

Acellular pertussis vaccine for adolescents

Vacina acelular contra pertússis para adolescentes

Aroldo P. de Carvalho¹, Eliane Mara Cesário Pereira²

Resumo

Objetivos: A utilização da vacina de células inteiras contra coqueluche levou a uma redução significativa na incidência da enfermidade na criança. Essa mudança no perfil epidemiológico resultou em aumento no número de casos em adolescentes e adultos, conseqüente à perda da imunidade conferida pela doença ou por vacina após cerca de 10 anos, e em lactentes não imunizados ou incompletamente imunizados. O licenciamento da vacina tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche acelular, com formulação específica para maiores de 10 anos de idade (dTpa), apontou para a possibilidade do controle da coqueluche na população das faixas etárias mais acometidas nos últimos anos.

Fonte dos dados: As informações foram coletadas na base de dados MEDLINE. A pesquisa foi limitada ao período compreendido entre janeiro de 1995 a janeiro de 2006.

Síntese dos dados: Estão licenciadas em alguns países duas vacinas dTpa para a faixa etária maior de 10 anos de idade, uma delas contendo cinco componentes imunogênicos da *Bordetella pertussis*: toxina pertússis, hemaglutinina filamentososa, fimbrias 2 e 3 e pertactina, e a outra contendo três componentes: pertactina, hemaglutinina filamentososa e toxina pertússis inativada, sendo esta a única apresentação licenciada até o momento no Brasil. Embora a composição das duas vacinas seja diferente, os estudos mostram que a imunogenicidade e a eficácia são semelhantes. Entretanto, alguns autores enfatizam que existem dificuldades para a realização de uma avaliação mais precisa da resposta imunológica à vacina e sua duração. Vários países já recomendam de rotina o uso da vacina dTpa para adolescentes. O Canadá ampliou a população alvo até 54 anos de idade. A orientação é de que esse grupo receba uma dose da vacina como reforço do esquema básico de imunização. Isso é fundamentado em resultados de estudos que mostram que a duração da imunidade induzida pela vacina é em torno de 6 a 12 anos. As avaliações sobre o impacto econômico do uso rotineiro da vacina em adolescentes evidenciam uma relação custo-benefício positiva. Os resultados do impacto epidemiológico dependem da qualidade do diagnóstico para que os dados reflitam a realidade da doença.

Conclusões: Embora existam algumas questões a serem esclarecidas, a literatura disponível sinaliza a possibilidade para a solução do "ressurgimento" da coqueluche com o uso da vacina dTpa. Talvez a estratégia da utilização de uma dose de reforço na adolescência, substituindo a vacina dupla contra difteria e tétano, seja uma medida a ser prontamente indicada.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S15-24: Pertússis, coqueluche, vacina contra coqueluche, vacina para adolescentes, vacina acelular.

Abstract

Background: The use of whole-cell pertussis vaccine has led to a significant decline in incidence of the disease among children. This change in the epidemiological profile led to an increased number of cases among teenagers and adults, as a result of loss of immunity to the disease or vaccine after approximately 10 years. An increased number of cases was also observed among non-immunized or partially immunized infants. Licensure of the DTP vaccine against diphtheria, tetanus, and acellular pertussis formulated specifically for patients over 10 years of age (Tdap) suggests the possibility of controlling pertussis in the most affected age groups over the past few years.

Sources of data: Data were collected from MEDLINE. The research was limited to the period between January 1995 and January 2006.

Summary of the findings: In some countries there are two Tdap vaccines licensed for patients over 10 years of age. One of them contains five immunogenic components of *Bordetella pertussis* (pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, fimbriae 2 and 3, and pertactin), and the other contains three components (pertactin, filamentous hemagglutinin, and inactivated pertussis toxin), the latter being the only one licensed in Brazil up to now. Although the composition of the two vaccines differs, studies show that they have similar effectiveness and immunogenicity. Some authors, however, emphasize that it is difficult to make a precise assessment of the immunological response to the vaccine and its duration. Several countries currently recommend the use of Tdap vaccine for adolescents. Canada has extended the target population up to 54 years of age. The guideline is that this group should receive one dose of the vaccine to reinforce the basic immunization scheme. This is based on study results that show that the vaccine-induced immunity lasts for around 6 to 12 years. Assessments of the economic impact of routine use of the vaccine in adolescents showed a positive cost-benefit ratio. Results of the epidemiological impact depend on the quality of diagnosis so that data reflect the reality of the disease.

Conclusions: Although some questions remain to be clarified, the literature indicates the possibility of solving the "reappearance" of whooping cough (pertussis) with the use of Tdap vaccine. Perhaps the strategy of using a second booster dose in adolescence to replace the double diphtheria and tetanus vaccine should be adopted immediately.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S15-24: Pertussis, whooping cough, pertussis vaccine, vaccine for adolescents, acellular vaccine.

1. Doutor em Pediatria. Professor adjunto, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, e Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí, SC. Infectologista pediatria, Hospital Infantil Joana de Gusmão (HJG), Florianópolis, SC.
2. Doutora em Medicina Interna. Professora adjunta, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná (UFPR), e Curso de Medicina, Centro Universitário Positivo (UNICENP), Curitiba, PR.

Como citar este artigo: de Carvalho AP, Pereira EM. Acellular pertussis vaccine for adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S15-24.

Introdução

A utilização rotineira da vacina de células inteiras contra coqueluche levou a uma diminuição significativa na incidência da enfermidade em diversos países do mundo, com redução da morbidade e mortalidade. Entretanto, lactentes com 6 meses de idade ou menos que não receberam o esquema básico de vacinação permanecem susceptíveis e, quando infectados pela *Bordetella pertussis*, podem apresentar sintomatologia atípica, se comparados com crianças de mais idade¹.

A gravidade da coqueluche em lactentes continua a ser relatada nos últimos anos, como nos nove casos referidos no Reino Unido por Smith & Vyas¹, dos quais seis foram a óbito, observando-se complicações graves, como apnéia, convulsões, insuficiência respiratória, hipotensão arterial, hipertensão pulmonar, pneumotórax e infecções bacterianas secundárias.

Mais recentemente, outro estudo conduzido no Reino Unido demonstrou que, entre 142 lactentes menores de 5 meses de idade hospitalizados com quadro de insuficiência respiratória grave, 23% tinham coqueluche, alertando-se para a gravidade da infecção nessa faixa etária e para a elevada frequência com que a enfermidade não é diagnosticada².

O número de óbitos por coqueluche tem aumentado nos EUA. Na década de 1980, foram notificados 77 óbitos, sendo 61 em lactentes (1,7 óbitos/milhão) e 49 em lactentes com menos de 4 meses de idade. Na década de 1990, foram notificados 103 óbitos, 93 em lactentes (2,4 óbitos/milhão), incluindo 84 lactentes com menos de 4 meses de idade³.

No Canadá, todos os 16 casos de óbito por coqueluche notificados entre 1991 e 2001 ocorreram em crianças menores de 6 meses de idade, sendo que 13 foram em menores de 2 meses. Os fatores preditivos de má evolução foram a presença de leucocitose e de pneumonia⁴.

Diversas evidências científicas têm demonstrado que a infecção pela *B. pertussis* não confere imunidade duradoura, assim como não é duradoura a imunidade induzida por vacinas. A incorporação de uma quinta dose da vacina contra pertússis na Austrália reduziu a incidência da enfermidade em crianças entre 5 e 10 anos de idade, aumentando naquelas entre 12 e 14 anos⁵. Esse deslocamento da faixa etária constitui um claro indício da não aquisição de imunidade duradoura.

A perda da imunidade após cerca de 10 anos do recebimento da última dose da vacina torna o adolescente suscetível à infecção, o que tem sido demonstrado em recentes dados epidemiológicos. Dos 11.546 casos de coqueluche notificados às autoridades de saúde dos EUA até a semana 42 de 2004, 40% corresponderam à faixa etária entre 10 e 19 anos de idade. Os adolescentes e adultos freqüentemente servem de fonte da infecção para os lactentes, conforme tem sido observado em diversos estudos⁶.

Um estudo conduzido recentemente no Brasil constatou casos de coqueluche em 57 familiares coabitantes de crianças com diagnóstico estabelecido pelos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). A confirmação da enfermidade foi efetuada em 158 de 349 membros das

famílias, dos quais 65 foram casos primários e 93 casos secundários. Entre as 37 crianças com idade inferior a 6 meses, 28 (75%) foram casos secundários. Os casos primários ocorreram em maiores de 11 anos e 6 meses em 79% de todos os casos secundários, e em 76% quando o caso secundário tinha menos de 6 meses de idade⁷.

Durante alguns anos, a comunidade científica e os profissionais de saúde experimentaram a impressão de que a coqueluche estaria controlada em países com uma adequada cobertura de vacinação. Muitos desses profissionais foram céticos em acreditar que crianças que apresentavam manifestações clínicas sugestivas de coqueluche e hemograma compatível com a enfermidade pudessem realmente estar com a doença. As dificuldades na comprovação da infecção e o desconhecimento da duração da imunidade conferida pela doença ou pela vacina corroboraram com esta não aceitação do diagnóstico. Esses pacientes eram rotulados como apresentando enfermidades do rol do diagnóstico diferencial da coqueluche como, por exemplo, infecção por adenovírus.

O aprimoramento nos métodos diagnósticos, os avanços nos estudos das respostas imunológicas às doenças e às vacinas, o estudo sistematizado de séries de doentes com diagnóstico clínico compatível, utilizando-se de métodos científicos adequados e a observação de que esses pacientes apresentavam história de contato com indivíduos com quadros de tosse prolongada fizeram com que os profissionais de saúde se rendessem às evidências de que realmente estavam diante de um aumento no número de casos de coqueluche em lactentes, adolescentes e adultos.

Essas evidências e a possibilidade da utilização de vacina contra coqueluche para faixas etárias além dos 7 anos de idade, com vistas à prevenção da transmissão da *B. pertussis* para lactentes com risco de enfermidade grave, justificam a importância desta revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura científica.

Considerações sobre a *B. pertussis*

O conhecimento dos mecanismos moleculares na patogênese da *B. pertussis* tem aumentado nos últimos anos, o que tem proporcionado importantes avanços nas pesquisas sobre vacinas⁸.

A *B. pertussis* é um pequeno cocobacilo gram-negativo aeróbico, de cujo gênero fazem parte outras seis espécies. Os fatores de virulência dessa bactéria têm sido elucidados por meio de estudos com outras espécies do gênero, com as quais compartilha muitas toxinas e moléculas de adesão. A diversidade de componentes estruturais, produção de enzimas, toxinas e outras proteínas tornam esse microorganismo um tanto complexo, cujos mecanismos na patogênese da coqueluche não estão ainda completamente compreendidos⁹.

Os fatores de virulência são tipicamente divididos em duas principais categorias: adesinas e toxinas. O grupo das adesinas, que promove a adesão da bactéria ao epitélio, inclui a hemaglutinina filamentososa, fimbrias, pertactina, fator de resistência à destruição bacteriana e fator de

colonização traqueal. Compõem o grupo das toxinas a toxina pertússis, adenilciclase, toxina dermonecrótica e citotoxina traqueal⁸.

A toxina pertússis induz à produção de elevados níveis de anticorpos, por isso tem sido considerada um componente fundamental nas vacinas acelulares. Essa toxina é responsável pela característica leucocitose e linfocitose que se observa nos casos de coqueluche^{8,9}.

A hemaglutinina filamentosa também promove uma forte resposta de anticorpos, tanto sistêmico quanto de mucosas. O estímulo na resposta imunológica do hospedeiro também é determinado pelas fimbrias e pela pertactina, aparentemente importante antígeno para vacinas^{8,9}.

A *Bordetella* é capaz de regular a expressão de seus fatores de virulência em resposta às modificações ambientais, a exemplo de outras bactérias⁹.

Resposta imunológica natural e à imunização

Ao contrário de outras doenças imunopreveníveis, como difteria e tétano, em que os títulos de anticorpos associados à proteção foram determinados, para a coqueluche ainda não foram estabelecidos correlatos sorológicos de imunidade¹⁰.

Uma explicação para essa situação pode estar no fato de que a proteção contra a coqueluche parece ser multifatorial, envolvendo a imunidade humoral, celular e de mucosa, considerando-se de grande importância o desenvolvimento de estudos que incluam os diferentes tipos de imunidade para a avaliação em longo prazo da proteção induzida pelas vacinas contra a coqueluche^{10,11}.

Wendelboe et al.¹² alertam para diversos fatores que podem dificultar a avaliação da persistência da imunidade induzida pela vacina contra a coqueluche, bem como limitar a comparabilidade entre diferentes estudos, tais como existência de vários tipos de vacinas, alterações na composição das vacinas, utilização de esquemas não uniformes, divergências em definições de casos e presença de problemas no sistema de vigilância epidemiológica.

Resposta imunológica natural

Existem vários estudos desenvolvidos com o objetivo de investigar o comportamento da resposta imunológica após o desenvolvimento da infecção pela *B. pertussis*. Observa-se, nesses estudos, que a menor duração da imunidade estava em torno de 3 a 5 anos. Atualmente, a tendência é considerar a duração da imunidade entre 7 a 10 anos e 20 anos (Tabela 1)¹³⁻¹⁷. As diferenças nos resultados mostrados podem estar relacionadas aos diversos níveis de circulação do agente etiológico, aos diferentes sistemas de vigilância epidemiológica, bem como na definição de casos¹².

Resposta imunológica induzida pela vacina acelular

Níveis elevados de eficácia têm sido obtidos, tanto com a vacina contra coqueluche de células inteiras quanto com a vacina acelular. A duração da proteção seguindo o esquema básico de vacinação com uma dose de reforço com a vacina de células inteiras é estimada entre 6 e 12 anos, mesmo período ocorrendo após a infecção natural. Alguns estudos demonstram que a duração da proteção com a utilização da vacina acelular está situada na mesma faixa de tempo¹⁸.

Os anticorpos maternos parecem não influenciar na resposta à vacina contra tétano, difteria e pertússis acelular (DTPa) em lactentes, interferindo, no entanto, na resposta à vacina tríplice bacteriana de células inteiras (DTP)⁹.

Na década de 1990, foi realizado um importante estudo, incluindo vários países, com o objetivo de investigar a imunidade induzida pela vacina acelular contra pertússis, bem como a sua eficácia (Tabela 2)^{12,19-22}.

Forsyth et al.²³ afirmam que a duração da imunidade induzida pela vacina acelular é em torno de 5 a 6 anos.

Schlekerez et al.²⁴ referem que, 1 ano após a aplicação da vacina, a proteção contra casos graves de coqueluche é próxima a 100%; contra casos de doença típicos, é próxima a 90% e contra a doença moderada, é de 70%.

Tabela 1 - Artigos selecionados sobre a duração da proteção adquirida pela infecção natural pela *B. pertussis*

Autores	Participantes (n)	Fonte de dados	Duração da proteção (anos)	País
Laing & Hay ¹³	20.405	Coorte	Vida longa	EUA
Gordon & Hood ¹⁴	Não aplicável	Revisão	Vida longa	-
Von König W et al. ¹⁵	369	Contatos domiciliares	20	Alemanha
Miller & Gay ¹⁶	Não aplicável	Revisão	7 a 10	Reino Unido
Versteegh et al. ¹⁷	4	Relato de casos	3,5 a 12	Holanda

Fonte: adaptado de Wendelboe et al.¹².

Tabela 2 - Artigos selecionados sobre a duração da proteção induzida pela vacina acelular contra pertússis

Autor	Participantes (n)	Fonte de dados	Duração da proteção (anos)	País
Simondon et al. ¹⁹	4.181	Caso-contato	Vacina de células inteiras > acelular	Senegal
Tindberg et al. ²⁰	207	Acompanhamento pós-vacinação	5,5	Suécia
Salmaso et al. ²¹	8.432	Estudo de eficácia	6	Itália
Lugauer et al. ²²	10.271	Coorte	6	Alemanha

Fonte: adaptado de Wendelboe et al.¹².

A maioria dos estudos citados até o momento utilizou a presença de anticorpos antipertússis (antitoxóide, antitoxina filamentosa e antipertactina) para a avaliação da resposta imunológica.

Edelman et al.¹¹ investigaram a duração a longo prazo da imunidade após a dose de reforço aplicada em adolescentes. Esses autores observaram que, após 3 anos, 82 a 100% apresentavam níveis de anticorpos detectáveis e 92% apresentavam imunidade celular.

A dose de reforço em adultos também induz uma importante resposta sorológica inicialmente, que diminui de forma significativa após 1 ano^{11,23}.

Halperin²⁵ relata que a redução dos níveis de anticorpos e da imunidade celular após a aplicação da vacina é semelhante ao que ocorre após a doença. Tan et al.²⁶ concordam com essa afirmação, referindo que a imunidade natural e a induzida pela vacina são perdidas em torno de 5 a 8 anos após a aplicação da dose de reforço.

Diante das dúvidas ainda presentes sobre a resposta imunológica, é de fundamental importância o acompanhamento em longo prazo dos adolescentes e adultos que recebem a vacina tríplice acelular. Informações sobre a duração da imunidade são importantes para a definição do intervalo de tempo entre as doses subsequentes¹¹.

Além disso, reforça-se a recomendação para a realização de pesquisas que tenham como foco os mecanismos de imunidade mediados pelas células T e imunidade de mucosa¹². Questiona-se sobre qual seria o período adequado para a aplicação de doses de reforço (*booster*) para adolescentes e adultos⁹.

Considerações sobre a epidemiologia da coqueluche no mundo e no Brasil

A OMS estima que ocorram anualmente em torno de 20 a 40 milhões de casos de coqueluche em todo o mundo, levando a cerca de 200 a 400 mil óbitos. A mortalidade em países em desenvolvimento pode chegar a 15%²⁷.

Mesmo em países com elevada cobertura vacinal, a coqueluche permanece como importante problema de saúde pública. Dados recentes da OMS demonstram que, em 2003, ocorreram cerca de 17,6 milhões de casos, 90% dos quais em países em desenvolvimento, e que em torno de 279.000 doentes evoluíram para óbito. Estima-se, com esses dados, que uma cobertura de vacinação global pode evitar cerca de 38,3 milhões de casos e 607.000 óbitos¹⁸.

Observou-se uma dramática redução da incidência da coqueluche (> 90%) em países industrializados, após vacinação em larga escala nas décadas de 1950 e 1960. O Programa Expandido de Imunização da OMS incorporou, em 1974, a vacina contra difteria, tétano e coqueluche de células inteiras. Ao final da década de 1980, aproximadamente 80% das crianças no mundo receberam a vacina¹⁸.

A circulação da *B. pertussis* permanece, mesmo em países com elevada cobertura vacinal, acometendo crianças não imunizadas, adolescentes e adultos que já perderam a imunidade conferida por meio de vacinação prévia ou infecção natural. O intervalo entre os surtos epidêmicos da coqueluche tem aumentado nesses países, observando-se picos de incidência a cada 4 anos, com prevalência de casos em grupos etários mais elevados e em lactentes não imunizados ou com vacinação incompleta. Esses achados vêm sendo observados em países da Europa, na Austrália, Canadá e EUA¹⁸.

Entre as possíveis hipóteses para explicar o aparente ressurgimento da enfermidade nos EUA e em outros países onde as crianças são universalmente imunizadas, incluem-se: 1) possíveis mudanças genéticas na *B. pertussis*, tornando as vacinas menos efetivas; 2) vacinas com potência diminuída; 3) perda progressiva da imunidade induzida pelas vacinas; 4) melhor conhecimento da bactéria e; 5) disponibilidade de melhores testes diagnósticos²⁸.

A chave para o entendimento da coqueluche é o reconhecimento de que a epidemiologia dos casos notificados difere da epidemiologia da infecção pela *B. pertussis*.

Especificamente, os picos de casos notificados têm ocorrido a cada 3 anos, enquanto que a infecção é endêmica com regular transmissão entre adolescentes e adultos²⁸.

Conforme mencionado anteriormente, os grupos etários mais acometidos pela coqueluche nos últimos anos são os lactentes, adolescentes e adultos. Dos 29.048 casos notificados ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos EUA, entre 1997 e 2000, 29% ocorreram em lactentes menores de 1 ano de idade, 29% em adolescentes entre 10 e 19 anos e 20% em indivíduos maiores de 20 anos²⁹.

No Brasil, no início da década de 1980, eram notificados mais de 40 mil casos anuais, e o coeficiente de incidência de coqueluche era superior a 30/100.000 habitantes. Esse número caiu abruptamente a partir de 1983, mantendo, desde então, uma tendência decrescente. Em 1990, foram notificados 15.329 casos, resultando em um coeficiente de incidência de 10,64/100.000 habitantes, sendo que, a partir de 1996, o número de casos anuais não excedeu 2.000, mantendo-se com coeficiente de incidência em torno de 1/100.000 habitantes. Desde a instituição do Programa Nacional de Imunizações, em 1973, quando a DTP passou a ser preconizada para crianças menores de 7 anos, observa-se um declínio na incidência da coqueluche, muito embora as coberturas vacinais iniciais não fossem elevadas. A partir dos anos 1990, a cobertura foi se elevando, principalmente após 1998, resultando em uma modificação importante no perfil epidemiológico dessa doença. No ano de 2003, foram notificados 1.111 casos ao Ministério da Saúde do Brasil³⁰.

A fonte de infecção da *B. pertussis*, quase que invariavelmente, tem sido atribuída aos familiares da criança, freqüentemente pais ou irmãos mais velhos³¹⁻³³.

Assim como em outros países, no Brasil tem sido demonstrada a positividade da cultura para *B. pertussis* ou reação em cadeia da polimerase (PCR) em familiares de crianças com diagnóstico comprovado³⁴.

Em um estudo desenvolvido na Alemanha, a taxa de ataque entre as crianças entre 6 e 47 meses não vacinadas foi de 69% (110 casos de coqueluche de 160 contatos) e de 31% em adultos (76 casos entre 264 contatos). A taxa de ataque em mulheres foi significativamente mais elevada quando o caso índice foi uma criança, indicando uma maior proximidade³⁵.

Dos nove casos de coqueluche em lactentes relatados por Smith & Vyas¹, todos tinham história de presença de familiares com sintomatologia sugestiva de coqueluche, sendo que, em seis desses casos, o familiar era a mãe.

Em um estudo com 33 crianças com diagnóstico confirmado de coqueluche, 69% tiveram confirmação diagnóstica em familiares, em 42% identificou-se a fonte nos pais e em 27%, nos irmãos mais velhos⁴.

Considerações sobre as características clínicas e definição de caso de coqueluche

Caracteristicamente, a coqueluche manifesta-se com tosse de várias semanas de duração, a qual se inicia de forma branda, na chamada fase catarral da enfermidade. Nessa fase, os sinais e sintomas predominantes são a coriza e a tosse leve. A fase paroxística estabelece-se com a

acentuação da tosse, que progressivamente se apresenta na forma de acessos, seguida de um ruído inspiratório intenso e característico, denominado de "guincho". Frequentemente, o paciente vomita após esses acessos. A fase de convalescença pode durar várias semanas ou até meses, com diminuição progressiva na freqüência e intensidade dos episódios de tosse. Se não houver complicações, como infecções bacterianas secundárias, geralmente os pacientes não apresentam febre. As complicações comumente observadas incluem pneumonia, otite média, convulsões e encefalopatia. O espectro das manifestações clínicas varia com a idade da criança, sendo particularmente mais grave em lactentes, podendo ocorrer apnéia e convulsões, com aproximadamente 1% de letalidade^{9,27}.

Estudos recentes têm demonstrado que a coqueluche pode se apresentar com manifestações clínicas mais leves com uma freqüência maior do que se pensava anteriormente. Um estudo realizado na Alemanha com 1.860 casos de coqueluche confirmados por cultura de nasofaringe revelou que 38% dos pacientes apresentaram tosse por apenas 28 dias ou menos, em 18% dos casos a tosse não era paroxística, 21% não apresentavam o guincho característico e em 47% dos pacientes não houve relato de vômitos após a tosse³⁶.

Comparando-se as manifestações clínicas com duração de 21 dias ou mais, observadas em 180 pacientes com infecção por *B. pertussis* e parapertussis após a introdução da vacina acelular contra coqueluche, Liese et al.³⁷ constataram que o quadro clínico característico de coqueluche foi mais freqüente nos pacientes com cultura positiva para *B. pertussis*. Evidenciou-se que 53, 22 e 8% dos pacientes com *B. pertussis* apresentaram tosse paroxística, guincho e vômitos pós-tosse, respectivamente, comparado com 22, 5 e 0%, respectivamente, daqueles com cultura positiva para *B. parapertussis*. Esses mesmos autores observaram que a característica tosse paroxística com duração igual ou maior a 21 dias, nos 116 pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por *B. pertussis*, foi evidenciada em 83% dos pacientes que não foram vacinados previamente contra coqueluche, comparado com 41% entre aqueles que haviam recebido a vacina.

A modificação no padrão clínico da enfermidade nos indivíduos previamente vacinados também foi demonstrada por Tozzi et al.³⁸ em 788 casos confirmados de coqueluche. A duração da tosse entre aqueles não vacinados variou de 52 a 61 dias, enquanto que, entre os vacinados, a variação foi de 29 a 39 dias. Esses autores argumentam que, para a definição de caso de coqueluche, essas particularidades devem ser levadas em consideração.

Alguns autores alertam para a possibilidade do diagnóstico de coqueluche em crianças hospitalizadas com enfermidade grave não reconhecida. Crowcroft et al.² relataram a confirmação diagnóstica da enfermidade em 20% de 142 crianças menores de 5 meses de idade admitidas em unidade de terapia intensiva com insuficiência respiratória, apnéia e/ou bradicardia com risco de vida. Quarenta por cento desses pacientes tiveram os pais como fonte de infecção; em 27%, foram os irmãos mais velhos vacinados.

Hope³⁹ refere que a coqueluche em recém-nascidos é mais freqüente do que se tem diagnosticado e que aparentemente a transferência de anticorpos maternos contra a coqueluche parece não proteger o concepto. Os anticorpos séricos contra um ou mais componentes da *B. pertussis* são importantes, porém as imunidades celular e de mucosa também desempenham papel relevante.

Para efeito de notificação, a OMS define como caso suspeito de coqueluche quando o indivíduo apresenta tosse com duração de 14 dias ou mais, tosse de qualquer duração com paroxismo ou tosse de qualquer duração com guincho. A definição clínica de caso é estabelecida quando o médico determina o diagnóstico ou quando um indivíduo apresenta tosse com duração de pelo menos 2 semanas, além de, pelo menos, um dos seguintes achados: paroxismo, ruído inspiratório, vômitos pós-tosse sem causa que justifique. A confirmação laboratorial é feita mediante o isolamento da *B. pertussis* em meio próprio de cultura, detecção da seqüência genômica da bactéria ou sorologia positiva pareada⁴⁰.

O Ministério da Saúde do Brasil define um caso como suspeito de coqueluche quando um indivíduo, independente da idade e estado vacinal, apresente tosse seca há 14 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística (tosse súbita incontrolável, com tossidas rápidas e curtas, 5 a 10, em uma única expiração); guincho inspiratório; vômitos pós-tosse; ou quando um indivíduo, independente da idade e estado vacinal, apresente tosse seca há 14 dias ou mais com história de contato com um caso confirmado de coqueluche pelo critério clínico. O caso é considerado confirmado pelo critério laboratorial quando, em um caso suspeito, obtém-se isolamento da *B. pertussis*, ou pelo critério epidemiológico, quando o caso suspeito teve contato com caso confirmado pelo critério laboratorial, entre o início do período catarral até 3 semanas após o início do período paroxístico da doença (período de transmissibilidade)⁴¹.

Diagnóstico laboratorial

A realização de exames laboratoriais é importante para a confirmação da doença causada pela *B. pertussis*. Essa afirmação é respaldada pela dificuldade no diagnóstico clínico, que ocorre com relativa freqüência nas manifestações atípicas da doença. Isso acontece principalmente quando a doença acomete lactentes com idade inferior a 6 meses, adultos e adolescentes, como também indivíduos previamente vacinados^{24,42}. Além disso, existem outros microorganismos responsáveis por sintomas semelhantes aos causados pela *B. pertussis*, levando à realização de diagnóstico diferencial^{10,43}.

Da elucidação do diagnóstico dependerão: o tratamento adequado do doente, a orientação da profilaxia para os contatos, o conhecimento real da incidência, letalidade, entre outros indicadores de relevância epidemiológica.

Diferentes técnicas laboratoriais para o diagnóstico da coqueluche vêm sendo utilizadas. Até 1996, nos EUA, a cultura era o exame recomendado; a partir desse ano, o teste PCR foi incluído⁴⁴. O National Health and Medical

Research Council of Australia recomenda a realização da cultura ou a pesquisa de IgA anti-*B. pertussis* ou a pesquisa do antígeno em material de nasofaringe (imunofluorescência). A França inclui o teste de *western-blot* na investigação dos casos²⁶.

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza a realização do isolamento da *B. pertussis*, por meio de cultura de material colhido de nasofaringe com técnica adequada. O diagnóstico etiológico deve ser feito sempre nas situações de surto.

O CDC dos EUA preconiza a realização da cultura e do teste PCR até a terceira semana do início da tosse ou até a quarta semana do início dos sintomas. O teste de PCR tem a vantagem de ser mais sensível que a cultura e detectar pequenas quantidades do microorganismo (< 10), que não precisam estar estáveis. Pode também detectar diferentes tipos de *Bordetella*. Entretanto, resultados falso-positivos podem representar um problema^{26,44}. Quando a suspeita diagnóstica é feita entre a terceira e a quarta semanas do início da tosse, a sorologia é o exame mais indicado⁴⁴.

A pesquisa de anticorpos é útil principalmente quando a suspeita é efetuada tardiamente, em um período no qual já não é possível detectar o microorganismo. A técnica mais freqüentemente utilizada é o ELISA (pesquisa de anticorpos IgG por ensaio imunoenzimático). Esses anticorpos são contra componentes da *B. pertussis*: hemaglutinina filamentosa, fimbrias e pertactina⁴⁵.

Os testes laboratoriais citados apresentam algumas limitações. A técnica de imunofluorescência tem mais baixa sensibilidade e especificidade que a cultura. A cultura, por sua vez, tem a vantagem de permitir a caracterização da variação antigênica e da sensibilidade aos antibióticos, mas pode sofrer alteração pela própria natureza do agente, com perda da viabilidade durante seu transporte^{44,45}.

O teste de PCR tem a vantagem de ser mais sensível que a cultura. Detecta pequenas quantidades do microorganismo (< 10), que não precisam estar estáveis. Pode também detectar diferentes tipos de *Bordetella*. Entretanto, resultados falso-positivos podem representar um problema^{25,42}. Alguns autores argumentam a favor da padronização das técnicas laboratoriais para garantir a qualidade do diagnóstico e permitir a comparação dos dados estatísticos^{26,44}.

Vacina acelular contra coqueluche para crianças com mais de 7 anos de idade, adolescentes e adultos

Conforme mencionado anteriormente, a incidência da coqueluche vem aumentando entre adolescentes e adultos, não havendo, até pouco tempo atrás, uma vacina recomendada para essa faixa etária. A vacina disponível até então, tríplice bacteriana contra difteria, tétano e coqueluche de células inteiras (DTPw), é indicada somente para menores de 7 anos de idade.

Nos últimos anos, vários países desenvolvidos estão substituindo essa vacina para menores de 7 anos de idade pela DTPa. A Finlândia e a Noruega utilizam a DTPw na imunização básica e a DTPa para o reforço. Austrália,

Bélgica, França, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Suíça e EUA aboliram a utilização da DTPw. Entre os países com representantes no grupo de especialistas internacionais que trabalham nas estratégias para o controle da coqueluche (GPI), somente o Brasil e a Argentina ainda utilizam a vacina DTPw²⁶. O Reino Unido, em 2005, passou a utilizar a DTPa no esquema de imunização básica.

No Brasil, estão licenciadas as seguintes apresentações da vacina com componente acelular da coqueluche: DTPa (internacionalmente conhecida por Pertacel[®]); DTPa combinada com vacina parenteral contra poliovírus inativada e contra *Haemophilus influenzae* tipo b – DTPa-IPV-Hib (internacionalmente conhecida por Poliactal[®]) do laboratório Sanofi Pasteur; DTPa-IPV-Hib (internacionalmente conhecida por Infanrix[®]) e DTPa-IPV-Hib combinada com vacina contra hepatite B – DTPa-IPV-Hib-HB (internacionalmente conhecida por Infanrix-Hexa[®]); dTpa-R (internacionalmente conhecida por Refortrix[®] ou Boostrix[®]) do laboratório GlaxoSmithKline (GSK). A Tabela 3 mostra os vários tipos de vacinas acelulares disponíveis atualmente.

As duas vacinas recomendadas como reforço para adolescentes apresentam resposta imunológica semelhante, sendo altamente imunogênicas e seguras²⁵. Suas fórmulas têm aproximadamente 1/3 a 1/4 da concentração em relação à fórmula pediátrica¹⁰.

A vacina acelular contra pertússis combinada com toxóides tetânico e diftérico para adolescentes e adultos entre 11 a 64 anos da Sanofi Pasteur (Adacel[®]) foi licenciada no Canadá em maio de 1999, com base em dados de seguran-

ça, imunogenicidade e eficácia. Decorridos mais de 5 anos, um programa de imunizações universal publicamente consolidado foi implementado em todas as províncias e territórios daquele país⁴⁶.

Em um estudo com 749 adolescentes e adultos saudáveis com idade entre 12 e 54 anos, os integrantes da pesquisa foram randomizados em três grupos: um recebeu vacina dupla tipo adulto contra difteria e tétano (dT), outro recebeu formulação para adolescentes e adultos da vacina acelular contra pertússis (pa) e o terceiro recebeu dTpa da Sanofi Pasteur (Adacel[®]). Os eventos adversos foram similares nos três grupos, com dor no local da injeção menos freqüente no grupo que recebeu apenas pa quando comparado com o grupo que recebeu dTpa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a aquisição de antitoxina contra tétano e difteria entre os grupos que receberam dT ou dTpa. O nível de anticorpos contra antígenos da *B. pertussis* foi elevado em todos os grupos, embora o grupo que recebeu apenas pa apresentou níveis mais elevados de anticorpos contra a toxina pertactina, quando comparado com o grupo que recebeu dTpa⁴⁷.

Em setembro de 2003, o National Advisory Committee on Immunization (NACI) do Canadá passou a recomendar que todos os pré-adolescentes, adolescentes e adultos que não receberam uma dose de reforço da vacina contra pertússis acelular devessem receber uma única dose da formulação para adolescentes e adultos. A vacina dTpa deve

A Tabela 3 foi substituída pela versão abaixo em fevereiro de 2007 - ver Nota do Conselho Editorial publicada no J Pediatr (Rio J). 2007;83(1).

Tabela 3 - Diferentes tipos de vacina tríplice bacteriana, contra difteria, tétano e pertússis acelular utilizadas atualmente

Fabricante	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	GSK	GSK	GSK	Sanofi Pasteur
Nome comercial	Pertacel [®]	Poliactal [®]	Infanrix-IPV-Hib [®]	Infanrix-Hexa [®]	Refortrix ^{®*}	Adacel [®]
Idade indicada	< 7 anos	< 7 anos	< 7 anos	< 7 anos	> 10 anos Adolescentes e adultos	Adolescentes e adultos
Antígenos						
PT (µg)	10	20	25	25	8	2,5
HAF (µg)	5	20	25	25	8	5
PRN (µg)	3	3	8	8	2,5	3
FIM 2+3 (µg)	5	5	-	-	-	5
D (UI)	30	30	30	30	2,5 (Lf)	2 (Lf)
T (UI)	40	40	40	40	5 (Lf)	5 (Lf)
Hib (µg)	-	10	10	10	-	-
Pólio (D-Ag-U)						
1	-	40	40	40	-	-
2	-	8	8	8	-	-
3	-	32	32	32	-	-
Hep B (µg rec.)	-	-	-	10	-	-

Fonte: Adaptado de Pichichero et al.¹⁰.

* Internacionalmente, o nome comercial é Boostrix[®].

D = toxóide diftérico; FIM 2+3 = fimbrias 2 e 3; GSK = GlaxoSmithKline; HAF = hemaglutinina filamentososa; Hep B = vacina contra hepatite B; Hib = vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b; Lf = limites de flocculação; Pólio = vacina contra poliovírus 1, 2 e 3; PRN = pertactina; PT = toxóide pertússis; rec = antígeno recombinante; T = toxóide tetânico; UI = unidades internacionais.

substituir a vacina dT para a dose de reforço no programa de imunizações⁴⁸.

As formulações para vacina acelular contra pertússis combinada com difteria e tétano da GSK e da Sanofi Pasteur foram aprovadas para dose de reforço (*booster*) contra coqueluche para adolescentes pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2005, a serem aplicadas em uma única dose entre 10 e 18 anos de idade e 11 a 64 anos, respectivamente⁴⁹.

O Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), em janeiro de 2006, passou a recomendar a utilização da dTpa para adolescentes entre 11 e 12 anos de idade com esquema completo de vacinação da infância contra difteria, tétano e coqueluche e para aqueles que não receberam a dose de *booster* contra tétano e difteria. Os adolescentes com idade entre 13 e 18 anos que não foram vacinados com dT ou dTpa entre 11 e 12 anos também devem receber uma única dose da dTpa, caso seus esquemas de vacinação da infância estiverem completos. Para os reforços subsequentes a cada 10 anos, o ACIP mantém a indicação da vacina dT⁵⁰.

Além do Canadá, França, Alemanha e Austrália modificaram as recomendações da vacinação contra coqueluche com base no aumento do número de casos (Tabela 4).

No Brasil, somente a Refortrix®, nome comercial da vacina da GSK, está licenciada e comercializada até o momento, sendo indicada para vacinação de reforço para adolescentes e adultos a partir de 10 anos de idade. O produto da Sanofi Pasteur, com nome comercial em outros países de Adacel®, até janeiro de 2006 não havia sido registrado no Brasil.

A resposta à vacina dTpa da GSK com referência à imunidade humoral foi avaliada em 264 adolescentes, e a imunidade celular em 49, 40 meses após receberem a dose de reforço. Compararam-se os resultados com um grupo controle de adolescentes que receberam, na mesma época, somente a vacina dT. A resposta celular manteve-se mais

elevada do que antes da dose de reforço. Os níveis de anticorpos diminuíram ao longo dos 3 anos após o recebimento da dose, permanecendo, no entanto, em níveis mais elevados do que o inicial. A resposta de anticorpos contra os antígenos pertússis e a resposta celular contra a hemaglutinina filamentosa e pertactina foram significativamente mais elevadas nos indivíduos que receberam a dTpa, quando comparadas com o grupo controle, indicando que o efeito não poderia ser consequência de possíveis contatos com a *B. pertussis* em circulação¹¹.

Purdy et al.⁵¹ avaliaram o custo-efetividade de sete estratégias independentes para administração de reforço da vacina contra pertússis, na forma da vacina combinada contra difteria, tétano e pertússis acelular para adolescentes e adultos. As estratégias avaliadas foram: a) vacinar todos os adolescentes entre 10 e 19 anos de idade; b) adultos com 18 anos de idade ou mais portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica; c) todos os adultos com 50 anos de idade ou mais; d) trabalhadores da área da saúde; e) vacinação universal de todas as pessoas com 10 anos de idade ou mais; f) coabitantes de crianças com menos de 1 ano de idade; g) todos os adultos com 20 anos de idade ou mais. A estratégia mais econômica foi imunizar os adolescentes entre 10 e 19 anos de idade, a qual preveniria, nos EUA, de 0,7 a 1,8 milhões de casos de coqueluche, economizando de 0,6 a 1,6 bilhões de dólares a cada década. Os autores argumentam que, para a aplicação da vacina a cada 10 anos, há necessidade de mais informações a respeito da imunidade, custos do programa, adesão à vacinação e custos não médicos associados à coqueluche.

Forsyth et al.⁵² referem que estratégias de vacinação de reforço contra coqueluche são necessárias. O programa expandido de vacinação deve incluir doses adicionais aos esquemas existentes para pré-escolares e adolescentes e doses de reforço para subgrupos específicos de adultos com maior risco de transmissão da *B. pertussis* para lactentes, como, por exemplo, pais e outros contatos de recém-

Tabela 4 - Modificação no calendário de vacinação contra coqueluches em alguns países com aumento da incidência da enfermidade em adolescentes e adultos

País	Calendário prévio	Calendário revisado	Vacinas utilizadas
Canadá	2 - 4 - 6 meses 4 - 6 anos	2 - 4 - 6 meses 4 - 6 anos 14 - 16 anos	DTPa-IPV-Hib DTPa-IPV dTpa
França	2 - 3 - 4 - 16 - 18 meses	2 - 3 - 4 - 16 - 18 meses 11 - 13 anos	DTPw-IPV-Hib dTpa
Alemanha	2 - 3 - 4 - 11 - 18 meses	2 - 3 - 4 - 11 - 18 meses 14 - 16 anos	DTPa-IPV-Hib-HBV dTpa
Austrália	2 - 4 - 6 - 18 meses 4 anos	2 - 4 - 6 meses 4 anos 15 - 17 anos	DTPa-HBV ou DTPa DTPa dTpa

Fonte: Adaptado de Halperin AS⁴⁶.

DTPa = vacina contra difteria, tétano e pertússis acelular; dTpa = formulação para adolescentes e adultos da vacina contra difteria, tétano e pertússis acelular; DTPw = vacina contra difteria, tétano e pertússis de células inteiras; HBV = vacina contra hepatite B; Hib = vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b; IPV = vacina parenteral com vírus inativado contra pólio.

nascidos e profissionais de saúde. A vacinação universal para adolescentes deve ser instituída em países onde for economicamente factível.

A eficácia de uma vacina acelular contra pertússis para adolescentes e adultos foi avaliada em um grande estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego, com 2.781 indivíduos com idade entre 15 e 64 anos, dos quais 1.391 receberam vacina acelular contra pertússis e 1.390 receberam vacina contra hepatite A como controle. Os indivíduos foram monitorizados durante 2,5 anos para a ocorrência de doença com tosse com duração de mais de 5 dias, mediante realização de cultura e PCR de aspirado de nasofaringe, além de amostras de soro para pesquisa de anticorpos contra nove antígenos da *B. pertussis* na fase aguda e convalescente. A vacina mostrou-se segura e imunogênica. Houve 2.672 episódios de tosse prolongada, cuja incidência não foi diferente entre os dois grupos. A proteção da vacina foi de 92% (IC95% 32-99%). A incidência de coqueluche entre os não-imunizados foi de 0,7 a 5,7%. Os autores concluem que a vacina protege os adolescentes e adultos contra coqueluche, reduz a incidência da enfermidade e a transmissão para as crianças⁵³.

Está cada vez mais consistente a argumentação para a substituição do reforço da vacina dupla bacteriana pela tríplice bacteriana acelular. O esquema vacinal proposto para adolescentes e adultos é a utilização de uma dose de reforço, aplicada de forma sistemática. Ainda não há consenso sobre a orientação adequada para os indivíduos que desconhecem seu antecedente vacinal ou não receberam a tríplice bacteriana na infância. Os laboratórios produtores recomendam a aplicação dessa vacina somente como dose de reforço para a faixa etária acima de 10 anos. Para aqueles que receberam recentemente a dose de reforço da dupla bacteriana, é necessário aguardar o intervalo mínimo de 10 anos recomendado para a aplicação dos toxóides tetânico e diftérico¹⁰.

Os eventos adversos na dose de reforço com a tríplice bacteriana acelular são raros. A literatura mostra que o evento mais freqüentemente relatado é o edema local mediado por IgE. Vários autores demonstraram que o tipo e a freqüência de eventos adversos são praticamente os mesmos para os que recebem o reforço com a dupla bacteriana e para aqueles que recebem a tríplice bacteriana acelular¹⁰.

Considerações finais

A disponibilidade da vacina contra difteria, tétano e coqueluche acelular para adolescentes e adultos e seu emprego universal é, talvez, a única solução para o problema do "ressurgimento" da coqueluche²⁷. Entretanto, existem alguns aspectos que precisam ser mais bem estudados, como:

a) A questão da imunidade multifatorial, isto é, qual a correspondência entre a presença de imunidade humoral e a proteção da vacina, e qual o papel das imunidades celular e de mucosa. Em função dessas dúvidas, não tem sido possível estabelecer a duração da imunidade indu-

zida pela vacina e definir o intervalo entre os reforços. Alguns autores afirmam que a duração da imunidade pode variar em diferentes regiões, pois é influenciada pelo *booster* natural (circulação da *B. pertussis*)¹².

- b) O impacto epidemiológico e econômico. Diante da possibilidade do controle da coqueluche, vários estudos sobre o impacto da vacina foram realizados. Hay & Ward⁴² e Caro et al.⁵⁴ demonstraram uma relação custo-benefício favorável à utilização de rotina da vacina em adolescentes e adultos. Pichichero et al.¹⁰ referem que o maior impacto da doença em adultos não está relacionado à gravidade nem à letalidade. Nesse grupo, o maior problema é a perda de dias de trabalho e a redução da produtividade.
- c) A confiabilidade dos dados estatísticos. A não-disponibilidade de recursos para a investigação laboratorial de casos, a dificuldade para a realização do diagnóstico clínico da doença, especialmente nos adolescentes e adultos, e a subnotificação são fatores que dificultam a avaliação do impacto da vacina²⁵.

As pesquisas científicas deverão elucidar esses pontos em curto prazo e dar um maior embasamento para as políticas de imunização em diferentes regiões.

Talvez a estratégia da utilização de uma dose de reforço na adolescência, substituindo a vacina dupla contra difteria e tétano, seja uma medida a ser prontamente indicada.

Outro aspecto que talvez deva ser considerado é a utilização da vacina para indivíduos que tenham contato prolongado ou que venham a ter contato com recém-nascidos ou com lactentes que não receberam o esquema básico de vacinação contra coqueluche.

Referências

- Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis: increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr*. 2000;159:898-900.
- 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.
- Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:628-34.
- Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003;143:576-81.
- Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:956-9.
- Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6 Suppl):S104-8.
- Baptista PN, Magalhães V, Rodrigues LC, Rocha MA, Pimentel AM. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:1027-8.
- Locht C. Molecular aspects of bordetella pertussis pathogenesis. *Int Microbiol*. 1999;2:137-44.
- Heininger U. Recent progress in clinical and basic pertussis research. *Eur J Pediatr*. 2001;160:203-13.
- Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshal GS, Bologna M, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA*. 2005;293:3003-11.

11. Edelman KJ, He Q, Makinen JP, Haanpera MS, Tran Minh NN, Schuerman L, et al. Pertussis-specific cell-mediated and humoral immunity in adolescents 3 years after booster immunization with acellular pertussis vaccine. *Clin Infect Dis*. 2004;39:179-85.
12. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmasso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58-61.
13. Laing JS, Hay M. Whooping-cough: its prevalence and mortality in Aberdeen. *Public Health*. 1902;14:584-98.
14. Gordon JE, Hood RI. Whooping cough and its epidemiological anomalies. *Am J Med Sci*. 1951;222:333-61.
15. Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bock HL, Schmitt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet*. 1995;346:1326-9.
16. Miller E, Gay NJ. Epidemiological determinants of pertussis. *Dev Biol Stand*. 1997;89:15-23.
17. Versteegh FG, Schellekens JF, Nagelkerke AF, Roord JJ. Laboratory-confirmed reinfections with Bordetella pertussis. *Acta Paediatr*. 2002;91:95-7.
18. World Health Organization. Pertussis vaccines - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;80:31-9.
19. Simonon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteman I, et al. Randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*. 1997;15:1606-12.
20. Tindberg Y, Blennow M, Granstrom M. A ten year follow-up after immunization with a two component acellular pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:361-5.
21. Salmasso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics*. 2001;108:E81.
22. Lugauer S, Heining U, Cherry JD, Stehr K. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine. *Eur J Pediatr*. 2002;161:142-6.
23. Forsyth K, Tan T, von König CH, Caro JJ, Plotkin S. Potential strategies to reduce the burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S69-74.
24. Schellekens J, Von König CH, Gardner P. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S19-24.
25. Halperin SA. Pertussis - a disease and vaccine for all ages. *N Engl J Med*. 2005;353:1615-7.
26. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S10-8.
27. World Health Organization. Control of diphtheria, pertussis, tetanus, Haemophilus influenzae type b, and hepatitis B: field guide. Washington: WHO; 2005.
28. Cherry JD. The science and fiction of the "resurgence" of pertussis. *Pediatrics*. 2003;112:405-6.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis - United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:73-6.
30. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação das doenças transmissíveis no Brasil. http://portal.saude.gov.br/portal/svs/area.cfm?id_area=451. Acesso: 10/08/2004.
31. Baron S, Njamkepo E, Grimprel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:412-8.
32. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Dery P, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program - Active (IMPACT). *Clin Infect Dis*. 1999;28:1238-43.
33. Elliott E, McIntyre P, Ridley G, Morris A, Massie J, McEniery J, et al. National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:246-52.
34. Carvalho AP. Mesa redonda: vigilância epidemiológica. Coqueluche. In: XIV Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica; 2005 abr 27-30; Foz do Iguaçu, Brasil.
35. Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bogaerts H, Bock HL, Laukamp S, Kiederle S, et al. Factors influencing the spread of pertussis in households. *Eur J Pediatr*. 1998;157:391-4.
36. Heining U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*. 1997;100:E10.
37. Liese JG, Renner C, Stojanov S, Belohradsky BH; Munich Vaccine Study Group. Clinical and epidemiological picture of B pertussis and B parapertussis infections after introduction of acellular pertussis vaccines. *Arch Dis Child*. 2003;88:684-7.
38. Tozzi AE, Rava L, Ciofi degli Atti ML, Salmasso S; Progetto Pertosse Working Group. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics*. 2003;112:1069-75.
39. Hoppe JE. Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:244-7.
40. World Health Organization. Generic protocol for estimating the burden of pertussis in young children. Geneva: WHO; 2005.
41. Brasil, Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias - guia de bolso. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 81-4.
42. Hay JW, Ward JI. Economic considerations for pertussis booster vaccination in adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6 Suppl):S127-33.
43. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis*. 2002;35:162-7.
44. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis - not just for kids. *N Engl J Med*. 2005;352:1215-22.
45. Davis JP. Clinical and economic effects of pertussis outbreaks. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6 Suppl):S109-16.
46. Halperin SA. Canadian experience with implementation of an acellular pertussis vaccine booster-dose program in adolescents: implications for the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6 Suppl):S141-6.
47. Halperin SA, Smith B, Russell M, Hasselback P, Guasparini R, Skowronski D, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine*. 2000;18:1312-9.
48. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Prevention of pertussis in adolescents and adults. *Can Commun Dis Rep*. 2003;29:1-9.
49. Cherry JD. Pertussis vaccines for adolescents and adults. *Pediatrics*. 2005;116:755-6.
50. United States of America, The Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended childhood and adolescent immunization schedule - United States, 2006. *MMWR*. 2006;54:Q1-4.
51. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:20-8.
52. Forsyth KD, Campins-Marti M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1802-9.
53. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2005;353:1555-63.
54. Caro JJ, Getsios D, El-Hadi W, Payne K, O'Brien JA. Pertussis immunization of adolescents in the United States: an economic evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S75-82.

Correspondência:

Aroldo P. de Carvalho
 Rua Almirante Lamego, 1374/902
 CEP 88015-600 - Florianópolis, SC
 Tel.: (48) 3025.5051, (48) 3251.9000, (48) 9983.0155
 E-mail: aroldo@ccs.ufsc.br