



## EDITORIAL

# Whooping cough - still a challenge<sup>☆,☆☆</sup>

## Coqueluche - ainda um desafio

Matti Korppi

Instituto de Pesquisa da Saúde Infantil de Tampere, Tampere University and University Hospital, Tampere, Finlândia

Globalmente, a coqueluche (*pertussis*) ainda é uma importante causa de morte na infância e continua a ser uma preocupação de saúde pública, mesmo em países com alta cobertura vacinal. Em 2008, mais de 80% dos os neonatos em todo o mundo receberam três doses de vacinas contra coqueluche.<sup>1</sup> Apesar disso, 15 milhões de casos dessa doença foram registrados em todo o mundo, 95% deles em países em desenvolvimento, levando a óbito cerca de 200.000 crianças.<sup>1</sup>

O agente causador da coqueluche, *Bordetella pertussis*, foi isolado há cem anos. Antes do desenvolvimento da vacina de células inteiras mortas e da implementação de imunizações em massa, na década de 50, a coqueluche foi a principal causa de mortalidade infantil.<sup>2</sup> Depois disso, a incidência da doença em neonatos vacinados e crianças pequenas caiu drasticamente. Vacinações foram implementadas em vários países, e as campanhas tiveram resultados positivos; porém, a publicidade crescente focou nas reações adversas.<sup>3</sup>

Devido ao aumento no risco de reações adversas por idade e onúmero de doses utilizando a suspensão de células inteiras e ao grau reduzido de gravidade da coqueluche em crianças mais velhas, as imunizações fizeram parte de quase todas as campanhas, e não eram mais fornecidas após os 24 meses de idade. Portanto, crianças em idade escolar, anteriormente vacinadas, se tornaram novamente suscetíveis à coqueluche, e a incidência da mesma aumentou principalmente entre elas. Obviamente, um aumento na

conscientização sobre o risco da coqueluche e na utilização de testes de diagnóstico para essa deonça influenciaram as taxas divulgadas.<sup>4</sup> O quadro clínico de crianças em idade escolar anteriormente vacinadas foi tosse de longo prazo, e não tosse com acessos ou paroxísticos intensos, como os vistos em crianças não vacinadas. As crianças em idade escolar apresentando tosse não foram necessariamente diagnosticadas como casos de coqueluche, e posteriormente transmitiram a bactéria *B. pertussis* aos neonatos das famílias. Durante as duas últimas décadas do século passado, muitos pais recusaram a vacinação contra *pertussis*, e a incidência de coqueluche mais uma vez aumentou entre os neonatos.<sup>3</sup>

Assim sendo, houve uma necessidade urgente de uma nova vacina contra coqueluche composta de antígenos purificados, em vez de bactérias inteiras mortas, com menos reações adversas e com uma possibilidade de imunizar crianças de todas as idades. Uma vacina acelular contra coqueluche, injetada juntamente com vacinas de toxina para difteria e tétano, foi introduzida no Japão nos anos 1981-1989 e, entre 1991-1996, na maioria dos outros países.<sup>3</sup> Após a introdução da nova vacina acelular contra coqueluche, as doses de reforço foram feitas até as idades entre 14-16 anos na maior parte dos países. No futuro, a coqueluche poderá ser transmitida para adultos jovens, ou seja, para mãe e pais de neonatos prematuros, e vacinações de adultos jovens poderão se tornar uma medida necessária.<sup>5</sup>

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.09.001>

\*Como citar este artigo: Korppi M. Whooping cough - still a challenge. J Pediatr (Rio J). 2013;89:520-2.

\*\*Ver artigo de Ferronato AE et al. nas páginas 549-53.

E-mail: matti.korppi@uta.fi

O desenvolvimento de novas técnicas para infecções virais e bacterianas, primeiramente direcionadas à detecção de antígenos virais por ensaios de imunofluorescência ou imunoenzimáticos, e posteriormente direcionadas à detecção do genoma viral ou bacteriano por reação em cadeia da polimerase (PCR), abriu espaço para pesquisas de infecções respiratórias. Essas novas técnicas mudaram o conceito de contaminação por um único agente na etiologia microbiana de infecções respiratórias. Não apenas vários achados, mas também várias etiologias podem ser comuns nas infecções respiratórias, incluindo infecções mista viral, mista viral e bacteriana e mista bacteriana.<sup>6</sup>

A observação de que o *B. pertussis* e determinados vírus, principalmente o vírus sincicial respiratório, podem causar infecções respiratórias concomitantes já foi feita há 30 anos.<sup>7</sup> Estudos finlandeses recentes confirmaram que cerca de 10% dos neonatos não vacinados ou parcialmente vacinados internados com bronquiolite, com idade de 6 meses ou menos e sem suspeita de coqueluche, apresentaram infecções por VSR e *B. pertussis*.<sup>8,9</sup> Quando os prontuários hospitalares foram analisados retrospectivamente, os quadros clínicos não diferiram entre casos positivos e negativos de *B. pertussis*.

Nesta edição da revista, Ferronato et al. publicaram suas observações sobre infecções virais em 67 neonatos brasileiros internados com suspeita de coqueluche em idade média de 2,0-2,5 meses.<sup>10</sup> A PCR para *B. pertussis* foi positiva em 44%, e imunofluorescência para vírus respiratórios (principalmente VSR) em 26%. Foram identificados tanto *B. pertussis* quanto alguns vírus em 5% das crianças. Tosse seguida de estridor inspiratório ou cianose, bem como leucocitose e linfócitos foi preditiva de coqueluche, ao passo que rinite e dispneia foram preditivos de etiologia viral.

Dessa forma, há algumas evidências em estudos anteriores de que características clínicas como idade, presença de tosse e ausência de dispneia poderão ser úteis para separar o *B. pertussis* de vírus em crianças pequenas com infecção respiratória. Dentre 141 neonatos norte-americanos internados com suspeita de coqueluche, a PCR foi positiva para *B. pertussis* em 15% dos casos, e, em análises retrospectivas, os neonatos com resultado positivo eram mais jovens e apresentavam menor frequência respiratória e contagem de linfócitos no sangue elevada.<sup>11</sup> Dentre as 126 crianças inglesas com idade inferior a cinco meses, tratadas na unidade de terapia intensiva pediátrica para infecção respiratória, a PCT, ou sorologia, foi positiva para *B. pertussis* em 20% dos casos e, em análises retrospectivas, neonatos com resultado positivo para *B. pertussis* apresentaram tosse de maior duração, mais apneias, mais acessos de tosse e contagem de linfócitos no sangue elevada.<sup>12</sup> Infecção mista por VSR e *B. pertussis* esteve presente em 36% dos casos positivos de coqueluche. De modo geral, 126 crianças francesas com idade inferior a quatro meses foram recrutadas em um estudo prospectivo, e a PCR foi positiva para *B. pertussis* em 16% dos casos, e os neonatos com resultado positivo e negativo diferiram significativamente apenas pela presença de acessos de tosse.<sup>13</sup> Infecção mista por coqueluche e VSR foi identificada em 12% dos casos.

Ferronato et al. concluíram que o diagnóstico etiológico de infecção viral pela PCR poderá possibilitar a redução do uso de antibióticos, principalmente os macrolídeos, em

casos de suspeita, porém não comprovação, de coqueluche.<sup>10</sup> Obviamente, isso é verdade, porém os benefícios são mínimos. Além disso, a identificação do VSR ou de outros vírus respiratórios não exclui a infecção por *B. pertussis*, pois infecções mistas são comuns.<sup>8,9</sup> Ademais, a PCR é tão sensível que há a possibilidade de achados falso-positivos, refletindo, por exemplo, infecção anterior, transporte temporário ou clinicamente insignificante. Ao considerar coqueluche em crianças pequenas, o subtratamento poderá ser um problema mais grave que o tratamento excessivo, pois a coqueluche pode ser grave, até mesmo fatal, em neonatos não vacinados ou parcialmente vacinados.<sup>14</sup> A maior parte da utilização inadequada dos antibióticos provém do tratamento de resfriados comuns e outras infecções respiratórias leves com antibióticos, inclusive tratamento excessivo de suspeita de otite média aguda com antibióticos de amplo espectro.

Uma revisão Cochrane recente, atualizada em 2011, incluiu 13 estudos clínicos sobre o papel dos antibióticos na coqueluche, e os autores concluíram que azitromicina e claritromicina são tão efetivas quanto a eritromicina na erradicação do *B. pertussis* das vias aéreas das crianças.<sup>15</sup> A experiência clínica sugere que os macrolídeos aliviam os sintomas da coqueluche em neonatos, mas não em crianças mais velhas. Contudo, a comprovação da pesquisa sobre o efeito da terapia antibiótica é basicamente ausente ou negativa, mesmo em neonatos.<sup>15</sup> As diferenças nas respostas clínicas entre os neonatos e crianças mais velhas provém da duração do comprometimento pelo *B. pertussis* e, consequentemente, do nível de dano às vias aéreas. Quando o dano tiver sido desenvolvido há semanas e os sintomas não forem específicos, há a simples suspeita de doenças inflamatórias, como asma, em vez de infecções agudas. O tratamento com macrolídeos previne a disseminação do *B. pertussis* nas famílias, apesar de os dados da pesquisa a esse respeito serem escassos, antigos e baseados em ensaios clínicos apenas com eritromicina.<sup>16,17</sup>

A coqueluche ainda é um desafio, mesmo um ano após a identificação das bactérias causadoras, 70 anos após o início da vacinação de neonatos utilizando vacina de células inteiras e 23 após a vacinação de crianças de todas as idades, utilizando vacina acelular. A vacina acelular contra coqueluche pode ser menos efetiva que a de células inteiras, e a utilização universal das vacinas contra coqueluche levaram, de forma evidente, a mudanças genéticas nas cepas circulantes do *B. pertussis*.<sup>18</sup> Portanto, as cepas circulantes e as vacinas disponíveis precisam ser avaliadas e desenvolvidas continuamente. Os pilares do trabalho contra a coqueluche são vacinas efetivas e campanhas de vacinação de ampla abrangência. No futuro, devem ser consideradas doses de reforço durante toda a vida, não apenas para prevenir a doença em adultos, mas também a transmissão da doença dos adultos para os neonatos.<sup>19</sup> Estudos clínicos e epidemiológicos, bem como ensaios clínicos de drogas, são necessários para otimizar os diagnósticos e o tratamento.

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. World Health Organization (WHO). Immunization, vaccines and biological. Pertussis [atualizado em 21 Jun 2011; acessado em 13Ago2013]. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/index.html>
2. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:326-82.
3. Sato Y, Sato H. Development of acellular pertussis vaccines. *Biologicals.* 1999;27:61-9.
4. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 - the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med.* 2012;367:785-7.
5. Heininger U. Pertussis immunisation in adolescents and adults. *Adv Exp Med Biol.* 2008;609:72-97.
6. Korppi M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children. *APMIS.* 2002;110:515-22.
7. Nelson WL, Hopkins RS, Roe MH, Glode MP. Simultaneous infection with *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5:540-4.
8. Korppi M, Hiltunen J. Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalized for respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:316-8.
9. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. *Bordetella pertussis* infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:1013-5.
10. Ferronato AE, Gilio AE, Vieira SE. Respiratory viral infections in infants with clinically suspected pertussis. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:549-53.
11. Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW. Predicting pertussis in infants. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24:16-20.
12. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child.* 2003;88:802-6.
13. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, de Suremain N, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr.* 2008;167:1017-9.
14. Greenberg D, Bamberger E, Ben-Shimol S, Gershtein R, Golan D, Srugo I. Pertussis is under diagnosed in infants hospitalized with lower respiratory tract infection in the pediatric intensive care unit. *Med Sci Monit.* 2007;13:CR475-480.
15. Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD004404.
16. De Serres G, Boulianne N, Duval B. Field effectiveness of erythromycin prophylaxis to prevent pertussis within families. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:969-75.
17. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Eastwood BJ, De Serres G. A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive *bordetella pertussis* infection. *Pediatrics.* 1999;104:e42.
18. Cherry JD. Pertussis: challenges today and for the future. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003418.
19. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:557-70.