239	12,9665	10,50365	
	2016	563	15,1776	20,37453	
	<i>Valores omissos</i>	1	-	-	
	Total	854	14,5744	17,96072	
Tempo desde a última inoculação	2014	12	51,4167	61,87151	0,298
	2015	79	1246,354	3211,291	
	2016	240	1423,813	3035,238	
	Total	331	1331,704	3029,411	

4.4 Fatores associados à ausência de vacinação

Analisando os *Odds Ratios* para o evento “não vacinados” (Tabela 5), constatou-se que para indivíduos com idade entre dois e cinco anos, tendeu a existir uma chance acrescida de serem não vacinados antes de serem casos (comparativamente como o observado nos indivíduos com menos de um ano de idade) $OR = 1,679 (0,822; 3,428)$ ($p = 0,155$) sem que, estatisticamente, esta se diferencie da chance de vacinação nas crianças até um ano de idade. Nos indivíduos com mais de cinco anos (de 5 a 24 anos), verificou-se uma chance acrescida de serem vacinados antes de serem casos, $OR = 0,146 (0,030; 0,710)$, o que se diferencia estatisticamente da chance do observado nas crianças até um ano de idade ($p = 0,017$). Por sua vez, nos indivíduos com 25 ou mais anos, verificou-se uma chance muito acrescida de serem vacinados antes de serem casos $OR = 0,137 (0,042; 0,452)$, o que também se diferencia estatisticamente da chance de vacinação do observado nas crianças até um ano de idade ($p=0,001$). Após ajustamento para todas as outras variáveis presentes na Tabela 5, os indivíduos do sexo feminino, têm uma tendência de maior chance de serem vacinados antes de serem casos comparativamente com o que sucede nos indivíduos do sexo masculino [$OR = 0,883 (0,636; 1,226)$], mas esta diferença não se mostra relevante ($p = 0,458$).

O internamento dos casos notificados com tosse convulsa mostrou-se globalmente associado ao estado vacinal dos indivíduos antes de serem caso. De facto, estimou-se $OR=0,067$ que significa que um indivíduo não vacinado tem em média aproximadamente 15 vezes mais chance de ser internado (do que um indivíduo vacinado). Após ajustamento para as restantes variáveis, o valor estimado do risco diminuiu substancialmente (OR ajustado= $0,170$) mantendo relevância estatística ($p<0,001$). Ou seja, após ajustamento para os restantes fatores considerados, a chance de internamento dos casos não vacinados é cerca de seis vezes da dos casos vacinados.

No que concerne à Nacionalidade, comparativamente com indivíduos de Nacionalidade Portuguesa, verifica-se que os casos com nacionalidade brasileira têm chance acrescida de já serem vacinados ($OR = 0,117 (0,015; 0,947)$); e, os casos de outra nacionalidade $OR = 0,030 (0,002; 0,479)$ chance também acrescida de serem vacinados. A apreciação dos valores de *Odds Ratios* brutos para a distribuição geográfica, revelou que existe alguma heterogeneidade regional com os casos da Região Centro a mostrarem ser, com maior chance já vacinados, e por sua vez nas regiões da Área Metropolitana de Lisboa e Alentejo, tenderam a ser não vacinados. Na análise dos OR ajustados, a heterogeneidade regional deixa de ter significado estatístico. Efetivamente, após ajustamento para as restantes variáveis, as chances de vacinação nos casos notificados de tosse convulsa das regiões Área Metropolitana de Lisboa, Alentejo e Regiões Autónomas, tenderam a ser mais elevadas que a chance

observada na região Norte, no entanto sem evidência estatística de diferença; A região AM Lisboa tendeu a mostrar maior chance de notificar casos vacinados ($p=0,059$).

Relativamente a evolução cronológica, na análise dos Odds-ratio brutos pareceu ser crescente a chance de os casos notificados já serem vacinados. Na análise dos Odds-ratios ajustados, apesar de se verificar a mesma tendência, não se identificou estatisticamente heterogeneidade cronológica ($p=0,251$).

Tabela 5 Fatores potencialmente associados com a “Não Vacinação” em casos de tosse convulsa notificados em Portugal, 2014 a 2016

	Odds Ratio (OR)	IC95%	Valor p	Odds Ratio Ajustado (OR aj)	IC95%	p
IDADE						
			<0,001			<0,001
<= 1 ANO	1			1		
2-4 ANOS	0,026	0,006-0,109	<0,001	1,679	0,822-3,428	,155
5-24 ANOS	0,020	0,007- 0,055	<0,001	0,146	0,030-0,710	,017
25 ou + ANOS	0,180	0,101-0,321	<0,001	0,137	0,042-0,452	,001
SEXO						
Masculino	1			1		
Feminino	1,343	1,024 - 1,760	0,033	0,883	0,636-1,226	0,458
Internamento						
Não ou desconhecido	1					
Sim	0,067	0,045-0,101	<0,001	0,170	0,100-0,288	<0,001
NACIONALIDADES						
			0,396			0,045
Portugal	1			1		
Brasil	0,421	0,105 – 1,694	0,223	0,117	0,015-0,947	0,044
Outras	0,250	0,028-2,237	0,215	0,030	0,002-0,479	0,013
REGIÕES						
			<0,001			0,247
Norte	1			1		
Algarve	1,309	0,492 - 3,478	0,590	0,509	0,238-1,088	0,082
Centro	0,452	0,314 – 0,6524	<0,001	0,950	0,237-3,814	0,942
AM Lisboa	1,685	1,186 – 2,393	0,004	0,466	0,211-1,028	0,059
Alentejo	2,133	1,02 – 4,457	0,044	0,690	0,316-1,505	0,351
Regiões Autónomas	1,269	0,683 – 2,357	0,451	0,675	0,241-1,895	0,456
ANO						
			0,011			0,251
2014	1			1		
2015	0,419	0,222 – 0,791	0,007	0,564	0,279-1,14	0,111
2016	0,394	0,215 – 0,721	0,003	0,679	0,347-1,329	0,259

negrito - valor p com significado estatístico (valor p<0.05)

4.5 Estudo da gravidade dos casos (internamento)

No evento Internamento em casos notificados de tosse convulsa (Tabela 6), evidenciou-se que na variável idade, nos valores de Odds Ratios Brutos, os indivíduos com dois ou mais anos tendem a ter menor chance de internamento por tosse convulsa, comparativamente com o que sucede nos indivíduos com idades até um ano.

Como visto na secção anterior o internamento e o estado vacinal mostraram-se bivariadamente associados (OR=14,854).

Na análise regional ajustada foi revelada menor heterogeneidade que na análise bivariável, embora subsistam diferenças estatísticas relevantes. Nomeadamente, as regiões Norte, Área Metropolitana de Lisboa e Alentejo não se distinguem estatisticamente na chance de internamento dos casos de notificados de tosse convulsa; na região Centro a chance de internamento revelou ser cerca de metade da chance da Região Norte (OR ajustado=0,486); e, nas regiões autónomas (em conjunto) a mesma chance foi cerca de seis vezes inferior à da Região Norte (OR ajustado=0,153).

Na variável sexo, os indivíduos do sexo feminino tendem a ter maior chance de internamento comparativamente com o que acontece nos indivíduos do sexo masculino, porém, a diferença não se confirma após ajustamento das restantes variáveis ($p=0,966$).

No que diz respeito à nacionalidade dos indivíduos notificados como casos, não se observou heterogeneidade ($p=0,682$).

Globalmente, a análise multivariável com as diversas variáveis ajustadas, correspondendo aos Odds Ratios Ajustados, mostra a seguinte narrativa:

A variável idade revela-se um fator importante quase não sofrendo impacto após o ajustamento. O internamento dos casos notificados de tosse convulsa está completamente associado à idade tendo os indivíduos até ao um ano de idade excecional maior chance de internamento;

A ausência de vacinação implica uma chance cerca de seis vezes superior de internamento num caso de tosse convulsa notificado (OR ajustado=5,887).;

Não existem evidências de que a proporção de internamento dos casos notificados de tosse convulsa esteja a decrescer ($p = 0,259$).

Tabela 6 Fatores potencialmente associados ao “Internamento” nos casos de tosse convulsa notificados em Portugal, 2014 a 2016.

	Odds Ratio (OR)	IC95%	Valor p	Odds Ratio Ajustado (OR aj)	IC95%	p
IDADE			<0,001			<0,001
<= 1 ANO	1			1		
2-4 ANOS	0,015	0,006-0,038	<0,001	0,028	0,01-0,077	<0,001
5-24 ANOS	0,006	0,003-0,015	<0,001	0,013	0,005-0,032	<0,001
25 ou + ANOS	0,024	0,012-0,047	<0,001	0,025	0,012-0,053	<0,001
SEXO						
Masculino	1					
Feminino	1,52	1,143-2,021	0,004	1,01	0,629-1,623	0,966
ESTADO VACINAL						
Vacinado ou desconhecido	1			1		
Não Vacinado	14,854	9,942-22,194	<0,001	5,887	3,457-10,026	<0,001
NACIONALIDADE			0,559			0,682
Portugal	1			1		
Brasil	2,716	0,316-23,360	0,363	3,860	0,090-165,983	0,482
Outras	0,679	0,181-2,548	0,566	0,556	0,059-5,239	0,608
REGIÕES			<0,001			<0,001
Norte	1			1		
Algarve	0,618	0,228-1,671	0,343	0,893	0,166-4,8	0,895
Centro	0,305	0,213-0,436	<0,001	0,486	0,266-0,888	0,019
AM Lisboa	1,929	1,265-2,942	0,002	1,205	0,625-2,324	0,577
Alentejo	3,243	1,112-9,459	0,031	0,892	0,251-3,175	0,860
Regiões Autónoma	0,472	0,252-0,882	0,019	0,153	0,064-0,366	<0,001
ANO			<0,001			0,259
2014	1			1		
2015	0,384	0,165-0,894	0,026	1,334	0,403-4,418	0,637
2016	0,243	0,107-0,548	0,001	0,83	0,267-2,581	0,748

negrito - valor **p** com significado estatístico (valor $p < 0,05$)

5 CAPÍTULO V – DISCUSSÃO

Nesse trabalho, analisou-se o perfil epidemiológico dos casos notificados da tosse convulsa em Portugal entre 2014 e 2016 a fim de demonstrar o impacto dessa doença, principalmente em crianças com menos de 2 anos. A grande maioria dos casos analisados neste trabalho ocorreu em crianças com idade até 1 ano (70,4%), o que é consistente com os resultados obtidos em países, nomeadamente, nos Estados Unidos da América (43%), em França (50 a 79%) (Vieira *et al.*, 2010) e Brasil, onde no estado de Porto Alegre foram relatados 60,9% dos casos (Bellettini *et al.*, 2014). Esse facto ocorre uma vez que nesta idade as crianças menores de 2 anos, estão ainda com o calendário vacinal (definido pela DGS) incompleto, ficando mais suscetíveis à doença. Além disso, uma das principais fontes de infeção da tosse convulsa crianças, (principalmente em crianças com idade até 1 ano) é através da exposição de pessoas infetadas, principalmente a mãe, ou seja, crianças não vacinadas (crianças menores de 2 anos) ou crianças em que as 3 doses de primovacinação não estavam completas e, ainda, pessoas que residem na mesma casa ou mesmo profissionais da área da saúde (Berezin *et al.*, 2014; Leite *et al.*, 2015).

Verificou-se também neste estudo, que os números de casos por tosse convulsa em adolescentes e adultos aumentaram ao longo dos anos, esse fato também vem acontecendo nos restantes países da Europa e nos EUA (EUVAC-NET, 2016). Estes grupos são, na atualidade, o principal reservatório da infeção. Estudos recentes propõem como hipóteses para o aumento de casos: i) uma cobertura vacinal incompleta, ii) perda progressiva da imunidade conferida pela vacina e pela infeção, iii) menor efetividade da vacina acelular face à vacina inteira celular ou diminuição da eficácia da vacina acelular ao longo do tempo; iv) mudança genética bacteriana, bem como v) melhores métodos de diagnóstico e de vigilância epidemiológica (Bouchez *et al.*, 2015; Gushiken *et al.*, 2018), o que resulta num risco maior de transmissão da doença a lactentes que ainda não iniciaram ou completaram o esquema de primovacinação.

Sabendo-se que a imunização de crianças não diminui a incidência de doença nos grupos etários mais velhos, nem a ocorrência de surtos, e que, por conseguinte, não elimina a transmissão da infeção a crianças não imunizadas, torna-se necessário encontrar soluções para este problema de saúde pública. Deste modo, muitos países, como Itália, França, Austrália ou EUA, introduziram um reforço de vacinação antipertússica em adolescentes no seu esquema vacinal (Blangiardi, 2009). O reforço da vacinação dos adolescentes levaria a uma redução inicial na incidência de tosse convulsa, mas com reemergência da doença nas décadas subsequentes. De acordo com o mesmo autor, foi demonstrado que a estratégia mais eficaz seria a vacinação universal massiva de crianças e adolescentes, bem como a vacinação periódica de todos os adultos a cada 10 anos (com cobertura populacional de pelo menos 40%) ou, em alternativa, adicionar à vacinação massiva de crianças e adolescentes a vacinação de contactos próximos dos recém-nascidos (pelo menos 65%), em associação com o

reforço de todos os adultos (idealmente aos 40 anos). Esta última opção poderia reduzir cerca de 2/3 dos casos de tosse convulsa entre os recém-nascidos suscetíveis.

Neste estudo, circunscrito aos casos notificados entre 2014 e 2016, não foi possível inferir quanto aos surtos periódicos de 3-5 anos que se costumam relatar na tosse convulsa nem ao aumento de casos no decorrer dos anos em Portugal. Apesar dos casos de tosse convulsa terem diminuído desde a introdução da vacinação em crianças < 1 ano, o número de casos reportados (em todas as faixas etárias) aumentou em muitos países europeus na última década (Departamento de Saúde Pública, 2007).

Dos dados de notificações contidos neste estudo, observou-se um pico em 2016 (563 casos). Este pico parece não ser a evolução esperada. No entanto, o facto de o número de notificações de 2014 ser aqui reduzido (52 casos) é compreensível porque o sistema de registo eletrónico SINAVE só foi lançado, a título experimental, no último trimestre de 2014. O SINAVE só se tornou de utilização obrigatória e abrangente a todo o território português a 1 de janeiro de 2015. No ano de 2015 foram notificados 239 casos. A evolução observada é concomitante à implementação do SINAVE, mas a evolução de mais de duplicação do número de casos em 2016 parece justificar-se mais com a evolução do surgimento de casos na Europa (RENAVE, 2016) do que à aceitação e uso do SINAVE em exclusivo.

Estudos no Reino Unido, primeiro país a utilizar estratégia de vacinação nas grávidas em 2012, demonstraram que a aplicação das vacinas nas gestantes diminui o número de casos e admissões hospitalares, especialmente em crianças com menos de 3 meses, (Amirthalingam et al, 2014). 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 (Zheteyeva et al, 2012).

Também neste estudo constatou-se que, os indivíduos de nacionalidade portuguesa em comparação com a nacionalidade brasileira e outras nacionalidades têm chance acrescida de serem não vacinados, o que não vai de acordo com os resultados obtidos por Tavares Maria, 2014. Esta autora trabalhando com as comunidades de Angola, Cabo-Verde, Espanha, Gâmbia, Guiné Bissau, Moçambique, Portugal e S. Tomé e Príncipe, do bairro de Seixal, concluiu que estes indivíduos têm noção de que estar vacinado protege a comunidade, confirmando que a moda do não vacinar em Portugal tem uma dimensão pequena.

Permanece, contudo, a questão da vacinação durante a gravidez e os anticorpos maternos poderem afetar negativamente a resposta imunitária às vacinas após nascimento (Heininger et al, 2013). Um estudo com a vacina Repevax detetou uma diminuição dos anticorpos contra toxina pertussis em crianças cujas mães foram vacinadas com Repevax durante gravidez (Heininger et al, 2013). Esta medida já está recomendada em diversos países, inclusive em Portugal na orientação nº002/2016 (atualizada a 08/08/2016) - "Vacinação da Grávida Contra a Tosse Convulsa" - onde se aconselha durante a gravidez uma dose da vacina combinada DTaP, 24 entre as 20 e

as 36 semanas de gestação (idealmente entre as 20 e as 32 semanas), após a ecografia morfológica (DGS, 2016).

Entretanto, no nosso estudo comprovou-se que, foram notificados 444 casos (51,2%) como estando vacinados. Mas após a verificação das datas de vacinação, constatou-se que apenas 372 casos (43,6%) estavam vacinados antes de terem sido casos. Assim, eram não vacinados 391 casos; 18 casos tinham estado vacinal desconhecido; 13 casos (1,5%) foram vacinados depois de serem casos diagnosticados; e 59 casos (6,9%) foram potenciais casos vacinais. Revelou assim de importância o registo dos casos conter a data de vacinação.

No que concerne ao evento “Não Vacinados” segundo as variáveis Sociodemográficas entre 2014 e 2016 observa-se que a idade de 2-4 anos não se diferencia da dos indivíduos com idade até 1 ano de idade; por sua vez o grupo etário 5-24 anos diferiu estatisticamente ($p = 0,017$) mostrando maior chance de vacinação ($OR = 0,146$). O atual calendário de vacinação contra tosse convulsa em Portugal inclui uma série primária de 3 vacinas: a primeira dose é administrada aos 2 meses de idade, seguida aos 6 meses e a dose de reforço aos 18 meses e aos 5 anos de idade (PNV, 2017). Acredita-se, que esse facto tenha ocorrido nos indivíduos pela perda da imunidade, ou seja, pode ter havido uma diminuição da efetividade da vacina ao longo do tempo e ainda, mudança genética bacteriana. Esse resultado vai ao encontro com o trabalho realizado por Bellettini et al., 2014. Como já foi descrito no presente trabalho, esses indivíduos, tornam-se potencial fonte de infeção para bebés. Para resolver o problema da redução da imunidade após a vacinação recomenda-se vacinar indivíduos maiores de 11 anos com DTaP de reforço como já é utilizada desde 2006 nos Estados Unidos e introduzida na Coreia do Sul em 2009 (Hong, 2010).

Na apreciação dos valores para a distribuição geográfica, verificou-se variação significativa entre os anos estudados ($p < 0,001$) e não proporcional à população residente (resultados não apresentados, mas facilmente verificáveis a partir dos dados no Anexo II). Estes resultados apontam para diferentes chances regionais de notificação de novos casos de tosse convulsa em Portugal. Foram observadas diferenças na distribuição geográfica da tosse convulsa em vários países. Morton *et al.* 2018 avaliando o grande surto de tosse convulsa na zona (área) rural do Canadá observou que houve diferenças na distribuição geográfica tosse convulsa entre o surto de 2015, onde a doença tende a ocorrer mais dentro dos limites da cidade de Saskatoon (SHR). Destacaram ainda que os anos de surto mostram taxas de incidência mais altas em áreas de SHR que têm bolsas de comunidades com objetores conscientes de imunização. No Brasil a partir de 2011 houve um crescimento nas notificações e confirmações de tosse convulsa na maioria dos Estados brasileiros (Torres *et al.*, 2015). No Estado de Minas Gerais, a incidência variou de 0,1/100 mil hab. em 2010 para 1,5/100 mil hab. em 2012 e 2,2/100 mil hab. em 2013, (Rocha, 2014). No estado do Salvador as incidências deste estudo foram 0,18 /100 mil hab. em 2010, 0,9/ 100 mil hab. e 2,25 /100 mil hab., (Paixão, 2018). Ao contrário do que se pensava anteriormente sobre a proteção imunológica, após sofrer a doença, mostram que a imunidade ativa e

passiva é transitória, com duração máxima de 10 anos. No estudo de Van der Wielen et al., realizado na Bélgica em 2016, observou-se queda da imunidade específica ao longo dos anos, o que foi confirmado pela determinação dos valores circulantes de anticorpos em pessoas saudáveis, observando uma diminuição neles, o que explica que o adolescente e o adulto são suscetíveis de contrair a infeção, mesmo que não apresentem sintomas, servindo como fonte de contágio.

Quando se considera, neste estudo, o desfecho do internamento dos pacientes percebe-se uma evolução favorável, dos 509 casos de internamento, apenas 3 de óbitos entre os quais dois óbitos, foram em 2015 e um óbito em 2016. Isto vai ao encontro com trabalho de, Torres *et al.*, 2015, no qual, dos 1209 pacientes confirmados por critérios clínicos ou laboratoriais, 19 (1,57%) foram óbito.

Relativamente ao internamento, houve ocorrência da tosse convulsa em todas as regiões de Portugal. Na análise bivariada a região Centro e do Alentejo diferiu estatisticamente das demais regiões, porém quando se ajusta para as restantes regiões, constatou-se que o Centro e as Região Autónoma tiveram menor internamento nos casos reportados de tosse convulsa. O elevado número de casos de internamentos por tosse convulsa pode ter sido devido a uma melhor notificação do SINAVE.

6 CAPÍTULO VI – CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÃO

6.1 Conclusão

Pretendeu-se neste estudo descrever as características epidemiológicas da tosse convulsa em crianças e adultos, e os seus fatores potencialmente associados entre 2014 a 2016. Desta forma foi evidente que a notificação de casos da tosse convulsa foi aumentando ao longo dos anos e em todas as regiões de Portugal.

Relativamente à caracterização dos casos de tosse convulsa entre os anos 2014 a 2016, constatou-se que, as crianças até um ano e de sexo masculino foram as que tiveram maior notificação de casos, este facto deve ter ocorrido porque esses indivíduos ainda não cumpriram com o PNV. De facto face aos dados exposto, podemos arriscar dizer o rácio homens/mulheres observado se aproxima daquele que se observa à nascença.

Concernente aos vacinados, constatou-se que 43,6% dos casos eram vacinados antes de serem considerados casos e 45,8% eram não vacinados, os restantes casos foram potenciais casos vacinados (6,9%), vacinados depois de serem casos (1,5%) e com estado vacinal desconhecido (2,1%).

Contudo 65% dos casos notificados foram internados, tendo sido classificados como casos de tosse convulsa. No que diz respeito a ligação epidemiológica, 36% dos casos é desconhecida a ligação com casos confirmados ou prováveis. Este facto merece uma maior atenção de forma a que se possam averiguar os critérios epidemiológicos utilizados.

No que refere à média do tempo entre sintomas e diagnóstico comprovou-se que, 14,57 dias foi a média do tempo e 1331,7 dias (aproximadamente 3,6 anos) foi o tempo médio decorrido desde a última inoculação. Entretanto, a maioria dos casos preencheram critérios laboratoriais que confirmam um caso de tosse convulsa, isto porque segundo a definição de casos da DGS feito pelo Despacho nº 15385-A/2016, os critérios laboratoriais, deve ter pelo menos um dos três critérios; a) Isolamento de *Bordetella pertussis* a partir de uma amostra biológica; b) Deteção de ácido nucleico de *Bordetella pertussis* em produto biológico; e c) Resposta de anticorpos específica para *Bordetella pertussis*.

76% dos casos notificados não estão associados a surtos; relativamente a mortes por tosse convulsa, verificou-se que dos casos analisados, 0,4% (3 casos) foram óbitos, o que demonstra só por si a gravidade desta doença.

Os resultados encontrados revelam que os fatores que mais associados á ausência de vacinação foram a idade, internamento e a nacionalidade dos indivíduos. Neste contexto, verificou-se que existe associação entre a vacinação e os casos internados. Os indivíduos com mais anos de cinco anos de idade tiveram maior chance de serem vacinados antes de serem considerados casos.

Concernente aos fatores associados ao internamento por tosse convulsa, verificou-se que os indivíduos com dois ou mais anos de idade tiveram menor chance de internamento por tosse convulsa.

Logo conclui-se que a notificação de casos da tosse convulsa em Portugal durante os anos em estudo 2014 a 2016, foram aumentando em todas as faixas etárias e em ambos os sexos, mesmo tendo um sistema de vigilância epidemiológica em implementação.

6.2 Limitações do estudo

Os dados a que se teve acesso respeitam apenas 3 anos (entre 2014 e 2016, os dados que estão validados para a população portuguesa) o que coincide com a implementação do sistema de informação SINAVE com limitações conhecidas a qualquer sistema de vigilância em desenvolvimento e implementação.

A dificuldade de acesso a dados relativos à mãe e às circunstâncias do nascimento (nos casos com menos de 12 ou 24 meses) que permitissem contribuir para o conhecimento e o estudo da transmissão da doença na gravidez.

Finalmente, outra limitação do estudo relaciona-se com o desconhecimento de fatores mais concretos relativamente às condições de internamento hospitalar dos doentes diagnosticados com tosse convulsa, tendo, contudo, tido em atenção aspetos como a vacinação pós diagnóstico e internamento.

A análise de dados revela que os fatores que mais se encontram associados à ausência de vacinação foram a idade, internamento e a nacionalidade dos indivíduos.

Contudo, estes mesmos dados fazem alusão somente à população residente em Portugal, mediada pela variável dicotómica “Tem nacionalidade portuguesa” ou “não tem nacionalidade portuguesa”, desconhecendo-se ou tendo sido ignorados outros elementos de caracterização social que poderiam ser relevantes para o estudo.

Finalmente, outra limitação do estudo relaciona-se com o desconhecimento de fatores mais concretos relativamente às condições de internamento hospitalar dos doentes diagnosticados com tosse convulsa, tendo, contudo, tido em atenção aspetos como a vacinação pós diagnóstico e internamento.

6.3 Recomendação

Para investigações futuras nesta mesma temática, salientamos a importância de implementar de forma mais assertiva em Portugal e tendo em consideração as linhas orientadoras do Global Pertussis Initiative (GPI, 2018) os protocolos respeitantes aos fatores de risco e sua comunicação, apesar de já terem sido identificados pela Direção Geral da Saúde, podem ainda não estar a constituir-se como guidelines de todos os agentes de saúde em Portugal, para também melhor uniformizar procedimentos de registo. Para tal sugere-se a existência de formação dos profissionais de saúde com

incidência específica na educação e promoção da saúde pública, mas também ao nível da prestação de cuidados primários e secundários.

Em parcerias com redes internacionais e de modo a cumprir os objetivos traçados pela OMS e com GPI para a diminuição da ocorrência de casos de tosse convulsa no mundo, criar condições para a melhoria da sensibilidade e especificidade dos exames laboratoriais disponíveis para o diagnóstico. Neste âmbito, a cooperação com as universidades e linhas de investigação, podem representar uma mais-valia a ter em consideração.

Na mesma linha de pensamento recomenda-se a criação de um observatório no qual seja fomentada a investigação e a compilação de dados organizados sobre a doença (dados relativos a evolução fenotípica, registos sobre os vários tipos de vacinas que vão surgindo e seus efeitos na população, cruzamento de dados a nível nacional e internacional, estudos de eficácia ou efetividade das vacinas e tratamentos. Por outro lado, e tendo em conta as metas traçadas pela OMS para a promoção da saúde e bem-estar da população mundial, recomenda-se a investigação sobre as relações entre variáveis biopsicossociais que venham a garantir também a identificação de outros determinantes de saúde associados ao surgimento da tosse convulsa.

Neste sentido parece importante perceber por exemplo quais as razões que motivam uma aparente maior adesão aos programas vacinais dos cidadãos estrangeiros residentes em Portugal, bem como clarificar porque parecem encontrar-se mais protegidos ao nível vacinal, mas ainda assim podem vir a contrair a doença; se de facto algumas práticas de saúde nos seus países de origem em matéria da prevenção e promoção da saúde e do bem-estar são mais eficientes, ou se os dados que dispomos para análise não contemplam todas as ocorrências de casos por dificuldades de acesso destas populações aos cuidados de saúde, por exemplo associadas ao fato de se encontrarem ou não, com situação legalizada ao nível dos serviços de estrangeiros e fronteiras em Portugal.

O reporte dos dados para o nível Europeu através do TESSy (The European Surveillance System do ECDC) apenas exige a indicação presença ou ausência de vacinação, não solicitando a respetiva data. À luz do constatado esta opção merecerá ser repensada.

Concomitantemente, e com base nos elementos que já se encontram disponíveis em Portugal, recomenda-se que estrategicamente se aposte na criação de meios que garantam a proteção face à doença ao longo da vida, e sobretudo nas etapas que se têm vindo a revelar como as mais sensíveis para a vulnerabilidade à doença. Assim, recomenda-se o recurso a:

- Estratégias de cocooning,
- Programas de vacinação pré-escolar, adolescentes, adultos e profissionais de saúde, tal como Chiappini et al, haviam sugerido em 2013.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Tosse convulsa (Coqueluche)*. <https://advancecare.pt/glossario/tosse-convulsa-coqueluche>.: <https://advancecare.pt>
2. al., B. E. (2014). <http://doi.org>. Berezin EN, de Moraes JC, Leite D, Carvalhanas TR, Yu AL, Blanco RM et al. Sources of Pertussis Infection in Young Babies From São Paulo State, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(12):1289-91. <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000000424>. .
3. Amer Al-Jawabreh, P. (s.d.). www.pubmed.com. The Prevalence of PCR-Confirmed Pertussis Cases in Palestine From Archived Nasopharyngeal Samples Kamal Dumaidi, PhD^{1*}; Amer Al-Jawabreh, PhD.
4. Amirthalingam G, A. N. (2014). 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.
5. Ana, N. L. (2017). <http://webpages.fc.ul.pt/~mcgomes/vacinacao/pnv/index3.htm#3>. <http://webpages.fc.ul.pt>.
6. Antunes, H. A. (Junho de 2013). *Tosse Convulsa: uma doença ainda actual*.<https://www.google.pt>/ <https://www.google.pt>
7. Bellettini, C. V. (2014). Bellettini, C. V.; Oliveira, A. W.; Tusset, C.; , Baethgen, L. F.; , Amantéa, S.L.; Motta, F.; Aline Gasparotto, A.; Andreolla, H. F.; Pasqualotto, A. C. (2014). Preditores clínicos, laboratoriais e radiográficos para infecção por Bordetella pertussis. .
8. Blangiardi F, F. G. (2009). Blangiardi F, Ferrera G. Reducing the risk of pertussis in newborn infants. *J Prev Med HYG* 2009; 50: 206-.
9. California Department of Public Health. (2012). www.cdph.ca.gov. 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).
10. Carina Almada, P. M. (Dic de 2015). *Rev. Méd. Urug. vol 31 no4 Montevideo.Tosse Convulsa: Brote epidémico 2011-2012, Hospital Las*

- Piedras. Características clínico-evolutivas de los pacientes hospitalizados.*
https://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000400006: <https://www.scielo.edu.uy>
11. Chiappini, E. S. (2013). <http://doi.org>. 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>.
 12. DGS. (2016). www.dgs.pt. 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-ecirculares-informativas/orientacao-n-0022016-de-15072016.aspx>.
 13. Diarios de Noticias, S. (Nov de 2016). *Tosse Convulsa três bebês morreram por falta de vacinação.* <https://www.dn.pt/sociedade/interior/tosse-convulsa-tres-bebes-morreram-por-falta-de-vacinação-5485748.html>: <https://www.dn.p>
 14. Dias, José Augusto A/eixo. (1992). www.dgs.pt. <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/revista-da-dgs/serie-i/saude-em-numeros-vol-7-n-2-pdf.aspx>.
 15. Guia de Vigilância Epidemiológica – 6ª edição (2005) – 2ª reimpressão (2007). www.medicinanet.com.br. <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/conteudo/2086/coqueluche.htm>.
 16. GUSHIKEN, C. Y., SAEKI, E. K., MARTINS, L. M., & LEITE, D. (2018). GUSHIKEN, C. Y.; SAEKI, E. K.; MARTINS, L. M.; PEREIRA, J. C.; LEITE, D. (2018). Identificação laboratorial da coqueluche na região do oeste do Estado de São Paulo. *Rev Inst Adolfo Lutz*. São Paulo, 77:e1741. .
 17. Holý O, V. J. (Mar de 2017). *Prevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in the world.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2846759>: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
 18. <http://doi.org>. (2015). 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>.

19. <http://doi.org>. (2016). Zlamy, M. (2016). Rediscovering Pertussis. *Frontiers in Pediatrics*, 4, 52. <http://doi.org/10.3389/fped.2016.00052>.
20. Infectologia, R. C. (Apr. de 2017). *Rev. Chil. infectol. vol. 34 no2* .
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=situation++of+pertussis>:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
21. Leite, D., & Martins LM, F. C. (2015). Leite, D.; Martins LM, Fiório CE, Blanco RM, Moraes JC, Berezin EN et al. Laboratory Detection of *Bordetella pertussis*: Are the Household Contacts a Major Sources of Infection for Infants? *SM Vaccine Vaccin*. 2015;1(3):1012.
22. Margarida Vieira, J. G. (Abril de 2008). *Internamentos por Tosse convulsa na Região Norte 2000-2006*.<https://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/ARSNorte/Conte%C3%BAAdos/Sa%C3%BAde%20P%C3%BAblica%20Conteudos/i00Pertussis6%5B1%5D.pdf>:
<https://portal.arsnorte.min-saude.pt>
23. Misegades LK, W. K. (2010). 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.
24. Mooi FR. *Bordetella pertussis* and vaccination: The persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol*. 2010. 10 (1): 36-49.
25. Moraga- Llop F, I. S. (30 de May de 201). *Tosferina en el lactante. Quién lo contagia? vacunas*. <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf>: <http://www.elsevier.es>
26. OMS. (2014). *Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014*.
https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112817/1/WHO_HIS_HSI14.1_spa.pdf?ua=1&ua=1&ua=1: <https://www.who.int>.
27. World Health Organization. (2015). <http://apps.who.int>.
http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.html: Immunization, Vaccines and Biologicals - Statistics on pertussis
28. PNV. (2017).file:///C:/Users/costa/Downloads/seriesdgs_V7.pdf. *Atualização Do Programa Nacional De Vacinação: PNV 2017*.

29. PNV.

(s.d.).

<http://webpages.fc.ul.p>

<http://webpages.fc.ul.pt/~mcgomes/vacinacao/pnv/index3.htm#3>.

30. Rendi-Wagner P, K. M. (2006). *www.pubmed.com*. 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.
31. Robert M. Kliegman, M., Bonita F. Stanton, M., & Joseph W. Gene III, M. (2014). *Nelson Tratado de Pediatria 19 ED*. https://issuu.com/elsevier_saude/docs/nelson_tratado_de_pediatria/7: <https://issuu.com>
32. Santos BA, B. A. (2012). <http://dx.doi.org>. Santos BA, Bischoff AR, Chikota C, Silva CC, Lima NB, Agne M et al. Coqueluche em crianças menores de 3 anos de idade hospitalizadas em 2011 e 2012. *Clin Biomed Res*. 2015;35(4):227-32. <http://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.60323> .
33. Santos, M. A. (s.d.). Tosse convulsa em Portugal: reemergente. Maria Augusta Santos.
34. Santos, M. A. (2014). Tosse convulsa em Portugal: análise retrospectiva de casos clínicos suspeitos de infeção por *Bordetella pertussis* no período 2010-2014. Maria Augusta Santos .
35. Serrano, S. (Nov de 2016). *Tosse Convulsa. Como proteger os nossos bebés?* <https://cafecanelachocolate.sapo.pt/tosse-convulsa-como-proteger-os-324882>: <https://cafecanelachocolate.sapo.pt>
36. Stancik, M. A. (2010). Coqueluche: interpretações, controvérsias e terapêuticas, 1850-1950.
37. Tozzi AE, Ravà L, Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Progetto Pertosse Working Group. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics*. 2003;112(5): 1069-75. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.5.1069>. World Health Organization [homepage on the Internet]. Immunization surveillance, assessment and monitoring [cited 2013 Jun 01]. Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html.

38. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015. *Wkly epidemiol Rec.* No 35. 2015; 90: 433-60.
39. Vacinação, P.N.V (s.d.). <http://webpages.fc.ul.pt>
<http://webpages.fc.ul.pt/~mcgomes/vacinacao/pnv/index3.htm#3>.
40. Van der Mielen M, V. D. (30 de Apr de 2016). *Seroprevalence of Bordetella Pertussis antibodies in Flandes (Belgium). Vaccine.*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142328>:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
41. Bahia., S. d. (2013). Protocolo de vigilância epidemiológica da coqueluche na Bahia. Salvador; . Bahia: Diretoria de Vigilância Epidemiológica.
42. ea., M. (September 2009- June 2011). Characteristic of severe Bordetella pertussis Infection among infants. southern California: Journal of the Pediatric Disease Society. 2013 January.
43. Jung Yun Hong, M. P. (31 de maio de 2010). Atualização sobre imunização contra coqueluche e coqueluche.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994127/?fbclid=IwAROL6TI75klc-t-sCbGFYF_lo3zRKsfGGs2416xht3seHnIHLuYtoNwyX1k
44. Nieves DJ, H. U. (2016). Bordetella pertussis. *Microbiol Spectr.*
45. OCHA, L. L. Minas Gerais (estado). Coordenadoria de agravos transmissíveis. (20 de Agosto de 2016). Informe epidemiológico: coqueluche. Avaliação epidemiológica ano de 2013 [Online]. Belo Horizonte.
<http://boletim.crmmg.org.br>:
http://boletim.crmmg.org.br/outros/epidemiologia_01.14_coqueluche.pdf
46. PAIXÃO, C. S. (2018). EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE NO MUNICIPIO DE SALVADOR-BA NO PERÍODO DE 2007 A 2016. . Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo: Dissertação do Programa de PósGraduação.
47. ROCHA, L. L. (26 de janeiro de 2018). Avaliação epidemiológica ano de 2013. Coordenadoria de agravos transmissíveis. Informe epidemiológico: coqueluche. Minas Gerais. Belo Horizonte, 2014.
<http://boletim.crmmg.org.br>:
http://boletim.crmmg.org.br/outros/epidemiologia_01.14_coqueluche.pdf

48. Santos, A. M. (2015). SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COQUELUCHE EM SALVADOR - BAHIA NOS ANOS DE 2012 A 2014. . 2015 Jul./Dez.; 4(2):145-15. BAHIA: Revista Enfermagem Contemporânea.
49. Secretaria de Vigilância em Saúde. . Brasília, D., & 2014. (21 de Jan. de 2018.). Guia de vigilância em Saúde. <http://portalsaude.saude.gov.br/> : <http://portalsaude.saude.gov.br/> Secretaria de Vigilância em Saúde.Guia de vigilância em Saúde . Brasília, DF; , 2014. [internet].
50. Senzilet L, H. S. (2001). Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults an adolescent. 2001 June; 321(12). Clin Inf Dis. . https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994127/?fbclid=IwAR1hbCBFxDevra_jqM6tbXmd4YciHF-QhX3KCtMRMz2q392ppzt9dPtvx
51. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy>).
52. De Mier V.M Torres; Perea Noemí López; Calles Josefa Masa . (2016). Situación de la Tos ferina en España, 2005-2016. CIBERESP. ISCIII: Centro Nacional de Epidemiología.
53. VÉLEZ, N. A. (2015). Trabajo de Investigación. "Factores predictivo de gravedad de Tos ferina en pacientes ingresados en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, período Noviembre 2012- Noviembre 2014. <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/4188>:<http://repositorio.ucsg.edu.ec>
54. Global Pertussis Initiative. (Outubro de 2018). <https://www.researchgate.net>.https://www.researchgate.net/publication/328299009_Recommendations_to_control_pertussis_prioritized_relative_to_economies_A_Global_Pertussis_Initiative_update.
55. Maria, T. (Janeiro de 2014). <https://run.unl.pt>. <https://run.unl.pt/bitstream/10362/19385/1/tese%20final.pdf>.

Tabela 7 Características Sociodemográficas da amostra, 2015 - 2016

	2015	2016	Frequência	p
Idade				0,415
Até 1 ano	73,2%(175)	67,3%(379)	69,1%(554)	
1 a 4 anos	5,4%(13)	6,6%(37)	6,2%(50)	
5 a 24 anos	14,2%(34)	16,7%(94)	16,0%(128)	
25 ou mais anos	7,1%(17)	9,4%(53)	8,7%(70)	
Internamento				0,005
Não ou desconhecido	29,3%(70)	39,6%(223)	36,5%(293)	
Sim	70,7%(169)	60,4%(340)	63,5%(509)	
Sexo				0,280
Masculino	46,9%(112)	55,3%(311)	52,8%(423)	
Feminino	53,1%(127)	44,7%(251)	47,2%(378)	
NUTSII				0,000
Norte	47,3%(113)	32,5%(183)	36,9%(296)	
Algarve	2,1%(5)	2,1%(12)	2,1%(17)	
Centro	18,8%(45)	30,9%(174)	27,3%(219)	
AM Lisboa	28,0%(67)	22,7%(128)	24,3%(195)	
Alentejo	1,7%(4)	4,4%(25)	3,6%(29)	
Região Autónoma	2,1%(5)	7,3%(41)	5,7%(46)	
Vacinado				0,014
vacinado depois de ser caso	67,4%(161)	58,1%(327)	60,8%(488)	
vacinado antes de ser caso	32,6%(78)	41,9%(236)	39,2%(314)	
Nacionalidade				0,335
Portugal	98,7%(236)	98,0%(552)	98,3%(788)	
Brasil	0,0%(0)	0,9%(5)	0,6%(5)	
Outras	1,3%(3)	1,1%(6)	1,1%(9)	
Faleceu				0,161
Sim	0,8%(2)	0,2%(1)	0,4%(3)	
Não	99,2%(235)	99,8%(559)	44,7%(251)	

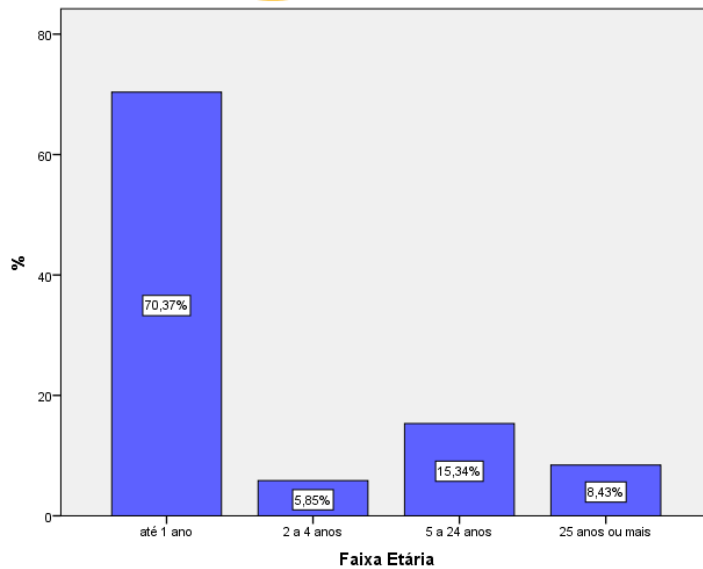


LISBOA

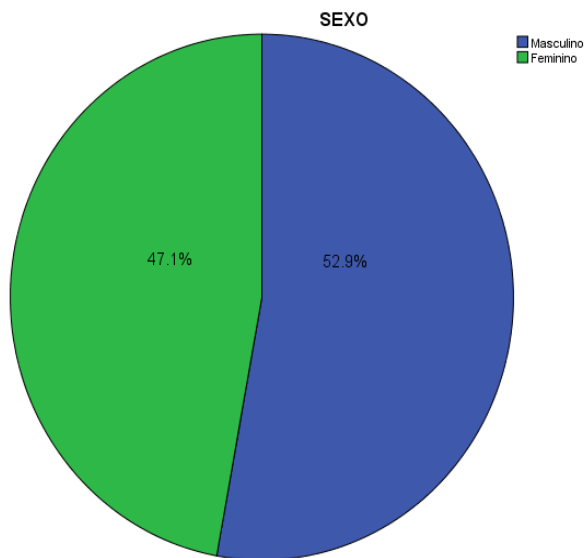
UNIVERSIDADE
DE LISBOA



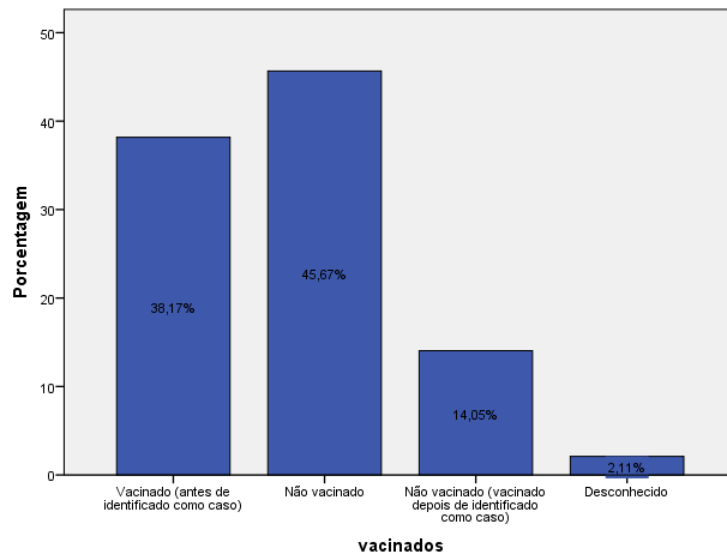
FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



Distribuição dos casos de tosse convulsa por Faixa etária, 2014-2016



Percentagem de casos de tosse convulsa, segundo Sexo, 2014-2016



Percentagem de vacinados contra tosse convulsa, 2014-2016

9 ANEXO II

Com base na Estimativas anuais da população residente por Local de residência (NUTS - 2013), de 2014 a 2016, disponíveis no site do INE (tabela 8) e no conjunto de casos notificados no mesmo período (Tabela 9) foi feito exercício de estimar as taxas de incidência de novos casos de tosse convulsa por 100 000 habitantes.

Calculámos aqui a taxa de incidência para cada ano (tx2014, tx2015 e tx2016), no conjunto de dois anos (tx2015-2016 [deixando o ano de 2014 de fora]) e nos três anos estudados (tx2014-2016) e para várias combinações de idades (“todas as idades”, “0 a 14 anos”, “0 a 4 anos” e “5 a 14 anos”).

Os resultados apresentados nas tabelas 9 a 13 mostram:

- Uma tendência de crescimento da taxa de incidência por tosse convulsa entre 2014 e 2016;
- As taxas de incidência da tosse convulsa mais elevadas nas regiões Norte (2015) e região centro mais regiões autónomas (2016);
- As estimativas das taxas de incidência nos indivíduos mais jovens de 0 a 4 anos são muito mais elevadas do que dos 5 aos 14 anos;
- As taxas estimadas de incidência determinadas no conjunto de dois três anos (2014-2016) são consistentemente mais baixas do que as estimadas no conjunto de 2 anos (2015-2016);
 - Determinadas desta forma as estimativas parecem reduzir a aparente variação regional, sendo aparente menor incidência na região do Algarve;
 - Os cálculos nos indivíduos com 5 a 14 anos parecem denotar um problema na região Centro.

Tabela 8 Estimativas anuais da população residente por NUTS2, total e até aos 15 anos, 2014-2016

<i>Ano</i>		2014			2015			2016		
		<i>Grupo etário</i>	Total	0 - 4 anos	5-14 anos	Total	0 - 4 anos	5-14 anos	Total	0 - 4 anos
NUTS2	Portugal	10374822	449799	1040442	10341330	436365	1024467	10309573	428244	1014172
	Continente	9869783	426971	982511	9839140	414398	968149	9809414	407158	959096
	Norte	3621785	144629	360232	3603778	139559	349899	3584575	136173	341619
	Centro	2263992	85561	208929	2256364	83107	203842	2243934	81372	200072
	Área Metropolitana de Lisboa	2809168	147347	299404	2812678	143749	302204	2821349	142427	305974
	Alentejo	733370	28804	67407	724391	27858	65700	718087	27194	64856
	Algarve	441468	20630	46539	441929	20125	46504	441469	19992	46575
	Região Autónoma dos Açores	246353	12533	28948	245766	12111	28278	245283	11646	28027
	Região Autónoma da Madeira	258686	10295	28983	256424	9856	28040	254876	9440	27049

Fonte: INE, IP (2019)

Tabela 9 Distribuição dos casos notificados de tosse convulsa por grupo etário e ano, 2014-2016

ANO	NUTS2	Grupo Etário						Total
		menos de 1 ano	1 ano	2 a 4 anos	5 a 14 anos	15 a 24 anos	25 ou mais anos	
2014	Norte	19	1		2		0	22
	Centro	5	1		0		0	6
	AM Lisboa	15	1		1		2	19
	Alentejo	5	0		0		0	5
	Total	44	3		3		2	52
2015	Norte	82	3	5	12	1	10	113
	Algarve	2	0	0	1	0	2	5
	Centro	24	0	5	8	7	1	45
	AM Lisboa	54	2	3	4	0	4	67
	Alentejo	4	0	0	0	0	0	4
	Regiões Autónomas	4	0	0	1	0	0	5
Total	170	5	13	26	8	17	239	
2016	Norte	123	4	11	15	4	26	183
	Algarve	8	0	0	2	0	2	12
	Centro	73	5	20	56	5	15	174
	AM Lisboa	106	3	5	3	4	7	128
	Alentejo	24	0	0	0	1	0	25
	Regiões Autónomas	33	0	1	4	0	3	41
Total	367	12	37	80	14	53	563	
Total	Norte	224	8	16	29	5	36	318
	Algarve	10	0	0	3	0	4	17
	Centro	102	6	25	64	12	16	225
	AM Lisboa	175	6	8	8	4	13	214
	Alentejo	33	0	0	0	1	0	34
	Regiões Autónomas	37	0	1	5	0	3	46
	Total	581	20	50	109	22	72	854

Fonte: SINAVE/DGS

Tabela 10 Estimativas da taxa anual de Incidência de casos de tosse convulsa (todas as idades)

Região	tx2014	tx2015	tx2016	tx2015-2016	tx2014-2016
Norte	0,61	3,14	5,11	4,42	2,94
Algarve	-	1,13	2,72	1,92	1,28
Centro	0,27	1,99	7,75	5,00	3,33
AM Lisboa	0,68	2,38	4,54	3,80	2,53
Alentejo	0,68	0,55	3,48	2,36	1,56
Região Autónoma	-	1,00	8,20	4,59	3,05
Portugal	0,50	2,31	5,46	4,14	2,75

Tabela 11 Estimativas da taxa anual de Incidência de casos de tosse convulsa (0 a 14 anos)

Região	tx2014	tx2015	tx2016	tx2015-2016	tx2014-2016
Norte	4,22	19,59	29,38	24,48	17,73
Algarve	-	4,41	14,69	9,55	6,37
Centro	1,98	12,21	50,81	31,51	21,67
AM Lisboa	3,80	14,08	26,16	20,12	14,68
Alentejo	5,04	4,03	24,20	14,12	11,09
Região Autónoma	-	5,99	45,55	25,77	17,18
Portugal	3,29	14,06	32,59	23,33	16,65

Tabela 12 Estimativas da taxa anual de Incidência de casos de tosse convulsa (0 a 4 anos)

Região	tx2014	tx2015	tx2016	tx2015-2016	tx2014-2016
Norte	13,83	64,49	101,34	89,94	59,00
Algarve	-	9,94	40,02	24,93	16,46
Centro	7,01	34,89	120,43	80,86	53,19
AM Lisboa	10,86	41,04	80,04	66,04	43,60
Alentejo	17,36	14,36	88,25	59,94	39,35
Região Autónoma	-	18,21	161,24	88,26	57,68
Portugal	10,45	43,08	97,14	75,29	49,53

Tabela 13 Estimativas da taxa anual de Incidência de casos de tosse convulsa (5 a 14 anos)

Região	tx2014	tx2015	tx2016	tx2015-2016	tx2014-2016
Norte	0,56	3,43	4,39	4,19	2,76
Algarve	-	2,15	4,29	3,22	2,15
Centro	-	3,92	27,99	15,84	10,44
AM Lisboa	0,33	1,32	0,98	1,32	0,88
Alentejo	-	-	-	-	-
Região Autónoma	-	1,78	7,26	4,49	2,95
Portugal	0,29	2,54	7,89	5,35	3,54

A evolução crescente das estimativas das taxas de incidência da tosse convulsa nos 3 anos estudados em concomitância com sistema de SINAVE – denotando-se que pelo menos a notificação ocorrida em 2014 parece decorrer de critérios distintos - torna a interpretação dos valores das estimativas das taxas de incidências calculadas. Por esta razão remeteu-se este cálculo para este Anexo.