Ligia Castellon Figueiredo Gryninger

**Estudo descritivo de série histórica da coqueluche no Brasil no período
de 2006 a 2013**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientadora: Dra Ana Marli Christovam Sartori

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gryn timer, Ligia Castellon Figueiredo

Estudo descritivo de série histórica da coqueluche no Brasil no período de
2006 a 2013 / Ligia Castellon Figueiredo Gryn timer. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Ana Marli Christovam Sartori.

Descritores: 1.Bordetella pertussis 2.Coqueluche 3.Morbidade
4.Epidemiologia descritiva 5.Sistemas de informação em saúde 6.Brasil

USP/FM/DBD-004/16

Dedico este mestrado aos meus pais, Gabriel e Lidia, pelo incentivo e apoio em todas as minhas escolhas e decisões e ao meu marido Wagner e minha filha Alice pela paciência nos momentos de incerteza e ansiedade ao longo deste percurso.

AGRADECIMENTOS

Sou grata pela orientação da Dra. Ana Marli Christovam Sartori, que acreditou neste projeto e com rigor científico desprovido de rigidez conduziu-me generosamente até aqui. Meu agradecimento a Miriam Regina de Souza, do Departamento de Medicina Preventiva, pelo auxílio na condução dos bancos de dados e confecção dos mapas; ao Ministério da Saúde pelo fornecimento do banco de dados e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro durante a execução deste projeto.

Normalização Adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 História	1
1.3 Vacinas	8
1.3.1 Vacinas de células inteiras.....	8
1.3.2 Vacinas acelulares	11
1.3.3 Esquema de vacinação	15
1.3.4 Vacinas acelulares para uso em adultos	16
1.4 Cenário global	17
1.5 Como explicar a reemergência da coqueluche	25
1.6 Propostas para o controle da coqueluche.....	27
2. JUSTIFICATIVA	30
3. OBJETIVOS	31
4. MÉTODOS	32
4.1 Desenho do estudo	32
4.2 População do estudo.....	32
4.3 Definição de caso.....	32
4.3.1 Critérios de inclusão	34
4.3.2 Critérios de exclusão	34
4.4 Fontes de dados.....	34
4.5 Procedimentos para análise	36
5. ASPECTOS ÉTICOS	41
6. RESULTADOS	42
6.1 Números de casos e óbitos de coqueluche notificados ao SINAN.....	42
6.2 Mortalidade	47
6.3 Incidência	48
6.4 Letalidade.....	54
6.5 Sazonalidade da doença	57
6.6 Hospitalização	58
6.7 Quadro clínico	61

6.8 Critérios de confirmação diagnóstica.....	67
6.9 Histórico de contatos.....	67
6.10 Vacinação prévia.....	69
7. DISCUSSÃO	73
8. CONCLUSÕES	86
ANEXOS	89
REFERÊNCIAS.....	108

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxas de incidência de coqueluche e cobertura vacinal com DTP, DTP/Hib e DTP/Hib/HepB. Brasil, de 1990 a 2013.....	23
Figura 2: Diagrama de controle da coqueluche. Brasil, 2011-2012.....	24
Figura 3: Distribuição dos casos suspeitos e confirmados de coqueluche, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2014.....	42
Figura 4: Distribuição dos casos suspeitos de coqueluche por faixa etária, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	43
Figura 5: Distribuição dos casos confirmados de coqueluche por faixa etária, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	43
Figura 6: Distribuição dos casos suspeitos de coqueluche entre os menores de um ano por faixa etária, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	44
Figura 7: Distribuição dos casos confirmados de coqueluche entre os menores de um ano por faixa etária, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013....	44
Figura 8: Distribuição dos óbitos entre os casos suspeitos e confirmados de coqueluche, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2014.....	45
Figura 9: Distribuição dos óbitos entre os casos suspeitos de coqueluche, por faixa etária, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	45
Figura 10: Distribuição dos óbitos entre os casos confirmados de coqueluche, por faixa etária, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	46
Figura 11: Distribuição de óbitos entre os casos suspeitos de coqueluche em crianças menores de um ano, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006 - 2013.....	46
Figura 12: Distribuição de óbitos entre os casos confirmados de coqueluche em crianças menores de um ano, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	47
Figura 13: Taxas de mortalidade geral por coqueluche (/100.000 habitantes), segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006 – 2013.....	47
Figura 14: Taxas de incidência geral de coqueluche (/100.000 habitantes), segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006 – 2013.....	49
Figura 15: Taxas de incidência geral de coqueluche por unidade de federação e ano de ocorrência. Brasil, 2006 - 2013.....	51

Figura 16: Taxas de incidência de coqueluche em crianças menores de um ano, por unidade de federação e ano de ocorrência. Brasil, 2006 – 2013.....	53
Figura 17: Taxas de letalidade (%) geral de coqueluche segundo ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	55
Figura 18: Taxas de letalidade (%) geral e em menores de um ano por unidade de federação e período. Brasil, 2006-2010 e 2011-2013.....	56
Figura 19: Distribuição sazonal dos casos suspeitos e confirmados de coqueluche. Brasil, 2006 a 2013.....	57
Figura 20: Distribuição sazonal dos casos confirmados de coqueluche por ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013.....	58
Figura 21: Número de hospitalizações entre os casos suspeitos de coqueluche, segundo faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	58
Figura 22: Número de hospitalizações entre os casos confirmados de coqueluche, segundo faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006 - 2013.....	59
Figura 23: Critérios diagnósticos utilizados para confirmação dos casos, segundo ano de ocorrência. Brasil, 2007-2013.....	67
Figura 24: Distribuição dos casos de coqueluche suspeitos e confirmados, com relação ao histórico de contatos prévios com casos de coqueluche. Brasil, 2006 a 2013.....	68
Figura 25: Local de contato com casos de coqueluche, entre os casos suspeitos com histórico de contato prévio (excluídos os casos sem história de contato, ignorados e sem informação). Brasil, 2006 a 2013.....	69
Figura 26: Local de contato com casos de coqueluche, entre os casos confirmados com histórico de contatos prévios (excluídos os casos sem história de contato, ignorados e sem informação). Brasil, 2006 a 2013.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Frequência de eventos adversos após vacinação com DTP e DTPa.....	14
Tabela 2: Taxas de mortalidade (\100.000 habitantes) por coqueluche por faixa etária (FE), segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013.....	48
Tabela 3: Taxas de incidência (/100.000 habitantes) de coqueluche por faixa etária (FE) e ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013.....	49
Tabela 4: Taxas de letalidade (%) de coqueluche por faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.....	55
Tabela 5: Taxas de hospitalização (%) de casos suspeitos de coqueluche, por faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013.....	60
Tabela 6: Taxas de hospitalização (%) dos casos confirmados de coqueluche, por faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013.....	60
Tabela 7: Frequência (%) de sintomas entre os casos suspeitos de coqueluche notificados ao SINAN, segundo faixa etária. Brasil, 2006 a 2013.....	62
Tabela 8: Frequência (%) de sintomas entre os casos de coqueluche confirmados notificados ao SINAN, segundo faixa etária. Brasil, 2006 a 2013.....	63
Tabela 9: Frequência (%) de complicações associadas à coqueluche entre os casos suspeitos notificados ao SINAN, segundo faixa etária. Brasil, 2006 a 2013.....	65
Tabela 10: Frequência (%) de complicações associadas à coqueluche entre os casos confirmados notificados ao SINAN, segundo faixa etária. Brasil, 2006 a 2013.....	66
Tabela 11: Situação vacinal (%) dos casos suspeitos, segundo faixa etária e número de doses recebidas anteriormente. Brasil, 2006 a 2013.....	71
Tabela 12: Situação vacinal (%) dos casos confirmados, segundo faixa etária e número de doses recebidas anteriormente. Brasil, 2006 a 2013.....	72

RESUMO

Gryninger, LCF; *Estudo descritivo de série histórica da coqueluche no Brasil no período de 2006 a 2013* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

A coqueluche vem reemergindo enquanto importante problema de saúde pública em vários países do mundo, apesar das altas coberturas vacinais na infância. O objetivo geral deste estudo foi avaliar a morbimortalidade da coqueluche no Brasil e os objetivos específicos foram: estimar as taxas de mortalidade, incidência e letalidade anuais, geral e por faixa etária, por unidade da federação e regiões do país; caracterizar a sazonalidade da doença; estimar as taxas de hospitalização anuais por faixa etária e verificar as características clínicas, histórico de contato e vacinação prévia dos casos notificados da doença. Métodos: estudo descritivo, baseado nos casos de coqueluche notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2006 a 2013. Os resultados mostraram aumento nas taxas de incidência de coqueluche no Brasil, a partir de 2011. Em 2013, foram confirmados 6.523 casos de coqueluche no país, três vezes o número de casos confirmados em 2011, com incidência geral de 3,24 /100.000 habitantes e incidência em menores de um ano de 125,82/100.000 habitantes, as maiores durante o período estudado. As crianças menores de um ano foram as mais acometidas pela doença em todas as macrorregiões. Em 2013, todas as regiões, exceto a região sul, apresentaram suas maiores taxas de incidência geral, com destaque para as regiões sudeste e centro-oeste com 4,0 e 3,1 por 100.000 habitantes,

respectivamente. As maiores taxas de letalidade foram observadas na faixa etária menor de dois meses de idade, variando de 4,0% (2008) a 9,5% (2010). As taxas de letalidade foram maiores em crianças menores de seis meses em todas as regiões, sendo as regiões nordeste e sudeste as que apresentaram maiores taxas ao longo dos anos, exceto em 2013, quando o centro-oeste superou o nordeste. Houve predomínio dos casos nos meses mais quentes, entre novembro e março. A maioria das hospitalizações ocorreu na faixa etária de menores de um ano, principalmente em menores de quatro meses, cuja frequência de hospitalização ficou em torno de 75%. A tosse e o paroxismo foram os sintomas mais frequentes, independente da faixa etária, e a cianose foi importante sintoma nos menores de dois meses, com uma frequência de 80% nos casos confirmados desta faixa etária. A complicação mais comum foi pneumonia (13,93%), principalmente na faixa etária menor de dois meses, com frequência de 27,5%. O critério mais utilizado para diagnóstico de coqueluche foi o clínico, seguido pelo laboratorial que aumentou a partir de 2011, ano em que foi responsável por 49,9% dos diagnósticos. A maioria dos casos confirmados (51%) não relatou contato prévio com casos suspeitos ou confirmados de coqueluche, no entanto quando presente, a maioria dos contatos ocorreu no domicílio (70,6%). Os resultados mostraram aumento dos casos de coqueluche no Brasil, a partir de 2011, com as maiores taxas de incidência, hospitalizações, complicações e letalidade na faixa etária de menores de um ano.

Descritores: *Bordetella pertussis*; coqueluche; morbidade; epidemiologia descritiva; sistemas de Informação em saúde; Brasil.

ABSTRACT

Gryninger, LCF; *Descriptive study of historical series of pertussis in Brazil, from 2006 to 2013* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Pertussis has reemerged as important public health problem in many countries, despite the high childhood vaccination coverage. The general aim of this study was to evaluate the morbimortality of *pertussis* in Brazil, and the specific objectives were: estimate the annual mortality, incidence and case-fatality rates, general and by age group, by federative units and country's regions; evaluate the disease seasonality; estimate the annual hospitalization rates by age group and verify the clinical characteristics, contact history and the previous vaccination status of the reported pertussis cases. Methods: Descriptive study, based on the pertussis cases reported to the Notifiable Diseases Information System (SINAN), from 2006 to 2013. In 2013, there were 6.523 confirmed pertussis cases in the country, three times the number of confirmed cases in 2011, with general incidence of 3.24/100,000 inhabitants, and incidence in children under one year of age of 125.82/100,000 inhabitants, the highest during the study period. Pertussis incidence rates were higher in children under one year old in all macro-regions during the study. In 2013, higher general incidence rates were observed in all regions, except the south, particularly the southwest and Midwest with 4.0 and 3.1 per 100,000 inhabitants, respectively. The highest case-fatality rates were observed in infants under two months of age, varying from 4.0% (2008) to

9.5% (2010). Case-fatality rates were higher in children under six months in all regions; the northeast and southeast had the highest rates throughout the studied years, except in 2013, when the Midwest surpassed the northeast. More cases were reported in the warmer months, between November and March. Most hospitalizations occurred in the age group of children under one year old, mainly those under four months, for whom hospitalization rates were close to 75%. Cough and paroxysm were the most frequently symptoms, regardless of age, and cyanosis was important in children under two months, occurring in 80% of confirmed cases in this age group. The most common complication was pneumonia (13.93%), mainly in children under two months of age (27.5%). Clinical criteria were most frequent used for diagnosis, followed by laboratory, which increased since 2011, when 49.9% of cases had laboratory-confirmed diagnosis. Most confirmed cases (51%) had no recognized previous contact with pertussis cases. Among those with recognized previous contact, it mostly occurred at residence (70.6%). The results showed an increase in pertussis cases in Brazil, since 2011, with the highest incidence and lethality rates in children under one year of age.

Descriptors: *Bordetella pertussis*; whooping cough; morbidity; epidemiology, descriptive; health information systems; Brazil.

1. INTRODUÇÃO

1.1 História

Doença conhecida como tosse comprida devido à presença de uma tosse forte e prolongada, a coqueluche, teve sua primeira epidemia descrita por Guillaume de Baillou, em Paris, no ano de 1578. O médico francês Jean Astruc, em 1766, observou que *“ouvir a tosse é o suficiente para descobrir o transtorno”*. Ele descreveu a doença como tendo as seguintes características: *“tosse violenta, contínua, a criança sendo quase incapaz de inspirar, parece constantemente expirar. Mas quando a necessidade a obriga inspirar, é com sibilo e estertor. Embora violenta, ainda nada tem de expectoração”* (1).

Um médico sueco, Von Rosenstein, na mesma época, observou que a coqueluche era uma doença contagiosa. Ele notou que a partir de uma pessoa doente em uma casa, outras duas crianças também adquiriram a doença (1).

Em 1906, Jules Vicent Bordet e Octave Gengou, pesquisadores do Instituto Pasteur relataram o isolamento do organismo causador da doença descrito como bacilo de Bordet-Gengou, uma bactéria coco Gram negativa, aeróbia estrita, com temperatura ótima de crescimento de 35 a 37°C. A bactéria foi chamada *Bordetella pertussis* em homenagem a J. Bordet (2).

A nomenclatura usada para a tosse convulsiva, característica da coqueluche, é variada. Existem cerca de 40 nomes que foram utilizados na Inglaterra, França, Alemanha, Holanda e Suécia.

Segundo o linguístico Ernest Klein a palavra alemã *Keichhusten* é uma combinação de *Kik* – ofegar e *Kuchen* – respirar, traduzindo assim, como a tosse que faz faltar o fôlego (1).

Na Itália, os termos utilizados foram tosse ferina ou tosse canina, caracterizando como uma tosse selvagem e cruel, refletindo um som característico de latido de cão (1).

De fato, o uso do termo coqueluche, tem sido uma questão controversa e objeto de comentário por historiadores, pois a própria palavra “coqueluche” é de origem obscura, por vezes, atribuída ao capuz gasto usado pelos enfermos (3).

1.2 A doença

Altamente contagiosa, a coqueluche, pode acometer pessoas de qualquer faixa etária. Entretanto, os mais acometidos pela doença são lactentes e crianças menores, que tendem a apresentar quadros com maior gravidade e complicações (4,5).

A transmissão ocorre pelo contato direto com indivíduos sintomáticos, por meio de secreções do trato respiratório - gotículas de secreção eliminadas por tosse, espirro ou durante a fala.

Em geral, crianças maiores ou adultos, introduzem a doença na família e podem manifestar o quadro clínico clássico da doença ou formas mais leves e até mesmo atípicas, levando a um tratamento tardio e incompleto. Muitas vezes, a doença pode passar despercebida, sem sintomas importantes, geralmente com tosse seca que se mantém por alguns meses, sem definição diagnóstica.

No entanto, é capaz de ser transmitida para outras pessoas, principalmente lactentes e crianças menores, que podem desenvolver um quadro severo.

Uma revisão sistemática, realizada com o objetivo de identificar as possíveis fontes de infecção em lactentes com idade menor de seis meses, levantou estudos de 1999 a 2010 que consideravam como possíveis fontes de infecção, casos sintomáticos ou confirmados laboratorialmente. Os contatos domiciliares foram as principais fontes de *B. pertussis*. Os pais foram identificados como responsáveis por 55% (95% CI: 52% - 58%) das fontes de infecção, sendo a mãe aproximadamente duas vezes mais provável que o pai (6).

Um estudo realizado em sete estados dos Estados Unidos (EUA) de 2006 a 2013 avaliou as possíveis fontes de infecção dos casos de menores de um ano notificados como coqueluche. Foram consideradas possíveis fontes, aqueles que apresentaram tosse compatível com quadro clínico de coqueluche de sete a vinte dias antes do início dos sintomas no lactente. Durante os primeiros dois anos do estudo, as mães foram as principais fontes de infecção, padrão que mudou a partir de 2008 com os irmãos assumindo este papel. As fontes de infecção mais comumente identificadas foram: irmãos (35,5%), mães (20,6%) e pais (10%) (7).

No estado de São Paulo, Brasil, um estudo prospectivo realizado entre novembro de 2011 e maio de 2012, teve como objetivo identificar as fontes de *B. pertussis* entre contatos domiciliares de crianças menores de sete meses com coqueluche, independentemente da presença de sintomas. A partir de 97 casos índices, sendo mais da metade menores de dois meses (51), foram coletadas amostras da nasofaringe de 353 contatos domiciliares, para realização de cultura e reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR-TR). Como resultado foi

encontrado 8,0% (95% CI: 5.5–11.2) de contatos domiciliares positivos, sendo que a presença de sintomas não foi associada à evidência bacteriológica de coqueluche entre os comunicantes. Os pais apresentaram significativamente mais resultados positivos (12,3%; 95% CI: 7.6–18.6) quando comparados com outros membros da família (5,6%; 95% CI: 3,0–9.5) (8).

Os primeiros sintomas da coqueluche geralmente aparecem de sete a dez dias após a infecção e os sinais e sintomas variam com a idade, condição vacinal e tempo decorrido desde a última dose da vacina (5).

A doença evolui em três fases consecutivas (4):

- 1) Fase catarral: possui duração de uma ou duas semanas com manifestações inespecíficas - anorexia, espirros, lacrimejamento, coriza, mal-estar, irritabilidade, febrícula e tosse seca discreta, que aumenta progressivamente em frequência e intensidade. Leucocitose relativa ou absoluta já se inicia nesse período.
- 2) Fase paroxística: dura cerca de quatro semanas e se inicia quando a tosse explode em surtos, sendo mais severa à noite. A tosse é inicialmente curta e seca, intermitente, irritadiça e evolui para os paroxismos inexoráveis que são a marca registrada da coqueluche, com intensa sensação de asfixia. Os paroxismos caracterizam-se por expirações curtas e rápidas, seguindo-se de uma parada respiratória e uma inspiração forçada, súbita e prolongada, acompanhada de um ruído característico: o “guincho”. Vômitos surgem no fim dos acessos. Geralmente afebril ou com febre baixa.
- 3) Fase de convalescença: persiste por duas a seis semanas e, em alguns casos, pode prolongar-se por até três meses. Infecções respiratórias de outra natureza,

que se instalam durante a convalescença da coqueluche, podem provocar o ressurgimento transitório dos paroxismos.

A avaliação dos sintomas foi feita em um estudo alemão, realizado de outubro de 1990 a setembro de 1996, que reuniu 2.592 casos, com média de idade de 4,3 anos, confirmados através da cultura positiva para *B.pertussis*. Apenas 4% dos pacientes tinham recebido a vacina de coqueluche; dos pacientes não vacinados, 90,2% apresentaram tosse paroxística, 78,9% demonstraram guincho e 53,3% apresentavam vômitos pós tosse; 5,7% tinham febre > 38°C. Leucocitose e linfocitose foram observados em 71,9% e 75,9% dos pacientes não vacinados, respectivamente (9).

As principais complicações relacionadas à coqueluche são: pneumonia, encefalopatia e desnutrição (10). Neste mesmo estudo alemão, citado acima, a taxa geral de complicações foi de 5,8%. Elas foram mais frequentes nas crianças menores de seis meses quando comparado com os pacientes maiores de seis meses (23,8% vs 5,1%; $P < .001$). A maioria das complicações foi pneumonia (29,5%) e apneia (12,6%). Dentro do grupo de crianças menores de seis meses com coqueluche, 3,2% e 15,9% tiveram pneumonia e apneia, respectivamente, comparado com 1,6% e 0,1% nos maiores de seis meses (9).

O diagnóstico de coqueluche é prejudicado devido os sinais e sintomas não serem diferenciados de outras infecções do trato respiratório. A cultura é considerada padrão ouro, no entanto, sua sensibilidade é baixa. Muitos países incluíram reações sorológicas e a PCR-TR para a pesquisa do DNA da *B. pertussis* em amostra de nasofaringe na tentativa de melhorar a vigilância e os dados que são subestimados (11).

O diagnóstico sorológico pode ser útil e é feito normalmente com base na detecção de um aumento na concentração de anticorpos IgG contra a toxina pertussis em duas amostras de soro que devem ser colhidas durante a fase catarral (fase aguda) e aproximadamente um mês depois (fase de convalescência) (12).

Estudos realizados para avaliar aumento de anticorpos sugestivos de infecção por *B.pertussis*, comparando amostras de pacientes com coqueluche e um grupo controle, observaram aumento de três vezes nos títulos do grupo com infecção. Quando foi feita a avaliação de duas amostras pareadas de um mesmo indivíduo, com intervalo de três meses, o aumento de duas vezes na quantidade de anticorpos IgG foi indicativo de infecção (13).

Elevadas concentrações de anticorpos IgG (≥ 100 Ui/ml) em soros de indivíduos não vacinados sugerem infecção recente. Durante o primeiro ano após a vacinação, os testes sorológicos utilizando uma amostra única de soro podem ser problemáticos porque o teste não pode diferenciar entre os anticorpos resultantes da infecção natural e aqueles produzidos após a vacinação. No entanto, depois disso, títulos elevados de anticorpos IgG em soro único podem ser úteis no diagnóstico (14).

Já a PCR é um método que apresenta resultado rápido (2-24 horas), é específico (86-99%) e sensível (70-99%) (15). O método também permite o diagnóstico até a terceira semana após o início dos sintomas, além de possibilitar a coleta da amostra até 72 horas após a introdução de antibióticos, com chances consideráveis de detecção do DNA.

Análises realizadas em crianças tratadas com eritromicina mostraram que após quatro dias de tratamento, 56 e 89% dos swabs de nasofaringe foram

positivos por cultura e PCR, respectivamente, enquanto que após sete dias de tratamento, nenhuma amostra foi positiva por cultura, mas 56% ainda permaneceram positivas por PCR (16, 17).

Essa técnica deve ser utilizada como um método adicional para o diagnóstico e não como um substituto para a cultura. A interpretação dos resultados da PCR-TR deve ser sempre feita em conjunto com a cultura, a avaliação de sinais e sintomas e informações epidemiológicas disponíveis. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dos EUA, recomenda que a PCR seja usada como um método presuntivo junto à cultura (18).

Na maioria dos indivíduos a doença desaparece sem tratamento específico dentro de três a quatro semanas. Durante a fase inicial da coqueluche (catarral), o tratamento com antibióticos pode diminuir a duração e a gravidade da tosse, mas entre adolescentes e adultos, o diagnóstico é raramente estabelecido durante esta fase. O tratamento antibiótico tardio, não afeta o curso dos sintomas, mas pode ser útil para reduzir a disseminação da infecção.

Para tratamento da coqueluche, os macrolídeos (azitromicina, eritromicina, claritromicina) são os indicados em maiores de um mês de idade. Para crianças menores de um mês, a azitromicina é a primeira escolha, pois o uso da eritromicina foi associada com estenose hipertrófica do piloro infantil. Para os maiores de dois meses de idade, uma alternativa aos macrolídeos é sulfametoxazol-trimetoprim (19).

1.3 Vacinas

1.3.1 Vacinas de células inteiras

Em 1942, Pearl Kendrick e Grace Eldering, pesquisadoras do Michigan Department of Health, desenvolveram as primeiras vacinas de coqueluche. Foi na década de 1950 que a DTP, ou vacina tríplice bacteriana (de difteria, tétano e coqueluche), a primeira vacina combinada para a prevenção de três diferentes doenças causadas por bactérias, passou a ser empregada nos países desenvolvidos, visando à imunização em massa de crianças, acreditando-se durante algumas décadas que o recurso eliminaria progressivamente o mal (2).

As vacinas de células inteiras são baseadas em culturas padronizadas de linhagens selecionadas de *B. pertussis*, que são posteriormente mortas, geralmente por aquecimento e tratamento com formalina. Cada lote da vacina é submetido a ensaios para avaliar a potência, toxicidade, esterilidade e concentração bacteriana. Os métodos utilizados para a produção variam entre os fabricantes e, portanto, as vacinas são relativamente heterogêneas. Todas as vacinas de coqueluche de células inteiras são combinadas com os toxóides diftérico e tetânico. Algumas também são combinadas com outras vacinas administradas rotineiramente durante a infância, como *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e hepatite B (HBV). Todas contêm sais de alumínio como adjuvantes (11).

A resposta imune é dirigida ao conjunto de antígenos presentes na vacina e varia de acordo com as diferentes vacinas. Dados ainda limitados têm sugerido que as vacinas de células inteiras, assim como a infecção natural, induzem

resposta imune do tipo T-helper (Th) 1 e também induzem resposta dos linfócitos Th17, importante na indução da resposta inflamatória. Um estudo recente que analisou a presença de células T de memória a longo prazo, em adolescentes que receberam DTP na infância, encontrou a presença de um efector (CD45RA-CCR7) de células T de memória, quatro anos após o último reforço (20).

1.3.1.1 Eficácia e efetividade

Uma revisão sistemática para avaliação das vacinas de coqueluche de células inteiras, que incluiu 49 ensaios clínicos randomizados e três estudos de coorte, concluiu que a eficácia média da vacina foi de 78% em crianças, mas variou significativamente entre as vacinas. A eficácia das vacinas de células inteiras monovalentes foi de 61% a 89%; enquanto a eficácia da DPT variou de 46% a 92% (21).

Na Austrália, um estudo avaliou a efetividade da vacina de coqueluche entre crianças com menos de 14 anos, quando as vacinas de células inteiras faziam parte da rotina de vacinação do país, em combinação com a difteria e tétano, administradas aos dois, quatro e seis meses de idade, seguido de dois reforços aos 18 meses e quatro anos de idade. A efetividade foi maior entre as crianças com idades de oito a 23 meses (91%) e diminuiu entre as crianças de nove a 13 anos (78%) (22).

Um estudo nos Estados Unidos estimou a eficácia da vacina de células inteiras utilizando diferentes definições para coqueluche. A eficácia da vacina foi de 64%, 81% e 95% para a definição de casos leves de tosse, tosse paroxística e doença clínica grave, respectivamente. A eficácia da vacina para a típica tosse

paroxística aumentou de 44% com uma dose para 80% com quatro doses de vacina (23).

Pouco se sabe sobre a eficácia da vacina de células inteiras em grupos etários mais velhos, porque a coqueluche foi previamente percebida como um problema apenas das crianças. Além disso, a reatogenicidade da vacina é maior em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, ficando restrito o seu uso aos menores de sete anos (11).

A duração estimada da imunidade adquirida após vacinas de células inteiras é de quatro a 12 anos (24). Essa estimativa é baseada em dois principais estudos: um estudo realizado em 1962, que relatava um surto de coqueluche em Michigan, EUA, e demonstrou taxa de ataque de coqueluche de 21% nos vacinados até há quatro anos, 47% nos vacinados no intervalo de quatro a sete anos, 65% no intervalo de oito a 11 anos e 95% nos vacinados há 12 anos ou mais (25). Outro estudo feito no Reino Unido estimou que quatro anos após a imunização, somente 52% das crianças ainda tinham imunidade protetora contra coqueluche (26).

Um estudo realizado na Austrália, feito com bases de dados de notificação, investigou o efeito da idade na administração da última dose da vacina. A Austrália introduziu uma quinta dose de vacina de células inteiras de coqueluche entre os quatro e cinco anos de idade, no final de 1994. Em 1997, o pico da doença entre as crianças que haviam recebido o esquema preconizado (três doses e um reforço aos dois anos de idade) foi nas crianças de oito a nove anos, ao passo que em 2001, após a introdução da quinta dose, o pico da doença foi entre adolescentes de 12 a 13 anos, fornecendo evidências de que a imunidade adquirida através da vacinação diminui 6 a 9 anos após a última dose (27).

1.3.1.2 Eventos Adversos

Na vacina DTP, o componente *pertussis* é o principal responsável por reações indesejáveis. A imunização com vacinas de células inteiras é frequentemente associada a reações adversas menores (uma em cada duas a dez injeções), tais como eritema, edema, endurecimento no local da injeção, febre e agitação. Reações graves são menos comuns: choro persistente é relatado em menos que um em 100 vacinados, e episódios hipotônico-hiporresponsivos e convulsões em menos de um em 1000-2000 vacinados (11).

1.3.2 Vacinas acelulares

Nas décadas de 60 e 70, pesquisas para o desenvolvimento de novas vacinas de coqueluche foram iniciadas e no início da década de 80, foram desenvolvidas as vacinas acelulares pediátricas (DTPa), constituídas por toxina *pertussis* inativada e antígenos de superfície da *B. pertussis*: hemaglutinina filamentosa, pertactina e fimbrias tipos 2 e 3, purificados por tratamento químico, combinadas com toxóides tetânico e diftérico. Há diferentes vacinas constituídas por um a cinco antígenos da *B. pertussis* em quantidades variáveis. Todas elas são adsorvidas com sais de alumínio tal como a DTP de células inteiras (11, 28).

Como as vacinas de células inteiras (celulares), as vacinas acelulares também se prestam a combinações com outras vacinas, além da combinação tradicional com os toxóides diftérico e tetânico. Há associações com a vacina de hepatite B, com a vacina inativada de poliomielite (VIP), e com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (28).

1.3.2.1 Eficácia e efetividade

Estudos iniciais demonstraram que as vacinas acelulares são eficazes e menos reatogênicas do que as celulares, sendo assim adotadas em vários países da Europa, nos EUA e no Japão.

Um estudo randomizado duplo-cego envolvendo 10.271 crianças de dois a quatro meses de idade, realizado na Alemanha, comparou a eficácia das vacinas acelulares com as de células inteiras. As crianças receberam quatro doses de DTP ou DTPa (aos três, quatro, seis e 15-18 meses de idade). Os resultados indicaram eficácia de 83% das vacinas acelulares e 93% das de células inteiras, quando utilizado como critério clínico de coqueluche, tosse há 21 dias ou mais com paroxismos, guincho ou vômito pós-tosse. Além disso, a eficácia da DTPa foi maior após a quarta dose (85%), quando comparada a três doses (76%), enquanto essa diferença não foi vista com a DTP (93%) (29).

Um ensaio clínico randomizado mostrou eficácia das vacinas acelulares com cinco e três antígenos semelhante à das vacinas de células inteiras. O risco relativo (RR) de desenvolver coqueluche para a vacina de cinco antígenos foi de 0,85 (95%IC, 0,41–1,79) e RR para a vacina com três antígenos foi de 1,38 (95% IC, 0,71-2,69). (30)

Um estudo realizado na Austrália, em 2003, verificou que a efetividade da vacina de coqueluche (DTPa) contra hospitalização aumentou de 55.3% (95% CI, 42.7%–65.1%) após uma dose administrada antes dos quatro meses de idade para 83.0% (95% CI, 70.2%–90.3%) após duas doses antes dos seis meses de idade. A efetividade da vacina (DTPa) foi de 83.5% (95% CI, 79.1%–87.8%) após a terceira dose administrada entre seis e 11 meses (31).

Estudos mais recentes demonstraram menor efetividade e menor duração da proteção das vacinas acelulares em comparação as vacinas de células inteiras. Um estudo realizado na Califórnia, EUA, envolvendo indivíduos entre oito e 20 anos, verificou que a imunização infantil com vacinas acelulares foi associada a risco relativo de coqueluche de 8.57 ($P < 0.0001$), quando comparado à imunização com esquema de cinco doses contendo pelo menos uma dose da vacina de células inteiras (32).

Outro estudo também realizado na Califórnia verificou que durante um surto de coqueluche entre 2010 e 2011, os adolescentes que haviam recebido quatro doses de DTP na infância eram mais protegidos do que aqueles que receberam a DTPa (OR: 3,77, 95% CI, 2,55-12,46) e que a diminuição do número de doses de DTP foi significativamente associada com o aumento do risco de coqueluche ($p < 0.0001$) (33).

1.3.2.2 Eventos Adversos

Assim como as vacinas de células inteiras, as vacinas acelulares pediátricas não devem ser administradas para crianças maiores de seis anos, devido maior reatogenicidade em crianças maiores e adultos.

A Tabela 1 e o Quadro 1, apresentados abaixo, mostram as principais diferenças entre as vacinas de células inteiras e acelulares com relação à reatogenicidade.

Tabela 1: Frequência de eventos adversos após vacinação com DTP e DTPa

	DTP*	DTPa (média)
Febre < 38,5° C	44,5%	20,8%
≥ 38,5° C	15,9%	3,7%
Eritema 1 - 20 mm	56,3%	31,4%
> 20 mm	16,4%	3,3%
Enduração 1 - 20 mm	38,5%	20,1%
> 20 mm	22,4%	4,2%
Dor	40,2%	6,9%
Choro persistente	41,5%	17,1%
Sonolência	62,0%	42,7%
Anorexia	35,0%	21,7%
Vômitos	13,7%	12,6%

Adaptado de: Plotkin , A. S.; Oresteian , W. A.; Ofitt , P. A. Vaccines. 6th ed. USA: Saunders, 2012, capítulo 23, pag: 447 – 492

Quadro 1. Frequência de eventos adversos graves após vacinação com DTP e DTPa

	DTP	DTPa
Japão (1981)		
EA neurológicos	18,5 / milhão	2,4 / milhão
Canadá (1997)		
febre >40°C		↓ 89%
choro persistente		↓ 82%
convulsões		↓ 86%
EHH		↓ 74%
EUA (VAERS)		
convulsões	1,7 / 100 mil doses	0,5 / 100 mil
hospitalizações	0,9 / 100 mil doses	0,2 / 100 mil
Alemanha, 1997		
edema extenso MI*		2%

* 1-2 d. após 4ª ou 5ª doses, resolução espontânea

Adaptado de: Plotkin , A. S.; Oresteian , W. A.; Ofitt , P. A. Vaccines. 6 eds. USA: Saunders, 2012, capítulo 23, pag: 447 – 492

1.3.3 Esquema de vacinação

A dose padrão de vacina é de 0,5 ml, com administração intramuscular. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda uma série primária de três doses, com a primeira dose devendo ser administrada a partir de seis semanas de idade e com duas doses subsequentes que devem ser administradas entre 10 e 14 semanas e 14 e 18 semanas de idade. A última dose da série primária deve ser idealmente administrada até os seis meses de idade. Uma dose de reforço é recomendado para crianças de um a seis anos, preferencialmente no segundo ano de vida. Países que utilizam a vacina DTPa na rotina devem considerar uma reforço adicional (12).

Estudos observacionais demonstraram em torno de 50% de proteção contra a coqueluche grave na infância após dose única de vacina de células inteiras ou acelular, e que essa proteção aumenta para 80% quando são feitas duas doses, indicando assim ser essencial completar a série primária para a obtenção de proteção mais robusta conferida pela vacina (12).

Durante várias décadas, a utilização das vacinas nos programas de imunização na infância foi importante na prevenção da coqueluche grave em crianças em todo o mundo. A vacinação reduziu a incidência de coqueluche, embora a doença continue ocorrendo principalmente nas crianças pequenas não vacinadas. A diversidade de vacinas disponíveis e de esquemas de vacinação (mais de 80 diferentes esquemas são utilizados), assim como e a heterogeneidade dos estudos dificultam a comparação de eficácia e efetividade entre as vacinas e os esquemas vacinais (12).

1.3.4 Vacinas acelulares para uso em adultos

A vacina tríplice acelular para uso em adultos (dTpa, contra difteria, tétano e coqueluche), com menor concentração de antígenos que a vacina infantil, foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) em maio de 2005, e passou a ser recomendada para a vacinação de rotina de adolescentes e adultos (uma única dose), nos EUA, a partir de 2006 (34).

Atualmente, há duas vacinas disponíveis comercialmente, uma delas contém, além das toxinas diftérica e tetânica, três antígenos da *B. pertussis*: toxina pertussis inativada, hemaglutinina filamentosa e pertactina; e a outra tem em sua composição, além das toxinas diftérica e tetânica, cinco antígenos da *B. pertussis*: toxina pertussis inativada, hemaglutinina filamentosa, pertactina e fimbrias 2 e 3. A demonstração da imunogenicidade para o licenciamento foi baseado no critério de não inferioridade quando comparada à dT, em adultos, e ao reforço com DTPa, em crianças (35).

Um grande estudo prospectivo, randomizado, e controlado, foi feito para avaliar a eficácia da dTpa nos Estados Unidos. Foram incluídas 2.781 pessoas com idade entre 15 e 64 anos. O critério diagnóstico de coqueluche foi presença de tosse por mais de cinco dias e a evidência laboratorial de infecção por *B. pertussis* (cultura, PCR, e/ou teste sorológico positivo). A proteção conferida pela vacina foi de 92% (36).

Os eventos adversos mais comuns após uso das vacinas dTpa são locais – dor, edema ou eritema, que ocorrem nas primeiras 24 horas e têm frequência semelhante à verificada após uso da vacina dupla adulto (37).

Na última década, diferentes instituições de saúde como o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), nos Estados Unidos, o *Joint Committee on Vaccination and Immunization* do Reino Unido e o *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) passaram a recomendar a vacinação universal de adolescentes e adultos, e/ou vacinação voltada para grupos específicos: gestantes, vacinação da mãe após o parto, dos contatos domiciliares de crianças (estratégia *cocooning*) e de profissionais de saúde.

1.4 Cenário global

A coqueluche ainda é endêmica em todos os países. Ciclos epidêmicos têm ocorrido a cada dois a cinco anos (tipicamente três a quatro anos), mesmo após a introdução de programas de vacinação que alcançam altas coberturas vacinais. A coqueluche ocupa o quinto lugar dentre as causas de mortalidade por doenças imunopreveníveis em crianças menores de cinco anos (11).

Antes das vacinas se tornarem amplamente disponíveis na década de 1950, a coqueluche foi uma das doenças mais comuns na infância em todo o mundo. Há evidências de que a maioria das pessoas era infectada na infância, dos quais mais de 50% desenvolviam a doença clínica. Nos Estados Unidos, na era pré-vacina, aproximadamente 80% dos casos ocorriam em crianças menores de cinco anos de idade e menos de 3% dos casos em pessoas com idade maior ou igual a 15 anos. Estes dados foram baseados nos casos com quadros típicos, na ausência de métodos laboratoriais para o diagnóstico da doença, portanto, refletem os casos mais graves, e não a carga completa da doença, que pode se apresentar de forma mais branda em todos os grupos etários (12).

Após a introdução de vacinação em larga escala durante os anos 1950 e 1960, uma redução drástica (>90%) na incidência e mortalidade da coqueluche foi observada no mundo industrializado. A vacina DTP faz parte do Programa Ampliado de Vacinação da OMS desde a sua criação, em 1974. Em 2014, cerca de 86% de todas as crianças em todo o mundo receberam três doses da vacina (12).

Apesar de boa cobertura vacinal, vários países deparam-se com a reemergência da coqueluche. Em 2013, de acordo com as estimativas da OMS, esta doença foi responsável por cerca de 63.000 mortes de crianças menores de cinco anos, embora exista uma incerteza considerável sobre estas estimativas, tendo em vista a escassez de dados de vigilância confiáveis, particularmente, de países em desenvolvimento (12).

A imunização em massa no primeiro ano de vida com a vacina DPT celular reduziu a incidência e mortalidade entre crianças até quatro anos de idade. No entanto, visto que a imunidade adquirida com a vacinação não é duradoura, as altas taxas de cobertura vacinal determinaram uma mudança no padrão da infecção. Hoje em dia, além de atingir as crianças pequenas ainda não completamente imunizadas, a coqueluche afeta também as crianças vacinadas maiores de quatro anos de idade, adolescentes e adultos (38).

Nos EUA, após a introdução da vacina na década de 1940, houve uma redução importante dos casos, de cerca de 100.000 casos por ano na era pré-vacina para menos de 10.000 casos em 1965. A partir de 1990, o número de casos de coqueluche começou a aumentar gradualmente, com acentuação nos anos 2000 (39).

Dados coletados no período de 1990-2010 nos EUA, mostram que a incidência teve um pico em 2004, seguida de tendência crescente a partir de 2007, ultrapassando os coeficientes observados durante o período 2004-2005. Em 2008-2009, a incidência em crianças menores de seis meses teve aumento de 60%. Em 2009, os adolescentes e os adultos foram responsáveis por aproximadamente 40% dos casos notificados. (40).

Em Michigan (EUA), foi observado aumento da doença no primeiro semestre de 2008, com 315 casos notificados e tendência crescente nos anos de 2009 e 2010, sendo contabilizados 902 e 1.564 casos notificados, respectivamente (18).

Em Ohio (EUA), 964 casos foram notificados, dos quais 605 foram confirmados, durante o ano de 2010. Foi o maior número de casos nos últimos 25 anos. No mesmo ano, 7% de todos os casos foram relatados entre os lactentes com menos de seis meses de idade e vacinação incompleta. Entretanto, tais crianças foram responsáveis por 78% dos casos hospitalizados (41).

Em 2010, o CDC registrou 27.550 casos de coqueluche, sendo 9.146 casos notificados na Califórnia (EUA), com incidência estadual de 24,6 casos por 100.000 habitantes. Houve dez óbitos de crianças menores de três meses. Em 2014, mais de 32.000 casos foram relatados e o Departamento de Saúde Pública da Califórnia (CDPH) declarou que uma epidemia de coqueluche estava ocorrendo no estado quando a incidência foi mais de cinco vezes maior do que os níveis basais. De janeiro a novembro de 2014, um total de 9.935 casos de coqueluche foram relatados para o CDPH, com incidência geral de 26 casos por 100.000 e 174,6 por 100.000 habitantes em menores de um ano. Todos os

prestadores de cuidados pré-natal foram incentivados a fornecer a vacina tríplice acelular do adulto (dTpa, tétano, difteria e pertussis acelular) para mulheres grávidas, como recomendado pelo Comitê Consultivo em Práticas em Imunização – ACIP (42).

Na Europa, 20.591 casos de coqueluche foram notificados em 2009, com incidência de 4,9 / 100.000 habitantes. A incidência foi maior entre as crianças menores de um ano (22 / 100.000 habitantes). As maiores taxas de incidência foram observadas na Noruega, Estônia, Holanda e Polônia. Nos países da Europa Central e de Leste, apesar de alta cobertura vacinal, a doença persiste e, em comparação à era pré-vacina, houve uma mudança da distribuição etária para as crianças mais velhas (43).

Em 2010, o sistema de vigilância que engloba 28 países europeus registrou um total de 15.749 casos de coqueluche. Isso corresponde a incidência geral de 3,7/100.000 habitantes, com destaque novamente para Noruega e Estônia com 73,4 e 96,6 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (44).

Em janeiro de 2010, houve relato de surto de coqueluche no noroeste da Irlanda (Europa) envolvendo 69 casos, sendo que quatro casos foram hospitalizados. Os casos ocorreram em crianças entre um e 14 anos de idade, principalmente em menores de seis meses. As investigações sugeriram que a perda gradual da imunidade e a ausência de uma dose de reforço durante o segundo ano de vida poderiam ter contribuído para a ocorrência do surto (45).

No Reino Unido, foram confirmados 7.728 casos de coqueluche de janeiro a outubro de 2012, cerca de dez vezes mais do que os 797 casos confirmados no mesmo período em 2008 (PHE, 2012). Já nas Ilhas Canárias (Espanha),

foram detectados 1.042 casos de coqueluche nos primeiros 10 meses de 2012, comparados a 695 em 2011 (46).

No continente africano, devido a falta de sistemas de vigilância, falta de laboratórios para diagnóstico e a situação política e social, poucas informações são obtidas com relação a situação da coqueluche. Em 2008, o grupo de referência de epidemiologia da Organização das Nações Unidas para Infância (UNICEF/OMS) estimou que 2% das mortes em crianças (0-59 meses) eram devido a coqueluche (10).

Na Argentina, em 2003, a incidência de coqueluche foi de 1,8/100.000 habitantes e, em 2005, houve registro de 2.060 casos, elevando a incidência para 5,7/100.000 habitantes, sendo os menores de um ano os mais acometidos, mas com aumento dos casos também na faixa etária de dois a quatro anos e de 15 a 49 anos (47). Em 2011, o sistema de vigilância em saúde da Argentina registrou 2.821 casos confirmados de coqueluche no país. Destes, 84% eram menores de um ano; 54%, com menos de quatro meses; e 21% inferior a dois meses. A taxa de incidência foi 7/100.000 habitantes, sendo que em menores de um ano a incidência chegou a 344/100.000 habitantes. A taxa de letalidade foi de 2,69% no total de casos confirmados e de 3,14% em crianças menores de um ano (89,5% estavam com menos de quatro meses e 60,5% tinham menos de dois meses). Com relação aos casos que evoluíram para óbito, 15,8% não tinham registro sobre vacinação, 15,8% apresentaram vacinação incompleta para a idade e apenas 7,9% tinha esquema completo (48).

A partir dos dados descritos acima, a Comissão Nacional de Imunizações argentina, passou a recomendar a vacinação para contatos de recém-nascidos

com peso inferior a 1.500 gramas e a vacinação de gestantes a partir da vigésima semana de gestação (48).

No Chile, depois de registrar um número elevado de casos em 2000 (3.281 casos; incidência de 21,3 / 100 mil habitantes), houve diminuição e estabilização durante o período de 2002 a 2010, com média de 1.056 casos e incidência anual de 6,6 / 100.000. No entanto, a partir de outubro 2010, foi detectado aumento no número de casos notificados e, em 2011, foram registrados 2.581 (15 / 100 mil habitantes), número este, maior que a soma dos casos registrados de 2008 a 2010 (2.460 casos). Dentro do total de casos relatados em 2011, 1.295 casos (50,2%) correspondiam a crianças com menos de um ano de idade, sendo dentro destes, 79,1% menores de seis meses (isto é, sem completar a vacinação primária). Neste ano, houve 16 óbitos, sendo todos na faixa etária menor de seis meses de idade (49). Em 2012, foi relatado um surto de coqueluche no Chile com 4.277 casos confirmados. O surto começou na região de Bío-Bío e logo se espalhou para outras três áreas: Valparaíso, Metropolitana e O'Higgins (50).

Esse aumento no número de casos levou as autoridades sanitárias chilenas a modificar o esquema de vacinação, em 2012, com a substituição do segundo reforço da DTP (aos quatro anos) e da dose de dT (indicada para adolescentes) por uma dose de dTpa, administrada durante o primeiro ano do ensino básico escolar (6-7 anos). Essa alteração teve como objetivo estender o tempo de proteção dado pela primeiro reforço da DPT e reduzir a infecção nas crianças maiores e adolescentes (49).

No Brasil, embora a morbimortalidade por coqueluche tenha sido reduzida após a introdução da vacina de células inteiras no calendário nacional de vacinação infantil, com a criação do Programa Nacional de Imunizações (PNI),

em 1973, a coqueluche continua causando doença grave, principalmente em crianças no primeiro ano de vida.

Na década de 1990, houve importante redução na incidência de coqueluche no Brasil, resultado da ampliação das coberturas vacinais da DTP e tetravalente. No início dos 1990, a cobertura vacinal alcançada era de cerca de 70% e a incidência era 10,6 / 100 mil habitantes. À medida que as coberturas elevaram-se para valores próximos a 95 a 100%, a incidência baixou para 0,9 / 100 mil habitantes, no período de 1998 a 2000 (Figura 1).

Figura 1 – Taxas de incidência de coqueluche e cobertura vacinal com DTP, DTP/Hib e DTP/Hib/HepB. Brasil, de 1990 a 2013. Copiado de: Ministério da Saúde, 2014. Fonte: SINAN/UVRI/CGDT/DEVEP/SVS/MS

Em meados de 2011, apesar de mantidas altas coberturas vacinais, foi observado um aumento súbito do número de casos, a partir da semana epidemiológica (SE) 30. Naquele ano, a incidência ultrapassou o limite superior

esperado em comparação à série histórica de 2006 a 2010. Durante todo o ano de 2012, o número de casos se manteve acima do esperado (Figura 2).

Figura 2: Diagrama de controle da coqueluche. Brasil, 2011-2012* (copiado do <http://portalsaude.saude.gov.br> - Ministério da Saúde alerta sobre a situação epidemiológica da coqueluche no Brasil – Fev/2013).

Fonte: SINAN/UVRI/CGDT/DEVEP/SVS/MS - *Dados sujeitos à revisão

No calendário vacinal do PNI, a vacina de coqueluche é aplicada para as crianças até seis anos de idade. A primeira dose aos dois, a segunda aos quatro e a terceira aos seis meses de idade, utilizando-se a vacina combinada pentavalente DTP/Hib/Hepatite B (Difteria, Tétano, coqueluche, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B) e dois reforços, um aos 15 meses e o outro entre os quatro e seis anos de idade, com a vacina DTP (5). A vacina tríplice acelular pediátrica está disponível nos Centro de Referências de Imunobiológicos Especiais - CRIEs, para a vacinação de crianças que apresentaram contraindicações como: quadro neurológico grave em atividade, ou que apresentou convulsões até 72 horas após administração da DTP, ou colapso circulatório com estado de choque ou episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH)

ou encefalopatia nos primeiros sete dias após a vacinação (28). Em resposta ao recente aumento da incidência da coqueluche, o Programa Nacional de Imunizações / Ministério da Saúde passou a recomendar a vacinação com dTpa para gestantes (uma única dose da vacina administrada a partir da 27ª semana de gestação, em todas as gestações) e profissionais de saúde que têm contato com crianças pequenas (51).

1.5 Como explicar a reemergência da coqueluche

A reemergência da coqueluche tem mobilizado a comunidade acadêmica internacional, e diversos fóruns têm sido realizados com o intuito de discutir as possíveis causas, e a melhor conduta preventiva a ser adotada. Em 2001, foi criada a Iniciativa Global de Coqueluche (Global *Pertussis* Initiative - GPI) para analisar a situação da doença em nível mundial e recomendar estratégias de controle. Dentro dessas estratégias estão incluídos: avaliar e recomendar as estratégias de imunização, avaliar os sistemas nacionais de vigilância, desenvolver metodologias de vigilância ideal, melhorias nos métodos diagnósticos da doença e padronização do tratamento (52).

Diversas hipóteses têm sido sugeridas para explicar a reemergência da coqueluche, dentre elas destacam-se (38):

- Novos métodos diagnósticos: a utilização de métodos mais sensíveis no diagnóstico da coqueluche (como a reação da cadeia da polimerase – PCR) não pode ser descartada como explicação plausível para o aumento do número de casos de coqueluche.

- Melhoria dos sistemas de vigilância epidemiológica com maior capacidade de detecção de casos.
- Perda de imunidade: a perda da imunidade adquirida por meio da vacina após 6-12 anos, na ausência de reforços vacinais, seria suficiente para explicar a ocorrência da doença entre adolescentes e adultos. Isto ocorre porque a vacinação em massa de crianças determina uma situação em que a circulação da bactéria entre os indivíduos da comunidade torna-se restrita e, conseqüentemente, deixam de ocorrer os reforços naturais. Sem os reforços naturais, a imunidade adquirida é perdida com o tempo, levando os indivíduos a retornarem paulatinamente para a condição de suscetíveis.
- Menor eficácia/efetividade das vacinas acelulares: a substituição das vacinas de células inteiras por vacinas acelulares nos programas de imunização pode explicar a reemergência da coqueluche (12).
- Evolução do patógeno: a evolução da bactéria com escape da vacina. Desta forma, o que hoje estaríamos observando seria o surgimento de uma nova forma de coqueluche. Um estudo holandês que acompanhou a população de *B. pertussis*, entre 1949 e 2010, mostrou pequenas mutações nas subunidades da toxina pertussis e em antígenos de superfície (pertactina e fimbrias tipos 3), que sugerem uma adaptação do patógeno ao nicho atual na vigência de vacinação (53). Outro estudo sugeriu que o ressurgimento da coqueluche estaria associado a um aumento de cepas com um novo alelo promotor para a toxina pertussis – ptxP3, que além de mais virulentas e promover uma supressão imunológica, com a sua expansão, vem carregando mutações (54).

A OMS atribuiu o aumento da incidência da coqueluche no mundo nos últimos anos ao padrão cíclico da doença. Alegou ainda que alguns dos fatores que provavelmente contribuíram para a elevação do número de casos registrados incluem a melhora na vigilância e o reforço na sensibilidade do diagnóstico, com o uso da PCR. No entanto, após análise da situação epidemiológica em 19 países de renda média e alta, a OMS observou que cinco deles apresentaram um aumento importante no número de casos da doença, sendo que quatro usavam exclusivamente vacinas acelulares em seu calendário vacinal (12).

1.6 Propostas para o controle da coqueluche

Diante deste novo cenário epidemiológico e com o objetivo de diminuir a morbimortalidade de coqueluche em lactentes, várias estratégias de vacinação têm sido propostas:

- Vacinação de adolescentes e adultos: alguns países como Austrália, Canadá, França, Alemanha e EUA têm realizado reforço com dTpa para adolescente e adultos. Embora estes programas tenham um impacto na incidência da doença nas populações vacinadas, ainda não existe evidência de impacto significativo na coqueluche grave em lactentes (55).
- Vacinação de recém-nascidos: em vista da proteção com a primeira dose de vacina de coqueluche, a imunização de crianças ao nascer pode ser uma estratégia de combate à forma grave da doença. No entanto, esta estratégia não pode ser recomendada atualmente, pois não existem dados suficientes sobre a segurança da vacina em recém-nascidos e vacinas de coqueluche monovalente

(sem outros antígenos combinados), de células inteiras ou acelulares, não estão disponíveis (12).

- Vacinação de gestantes: O uso da dTpa no terceiro trimestre da gestação é proposto para prevenir a doença nos primeiros meses de vida (antes da imunização ativa) e já foi introduzida em alguns países como EUA, Reino Unido, Nova Zelândia, Argentina e Brasil. Evidências recentes indicam que a imunização materna com dTpa no terceiro trimestre da gestação é segura e eficaz em proteger recém-nascidos da coqueluche (12). No Reino Unido, a vacinação de gestantes foi iniciada em setembro de 2012. A análise de dados do sistema de saúde britânico mostrou redução de 78% no número de casos confirmados de coqueluche em lactentes menores de 3 meses de idade. Também foi observada a diminuição de 68% nas hospitalizações por coqueluche nessa faixa etária. A efetividade estimada da vacina foi de 91% (IC 95%, 84 - 95%) em menores de 3 meses de idade e 90% (IC 95%, 82 - 95%) em menores de 2 meses de idade (56).

- Estratégia de “*cocooning*”: estratégica para proteger os lactentes ainda não vacinados, através da vacinação de seus contatos próximos susceptíveis: pais, cuidadores, irmãos, avós, etc. É recomendada desde 2000 por alguns países desenvolvidos, incluindo Austrália, França, Alemanha e EUA; mais recentemente foi recomendada no Chile e Costa Rica. No entanto, é considerada cara e de difícil implementação, quando comparada a imunização materna que requer apenas uma dose de vacina. O “*cocooning*” requer no mínimo, várias doses para os pais e membros familiares e para um real impacto, exige altas coberturas vacinais (12). Após a epidemia de coqueluche na Austrália de 2011 e 2012, o departamento de saúde implementou um programa de vacinação com a

estratégia “*cocooning*”, que oferecia dTpa aos pais de recém-nascidos. Um estudo de coorte que avaliou a incidência de coqueluche em recém-nascidos de pais que receberam a vacina pós-parto e pais que não receberam a vacina, não mostrou impacto desta estratégia na doença em crianças pequenas, a incidência foi similar entre os dois grupos (1,9 vs 2,2 infecções/1.000 crianças) e após ajustes das variáveis, não apresentou diferença significativa (0.91, 95% CI: 0.55-1.53) (57).

- Vacinação de profissionais de saúde: vários estudos mostram que os profissionais de saúde (PS) têm maior chance de contato com a *B. pertussis* e com isso, oferecem um risco substancial de infecção para os lactentes e pacientes imunodeprimidos. O ACIP, nos EUA, recomenda uma dose da vacina dTpa para todo PS, independentemente do tempo decorrido desde última dose da vacina dT. Na Europa, alguns países (por exemplo, Alemanha, Bélgica, Holanda, Luxemburgo e Reino Unido) adotam a vacinação com dTpa para todos os PS, enquanto outros (Áustria, Finlândia, França e Noruega), adotam a vacinação para PS que atuam em áreas de maior risco (58).

2. JUSTIFICATIVA

Devido à reemergência da coqueluche no mundo, e ao aumento do número de casos no Brasil, a partir do ano de 2011, é necessário aprofundar a análise da situação epidemiológica da doença no país nos anos recentes, com detalhamento das faixas etárias acometidas, distribuição geográfica da doença, métodos diagnósticos utilizados, características clínicas, complicações e óbitos. E assim fornecer elementos importantes para a tomada de decisão de ações de prevenção e controle. Estes dados poderão também constituir uma base para a avaliação do impacto da vacinação materna no terceiro trimestre da gestação, introduzida no calendário do PNI no final de 2014.

3. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo é:

- Avaliar a morbimortalidade da coqueluche no Brasil no período de 2006 a 2013, através da análise dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN);

Os objetivos específicos são:

- Estimar as taxas de mortalidade anuais: geral e por faixa etária.
- Estimar as taxas de incidência anuais: geral, por faixa etária e por unidade da federação e regiões do país.
- Estimar as taxas de letalidade anuais: geral, por faixa etária e por unidade da federação e regiões do país.
- Estimar as taxas de hospitalização anuais por faixa etária.
- Caracterizar a sazonalidade da doença.
- Verificar as características clínicas, histórico de contato e vacinação prévia dos casos notificados da doença.

4. MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, descritivo de uma série histórica do período de 2006 a 2013, baseado em dados secundários do SINAN.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Todos os casos suspeitos de coqueluche notificados ao SINAN, durante o período de 2006 a 2013.

4.3 DEFINIÇÃO DE CASO

Foram considerados como CASOS SUSPEITOS de coqueluche, todos os casos notificados ao SINAN, definido na ficha de investigação (Anexo A) como:

- Todo indivíduo, independentemente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca por 14 dias ou mais, associado 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 ou vômitos pós-tosse;
- Todo indivíduo, independentemente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca por 14 dias ou mais, e com história de contato com um caso confirmado de coqueluche pelo critério clínico.

Foram considerados como CASOS CONFIRMADOS de coqueluche, os casos notificados ao SINAN, classificados como confirmados na ficha de investigação (seja por critério laboratorial, clínico – epidemiológico ou somente clínico).

Para a confirmação de caso de coqueluche, a vigilância epidemiológica utiliza os seguintes critérios (5):

- Critério laboratorial – todo caso que atenda a definição de caso suspeito de coqueluche e que tenha isolamento por cultura ou identificação por PCR de *B. pertussis*.
- Critério clínico-epidemiológico – todo caso suspeito que teve contato com outro 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).
- Critério clínico – todo caso suspeito de coqueluche cujo hemograma apresente leucocitose (acima de 20 mil leucócitos/mm³) e linfocitose absoluta (acima de 10 mil linfócitos/mm³), desde que sejam obedecidas as seguintes condições: resultado de cultura negativa ou não realizada; inexistência de vínculo epidemiológico (vide item anterior); depois de afastado diagnóstico diferencial de outra etiologia.

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os casos de coqueluche notificados ao SINAN.

4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não houve critério de exclusão.

4.4 FONTES DE DADOS:

A coqueluche é uma doença de notificação compulsória em todo território nacional. Todo caso suspeito deve ser notificado ao Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) (5).

O SINAN foi concebido e desenvolvido em 1992, e introduzido em todo o território nacional em 1993. É o sistema oficial de registro da informação sobre as doenças de notificação compulsória definido pela Lei nº 6.259 de 30 de outubro de 1975 (59). Foi idealizado para racionalizar o processo de coleta e transferência de dados sobre as doenças e os agravos de notificação compulsória, do nível local até o nacional, através da padronização de conceitos, da lógica operacional e dos fluxos de documentos e informações, permitindo que cada um dos níveis gestores tivesse os dados necessários às análises epidemiológicas compatíveis com suas atribuições dentro do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica do Sistema Único de Saúde (60).

Os dados de entrada estão em dois documentos distintos: o primeiro, denominado Ficha Individual de Notificação, é encaminhado pelas unidades assistenciais aos serviços responsáveis pela vigilância epidemiológica, a partir da suspeita clínica de algum dos agravos notificáveis. O segundo, a Ficha Individual de Investigação configura-se como um roteiro de investigação

epidemiológica, distinto para cada tipo de agravo, usado preferencialmente pelos serviços municipais de vigilância (60).

Na Ficha Individual de Investigação de coqueluche é possível obter informações detalhada sobre o caso suspeito, entre as quais: data de nascimento, data de início dos sintomas, descrição dos sintomas, complicações, necessidade de hospitalização, coleta de material para diagnóstico, histórico de contato prévio com casos suspeitos ou confirmados, histórico vacinal, evolução do caso (cura ou óbito) e confirmação ou não da doença.

Os dados utilizados neste estudo foram obtidos a partir do banco de dados nacional do módulo “coqueluche” do SINAN. Estes dados foram coletados primariamente pelos profissionais de saúde responsáveis pela assistência ao caso utilizando a ficha de investigação de coqueluche.

O banco de dados dos casos suspeitos de coqueluche notificados ao SINAN no período estudado foi obtido por solicitação ao Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis (DEVIT) / Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) / Ministério da Saúde (MS), por intermédio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CG-PNI).

Também foram utilizados dados da população brasileira coletados dos Indicadores e Dados Básicos (IDB) / DATASUS , que tem como fonte o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e do Sistema de informações de Nascidos Vivos (SINASC) /DATASUS.

Os números da população total residente no Brasil, por faixa etária, regiões e unidades de federação (UF), no período de 2006 a 2013, foram retirados dos Indicadores e Dados Básicos (IDB) / DATASUS (61). Os dados populacionais de 2006 a 2012 foram retirados em 20/12/2013 e do ano 2013, em 29/09/2015. Devido à ausência de dados sobre os menores de um ano, no IDB/DATASUS, em 2013, para estimativa da população desta faixa etária, foi utilizado o SINASC (dados por regiões e unidades de federação (UF) da residência materna) (62). A opção pelo SINASC foi feita após avaliação dos dados dois sistemas de informações (IDB/DATASUS e SINASC), do ano de 2012, que mostrou consistência dos dados nos dois sistemas.

4.5 PROCEDIMENTOS PARA A ANÁLISE

O banco de dados contendo os casos notificados de 2006 a 2012 foi recebido por meio de uma mídia removível (CD) gravada em 23/08/2013. Já o banco de dados de 2013 foi gravado em 05/02/2015. Ambos estavam em Data Base File (DBF) e foram convertidos para Microsoft EXCEL, versão 2012. Os dados referentes a 2014, apresentados neste estudo, foram retirados do SINANWeb (<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>) acessado em 05/10/2015.

Foram retiradas deste banco de dados (SINAN) e analisadas, as seguintes variáveis:

- Data do nascimento;
- Data dos primeiros sintomas da doença;
- Idade;
- Unidade de federação da residência;
- Classificação final do caso – confirmado, descartado ou sem informação;
- Critério de confirmação diagnóstica – laboratorial, clínico-epidemiológico ou clínico;
- Presença ou não dos seguintes sintomas – tosse, tosse paroxística, guincho, cianose, vômito, apneia, temperatura $< 38^{\circ}\text{C}$ ou temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
- Complicações, como pneumonia, encefalopatia, desidratação, otite e desnutrição;
- Hospitalização;
- Evolução – cura, óbito ou ignorado;
- Histórico de contato com caso suspeito ou confirmado de coqueluche (até 14 dias antes do início dos sintomas) em domicílio, vizinhança, trabalho, creche/escola, posto de saúde/hospital, outro Estado/município e outros; e
- Número de doses de vacinas de coqueluche recebidas.

As seguintes faixas etárias foram consideradas: <2 meses, 2-3, 4-5, e 6-11 meses; 1-4 anos, 5-9, 10-14, 15-19, 20-29, 30-39, 40-49, ≥ 50 anos. Estas faixas etárias foram escolhidas com base nos dados epidemiológicos já disponíveis, que mostravam os menores de um ano como a principal faixa etária acometida pela doença, sendo considerado importante o detalhamento para essa faixa etária, e considerando também o calendário de vacinação infantil de coqueluche

(2, 4 e 6 meses). Para a formação das faixas etárias maiores de um ano, foi seguido o padrão que costuma ser utilizado em estudos epidemiológicos.

As faixas etárias foram calculadas a partir das datas de nascimento e dos primeiros sintomas disponíveis no SINAN, inicialmente em dias e posteriormente categorizado em faixas etárias para todos os casos notificados. Nos casos de ausência de alguma das datas (nascimento ou início dos sintomas), foi utilizada a idade registrada no sistema.

Com os dados obtidos para o período de 2006 a 2013, foram feitas as seguintes estimativas:

- Taxas de mortalidade anuais: geral e por faixas etárias, estimadas utilizando o número de óbitos entre os CASOS CONFIRMADOS de coqueluche e a população residente.
- Taxas de incidência anuais: geral, por faixa etária e por unidade da federação e regiões do país, estimadas utilizando o número de CASOS CONFIRMADOS de coqueluche e a população residente.
- Taxas de letalidade anuais: geral, por faixa etária, e por unidade da federação e regiões do país, estimadas através da divisão do número de óbitos entre os CASOS CONFIRMADOS pelo número de CASOS CONFIRMADOS. Para estas estimativas, foram considerados apenas os casos com evolução conhecida (cura ou óbito), sendo excluídos dos cálculos, os casos com evolução ignorada e sem informação;
- Caracterização da sazonalidade da doença feita através da análise da data dos primeiros sintomas dos CASOS SUSPEITOS E CONFIRMADOS.

- Taxas de hospitalização anuais de CASOS SUSPEITOS E CONFIRMADOS por faixa etária, calculadas a partir da divisão do número de hospitalizações pelo número de casos.
- Caracterização dos principais sintomas dos CASOS SUSPEITOS E CONFIRMADOS descrita através da frequência de cada sintoma por faixa etária.
- Caracterização das complicações da doença nos CASOS SUSPEITOS E CONFIRMADOS descrita através da frequência de cada complicação por faixa etária.
- Caracterização dos CASOS CONFIRMADOS, segundo os critérios diagnósticos utilizados para sua confirmação (laboratorial, clínico-epidemiológico ou clínico) descrita através da frequência de cada critério;
- Análise dos CASOS SUSPEITOS E CONFIRMADOS com relação ao histórico de contato prévio com caso suspeito ou confirmado de coqueluche, descrita através da frequência de contato com casos suspeitos e confirmados e frequência do local do contato – domicílio, vizinhança, trabalho, creche/escola, posto de saúde/hospital, outro Estado/município e outros;
- Caracterização da situação vacinal dos CASOS SUSPEITOS E CONFIRMADOS, através da frequência de vacinação, em número de doses de vacina recebidas por faixa etária.

Foram construídos mapas de incidência e letalidade da coqueluche, gerais e em menores de um ano, por unidades de federação e ano de ocorrência, tendo sido utilizados os programas: IBM SPSS STATISTIC

versão 20 (software de análise estatística) e Mapinfo Versão 10, um programa para Sistemas de Informações Geográficas (SIG).

5. ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de estudo baseado em dados secundários, do banco de dados SINAN: 2006 - 2013, sem identificação nominal, que foi disponibilizado pelo Ministério da Saúde. Os demais dados: SINAN 2014 (também sem identificação nominal), IDB/DATASUS e SINASC são de livre acesso e disponíveis online. Por se tratar de dados secundários anônimos, não houve necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq- Protocolo de Pesquisa nº 282/12) (Anexo B).

6. RESULTADOS

6.1 Números de casos e óbitos de coqueluche notificados ao SINAN:

O número total de casos notificados suspeitos e confirmados de coqueluche, no Brasil, no período de 2006 a 2013, segundo o ano de ocorrência, é apresentado na Figura 3. Pode-se observar importante aumento do número de casos a partir de 2011. Dados disponíveis no SINANWEB – acessado em 13/11/2015, mostraram um total de 8.533 casos confirmados em 2014 (dados ainda sujeitos a confirmação), mantendo o aumento no número de casos nos últimos anos.

Figura 3: Distribuição dos casos suspeitos e confirmados de coqueluche, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2014*

* Dados de 2014 sujeitos a revisão

A distribuição dos casos de coqueluche por faixa etária (Figura 4 – casos suspeitos e Figura 5 – casos confirmados) mostra que a maioria dos casos ocorreu em crianças menores de cinco anos, e principalmente nos menores de quatro meses.

Figura 4: Distribuição dos casos suspeitos de coqueluche por faixa etária, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

Figura 5: Distribuição dos casos confirmados de coqueluche por faixa etária, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

Entre os menores de um ano, a distribuição dos casos mostrou predomínio nos menores de quatro meses, que foram responsáveis por mais de 70% dos casos durante todo o período estudado, tanto entre os suspeitos (Figura 6), quanto entre os confirmados (Figura 7).

Figura 6: Distribuição dos casos suspeitos de coqueluche entre os menores de um ano por faixa etária e o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

Figura 7: Distribuição dos casos confirmados de coqueluche entre os menores de um ano por faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

O número total de óbitos notificados entre os casos suspeitos e confirmados de coqueluche, no Brasil, no período de 2006 a 2013, segundo o ano de ocorrência, é apresentado na Figura 8. Pode-se observar aumento do número de óbitos a partir de 2011. Em 2014, de acordo com os dados acessados no SINANWEB em

13/11/2015, já foram registrados um total de 163 óbitos entre os casos confirmados.

Figura 8: Distribuição dos óbitos entre os casos suspeitos e confirmados de coqueluche, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2014*

*Dados sujeitos a revisão

A distribuição dos óbitos por coqueluche por faixa etária (Figura 9 – casos suspeitos e Figura 10 – casos confirmados) mostra que a maioria dos óbitos ocorreu em crianças menores de quatro meses, e principalmente na faixa etária de menores de dois meses.

Figura 9: Distribuição dos óbitos entre os casos suspeitos de coqueluche, por faixa etária e o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

Figura 10: Distribuição dos óbitos entre os casos confirmados de coqueluche, por faixa etária e o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

Entre os menores de um ano, a distribuição dos óbitos mostrou predomínio na faixa etária menor de dois meses, que constituíram mais de 50% dos óbitos durante todo o período estudado, tanto entre os suspeitos (Figura 11), quanto entre os confirmados (Figura 12).

Figura 11: Distribuição de óbitos entre os casos suspeitos de coqueluche em crianças menores de um ano, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

Figura 12: Distribuição dos óbitos entre os casos confirmados de coqueluche em crianças menores de um ano, segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

6.2 Mortalidade:

A figura 13 mostra as taxas de mortalidade geral por coqueluche (/100.000 habitantes) durante os anos de 2006 a 2013, tendo como base óbitos entre os casos de coqueluche confirmados. Em 2012 e 2013 houve um aumento importante quando comparado aos anos anteriores, 0,56/100.000 e 0,62/100.000, respectivamente.

Figura 13: Taxas de mortalidade geral por coqueluche (/100.000 habitantes), segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006 – 2013

A tabela 2 mostra a taxa de mortalidade por coqueluche, geral e por faixa etária (/100.000 habitantes), durante os anos de 2006 a 2013. Em todo o período, as maiores taxas de mortalidade ocorreram na faixa etária de menores de um ano. Nos últimos três anos do estudo houve um aumento importante na mortalidade, principalmente nos menores de um ano, quando comparado aos anos anteriores.

Tabela 2: Taxas de mortalidade (/100.000 habitantes) por coqueluche por faixa etária (FE) e ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013.

TAXA DE MORTALIDADE										
ANO FE	< 01 ano	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥50 anos	Geral
2006	0,62	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01
2007	0,63	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01
2008	0,68	0,01	0,01	0	0	0	0	0	0	0,01
2009	0,83	0,02	0,01	0	0	0	0	0	0	0,01
2010	0,92	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01
2011	1,93	0,01	0	0	0	0	0	0	0	0,03
2012	3,72	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0,06
2013	4,06	0,02	0,01	0,00	0,01	0	0	0	0,01	0,06

6.3 Incidência:

A Figura 14 mostra as taxas de incidência geral de coqueluche (/100.000 habitantes) durante os anos de 2006 a 2013, tendo como base os casos confirmados. Houve aumento das taxas de incidência no período estudado, de 0,46 por 100 mil habitantes, em 2006, para 3,24 em 2013.

Figura 14: Taxas de incidência geral de coqueluche (por 100.000 habitantes), segundo o ano de ocorrência. Brasil, 2006 – 2013.

A tabela 3 mostra as taxas de incidência de coqueluche por faixa etária no período estudado. Pode-se observar aumento da incidência em todas as faixas etárias nos últimos três anos do estudo, principalmente entre os mais jovens. Entre os menores de um ano, a incidência passou de 17,5 por 100.000 habitantes em 2006, para 125,5 por 100.000 habitantes, em 2013.

Tabela 3: Taxas de incidência (/100.000 habitantes) de coqueluche por faixa etária (FE) e ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013.

TAXA DE INCIDÊNCIA										
ANO FE	< 01 ano	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥50 anos	Geral
2006	17,48	0,67	0,26	0,14	0,06	0,05	0,03	0,01	0,02	0,45
2007	18,36	0,61	0,23	0,22	0,08	0,03	0,04	0,03	0,02	0,42
2008	32,1	1,24	0,37	0,23	0,14	0,07	0,07	0,03	0,02	0,7
2009	23,26	1,51	0,48	0,4	0,17	0,13	0,04	0,05	0,02	0,6
2010	16,95	0,47	0,16	0,05	0,03	0,02	0,03	0	0,01	0,3
2011	55,42	1,52	0,4	0,39	0,22	0,2	0,13	0,12	0,04	1,08
2012	115,98	7,34	2,3	1,17	0,53	0,37	0,37	0,25	0,08	2,65
2013	125,52	10,01	3,59	1,50	0,50	0,61	0,67	0,37	0,47	3,24

Os mapas, apresentados abaixo (Figura 15), mostram as taxas de incidência geral (/100.000 habitantes) por unidade de federação e ano de ocorrência.

Observa-se aumento nas taxas de incidência em grande parte das unidades de federação em 2012 e 2013, com destaque para Rio Grande do Sul, Espírito Santo, Mato Grosso do Sul e Amapá que apresentaram taxa de incidência geral maior que 5,0/100.000 habitantes no ano de 2013.

Figura 15: Taxas de incidência geral de coqueluche (/100.000 habitantes) por unidade de federação e ano de ocorrência. Brasil, 2006 - 2013

As taxas de incidência nos menores de um ano (/100.000 habitantes), por unidade de federação estão apresentadas na Figura 16. De 2006 a 2010, poucos estados apresentaram taxas de incidência $>50/100.000$ habitantes entre as crianças menores de um ano. Em 2013, altas taxas (>50) foram observadas na maioria dos estados.

Figura 16: Taxas de incidência de coqueluche (/100.000 habitantes) em crianças menores de um ano, por unidade de federação e ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

As taxas de incidência de coqueluche por faixa etária, de acordo com as macrorregiões e unidades de federação do Brasil, e o ano de ocorrência foram maiores nas crianças menores de um ano em todas as macrorregiões (Anexo C). Em 2013, todas as regiões, exceto a região sul, apresentaram suas maiores taxas de incidência geral, com destaque para as regiões sudeste e centro-oeste com 4,0 e 3,1 por 100.000 habitantes, respectivamente. A região sul mostrou incidência sempre acima da observada no restante do país, com as maiores taxas incidências em 2012: de 5,0 por 100.000 habitantes, em geral, e de 255,5 por 100.000 entre os menores de um ano. O Espírito Santo foi o estado que apresentou as maiores taxas incidências em menores de um ano na maioria dos anos estudados, com destaque para o ano de 2013, quando a incidência nos menores de um ano, chegou a 754,65 por 100.000 habitantes. As menores taxas de incidências predominaram entre os adolescentes e adultos, com a região norte mostrando a maior incidência entre adolescentes de 10-14 anos (2,14/100.000) e na faixa etária entre ≥ 50 anos (0,4/100.000) em 2009.

6.4 Letalidade:

A figura 17 mostra as taxas de letalidade gerais de coqueluche (%) durante o período de 2006 a 2013, segundo ano de ocorrência. Os anos de 2010 e 2011 apresentaram as maiores taxas de letalidade, 4,74% e 3,02% respectivamente.

Figura 17: Taxas de letalidade geral (%) de coqueluche segundo ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

A tabela 4 mostra as taxas de letalidade da coqueluche por faixa etária durante o período de 2006 a 2013. Crianças menores de um ano e particularmente as menores de dois meses foram as que apresentaram as maiores taxas durante todo o período do estudo.

Tabela 4: Taxas de letalidade (%) de coqueluche por faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

TAXA DE LETALIDADE										
ANO FE	< 2 MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	TOTAL
2006	4,58	3,55	2,9	1,67	0	0	0	0	0	2,78
2007	6,37	2,29	0	0	0	0	0	0	0	2,72
2008	4,05	0,66	1,4	1,33	0,68	1,89	0	0	0	1,88
2009	4,92	4,41	0	3,66	1,2	1,41	0	0	0	2,71
2010	9,5	3,62	4,41	0	0	0	0	0	0	4,74
2011	6,01	2,42	0,54	1,82	0,64	0	0	3,85	0	3,02
2012	5,54	2,69	1,59	0,99	0,26	0	0	0	0	2,27
2013	5,15	2,85	1,37	1,88	0,18	0,18	1,23	0	1,61	2,07

Os mapas abaixo mostram a letalidade geral e em menores de um ano em dois períodos: de 2006 a 2010 (período pré-epidêmico) e 2011 a 2013 (após a

detecção de aumento do número de casos) (Figura 18). Observa-se que a letalidade geral e em menores de um ano diminuiu na região nordeste no período de 2011 a 2013. Já na região norte, houve aumento na letalidade entre os menores de um ano durante o período de 2011 a 2013, com toda a região apresentando letalidade maior que 3%, exceto no Amapá.

Figura 18: Taxas de letalidade (%) geral e em menores de um ano por unidade de federação e período. Brasil, 2006-2010 e 2011-2013

As taxas de letalidade por faixa etária, de acordo com as macrorregiões e unidades de federação do Brasil, para cada um dos anos do período estudado (Anexo D), mostram que a letalidade foi maior em crianças menores de seis meses durante o período estudado em todas as regiões, sendo as regiões

nordeste e sudeste as que apresentaram maiores taxas ao longo dos anos, exceto em 2013, onde o centro-oeste superou o nordeste (2,52% e 1,93%, respectivamente).

6.5 Sazonalidade da doença:

A figura 19 mostra a distribuição sazonal da doença, no período de 2006 a 2013 (todos os casos suspeitos e confirmados do período). Os meses de outubro a março, correspondendo aos meses mais quentes, são os que apresentam maior número de casos.

Figura 19. Distribuição sazonal dos casos suspeitos e confirmados de coqueluche. Brasil, 2006 a 2013. Fonte: SINAN

A figura 20 mostra a distribuição sazonal dos casos confirmados, conforme ano de ocorrência. Foi observada uma maior variabilidade sazonal, com maior aumento do número de casos nos meses de verão (novembro a fevereiro) nos anos de 2012 e 2013.

Figura 20: Distribuição sazonal dos casos confirmados de coqueluche por ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013. Fonte: SINAN

6.6 Hospitalização:

O número de hospitalizações de casos suspeitos e confirmados de coqueluche estão apresentados nas Figuras 21 e 22, respectivamente. A maioria das hospitalizações ocorreu entre os menores de seis meses de idade.

Figura 21: Número de hospitalizações entre os casos suspeitos de coqueluche, segundo faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.

Figura 22: Número de hospitalizações entre os casos confirmados de coqueluche, segundo faixa etária e ano de ocorrência. Brasil, 2006-2013.
Fonte: SINAN

As taxas de hospitalização (%) segundo faixa etária são apresentadas, nas tabelas 5 (casos suspeitos) e 6 (casos confirmados). As maiores taxas de hospitalização ocorreram entre os menores de quatro meses. Entre os casos confirmados em crianças menores de dois meses, a taxa de hospitalização variou de 86,9%, em 2013, a 94,76%, em 2010.

Tabela 5: Taxas de hospitalização (%) de casos suspeitos de coqueluche, por faixa etária (FE) e ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013.

TAXAS DE HOSPITALIZAÇÃO CASOS SUSPEITOS (%)													
ANO FE	<2 meses	02-03 meses	04-05 meses	06-11 meses	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥ 50 anos	Geral
2006	84,35	79,05	63,48	52,98	26,69	15,49	21,62	4,35	7,27	3,85	14,29	30,88	57,63
2007	81,35	76,92	70,33	59,09	25,81	9,49	5,32	14,29	15,79	10,53	10,53	32,91	58,04
2008	83,53	77,95	63	56,43	32,54	16,32	5,49	4,40	9,09	9,09	6,90	38,14	58,73
2009	83,69	76,38	65,93	54,39	22,24	11,24	11,38	6,06	7,78	11,11	9,38	33,72	52,25
2010	86,43	79,86	73,36	58,67	36,20	23,53	15,52	0	15	15,38	11,76	33,33	64,23
2011	87,78	83	71,94	66,89	33,88	12,75	9,82	8,39	6,48	10,06	12,50	31,61	59,94
2012	84,85	77,12	66,69	56,86	29,57	12,10	8,59	7,28	6,21	6,43	10,14	25,82	51,65
2013	81,89	73,47	61,45	48,08	25,35	12,71	9,05	5,97	7,58	6,60	7,79	18,05	45,87

Tabela 6: Taxas de hospitalização (%) dos casos confirmados de coqueluche, por faixa etária (FE) e ano de ocorrência. Brasil, 2006 a 2013

TAXAS DE HOSPITALIZAÇÃO CASOS SUSPEITOS (%)													
ANO FE	<2 meses	02-03 meses	04-05 meses	06-11 meses	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥ 50 anos	Geral
2006	90,48	81,43	70,67	69,84	38,78	17,02	26,92	8,33	5,56	0	33,33	20	68,38
2007	88,1	82,01	78,57	63,16	31,71	7,69	2,7	15,38	16,67	9,09	12,5	66,67	65,95
2008	90,54	82,78	70,2	56,47	42,24	17,74	2,63	0	13,04	10	25	0	67,37
2009	90,48	79,91	71,43	50	19,9	4,94	12,12	3,57	6,38	7,69	8,33	0	53,31
2010	94,76	88	75,34	71,74	48,08	37,5	11,11	0	14,29	0	0	33,33	76,84
2011	93,96	87,8	75,94	72,8	42,86	18,33	5,88	2,63	8,82	12,82	16,67	0	72,26
2012	89,94	81,83	73,13	66,97	38,71	16	8,33	7,69	5,38	7,21	6,25	15,63	61,42
2013	86,94	76,58	64,48	45,65	26,35	13,55	7,39	4,71	8,02	5,50	10,31	22,50	50

6.7 Quadro clínico:

As tabelas 7 e 8 mostram a frequência de sintomas relatados segundo faixa etária, entre os casos suspeitos e confirmados de coqueluche, respectivamente, durante todo o período de 2006 a 2013. A tosse aparece como principal sintoma, independente da faixa etária, presente em até 92,01% e 94,15% dos casos suspeitos e confirmados, respectivamente, na faixa etária dos 30-39 anos. Tanto nos casos suspeitos quanto confirmados, a cianose foi o segundo sintoma mais presente nos menores de quatro meses e apareceu em 81% dos casos confirmados em menores de dois meses. O paroxismo esteve presente em mais de 65% dos casos, em todas as faixas etárias nos casos confirmados, estando presente em 74,86% dos casos na faixa etária de 50 anos ou mais. Temperatura igual ou maior que 38°C foi o sintoma menos relatado, tantos nos suspeitos quanto nos confirmados. Os dados demonstram maior frequência de paroxismo e guincho nos casos confirmados (69 e 51%, respectivamente) quando comparado com os casos suspeitos (59 e 42,4%, respectivamente). Já a presença de tosse, vômito pós tosse, apneia e temperatura < 38°C apresentaram frequências semelhantes entre os casos suspeitos e confirmados.

Tabela 7: Frequência (%) de sintomas entre os casos suspeitos de coqueluche notificados ao SINAN, segundo faixa etária (FE). Brasil, 2006 a 2013.

SINTOMAS CASOS SUSPEITOS (%)													
FE SINTOMAS	<2 meses	02-03 meses	04-05 meses	06-11 meses	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥ 50 anos	GERAL
TOSSE	89,64	89,97	90,85	90,13	89,88	88,83	89,75	90,05	90,04	92,01	90,97	86,88	89,87
TOSSE PAROXÍSTICA	58,74	60,25	58,52	58,75	61,28	60,34	59,20	57,93	54,27	54,13	56,15	56,68	59,14
GUINCHO	40,82	43,21	44,44	43,04	45,42	42,64	43,84	41,31	37,07	35,49	38,96	39,67	42,41
CIANOSE	71,03	63,71	55,62	46,70	38,34	25,67	21,75	15,68	12,32	12,07	10,88	27,28	48,57
VÔMITO	42,31	45,07	49,96	52,78	64,21	58,07	53	41,60	39,38	36,09	35,58	36,76	48,88
APNEIA	29,99	26,09	24,04	21,15	22,87	23,24	25,64	23,66	24,23	23,26	24,81	24,48	25,45
Temp< 38°C	35,61	35,20	36,30	34	31,65	28,82	25,21	25,54	23,49	24,89	28,18	26,97	32,57
Temp≥ 38 °c	18,12	23,22	26,74	32,28	28,23	18,46	16,64	15,68	15,94	14,18	16,87	17,13	22,23

Tabela 8: Frequência (%) de sintomas entre os casos de coqueluche confirmados notificados ao SINAN, segundo faixa etária (FE). Brasil, 2006 a 2013.

SINTOMAS CASOS CONFIRMADOS (%)													
FE SINTOMAS	<2 meses	02-03 meses	04-05 meses	06-11 meses	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥ 50 anos	GERAL
TOSSE	91,93	92,28	94,14	90,90	91,06	91,09	92,73	92,88	93,05	94,15	93,31	93,85	92,08
TOSSE PAROXÍSTICA	66,97	68,71	68,99	68,00	72,64	73,91	72,90	70,19	66,95	62,60	65,79	74,86	69,18
GUINCHO	47,88	50,99	53,51	52,71	54,82	53,26	54,83	53,56	42,75	43,22	49,27	53,91	50,97
CIANOSE	80,99	72,16	66,76	57,59	46,51	31,44	23,82	15,92	15,86	13,74	14,79	26,58	59,41
VÔMITO	46,74	49,91	56,21	58,96	71,30	68,63	60,94	46,48	42,77	43,02	42,29	45,16	54,66
APNEIA	34,31	30,63	29,77	24,50	26,61	27,17	29,64	28,15	30,36	27,80	26,84	30,27	30,06
Temp< 38°C	37,68	37,91	39,75	35,68	33,46	30,95	26,37	28,46	25,16	25,68	28,66	30,62	35,26
Temp≥ 38 °c	19,35	24,61	26,05	29,45	29,30	23,18	20,11	14,59	17,20	14,23	16,22	19,95	23,29

As tabelas 9 e 10 mostram a frequência de complicações dos casos suspeitos e confirmados, respectivamente, por faixa etária. A pneumonia foi a principal delas, independente da faixa etária e teve maior incidência entre os menores de dois meses, tanto nos casos suspeitos (19,9%), quanto confirmados (27,5%).

Tabela 9: Frequência (%) de complicações associadas à coqueluche entre os casos suspeitos notificados ao SINAN, segundo faixa etária (FE). Brasil, 2006 a 2013.

COMPLICAÇÕES NOS CASOS SUSPEITOS (%)													
COMPLICAÇÕES FE	<2 meses	02-03 meses	04-05 meses	06-11 meses	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥ 50 anos	GERAL
PNEUMONIA	19,90	17,35	15,78	15,48	9,58	5,06	3,86	1,88	2,94	3,53	4,68	7,72	8,98
ENCEFALOPATIA	1,14	0,83	0,99	0,88	0,71	0,47	0,43	0,19	0,10	0,11	0,00	0,61	0,54
DESIDRATAÇÃO	2,24	2,19	2,08	2,46	2,08	1,49	1,13	0,94	1,05	0,43	0,98	0,79	1,49
OTITE	0,72	1,19	1,73	2,44	2,31	1,92	1,75	1,31	1,21	1,79	1,74	1,88	1,67
DESNUTRIÇÃO	1,05	0,93	1,01	1,66	1,21	0,85	0,55	0,47	0,31	0,16	0,44	0,36	0,75

Tabela 10: Frequência (%) de complicações associadas à coqueluche entre os casos confirmados notificados ao SINAN, segundo faixa etária (FE). Brasil, 2006 a 2013.

COMPLICAÇÕES NOS CASOS CONFIRMADOS (%)													
COMPLICAÇÕES FE	<2 meses	02-03 meses	04-05 meses	06-11 meses	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥ 50 anos	GERAL
PNEUMONIA	27,5	22,24	19,41	19	13,6	7,74	4,36	2,59	5,3	5,94	8,52	9,23	13,93
ENCEFALOPATIA	2,14	1,64	1,73	1,4	1,07	0,9	0,51	0	0	0	0	1,49	1,04
DESIDRATAÇÃO	3,09	3,11	3,99	3,4	3,32	3,14	2,73	0,95	1,9	0,95	0	1,49	2,19
OTITE	1,02	1,18	2,69	3,03	3,08	3,59	3,91	1,64	1,25	2,38	3,76	5,73	1,44
DESNUTRIÇÃO	1,69	1,41	2,17	3,03	2,48	1,99	0,65	0,95	1,18	0,24	0,79	0,22	1,26

6.8 Critérios de confirmação diagnóstica:

A figura 23 mostra o critério diagnóstico utilizado para confirmação dos casos confirmados, segundo ano de ocorrência. O critério clínico foi o mais utilizado, exceto no ano de 2011, quando o critério laboratorial foi responsável pelo diagnóstico de 49,93% dos casos, enquanto o clínico foi utilizado em 34,46%. Houve discreto aumento do diagnóstico laboratorial nos últimos quatro anos. O banco de dados do SINAN de 2006 não tinha informações sobre os critérios diagnósticos e, portanto, não foi analisado.

Figura 23: Critérios diagnósticos utilizados para confirmação dos casos de coqueluche, segundo ano de ocorrência. Brasil, 2007-2013.

6.9 Histórico de contatos:

A figura 24 mostra o histórico de contato prévio com casos de coqueluche dos casos suspeitos e confirmados, no período de 2006 a 2013. Para a maioria (52% nos casos suspeitos e 51% nos casos confirmados) não foi identificado contato prévio.

Figura 24: Distribuição dos casos de coqueluche suspeitos e confirmados, com relação ao histórico de contatos prévios com casos de coqueluche. Brasil, 2006 a 2013.

As figuras 25 e 26 mostram o local dos contatos prévios dos casos suspeitos e confirmados, excluídos os casos sem história prévia, ignorados ou sem informação. O domicílio foi o principal local de contato prévio com caso suspeito ou confirmado de coqueluche, sendo responsável por mais de 70% dos casos com histórico de contato conhecido entre os casos notificados de coqueluche.

Figura 25: Local de contato com casos de coqueluche, entre os casos suspeitos com histórico de contato prévio (excluídos os casos sem história de contato, ignorados e sem informação). Brasil, 2006 a 2013.

Figura 26: Local de contato com casos de coqueluche, entre os casos confirmados com histórico de contatos prévios (excluídos os casos sem história de contato, ignorados e sem informação). Brasil, 2006 a 2013.

6.10 Vacinação prévia:

As tabelas 11 e 12 mostram a frequência de casos suspeitos e confirmados com vacinação prévia, segundo faixa etária e número de doses de vacinas recebidas. É importante ressaltar incoerências observadas no preenchimento deste item da ficha de investigação, com informação de doses de vacinas recebidas

incompatível com a idade da criança e o calendário de vacinação (destacado em amarelo nas tabelas). A partir disso, a pequena frequência dos que não receberam a vacinação adequada para a idade, principalmente nas faixas etárias menores, sugere que este dado pode estar subestimado, já que a inconsistência descrita acima mostra que a tendência de quem preenche a ficha é colocar vacinação completa, como mostra os dados de crianças menores de dois meses com várias doses da vacina.

Tabela 11: Situação vacinal (%) dos casos suspeitos, segundo faixa etária e número de doses recebidas anteriormente. Brasil, 2006 a 2013.

Status VACINAL CASOS SUSPEITOS (%)												
VACINAS FE	<2 meses	02-03 meses	04-05 meses	06-11 meses	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥ 50 anos
01 DOSE	7,05	54,14	22,87	6,96	3,63	1,66	1,13	1,50	1,21	1,30	0,76	5,95
02 DOSES	0,99	4,84	43,15	15,09	2,49	2,30	1,25	0,94	0,68	0,54	1,31	2,61
03 DOSES	0,33	0,54	3,83	44,87	19,41	5,04	4,29	4,60	2,94	2,28	1,96	5,10
03 DOSES + 01 REFORÇOS	0,29	0,31	0,46	0,91	43,34	26,69	26,77	19,34	8,81	4,89	2,83	6,08
03 DOSES + 02 REFORÇOS	4,06	1,14	0,75	0,50	3,59	34,90	31,25	19,06	9,91	5,11	2,61	4,13
NUNCA VACINADOS	65,16	14,54	4,23	3,95	1,82	1,16	1,13	2,35	5,09	6,79	13,49	17,07
IGNORADO OU SEM INFORMAÇÃO	22,13	24,47	24,71	27,73	25,75	28,23	34,18	52,21	71,37	79,08	77,04	59,05

Tabela 12: Situação vacinal dos casos confirmados, segundo faixa etária e número de doses recebidas anteriormente (%).
Brasil, 2006 a 2013.

PERFIL VACINAL CASOS CONFIRMADOS (%)												
VACINAS FE	<2 meses	02-03 meses	04-05 meses	06-11 meses	01-04 anos	05-09 anos	10-14 anos	15-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	≥ 50 anos
01 DOSE	7,81	58,21	27,21	9,46	4,86	1,61	1,27	1,70	1,16	1,40	0,44	2,46
02 DOSES	1,04	4,82	40,86	17,10	3,21	2,25	1,85	0,34	1,16	0,24	0,88	2,01
03 DOSES	0,29	0,37	4,09	41,49	21,92	5,23	4,81	4,42	1,94	2,57	1,38	2,71
03 DOSES + 01 REFORÇOS	0,23	0,26	0,24	1,17	41,54	32,36	33,83	23,38	10,44	5,38	3,58	5,42
03 DOSES + 02 REFORÇOS	4,85	1,46	1,10	0,66	4,05	35,03	26,03	17,99	9,87	3,26	4,04	3,89
NUNCA VACINADOS	67,79	15,40	5,99	5,57	2,88	1,27	2,12	3,04	5,99	8,88	13,87	22,50
IGNORADO OU SEM INFORMAÇÃO	17,99	19,49	20,49	24,53	21,54	22,24	30,10	49,13	69,45	78,28	75,82	61,02

7. DISCUSSÃO

Este estudo analisou os bancos de dados de coqueluche do SINAN do período de 2006 a 2013 e evidenciou que a incidência da coqueluche no Brasil foi ascendente a partir de 2011. Em 2013, foram registrados no SINAN 6.523 casos confirmados de coqueluche, três vezes o número de casos confirmados em 2011, com incidência geral de 3,24 /100.000 habitantes, a maior durante o período estudado. Embora tenha sido observado aumento da incidência em todas as faixas etárias, as crianças menores de um ano de idade foram as mais acometidas, com taxa de incidência que alcançou 125,52/100.000, em 2013. Entre os menores de um ano, a distribuição dos casos mostra uma curva descendente, com maior proporção de casos entre os mais jovens. Em 2013, a distribuição dos casos entre os menores de um ano foi: 42,9% em menores de dois meses, 31,2% na faixa etária de dois a três meses, 13,4% de quatro a cinco meses e 12,6% de seis a 11 meses. Em 2014, até a finalização deste estudo, foram registrados no SINAN 8.533 casos confirmados (dados preliminares, sujeitos a confirmação), número ainda maior que o notificado em 2013.

Estes dados condizem com o aumento no número de casos de coqueluche que tem sido observado em outros países, embora as taxas de incidência geral observada no Brasil, ainda seja bem mais baixa que as relatadas em outros países.

Os EUA observaram uma tendência crescente no número de casos de coqueluche a partir de 2007. Em 2012, a taxa de incidência geral alcançou 15,2/100.000 habitantes, com maior acometimento dos menores de um ano

(126,7/100.000 habitantes) seguido pela faixa etária de sete a dez anos (58,5/100.000 habitantes) (39).

Na Europa, a taxa de incidência geral foi de 10,93/100.000 habitantes, em 2012, duas vezes maior do que o previsto com base nos anos anteriores. Aumentos notáveis nas taxas de incidência foram observados em vários países europeus, entre eles Holanda (32,69/ 100.000 habitantes em 2011 para 76,91/ 100.000 em 2012), Reino Unido (2,01 em 2011 para 19,04 em 2012) e Dinamarca (7,97 em 2011 para 20,36 em 2012) (63).

Na América do Sul, a Argentina apresentou aumento na taxa de incidência de 1,8/100.000 habitantes, em 2003, para 7,0/100.000 habitantes, em 2011, e o Chile apresentou, em 2011, incidência de 15/100.000 habitantes, enquanto a média nos anos anteriores foi de 6,6/100.000 habitantes (48, 49).

Com relação às faixas etárias acometidas, as crianças menores de um ano, principalmente menores de seis meses, que ainda não receberam a série primária de vacinação de coqueluche completa (DTP ou DTPa), por não apresentarem proteção adequada, são os que apresentam maiores taxas de incidência da doença em todo mundo (12). Na Argentina, os menores de um ano foram responsáveis por 84% dos casos em 2011, com taxa de incidência de 344/100.000 habitantes (48). No Chile, em 2011, os casos de coqueluche em menores de um ano constituíram 54% do total de casos registrados, sendo que dentro desta faixa etária, 79,1% eram menores de seis meses de idade (49).

Porém, alguns países vêm observando aumento da doença em crianças mais velhas, adolescentes e adultos. Nos EUA em 2009, o sistema de vigilância, mostrou que 40% dos casos notificados ocorreram na faixa etária de adolescentes e adultos (18). Na Califórnia, durante a epidemia de 2014, houve

um aumento na incidência de coqueluche entre os adolescentes de 14 a 16 anos, atingindo um pico de incidência de 137,8/100.000 habitantes nesta faixa etária (42). Nos países da Europa Central e do Leste, houve uma mudança da distribuição etária para as crianças mais velhas, sendo que em 2012, na Europa, a faixa etária de 5 a 14 anos apresentou taxa de incidência de 23,72 / 100.000 habitantes, muito semelhante a da faixa etária de menores de cinco anos, de 23,61 / 100.000 (63).

O aumento importante e persistente dos casos nos menores de um ano, e também nas faixas etárias mais velhas, em alguns países, vem levantando várias hipóteses para tentar explicar a reemergência da coqueluche. Com o objetivo de verificar o real aumento do número de casos de coqueluche, a OMS realizou uma avaliação da situação epidemiológica em 19 países de alta e média renda e identificou que cinco deles apresentaram importante aumento no número de casos, sendo que quatro destes países utilizam a DTPa na rotina de vacinação infantil, tendo sido levantado, como possível causa para o aumento dos casos, o uso da vacina acelular em substituição a vacina de células inteiras. Outras possíveis explicações seriam as coberturas vacinais baixas e/ou não homogêneas, melhora do diagnóstico e dos sistemas de vigilância (12).

Vários estudos demonstraram menor efetividade e menor duração da proteção das vacinas acelulares em comparação as vacinas de células inteiras (31). Nos EUA, que utilizam exclusivamente a DTPa na rotina de vacinação infantil desde 2001, essa tem sido a explicação para o aumento da doença. Já, a Europa tem tentado explicar o aumento pelos ciclos epidêmicos que ocorrem a cada três a cinco anos, bem como uma melhor detecção da doença pela melhoria dos sistemas de vigilância e também pelo uso da sorologia em alguns

países, que contribui para o diagnóstico da doença em adultos e adolescentes (63).

No Brasil, conforme recomendação do PNI, a vacina de células inteiras continua sendo utilizada na rotina da imunização infantil, com o uso da DTPa restrito à rede privada e, na rede pública, a situações especiais como alguma contraindicação ao uso da DTP (28). A partir de informações sobre o número total de doses de vacinas infantis com componente coqueluche aplicadas, disponíveis no site do DATASUS (64), verificamos que a DTPa correspondeu a apenas 2% do total de vacinas aplicadas no país, em 2013. É, portanto, improvável que o uso de vacinas acelulares possa justificar o aumento no número de casos de coqueluche no país. Outros países da América do Sul, como Argentina e Chile, onde também houve aumento recente da incidência da coqueluche, a imunização infantil de rotina também é feita com vacinas de células inteiras.

Em 2014, a cobertura global da terceira dose de vacinas contendo o componente coqueluche foi de 86% (12). O aumento do número de casos de coqueluche tem sido observado tanto em países com baixa cobertura vacinal, quanto em países com alta cobertura.

No Brasil, em 2010, as coberturas vacinais da primeira e segunda dose de DTP foram, respectivamente, de 99% e 98,4% (65). Dados do PNI de 2006 a 2013, período de estudo deste trabalho, mostram cobertura da terceira dose de vacinas com componente coqueluche sempre acima de 95%, exceto em 2012, quando a cobertura vacinal foi de 93,81%. No entanto, existem variações regionais, como a região norte, que sempre vem apresentando cobertura vacinal

abaixo da geral, além de variação entre os estados brasileiros, como por exemplo o Acre, que apresentou em 2013, cobertura de 82,58% (66).

Um estudo, em Salvador, observou associação entre desigualdade socioeconômica e cobertura vacinal. Enquanto a cobertura vacinal da DTP na classe socioeconômica mais alta (A) foi de 96,4%, nas classes mais baixas (D e E) a cobertura vacinal foi de 87,4% e 82,6% respectivamente, diferença que foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$) (67).

Outro estudo avaliou a associação entre a cobertura vacinal e o aumento no número de casos de coqueluche no Brasil, e observou correlação entre as taxas de incidência da coqueluche e cobertura vacinal nos estados, no período pré-epidêmico, de 2007 a 2011 ($R = 0,358$; $p = 0,067$). No entanto, entre 2012 e 2014, quando as taxas de incidência atingiram níveis epidêmicos, tal correlação não foi observada ($R = 0,059$; $p = 0,769$) (68).

É importante ressaltar que embora a cobertura vacinal no país como um todo seja alta, as discrepâncias regionais e socioeconômicas fazem com que alguns locais ainda tenham baixas coberturas, o que pode ter contribuído para o aumento nos casos de coqueluche no país, assim como o atraso da vacinação básica do primeiro ano de vida. O inquerito de cobertura vacinal nas áreas urbanas das capitais do Brasil, realizado em 2007, verificou que cerca de 92% das crianças tinham recebido pelo menos três doses de vacina contendo componente coqueluche antes de completarem 18 meses de idade. No entanto, ao analisar o cumprimento do calendário proposto levando em conta as idades preconizadas, a cobertura vacinal foi de 70%, mostrando atraso na vacinação infantil de rotina (69). Dados administrativos mostram que a homogeneidade das coberturas vacinais da vacina tetravalente (DTP/Hib), isto é, a proporção dos

municípios com cobertura adequada (95%), foi de 82%, em 2006-2007, e diminuiu para 70%, em 2010-2011(70). No período de 2002 a 2011, a cobertura vacinal do primeiro reforço da DTP alcançou 97% entre as crianças de um a seis anos de idade, porém há atraso na sua administração – apenas 86% das doses foram aplicadas oportunamente (70). No mesmo período, apenas 51% da população de quatro a seis anos recebeu o segundo reforço da DTP (70).

Um estudo argentino utilizou modelo matemático para avaliar o efeito do atraso na administração das doses de DTP na epidemiologia da doença, e concluiu que atrasos na vacinação infantil de rotina podem explicar um maior número de casos de coqueluche nas crianças de 2 a 12 meses (71).

Com relação ao aumento do diagnóstico da doença e melhora dos sistemas de vigilância, foi observado que a introdução da PCR, gerou aumento no número de casos da doença (72). Nos EUA, a confirmação dos casos exige o diagnóstico laboratorial, ou vínculo epidemiológico com casos confirmados laboratorialmente (14). Com a implementação de métodos diagnósticos mais sensíveis, como a PCR, o número de casos de coqueluche aumentou, sendo este aumento atribuído à melhora do diagnóstico (72). No México, também houve importante aumento no número de casos de coqueluche após a implementação da PCR no diagnóstico (73).

No Brasil, a confirmação de coqueluche pode ser baseada apenas no critério clínico, sem necessariamente isolamento do agente. No período estudado, o critério clínico foi o predominante para confirmação de caso de coqueluche, exceto no ano de 2011, onde o laboratorial foi mais frequente (34,46% vs 49,93%). Podemos observar aumento dos casos confirmados laboratorialmente, nos anos de 2010, 2012 e 2013. O predomínio do diagnóstico

clínico, em grande parte, é devido às limitações para confirmação laboratorial, já que a cultura, método disponível em todo país, embora seja considerada padrão-ouro para diagnóstico, apresenta baixa sensibilidade e sua positividade pode ser ainda mais prejudicada, se a amostra clínica não for coletada logo nas primeiras semanas dos sintomas (16, 17). A PCR, método considerado bastante útil no diagnóstico de coqueluche, por permitir o diagnóstico da doença mesmo após semanas do início dos sintomas e na vigência o uso de antibiótico (15), só está disponível no estado de São Paulo. A partir dos dados deste estudo, embora ainda seja necessário melhorias nos métodos diagnósticos, o aumento do diagnóstico laboratorial para confirmação de coqueluche a partir de 2010, pode ter sido um fator contribuinte para o aumento do número de casos no país.

A coqueluche apresenta ciclos epidêmicos a cada dois a cinco anos (tipicamente três a quatro anos), mesmo após a introdução de programas de vacinação eficazes e com altas coberturas vacinais (12). Estes ciclos epidêmicos podem ter colaborado para o aumento do número de casos da doença no Brasil, a partir de 2011. Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde mostram que após queda da incidência no início da década de 90, houve aumentos na incidência em 1997, 1998, 2004, 2005 e 2008 (74).

É importante lembrar que a coqueluche muitas vezes não é diagnosticada, principalmente nas crianças mais velhas, adolescentes e adultos, que mais frequentemente apresentam quadro clínico atípico, facilmente confundindo com outras infecções do sistema respiratório (4). Além disso, os clínicos que prestam assistência a adultos não estão familiarizados com a coqueluche e não pensam neste diagnóstico. Neste estudo, observamos que aproximadamente 60% das crianças de 5 a 14 anos e mais de 54% dos adolescentes e adultos notificados

ao SINAN apresentaram tosse paroxística, sintoma bastante típico da doença, sugerindo subdiagnóstico e/ou subnotificação dos casos mais leves. Ou seja, o número de casos de coqueluche pode ainda ser maior, se levarmos em conta a dificuldade no diagnóstico da doença e a subnotificação. Com a divulgação do aumento dos casos de coqueluche no país, a partir de 2011, é possível que os profissionais de saúde tenham ficado mais atentos ao quadro clínico da doença, contribuindo assim para a melhora do diagnóstico, e consequentemente, para o aumento de casos nos anos posteriores.

Essa dificuldade no diagnóstico de coqueluche em adultos foi avaliada em um estudo americano que usou regressão linear múltipla, para estimar a incidência de coqueluche em indivíduos com mais de 50 anos, que apresentavam como sintoma clínico apenas tosse, durante o período de 2006 a 2010. Como resultado, as taxas de incidência foram de 42 a 105 maiores que as estimadas pelos dados da vigilância no mesmo período, reforçando assim a necessidade de se pensar em coqueluche em adultos que apresentem quadros respiratórios leves (75).

Diante da situação atual da coqueluche no mundo, várias estratégias de vacinação para controle da doença estão sendo sugeridas. Entre elas, temos: a utilização de dose de reforço adicional na infância, principalmente nos países que utilizam a vacina acelular (introdução de quinta ou sexta dose da vacina); vacinação de gestantes, vacinação de adolescentes e adultos, estratégia de “*cocooning*” e vacinação de profissionais de saúde.

Com o objetivo de reduzir o número de casos e a letalidade na faixa etária mais acometida, principalmente nos menores de dois a quatro meses, a imunização de gestantes com a vacina tríplice acelular do adulto (dTpa), no

terceiro trimestre da gestação, foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações brasileiro, no segundo semestre de 2014.

Além disso, uma das medidas de controle que poderia ser adotada é o cumprimento rigoroso nas idades preconizadas para administração das doses da vacina, evitando atrasos na vacinação de rotina. O estudo argentino, que avaliou o impacto do atraso na administração das doses das vacinas contendo componente coqueluche no primeiro ano de vida no aumento do número de casos da doença, sugeriu que os esforços para melhorar a administração das primeiras doses do esquema de vacinação, quer através do aumento cobertura ou de rigoroso cumprimento da aplicação da vacina na idade recomendada, poderia diminuir significativamente a incidência de coqueluche nos menores de um ano. Foi observado através de modelo matemático, que evitar atrasos na vacinação de rotina poderia resultar em redução de 56,4% na incidência de casos graves no grupo dois a quatro meses de idade, e de 48,5% e 31,1%, respectivamente, nos grupos de quatro meses a menores de seis meses e de seis meses a menores de 12 meses (71). Além disso, analisou fatores de risco para a forma grave de coqueluche verificando o impacto da primeira dose da vacina de coqueluche com relação a morte, internação e pneumonia. As crianças com idade ≥ 42 dias, que receberam uma ou mais doses de vacina, tiveram proteção contra a morte (aOR: 0,28; IC 95%: 0,11-0,74), internação (aOR: 0,69; IC 95%: 0,63 - 0,77) e pneumonia (aOR: 0,80; IC 95%: 0,68-0,95). Este dado reforça a importância da vacinação de série primária nos menores de seis meses, com impacto no número de complicações, hospitalizações e óbitos (71, 76).

Os dados do SINAN evidenciaram que a taxa de mortalidade da coqueluche em menores de um ano também aumentou no Brasil, a partir de 2011, atingindo taxa de 4,0 /100.000 habitantes, em 2013, a maior durante o período estudado (2006 a 2013). Em 2013, ano da maior incidência da doença, do total de óbitos entre os menores de um ano, 62,7% foram de crianças menores de dois meses, 25,4% de crianças de dois a três meses, 5,1% de quatro a cinco meses e 6,8% de seis a 11 meses.

As taxas de letalidade geral não apresentaram grandes variações ao longo do período estudado, permanecendo entre 2,0% e 3,0%, exceto em 2010, quando a letalidade geral foi de 4,74%. Os menores de um ano são os principais responsáveis por esses valores, sendo as faixas etárias dos menores de dois meses seguida da de dois a três meses as que apresentaram as maiores taxas de letalidade durante todo o período do estudo, atingindo o máximo de 9,5% entre os menores de dois meses, em 2010, e 4,4% na faixa etária de dois a três meses, em 2009.

Segundo dados da OMS, a taxa de letalidade geral de coqueluche nos países em desenvolvimento é de 4% (77). Na Argentina, em 2011, a taxa de letalidade geral foi de 2,69%. Já nos países desenvolvidos, as taxas de letalidade são bem menores. Nos EUA, em 2013, a taxa de letalidade foi de 0,02% (78) e no Canadá, um estudo que avaliou o número de óbitos no período de 2000 a 2009 mostrou taxa de letalidade de 1,2%, sendo que 78% dos óbitos foram de menores de dois meses (79).

Com relação a sazonalidade da doença, este estudo mostrou predomínio da doença no período de temperaturas mais elevadas (novembro a março), que ficou ainda mais evidenciada com o aumento dos casos a partir de 2011. Esta

informação pode ser útil no diagnóstico desta patologia, pois é diferente da maioria das doenças do trato respiratório, que predominam em meses de temperaturas mais baixas. Esse dado condiz com dados da literatura que relatam casos de coqueluche no verão e outono do hemisfério norte (63).

A coqueluche pode levar a necessidade de hospitalização, principalmente nas faixas etárias menores (12). Neste estudo foi observado que as maiores taxas de hospitalização ocorreram entre as crianças menores de um ano, com destaque para os menores de quatro meses que apresentaram taxas de hospitalização maiores de 75% durante todo o período estudado. Esses dados eram esperados, considerando a gravidade da doença nas crianças pequenas. Quando comparado com outros estudos na literatura, verificamos semelhanças com um estudo da Suécia que mostrou taxa de hospitalização de 70% entre os menores de três meses e idade, no período de 1998 a 2012 (80).

Outro estudo analisou as hospitalizações de crianças com coqueluche, no Brasil, durante o período de 1996 a 2013. Observaram que 88,2% dos casos internados eram menores de um ano de idade, sem detalhamento desta faixa etária (81). Na Espanha, 92% das hospitalizações foram de menores de um ano (82). Um estudo que avaliou as hospitalizações de crianças por coqueluche no Alaska, entre 1980 e 2005, verificou que 88% dos casos hospitalizados eram menores de seis meses (83).

Já com relação aos sintomas da doença, a tosse e a paroxismo foram os principais sintomas encontrados, aparecendo com uma frequência geral de 92,1% e 69,2%, respectivamente, nos casos confirmados. A presença de guincho e vômitos pós tosse, sintomas característicos da doença estiveram presente em 51% e 54,7% dos casos, respectivamente. Quando comparado a

dados da literatura, um estudo alemão que avaliou os principais sintomas nos casos de coqueluche não vacinados, também encontrou o paroxismo como um importante sintoma com uma frequência de 90,2%, e com relação ao guincho e vômito pós tosse a frequência foi de 78,9% e 53,3% respectivamente (9).

Neste estudo, a pneumonia apareceu como principal complicação, independente da faixa etária, com frequência geral de 14%, e destaque para os menores de um ano, que tiveram frequência de pneumonia ao redor de 20%, chegando a 27% nos menores de um mês. Em outros estudos, a pneumonia também aparece como a principal complicação da coqueluche. Na Califórnia, em 2010, 18,8% dos casos apresentaram pneumonia (42).

Neste estudo, a desidratação apareceu logo depois da pneumonia, como a complicação mais comum entre as crianças até quatro anos de idade (frequência variando entre 3% e 4%). Já a encefalopatia apareceu com frequência geral de 1%, assim como na literatura, sendo que as crianças menores de um mês foram as mais acometidas por tal complicação (2,4%).

Estas informações descritas acima, mostram que a coqueluche apresenta importante gravidade e letalidade nos menores de um ano no Brasil e no mundo, enfatizando a necessidade de controle da doença.

Em nosso estudo, a maioria dos casos (51%) não relatou histórico de contato com casos suspeitos ou confirmados de coqueluche. Entretanto, quando avaliados somente os casos com histórico de contato, o domicílio apareceu como principal local de transmissão (em 70,6%), assim como encontrado uma revisão de estudos publicados de 1999 a 2010, que avaliaram possíveis fontes de infecção, e mostrou que contatos domiciliares foram as principais fontes de *B. pertussis* para lactentes (6).

Por se tratar de um estudo que envolve dados secundários, entre suas limitações estão a qualidade dos dados, resultante de heterogeneidade e dificuldade no preenchimento do instrumento de coleta de dados. Esta limitação ficou clara ao analisarmos os dados disponíveis no SINAN referentes ao status vacinal dos casos notificados. Os dados da ficha de investigação mostraram bastante inconsistência, sendo encontrado informações preenchidas erroneamente como o registro de menores de um mês já tendo recebido três doses e um reforço da DTP (4,85% dos casos confirmados), ou sem informação sobre vacinação prévia.

Além disso, o subdiagnóstico e a subnotificação, principalmente dos casos sem a apresentação clínica clássica, assim como a prioridade de registros de casos mais graves, são fatores que influenciam a análise de dados de notificação e vigilância.

Apesar dessas limitações, os dados do SINAN permitem observar que, a partir de 2011, a coqueluche voltou a ser uma doença de relevância em saúde pública no Brasil, sobretudo em crianças menores de um ano. Há necessidade de fortalecimento da vigilância epidemiológica, aprimoramento do diagnóstico da doença, com a incorporação da PCR em todo país, e adoção de medidas de controle, entre elas: melhorias na cobertura vacinal e maior rigor na idade de administração da série primária de vacinação, evitando atrasos vacinais.

8. CONCLUSÕES:

- As taxas de mortalidade geral por coqueluche aumentaram a partir de 2011. Este aumento foi importante em 2012 e 2013 (0,06/100.000 habitantes) quando comparado aos anos anteriores a 2011 (0,01/100.000). A faixa etária mais acometida foi a de menores de um ano, atingindo 4,0/100.000, em 2013, o maior valor durante o período estudado (2006 a 2013).

- As taxas de incidência de coqueluche no Brasil foram ascendentes a partir de 2011. Em 2013, a incidência geral foi de 3,24 /100.000 habitantes, a maior durante o período estudado. Embora tenha sido observado aumento da incidência em todas as faixas etárias, as crianças menores de um ano de idade foram as mais acometidas, com taxa de incidência que alcançou 125,52/100.000, em 2013, comparado a 55,42/100.000, em 2010. Em 2013, ano de maior incidência durante o período estudado, as regiões sudeste e centro-oeste tiveram maior destaque, com incidência geral de 4,0 e 3,1 por 100.000 habitantes, respectivamente. A região sul mostrou incidência sempre acima da observada no restante do país, com as maiores taxas de incidência em 2012: de 5,0/100.000 habitantes, em geral, e de 255,5/100.000 entre os menores de um ano. As taxas de incidência geral aumentaram, em 2012 e 2013, em grande parte das unidades de federação, com destaque para Rio Grande do Sul, Espírito Santo, Mato Grosso do Sul e Amapá que apresentaram incidência geral maior que 5,0/100.000 habitantes. Nos menores de um ano, em 2013, a maioria dos estados apresentou incidência maior que 50/100.000 habitantes; várias

Unidades da Federação (AL, DF, MS, PR, RN, RO,RR, RS, SP) tiveram taxas maiores que 150/100.000, e o ES apresentou incidência de 754,65/100.000 habitantes.

- As taxas de letalidade geral ao longo do estudo ficaram entre 2,0% e 3,0%, exceto em 2010 quando a letalidade geral foi de 4,74%. As crianças menores de um mês de idade foram as mais acometidas, com letalidade de 9,5%, em 2010. A letalidade geral e em menores de um ano diminuiu na região nordeste no período de 2011 a 2013. Já na região norte, nos menores de um ano, durante o período de 2011 a 2013 houve aumento na letalidade, com toda a região apresentando letalidade maior que 3%, exceto no Amapá.

- As taxas de hospitalização foram maiores nos menores de um ano durante o período estudado, com destaque para os menores de quatro meses, que apresentaram taxas de hospitalização sempre acima de 70%.

- A doença foi mais frequente nos meses mais quentes, entre novembro e março, sendo que esta sazonalidade ficou mais evidente com o aumento do número de casos a partir de 2011.

- Com relação aos sintomas da doença, a tosse e o paroxismo, foram os principais sintomas, presentes em 92,1% e 69,2%, respectivamente, dos casos confirmados de todas as idades, sendo que nos menores de quatro meses a cianose (80,99%) superou o paroxismo (66,97%). A pneumonia foi a complicação mais frequente (13,93%), sendo que nos menores de um ano

apresentou frequência acima da geral, alcançando 27,5% entre os menores de dois meses. O diagnóstico laboratorial foi utilizado para confirmação de menos da metade dos casos, embora sua utilização tenha crescido no período estudado (22,74% dos casos, em 2009; 49,93%, em 2011, e 33,83%, em 2013). A maioria dos casos (51%) não relatou histórico de contato com casos suspeitos ou confirmados da doença. Dentro do grupo com histórico de contato, o domicílio foi o principal local de transmissão (76%).

- Os dados sobre ao perfil vacinal dos casos mostraram inconsistência quando correlacionado faixa etária e número de doses de vacinas recebidas, com informação de doses de vacinas recebidas incompatível com a idade da criança e o calendário de vacinação.

ANEXOS

ANEXO A – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE COQUELUCHE – SINAN

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE ESTADO DE SÃO PAULO SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO COQUELUCHE FICHA DE INVESTIGAÇÃO		Nº
<p>CASO SUSPEITO: Todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais, associado 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 ou vômitos pós-tosse.</p> <p>Todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais, e com história de contato com um caso confirmado de coqueluche pelo critério clínico.</p>				
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual
	2	Agravado/doença		COQUELUCHE
	3	Código (CID10)		A 37.9
Dados Gerais	4	UF	5	Município de Notificação
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código
	7	Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8	Nome do Paciente		9
	10	(ou) Idade		11
	12	Gestante		13
Notificação Individual	14	Escolaridade		15
	16	Número do Cartão SUS		17
	18	Município de Residência		19
Dados de Residência	20	Bairro		21
	22	Número		23
	24	Geo campo 1		25
Dados de Residência	26	Ponto de Referência		27
	28	(DDD) Telefone		29
	30	País (se residente fora do Brasil)		31
<p align="center">Dados Complementares do Caso</p>				
Antecedentes Epidemiológicos	32	Data da Investigação		33
	34	Ocupação		35
	36	Contato Com Caso Suspeito ou Confirmado de Coqueluche (até 14 dias antes do início dos sinais e sintomas)		37
Antecedentes Epidemiológicos	38	Nome do Contato		39
	40	Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc)		41
	42	Nº de Doses da Vacina Tríplice (DTP) ou Tetraivalente (DTP+Hib)		43
Dados Clínicos	44	Data do Início da Tosse		45
	46	Sinais e Sintomas		47
	48	Complicações		49

Atendimento	42	Ocorreu Hospitalização 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	43	Data da Internação	44	UF	45	Município do Hospital		Código (IBGE)	
	46	Nome do Hospital								Código	
Tratamento	47	Utilizou Antibiótico	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado							48	Data de Adm. do Antibiótico
	49	Coleta de Material da Nasofaringe 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	50	Data da Coleta de Material	51	Resultado da Cultura 1-Positiva 2-Negativa 3-Não Realizada 9-Ignorado					
Dados Lab.	52	Realizada Identificação dos Comunicantes Íntimos? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	53	Se Sim, Quantos?	54	Quantos Casos Secundários Foram Confirmados entre os Comunicantes 0 - Nenhum 1 - Um 2 - Dois ou mais 9 - Ignorado					
	55	Realizada Coleta de Material da Nasofaringe dos Comunicantes? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	56	Se Sim, Em Quantos?	57	Em quantos comunicantes o resultado da cultura foi positivo?	58	Medidas de prevenção/controle 1 - bloqueio vacinal 2 - Quimioprofilaxia 3 - Ambos 4 - Não 9 - Ignorado			
Medidas de Controle	59	Classificação Final 1 - Confirmado 2 - Descartado	60	Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratorial 2 - Clínico-epidemiológico 3 - Clínico							
	61	Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	62	Evolução 1 - Cura 2 - Óbito por coqueluche 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado							
Conclusão	63	Data do Óbito	64	Data do Encerramento							

Informações complementares e observações

Anotar todas as informações consideradas importantes e que não estão na ficha (ex: outros dados clínicos, dados laboratoriais, laudos de outros exames e necrópsia, etc.)

Investigador	Município/Unidade de Saúde	Cód. da Unid. de Saúde
	Nome	Função
		Assinatura

ANEXO B – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **05/09/2012**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **282/12** intitulado: **“EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE NO BRASIL E REVISÃO DAS ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO PARA O CONTROLE DA DOENÇA”** apresentado pelo **Departamento de MOLÉSTIAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Ana Marli Christovam Sartori

Pesquisador (a) Executante: Ligia Castellon Figueiredo Gryninger

CEP-FMUSP, 10 de Setembro de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO C

Tabela 1: Taxas de incidência de coqueluche, por faixa etária e região / unidade da federação (/100.000 habitantes). Brasil, 2006.

INCIDÊNCIA 2006										
UF FE	< 01 ANO	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-14 ANOS	15-19 ANOS	20-29 ANOS	30-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 anos	GERAL
NORTE	9,87	0,97	0,48	0,33	0,17	0,07	0	0,08	0,06	0,49
RO	2,90	2,11	0	0	0,56	0	0	0	0	0,32
AC	16,12	3,94	0	0	0	0	0	0	0	0,87
AM	12,37	0,55	0,70	1,00	0,25	0,16	0	0	0,32	0,69
RR	18,68	0	0	0	0	0	0	0	0	0,50
PA	5,17	0,83	0,68	0,23	0,12	0,08	0	0,16	0	0,37
AP	22,75	1,43	0	0	0	0	0	0	0	0,81
TO	23,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0,53
NORDESTE	16,50	0,50	0,29	0,12	0,02	0,07	0,03	0,02	0,01	0,45
MA	32,26	0,83	1,21	0,25	0	0,29	0,14	0	0,12	1,13
PI	1,61	0	0	0	0,27	0,58	0	0,34	0	0,20
CE	4,12	0,28	0,44	0	0	0	0	0	0	0,16
RN	47,96	1,22	0,32	0,29	0	0	0	0	0	1,12
PB	4,34	0	0	0	0	0	0	0	0	0,08
PE	41,65	0,73	0,12	0,32	0	0	0	0	0	0,94
AL	2,83	1,03	0,29	0,28	0	0	0	0	0	0,23
SE	2,29	0	0	0	0	0	0,36	0	0	0,10
BA	5,35	0,36	0	0	0	0	0	0	0	0,14
SUDESTE	11,72	0,27	0,11	0,07	0,10	0,04	0,03	0,01	0,01	0,26
MG	11,36	0,21	0	0,05	0,10	0,09	0,03	0	0	0,25
ES	57,18	1,17	1,86	0,85	0,27	0	0	0	0	1,41
RJ	4,98	0,09	0	0	0	0	0	0	0	0,10
SP	10,32	0,28	0,06	0,03	0,12	0,04	0,05	0,02	0,01	0,23
SUL	32,89	1,39	0,24	0,27	0	0,07	0	0	0,02	0,74
PR	16,37	1,28	0,10	0,30	0	0,05	0	0	0	0,44
SC	29,16	1,88	0,18	0	0	0,00	0	0	0	0,65
RS	51,84	1,22	0,42	0,41	0	0,11	0	0	0,05	1,06
CENTRO-OESTE	34,71	1,79	0,60	0,07	0	0,04	0,05	0	0,06	0,90
MS	22,97	2,74	0,42	0,42	0	0	0	0	0	0,74
MT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GO	46,09	2,86	1,07	0	0	0,09	0,11	0	0,13	1,26
DF	60,40	0,54	0,45	0	0	0	0	0	0	1,30
TOTAL	17,48	0,67	0,26	0,14	0,06	0,05	0,03	0,01	0,02	0,45

Tabela 2: Taxas de incidência de coqueluche, por faixa etária e região / unidade de federação (/100.000 habitantes). Brasil, 2007.

INCIDÊNCIA 2007										
UF FE	< 01 ANO	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-14 ANOS	15-19 ANOS	20-29 ANOS	30-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 anos	GERAL
NORTE	17,34	1,53	0,98	0,90	0,18	0,10	0	0,07	0	0,76
RO	3,15	0	0	0	0	0	0	0	0	0,06
AC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
AM	45,00	1,29	0	0	0	0	0	0	0	1,09
RR	17,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0,48
PA	8,04	2,36	2,08	1,79	0,39	0,21	0	0,14	0	0,90
AP	38,85	2,93	0	1,35	0	0	0	0	0	1,57
TO	7,36	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
NORDESTE	8,99	0,41	0,04	0,08	0,06	0,02	0	0	0,01	0,23
MA	5,86	0,53	0,28	0,45	0,15	0,08	0	0	0	0,29
PI	0,00	0,79	0	0	0	0	0	0	0	0,07
CE	1,91	0,15	0	0	0	0	0	0	0	0,05
RN	22,76	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0,42
PB	1,55	0,38	0	0	0	0	0	0	0,15	0,08
PE	37,93	1,61	0	0,13	0,24	0,06	0	0	0	0,84
AL	1,37	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03
SE	4,66	0	0	0	0	0	0	0	0	0,10
BA	2,18	0	0	0	0	0	0	0	0	0,04
SUDESTE	17,91	0,29	0,15	0,17	0,07	0,02	0,06	0,05	0,02	0,35
MG	8,50	0,23	0,06	0,12	0,11	0	0,03	0,04	0	0,19
ES	86,58	2,07	1,68	2,71	0,00	0,15	0,56	0,22	0	2,13
RJ	14,92	0,10	0,16	0	0	0	0,04	0	0,03	0,24
SP	17,14	0,23	0,06	0,03	0,09	0,03	0,05	0,07	0,04	0,31
SUL	46,30	1,43	0,35	0,30	0,08	0,08	0,07	0,03	0,02	0,81
PR	25,12	0,45	0,11	0,22	0	0,00	0,12	0	0	0,44
SC	41,62	1,89	0,61	0,39	0	0,28	0	0	0	0,83
RS	71,52	2,20	0,46	0,33	0,22	0,05	0,06	0,06	0,04	1,16
CENTRO-OESTE	17,90	0,51	0,17	0	0	0	0	0	0	0,37
MS	48,32	1,19	0,48	0	0	0	0	0	0	0,99
MT	7,34	0	0	0	0	0	0	0	0	0,14
GO	9,89	0,48	0	0	0	0	0	0	0	0,21
DF	20,83	0,58	0,47	0	0	0	0	0	0	0,45
TOTAL	18,36	0,61	0,23	0,22	0,08	0,03	0,04	0,03	0,02	0,42

Tabela 3: Taxas de incidência de coqueluche, por faixa etária e região\ unidade de federação (/100.000 habitantes). Brasil 2008.

INCIDÊNCIA 2008										
UF FE	< 01 ANO	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-14 ANOS	15-19 ANOS	20-29 ANOS	30-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 anos	GERAL
NORTE	30,24	3,37	1,64	0,74	0,38	0,20	0,14	0,13	0,16	1,31
RO	3,47	0	0	0	0	0	0	0	0	0,07
AC	0	1,50	0	0	0	0	0	0	0	0,15
AM	67,60	6,17	1,01	0,79	0,28	0	0	0	0	2,18
RR	17,39	0	0	0	0	0	0	0	0	0,48
PA	21,96	2,43	1,70	0,64	0,52	0,21	0,29	0,00	0,10	1,05
AP	69,80	15,35	13,22	5,62	1,49	2,54	0,00	3,60	3,43	7,18
TO	4,04	0	0	0	0	0	0	0	0	0,08
NORDESTE	15,62	0,63	0,23	0,06	0,02	0,01	0,01	0	0	0,38
MA	5,23	0,18	0	0,15	0	0	0	0	0	0,14
PI	0	0,39	0	0	0	0	0	0	0	0,03
CE	1,29	0,16	0	0	0	0	0	0	0	0,04
RN	12,38	0,44	0,35	0,36	0	0	0	0	0	0,32
PB	4,62	0,38	0,59	0	0	0	0	0	0	0,16
PE	74,40	2,74	0,49	0	0	0	0	0	0	1,55
AL	13,73	0,69	0,87	0,32	0,32	0	0,24	0	0	0,58
SE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00
BA	5,77	0,18	0,15	0,00	0,00	0,03	0	0	0	0,14
SUDESTE	33,42	1,06	0,18	0,20	0,21	0,07	0,10	0,05	0,02	0,64
MG	17,39	0,70	0,06	0,18	0,23	0,08	0,07	0,08	0,05	0,40
ES	88,21	4,71	2,75	2,11	0	0,15	0,57	0,22	0	2,35
RJ	32,21	1,05	0	0,08	0,08	0,04	0,04	0	0	0,51
SP	36,96	0,92	0,09	0,09	0,27	0,07	0,11	0,04	0,01	0,65
SUL	76,52	2,15	0,40	0,44	0,04	0,06	0,07	0	0,02	1,22
PR	42,73	0,63	0,11	0,11	0	0	0,06	0	0,05	0,66
SC	41,17	2,27	0,61	0,59	0,19	0,09	0,11	0	0	0,83
RS	134,78	3,71	0,59	0,69	0,00	0,11	0,06	0	0	1,98
CENTRO-OESTE	31,86	0,41	0,08	0,00	0,08	0,12	0,00	0,06	0,04	0,63
MS	59,02	1,81	0	0	0,46	0,47	0	0,33	0,24	1,37
MT	18,51	0	0	0	0	0	0	0	0	0,34
GO	8,32	0	0	0	0	0,09	0	0	0	0,15
DF	74,06	0,57	0,45	0	0	0	0	0	0	1,37
TOTAL	32,10	1,24	0,37	0,23	0,14	0,07	0,07	0,03	0,02	0,70

Tabela 4: Taxas de incidência de coqueluche, por faixa etária e região \ unidade de federação (/100.000 habitantes). Brasil, 2009.

INCIDÊNCIA 2009										
UF FE	< 01 ANO	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-14 ANOS	15-19 ANOS	20-29 ANOS	30-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	31,96	8,30	3,04	2,14	1,01	0,76	0,22	0,19	0,40	2,26
RO	31,86	0,86	1,32	0,69	0	0	0	0	0	0,86
AC	72,96	12,06	19,18	5,18	8,38	5,29	0	0	0	7,67
AM	26,24	1,41	0,25	0,26	0	0	0	0	0	0,71
RR	8,66	0	0	0	0	0	0	0	0	0,24
PA	22,31	5,49	0,73	0,76	0,13	0,14	0	0	0	1,08
AP	155,85	91,26	34,90	31,96	13,20	11,62	5,73	5,22	13,16	28,09
TO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NORDESTE	13,33	0,66	0,23	0,28	0,04	0,02	0,00	0,00	0,00	0,36
MA	3,81	0	0,14	0	0	0	0	0	0	0,09
PI	1,60	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03
CE	6,52	0	0	0,12	0	0	0	0	0	0,13
RN	44,58	1,34	0,35	0,36	0	0	0	0	0	0,96
PB	1,55	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03
PE	22,34	1,14	0,12	0	0	0	0	0	0	0,48
AL	38,97	5,58	2,57	3,49	0,66	0,17	0	0	0	2,12
SE	7,39	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
BA	9,87	0,09	0	0,08	0	0,03	0	0	0	0,20
SUDESTE	19,02	0,45	0,11	0,09	0,08	0,11	0,04	0,05	0,01	0,35
MG	19,68	0,40	0,24	0,12	0,17	0,14	0	0,04	0,02	0,40
ES	41,97	1,29	0,34	0	0,34	0,46	0,19	0	0	0,95
RJ	10,23	0,11	0	0	0	0	0	0	0	0,13
SP	19,39	0,53	0,06	0,13	0,03	0,11	0,06	0,09	0	0,35
SUL	48,77	1,51	0,32	0,31	0,21	0,08	0,05	0,05	0	0,79
PR	27,72	0,49	0,11	0,22	0,21	0,05	0	0	0	0,45
SC	23,15	1,77	0	0	0	0,09	0	0	0	0,41
RS	87,42	2,47	0,72	0,58	0,34	0,11	0,13	0,13	0	1,34
CENTRO-OESTE	37,03	1,36	0,24	0,33	0	0,08	0,04	0,06	0	0,79
MS	9,93	3,05	0	0	0	0	0	0	0	0,38
MT	26,17	0,46	0	0	0	0	0	0	0	0,50
GO	25,56	0,25	0	0,20	0	0,09	0,10	0,13	0	0,49
DF	98,72	3,39	1,34	1,31	0	0,20	0	0	0	2,19
TOTAL	23,26	1,51	0,48	0,40	0,17	0,13	0,04	0,05	0,02	0,60

Tabela 5: Taxas de incidência de coqueluche, por faixa etária e região \ unidade de federação (/100.000 habitantes). Brasil, 2010.

INCIDÊNCIA 2010										
UF FE	< 01 ANO	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-14 ANOS	15-19 ANOS	20-29 ANOS	30-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	11,57	0,72	0,49	0,06	0	0	0	0	0	0,33
RO	55,90	3,89	1,43	0	0	0	0	0	0	1,28
AC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AM	5,45	0	0	0	0	0	0	0	0	0,11
RR	10,61	0	0	0	0	0	0	0	0	0,22
PA	10,55	0,67	0,38	0,12	0	0	0	0	0	0,30
AP	7,08	1,79	4,13	0	0	0	0	0	0	0,75
TO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NORDESTE	9,40	0,41	0,15	0,08	0,02	0,00	0,01	0	0	0,20
MA	4,17	0,19	0	0	0	0	0	0	0	0,09
PI	2,13	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03
CE	5,55	0	0	0	0	0	0	0	0	0,08
RN	28,03	0	0,39	0,34	0	0	0	0	0	0,47
PB	5,21	0	0	0,29	0	0	0	0	0	0,11
PE	19,04	0,37	0	0	0	0	0	0	0	0,31
AL	16,87	4,11	1,67	0,59	0,32	0	0,22	0	0	0,87
SE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BA	6,82	0,23	0,08	0	0	0	0	0	0	0,12
SUDESTE	18,22	0,22	0,07	0,02	0,03	0,04	0,04	0	0,01	0,27
MG	7,63	0	0,14	0	0	0,03	0,00	0	0	0,11
ES	24,49	0	0,38	0	0	0	0,18	0	0	0,40
RJ	10,76	0,25	0	0	0	0	0	0	0	0,14
SP	25,32	0,33	0,03	0,03	0,06	0,07	0,06	0	0,01	0,38
SUL	34,45	1,21	0,21	0,00	0,04	0,02	0,02	0	0,03	0,54
PR	10,37	0,35	0	0	0	0	0	0	0	0,16
SC	19,61	0,93	0	0	0	0	0	0	0	0,30
RS	71,13	2,33	0,55	0	0,11	0,06	0,06	0	0,07	1,05
CENTRO-OESTE	18,48	0,35	0,09	0,24	0,08	0,00	0,08	0,05	0	0,36
MS	28,28	1,31	0,51	1,35	0,44	0,00	0,26	0,31	0	0,82
MT	4,17	0	0	0	0	0	0	0	0	0,10
GO	8,10	0	0	0	0	0	0	0	0	0,12
DF	50,37	0,66	0	0	0	0	0	0	0	0,78
TOTAL	16,95	0,47	0,16	0,05	0,03	0,02	0,03	0,00	0,01	0,30

Tabela 6: Taxas de incidência de coqueluche, por faixa etária e região \ unidade de federação (/100.000 habitantes). Brasil, 2011.

INCIDÊNCIA 2011										
UF FE	< 01 ANO	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-14 ANOS	15-19 ANOS	20-29 ANOS	30-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	21,04	1,03	0,30	0,22	0,12	0,07	0	0	0,05	0,58
RO	85,08	1,94	0,71	0,63	0	0	0	0	0	1,65
AC	56,35	0	2,39	0	0	0,71	0	0	0	1,61
AM	19,64	2,00	0,51	0,74	0,54	0	0	0	0,23	0,82
RR	50,53	0	0	0	0	0	0	0	0	1,09
PA	7,99	0,50	0	0	0	0,07	0	0	0	0,21
AP	13,48	1,76	0	0	0	0	0	0	0	0,44
TO	7,93	1,01	0	0	0	0	0	0	0	0,21
NORDESTE	30,30	1,06	0,43	0,53	0,35	0,21	0,11	0,13	0,06	0,76
MA	17,74	0,98	0,29	0,14	0,15	0	0	0,15	0	0,50
PI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CE	12,92	0,00	0,71	0,35	0,35	0	0	0	0	0,34
RN	96,31	3,69	1,93	0,34	0	0	0	0	0	1,88
PB	6,85	0	0	0	0	0	0	0	0	0,11
PE	46,78	0,55	0	0,24	0,12	0,25	0,07	0,18	0	0,87
AL	30,62	3,20	0,66	2,06	0	0	0,22	0	0	1,08
SE	13,85	0	0	0	0	0	0	0	0	0,24
BA	40,06	1,63	0,50	1,04	0,97	0,65	0,32	0,30	0,23	1,18
SUDESTE	85,75	2,05	0,47	0,34	0,20	0,29	0,18	0,16	0,03	1,44
MG	21,80	0,88	0	0,06	0	0,14	0	0,04	0	0,37
ES	85,33	4,58	2,62	0,66	0,33	0,46	0,89	0,21	0	2,00
RJ	69,80	1,52	0,27	0,08	0	0,07	0	0,09	0,03	1,03
SP	121,31	2,58	0,59	0,57	0,36	0,41	0,26	0,24	0,04	2,05
SUL	72,77	2,13	0,41	0,39	0,13	0,06	0,14	0,08	0,06	1,21
PR	71,71	1,94	0,65	0,87	0,32	0,17	0,31	0,20	0,13	1,42
SC	46,61	1,54	0,23	0	0	0	0,10	0	0,07	0,76
RS	91,00	2,72	0,28	0,12	0	0	0	0	0	1,28
CENTRO-OESTE	25,49	0,47	0	0,31	0,16	0,04	0,04	0,05	0	0,48
MS	71,56	1,30	0	1,78	0,44	0,23	0,26	0,31	0	1,57
MT	0,00	0,51	0	0	0	0	0	0	0	0,03
GO	1,11	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02
DF	67,48	0,65	0	0	0,45	0	0	0	0	1,07
TOTAL	55,42	1,52	0,40	0,39	0,22	0,20	0,13	0,12	0,04	1,08

Tabela 7: Taxas de incidência de coqueluche, por faixa etária e região \ unidade de federação (/100.000 habitantes). Brasil, 2012.

INCIDÊNCIA 2012										
UF FE	< 01 ANO	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-14 ANOS	15-19 ANOS	20-29 ANOS	30-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	49,75	4,53	1,54	0,39	0	0	0	0	0	1,54
RO	19,16	0	0	0	0	0	0	0	0	0,31
AC	24,62	0	1,18	0	0	0	0	0	0	0,66
AM	144,49	13,11	2,02	0,97	0	0	0	0	0	4,57
RR	59,42	0	1,94	0	0	0	0	0	0	1,49
PA	13,73	1,81	1,73	0,35	0	0	0	0	0	0,63
AP	39,58	8,64	1,32	0	0	0	0	0	0	1,72
TO	27,41	1,99	0,75	0	0	0	0	0	0	0,71
NORDESTE	56,34	2,33	0,98	0,45	0,15	0,16	0,10	0,09	0,04	1,27
MA	15,27	0,97	0,29	0,27	0	0,08	0	0	0	0,45
PI	7,89	0	0	0	0	0	0	0	0	0,13
CE	23,47	0,78	0,14	0,00	0,12	0	0,08	0	0	0,46
RN	184,74	14,61	6,90	2,00	0,33	0	0,21	0,48	0,16	4,58
PB	18,73	0,43	0	0,28	0	0	0	0	0	0,34
PE	168,98	3,09	0,79	0,47	0,12	0,06	0	0,27	0,06	2,98
AL	35,79	1,36	1,31	0,29	0,00	0,18	0	0,28	0	0,95
SE	5,48	0	0	0	0	0	0	0	0	0,09
BA	36,51	2,55	1,25	0,74	0,37	0,49	0,28	0	0,07	1,06
SUDESTE	142,37	11,02	2,91	1,79	0,88	0,61	0,52	0,43	0,12	3,17
MG	78,28	3,49	0,90	0,70	0,69	0,09	0,26	0,11	0	1,48
ES	759,26	121,15	42,64	25,99	10,10	7,60	4,92	6,03	1,90	27,19
RJ	96,02	5,67	1,35	0	0	0,22	0,04	0,09	0	1,66
SP	133,93	6,47	0,83	0,83	0,48	0,38	0,45	0,24	0,10	2,51
SUL	255,48	14,19	5,27	1,98	0,84	0,44	0,78	0,25	0,08	5,00
PR	176,80	9,44	2,83	1,30	0,64	0,72	0,85	0,27	0,18	3,75
SC	208,72	10,37	5,60	2,64	0,90	0,26	0,90	0,22	0	4,28
RS	376,22	21,88	7,68	2,30	1,02	0,28	0,64	0,26	0,04	6,65
CENTRO-OESTE	84,00	2,30	0,69	0,54	0,31	0,18	0,08	0	0	1,62
MS	173,22	6,44	1,48	0,88	0,87	0,67	0,26	0	0	3,67
MT	32,95	1,51	0	0	0	0	0	0	0	0,64
GO	56,08	1,12	0,82	0,37	0,37	0,18	0	0	0	1,06
DF	122,76	1,93	0,48	1,33	0	0	0,21	0	0	2,11
TOTAL	115,98	7,34	2,30	1,17	0,53	0,37	0,37	0,25	0,08	2,65

Tabela 8: Taxas de incidência de coqueluche, por faixa etária e região \ unidade de federação (/100.000 habitantes). Brasil, 2013

INCIDÊNCIA 2013										
UF FE	< 01 ANO	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-14 ANOS	15-19 ANOS	20-29 ANOS	30-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	72,46	6,33	2,19	1,29	0,12	0,16	0,11	0,11	0,47	2,36
RO	206,66	9,33	3,20	1,23	0	0	0,35	0	0	4,34
AC	17,57	0	0	0	0	0	0	0	0	0,39
AM	108,80	12,42	2,63	1,94	0,25	0,00	0,17	0	0,84	3,99
RR	157,20	4,89	0	0	0	0	0	0	0	3,89
PA	20,08	2,90	1,68	1,45	0,12	0,20	0,00	0,23	0,44	1,05
AP	140,04	21,72	7,05	1,17	0	1,47	0,90	0	2,43	6,53
TO	62,19	0,90	2,07	0	0	0	0	0	0	1,29
NORDESTE	65,62	3,09	1,63	0,78	0,54	0,40	0,49	0,26	0,20	1,67
MA	24,35	0,34	0,13	0	0	0	0,10	0	0	0,47
PI	112,02	7,30	1,33	0,32	2,57	1,05	0,59	0	0	2,80
CE	16,02	0,51	0	0	0	0	0,07	0	0,06	0,28
RN	160,26	5,91	5,20	0,99	0	0,16	0,37	0,23	0,15	3,29
PB	40,45	0,75	0,86	0,57	0	0,29	0	0,21	0,13	0,87
PE	79,18	1,82	0,98	0,47	0,62	0,25	0,40	0,09	0,23	1,68
AL	163,85	10,80	6,08	2,66	0,64	0,70	0,39	0,27	0,18	4,60
SE	29,22	0	0	0	0,98	0	0	0	0	0,55
BA	65,41	4,63	2,48	1,64	0,83	0,86	1,14	0,71	0,42	2,13
SUDESTE	158,24	15,27	4,87	2,08	0,53	0,81	0,95	0,50	0,66	4,04
MG	106,71	7,02	1,76	1,15	0,53	0,40	0,66	0,18	0,34	2,28
ES	754,65	170,02	61,95	21,58	4,06	8,20	9,78	6,28	8,65	33,00
RJ	45,98	2,41	1,06	0,08	0,08	0,04	0,04	0,09	0,17	0,90
SP	168,44	9,24	2,42	1,45	0,38	0,59	0,64	0,31	0,38	3,50
SUL	208,28	17,09	6,71	1,97	0,63	0,92	0,74	0,43	0,48	4,83
PR	236,26	13,87	5,07	2,82	0,65	0,87	0,76	0,79	0,36	5,24
SC	146,87	12,83	4,69	1,57	0,53	1,44	1,34	0,11	0,13	3,68
RS	216,48	23,30	9,73	1,31	0,69	0,62	0,36	0,26	0,76	5,11
CENTRO-OESTE	147,43	7,11	2,15	0,95	0,38	0,37	0,28	0,15	0,07	3,17
MS	198,60	13,07	6,34	3,17	1,33	0,44	0,24	0,59	0,20	5,26
MT	115,01	7,59	2,53	0,36	0	0,17	0,19	0,24	0	2,77
GO	109,68	4,27	0,59	0	0,18	0,35	0,37	0	0,08	2,07
DF	217,83	6,83	1,00	1,83	0,40	0,56	0,19	0	0	4,27
TOTAL	125,52	10,01	3,59	1,5	0,5	0,61	0,67	0,37	0,47	3,24

ANEXO D

Tabela 9: Taxas de letalidade de coqueluche, por faixa etária e região/ unidade de federação (%). Brasil, 2006.

LETALIDADE 2006										
UF FE	<2 MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	0	6,25	12,50	0	0	0	0	0	0	2,90
AM	0	0	50	0	0	0	0	0	0	4,55
TO	0	25	0	0	0	0	0	0	0	14,29
NORDESTE	6,76	5,36	0	3,85	0	0	0	0	0	3,93
MA	5,26	0	0	25	0	0	0	0	0	2,90
RN	0	16,67	0	0	0	0	0	0	0	3,03
PE	3,57	3,70	0	0	0	0	0	0	0	2,50
SE	100	0	0	0	0	0	0	0	0	50
BA	33,33	20	0	0	0	0	0	0	0	16,67
SUDESTE	6,17	4,00	6,67	0	0	0	0	0	0	4,00
MG	0	0	14,29	0	0	0	0	0	0	2,04
ES	5,88	0	0	0	0	0	0	0	0	2,22
RJ	33,33	25	0	0	0	0	0	0	0	23,08
SP	5,13	4,17	0	0	0	0	0	0	0	3,23
SUL	3,17	2,17	0	0	0	0	0	0	0	1,62
PR	7,69	0	0	0	0	0	0	0	0	2,17
RS	2,86	3,57	0	0	0	0	0	0	0	2
TOTAL	4,58	3,55	2,90	1,67	0	0	0	0	0	2,78

*Não há óbitos notificados ao SINAN nos estados de RO, AC, RR, PA, AP, PI, CE, PB, AL, SC, MS, MT, GO e DF em 2006.

Tabela 10: Taxas de letalidade de coqueluche, por faixa etária e região/ unidade de federação (%). Brasil, 2007.

LETALIDADE 2007										
UF FE	<2 MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	0	5,88	0	0	0	0	0	0	0	0,92
RR	0	100	0	0	0	0	0	0	0	50
NORDESTE	9,30	8,33	0	0	0	0	0	0	0	5,50
MA	25,00	0	0	0	0	0	0	0	0	7,14
RN	11,11	33,33	0	0	0	0	0	0	0	16,67
PE	8,70	6,67	0	0	0	0	0	0	0	4,62
SUDESTE	8,41	0	0	0	0	0	0	0	0	3,52
ES	9,52	0	0	0	0	0	0	0	0	2,74
RJ	12,50	0	0	0	0	0	0	0	0	6,67
SP	8,77	0	0	0	0	0	0	0	0	4,24
SUL	4,29	1,49	0	0	0	0	0	0	0	1,84
SC	21,43	6,67	0	0	0	0	0	0	0	8,16
TOTAL	6,37	2,29	0	0	0	0	0	0	0	2,72

*Não há óbitos notificados ao SIN0AN nos estados de RO, AC, AM, PA, AP, TO, PI, CE, PB, AL, SE, BA, MG, PR, RS, MS, MT, GO e DF em 2007.

Em Roraima, a taxa de 50% refere-se de um óbito em dois casos confirmados

Tabela11: Taxas de letalidade de coqueluche, por faixa etária e região/ unidade de federação (%). Brasil, 2008.

LETALIDADE 2008										
UF FE	<2 MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	2,86	0	0	7,69	2,50	4,35	0	0	0	2,30
AM	7,14	0	0	11,11	0	0	0	0	0	2,90
PA	0	0	0	0	7,69	0	0	0	0	1,67
AP	0	0	0	0	0	11,11	0	0	0	2,38
NORDESTE	6,35	0	0	0	0	0	0	0	0	2,08
PE	6,98	0	0	0	0	0	0	0	0	2,31
BA	14,29	0	0	0	0	0	0	0	0	4,76
SUDESTE	4,22	0,84	4,44	0	0	0	0	0	0	2,11
MG	11,54	0	0	0	0	0	0	0	0	3,90
RJ	4,35	0	0	0	0	0	0	0	0	1,43
SP	3,03	1,59	8	0	0	0	0	0	0	2,39
SUL	2,97	1,04	0	0	0	0	0	0	0	1,28
PR	3,85	0	0	0	0	0	0	0	0	1,52
SC	7,69	0	0	0	0	0	0	0	0	2,08
RS	1,61	1,59	0	0	0	0	0	0	0	1,01
CENTRO-OESTE	3,33	0	0	0	0	0	0	0	0	1,45
MS	10	0	0	0	0	0	0	0	0	3,57
TOTAL	4,05	0,66	1,40	1,33	0,68	1,89	0	0	0	1,88

*Não há óbitos notificados ao SINAN nos estados de RO, AC, RR, TO, MA, PI, CE, RN, PB, AL, SE, ES, MT, GO e DF em 2008.

Tabela 12: Taxas de letalidade de coqueluche, por faixa etária e região/ unidade de federação (%). Brasil, 2009.

LETALIDADE 2009										
UF FE	<2 MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	11,11	4,35	0	4	1,14	2,17	0	0	0	2,30
AC	0	0	0	0	0	6,25	0	0	0	1,89
RR	0	0	0	100	0	0	0	0	0	100
PA	9,09	0	0	0	6,25	0	0	0	0	4,55
AP	40	16,67	0	0	0	0	0	0	0	1,78
NORDESTE	5,77	5,88	0	14,29	0	0	0	0	0	4,02
MA	20	0	0	0	0	0	0	0	0	16,67
CE	100	33,33	0	0	0	0	0	0	0	40
AL	20	0	0	0	0	0	0	0	0	1,52
SE	0	0	0	100	0	0	0	0	0	66,67
BA	0	12,50	0	0	0	0	0	0	0	3,45
SUDESTE	4,90	8,33	0	0	0	0	0	0	0	3,80
MG	3,70	5,56	0	0	0	0	0	0	0	2,67
ES	8,33	14,29	0	0	0	0	0	0	0	6,45
RJ	25	16,67	0	0	0	0	0	0	0	15
SP	1,82	6,90	0	0	0	0	0	0	0	2,19
SUL	1,82	1,72	0	0	4,35	0	0	0	0	1,47
PR	6,25	6,67	0	0	0	0	0	0	0	4,26
RS	0	0	0	0	7,14	0	0	0	0	0,74
CENTRO-OESTE	3,57	0	0	0	0	0	0	0	0	1,11
DF	8,33	0	0	0	0	0	0	0	0	2,44
TOTAL	4,92	4,41	0	3,66	1,20	1,41	0	0	0	2,71

*Não há óbitos notificados ao SINAN nos estados de RO, AM, TO, PI, RN, PB, PE, SC, MT, MS e GO em 2009.

Em Roraima, a taxa de letalidade de 100% refere-se a um único caso

Tabela 13: Taxas de letalidade de coqueluche por faixa etária e região/ unidade de federação (%). Brasil, 2010.

LETALIDADE 2010										
UF FE	<2 MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	40	15	20	0	0	0	0	0	0	11,76
RO	0	27,27	0	0	0	0	0	0	0	15
PA	66,67	0	50	0	0	0	0	0	0	14,29
NORDESTE	20,69	0	6,67	0	0	0	0	0	0	7,29
CE	100	0	0	0	0	0	0	0	0	16,67
RN	0	0	50	0	0	0	0	0	0	8,33
PE	7,14	0	0	0	0	0	0	0	0	3,85
AL	50	0	0	0	0	0	0	0	0	3,85
BA	42,86	0	0	0	0	0	0	0	0	17,65
SUDESTE	10,23	3,85	4,55	0	0	0	0	0	0	5,97
ES	0	0	25	0	0	0	0	0	0	7,69
RJ	8,33	0	0	0	0	0	0	0	0	4,35
SP	13,11	5	0	0	0	0	0	0	0	6,99
TOTAL	9,50	3,62	4,41	0	0	0	0	0	0	4,74

*Não há óbitos notificados ao SINAN nos estados.de AC, AM, RR, AP, TO, MA, PI, PB, SE, MG, PR, SC, RS, MS, MT, GO e DF em 2010.

Tabela 14: Taxas de letalidade de coqueluche, por faixa etária e região\ unidade de federação (%). Brasil, 2011.

LETALIDADE 2011										
UF FE	<2 MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE		0	0	0	0	0	0	0	0	2,38
RR	100	0	0	0	0	0	0	0	0	40
NORDESTE	5,93	0	0	4,17	0	0	0	0	0	2,06
CE	25	0	0	0,00	0	0	0	0	0	8,33
RN	3,70	0	0	0,00	0	0	0	0	0	1,69
PB	50	0	0	0,00	0	0	0	0	0	25,00
PE	8	0	0	0,00	0	0	0	0	0	2,86
BA	2,70	0	0	16,67	0	0	0	0	0	1,23
SUDESTE	6,72	3,31	0,99	1,72	0	0	0	0	0	3,65
MG	3,57	4,76	0	33,33	0	0	0	0	0	4,35
RJ	8,62	8,33	0	0	0	0	0	0	0	5,77
SP	7,14	2,02	1,35	0	0	0	0	0	0	3,47
SUL	3,48	2,63	0	0	3,33	0	0	33,33	0	2,55
PR	3,77	0	0	0	0	0	0	33,33	0	2,08
SC	10,00	7,14	0	0	20	0	0	0	0	8,70
RS	0,00	3,57	0	0	0	0	0	0	0	0,81
CENTRO-OESTE	5,26	0	0	0	0	0	0	0	0	1,69
MS	10	0	0	0	0	0	0	0	0	2,63
TOTAL	6,01	2,42	0,54	3,64	0,64	0	0	3,85	0	3,02

*Não há óbitos notificados ao SINAN nos estados.de RO, AC, AM, PA, AP, TO, MA, PI, AL, SE, ES, MT, GO e DF em 2011

Tabela 15: Taxas de letalidade de coqueluche, por faixa etária e região/ unidade de federação (%). Brasil, 2012.

LETALIDADE 2012										
UF FE	<2 MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	10,42	6,38	0	6,25	1,82	0	0	0	0	4,70
AC	33,33	0	0	0	0	0	0	0	0	25
AM	10,71	6,06	0	3,70	2,70	0	0	0	0	4,55
RR	50	0	0	0	0	0	0	0	0	20
PA	0	16,67	0	33,33	0	0	0	0	0	4,55
NORDESTE	5,95	3,13	2,33	2	1,47	0	0	0	0	3,12
MA	0	0	0	0	20	0	0	0	0	4
PI	25	0	0	0	0	0	0	0	0	16,67
CE	8,33	0	0	0	0	0	0	0	0	3,23
RN	5,88	0	0	0	0	0	0	0	0	1,61
PB	50	25	50	0	0	0	0	0	0	30,77
PE	4,49	2,67	0	4	0	0	0	0	0	2,97
BA	3,13	6,90	0	0	0	0	0	0	0	2,07
SUDESTE	5,80	3,13	2,25	0,59	0	0	0	0	0	2,26
MG	2,17	1,59	4,35	0	0	0	0	0	0	1,46
ES	4,31	5,17	1,41	0	0	0	0	0	0	1,28
RJ	11,59	5,36	2,78	3,03	0	0	0	0	0	5,02
SP	6,13	1,88	2,17	0	0	0	0	0	0	2,69
SUL	4,68	1,02	0,79	0	0	0	0	0	0	1,52
PR	5,83	1,28	0	0	0	0	0	0	0	2,04
SC	3,51	1,37	0	0	0	0	0	0	0	1,14
RS	4,24	0,69	1,32	0	0	0	0	0	0	1,36
CENTRO-OESTE	2,99	3,64	0	0	0	0	0	0	0	1,90
DF	7,41	9,09	0	0	0	0	0	0	0	5,56
TOTAL	5,54	2,69	1,59	0,99	0,26	0	0	0	0	2,27

*Não há óbitos notificados ao SINAN nos estados de RO, AP, TO, AL, SE, MS, MT e GO em 2012.

Tabela 16: Coeficiente de letalidade de coqueluche, por faixa etária e região / unidade de federação (%). Brasil, 2013.

LETALIDADE 2013										
UF FE	<2MESES	02-03 MESES	04-05 MESES	06-11 MESES	01-04 ANOS	05-09 ANOS	10-39 ANOS	40-49 ANOS	≥50 ANOS	GERAL
NORTE	3,03	3,92	2,70	2,50	0	0	0	0	0	1,75
RO	4,76	11,11	0	0	0	0	0	0	0	4
AC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AM	3,57	5,56	0	0	0	0	0	0	0	1,32
RR	0	0	33,33	0	0	0	0	0	0	5,26
PA	0	0	0	11,11	0	0	0	0	0	1,19
NORDESTE	2,70	3,21	2,90	3,64	0	1,20	3,70	0	0	1,93
MA	6,25	0	0	0	0	0	0	0	0	3,13
PI	3,33	0	0	0	0	0	0	0	0	1,12
CE	0	12,50	0	0	0	0	0	0	0	4,00
RN	2,86	5,26	7,69	0	0	0	0	0	0	2,70
PB	11,11	33,33	0	0	0	0	0	0	0	11,76
PE	1,82	0	6,67	0	0	0	20	0	0	1,94
AL	2,50	0	0	0	0	0	0	0	0	0,66
BA	1,61	0	0	10,53	0	3,13	0	0	0	1,25
SUDESTE	5,68	3,28	0,87	1,29	0,29	0	0	0	1,50	2,11
MG	4,31	1,04	0	0	0	0	0	0	0	1,28
ES	0,91	0	0	0	0,53	0	0	0	1,41	0,32
RJ	9,09	5,41	0	0	0	0	0	0	0	3,38
SP	6,78	4,86	1,89	3,85	0	0	0	0	2,56	3,73
SUL	2,78	1,23	0,96	1,01	0	0	0	0	2,94	1,15
PR	3,80	1,75	0	0	0	0	0	0	0	1,56
SC	1,72	2,56	4,55	0	0	0	0	0	0	1,23
RS	1,69	0	0	1,82	0	0	0	0	4,35	0,70
CENTRO-OESTE	6,41	0,92	0	2,94	0	0	0	0	0	2,52
MS	8,82	0	0	12,50	0	0	0	0	0	2,94
MT	14,29	0	0	0	0	0	0	0	0	3,41
GO	1,82	0	0	0	0	0	0	0	0	0,75
DF	6,52	3,70	0	0	0	0	0	0	0	3,36
TOTAL	5,15	2,85	1,37	1,88	0,18	0,18	1,23	0	1,61	2,07

*Não há óbitos notificados ao SINAN nos estados de AP, TO e SE em 2013.

REFERÊNCIAS

1. Weston R. Whooping Cough: A Brief History to the 19th Century. *Canadian Bulletin of Medical History*. 2012; 29(2):329-349.
2. Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis*. 1996; 174 Suppl 3:S259-63.
3. Laval E. A contribution to the history of pertussis in Chile. XIX Century. *Rev Chilena Infectol*. 2010;27(4):351-5.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone; 2009. 2V
5. Ministério da Saúde, editor. *Guia de Vigilância Epidemiológica*, 7. ed. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
6. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013 Jan;31(4):618-25.
7. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. *Pediatrics*. 2015 Oct; 136(4):635-41.
8. 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 Dec; 33(12):1289-91.
9. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*. 1997 Dec;100(6):E10.
10. Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin SA, Heininger U, Hozbor D, et al. Pertussis Across the Globe: Recent Epidemiologic Trends From 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Sep; 34(9):e222-32.
11. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010 Oct; 85(40):385-400.
12. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015 Aug; 90(35):433-58.

13. van der Zee A, Schellekens JF, Mooi FR. Laboratory Diagnosis of Pertussis. Clin Microbiol Rev. 2015 Oct; 28(4):1005-26.
14. CDC - Centers for Disease Control and Prevention, editor. Manual for the Surveillance of Vaccine – Chapter 10: Pertussis. Atlanta, GA: CDC; 2015
15. Tatti KM, Wu KH, Tondella ML, Cassiday PK, Cortese MM, Wilkins PP, et al. Development and evaluation of dual-target real-time polymerase chain reaction assays to detect *Bordetella* spp. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;61(3):264-72.
16. Leite D, Padronização, validação e utilização da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real na detecção de *Bordetella pertussis* para o diagnóstico laboratorial da coqueluche (dissertação). São Paulo: Secretaria do Estado de São Paulo; 2012
17. Müller FM, Hoppe JE, Wirsing von König CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. J Clin Microbiol. 1997; 35(10):2435-43.
18. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks. Atlanta, GA: CDC; 2000.
19. Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. MMWR Recomm Rep. 2005 Dec; 54(RR-14):1-16.
20. Smits K, Pottier G, Smet J, Dirix V, Vermeulen F, De Schutter I, et al. Different T cell memory in preadolescents after whole-cell or acellular pertussis vaccination. Vaccine. 2013 Dec;32(1):111-8.
21. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. Vaccine. 2003; 21(17-18):2003-14.
22. Torvaldsen S, Simpson JM, McIntyre PB. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia, 1996-1998. Eur J Epidemiol. 2003; 18(1):63-9.
23. Onorato IM, Wassilak SG, Meade B. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. JAMA. 1992; 267(20):2745-9.

24. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(5 Suppl):S58-61.
25. Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep*. 1965; 80:365-9.
26. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296(6622):612-4.
27. Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(11):956-9.
28. Ministério da Saúde, editor. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES). 4 ed. ed. Brasília: Ministério da Saúde-PNI; 2014.
29. Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohé S, uberall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*. 1998; 101(1 Pt 1):1-11.
30. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*. 1997; 350(9091):1569-77.
31. Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e513-9.
32. Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9):1248-54.
33. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):e1716-22.

34. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Sep 23;60(37):1279-80.
35. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-3):1-34
36. 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(15):1555-63.
37. Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Mannhardt-Laakmann W, Howe B, Friedland LR. Safety of reduced-antigen-content tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in adolescents as a sixth consecutive dose of acellular pertussis-containing vaccine. J Pediatr. 2006;149(5):603-10
38. Luz PM, Codeço CT, Werneck GL. The resurgence of pertussis in developed countries: a problem for Brazil as well?. Cad Saude Publica. 2003; Jul-Aug; 19(4):1209-13.
39. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance and Reporting [Oct.18 2015]; Available from: <http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html>
40. Gabutti G, Rota MC. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. Int J Environ Res Public Health. 2012; 9(12):4626-38.
41. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap). Vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Jan 22; 60(1):13-15.
42. Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K. Pertussis epidemic--California, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 Dec; 63(48):1129-32.
43. Lutsar I, Anca I, Bakir M, Usonis V, Prymula R, Salman N, et al. Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, the Czech Republic, Poland and Turkey-1945 to 2005. Eur J Pediatr. 2009; 168(4):407-15.

44. EUVAC.NET – A Surveillance Community Network for Vaccine Preventable Infectious Disease – Pertussis surveillance 2010. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pertussis_report_2010_euvacnet.pdf
45. Barret AS, Ryan A, Breslin A, Cullen L, Murray A, Grogan J, et al. Pertussis outbreak in northwest Ireland, January - June 2010. *Euro Surveill.* 2010; 15(35).
46. Europa Press. Detectan un total de 1.042 casos de tos ferina en Canarias entre enero y octubre de este año. Europa Press [serial on the Internet]. 2012: Available from: <http://www.europapress.es/islas-canarias/noticia-detectan-total-1042-casos-tos-ferina-canarias-enero-octubre-ano-20121023175128.html>.
47. Gentile A. [Bordetella pertussis infection]. *Arch Argent Pediatr.* 2010 Feb;108(1):78-81.
48. Romanin V, Agostinho V, Califano G, Sagradini S, Aquino A, Juarez M, et al. Epidemiological situation of pertussis and strategies to control it: Argentina, 2002-2011. *Arch Argent Pediatr.* 2014 Oct;112(5):413-20.
49. Potin M, Cerda J, Contreras L, Muñoz A, Ripoll E, Vergara R. Modification of pertussis vaccination schedule in Chile, immunization of special groups and control strategies: Commentary from the Consultive Committee of Immunizations of The Chilean Society of Infectious Diseases. *Rev Chilena Infectol.* 2012 Jun;29(3):307-11
50. Gobierno de Chile informa: Subsecretario de Salud Pública destaca que brote de Coqueluche está controlado y reitera importancia de vacunación - 05 de Septiembre de 2012. Disponível em: <http://www.gob.cl/informa/2012/09/05/subsecretario-de-salud-publica-destaca-que-brote-de-coqueluche-esta-controlado-y-reitera-importancia.htm>. Acessado em 28.02.2014.
51. Ministério da Saúde. Informe Técnico para Implantação da Vacina Adsorvida Difteria, Tétano e Coqueluche (Pertussis Acelular) Tipo adulto – dTpa. Brasília, 2014.

52. Guiso N, Wirsing von König CH, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11-12 January 2010. *Vaccine*. 2011;29(6):1115-21.
53. van Gent M, Bart MJ, van der Heide HG, Heuvelman KJ, Mooi FR. Small mutations in *Bordetella pertussis* are associated with selective sweeps. *PLoS One*. 2012; 7(9):e46407.
54. King AJ, van der Lee S, Mohangoo A, van Gent M, van der Ark A, van de Waterbeemd B. Genome-wide gene expression analysis of *Bordetella pertussis* isolates associated with a resurgence in pertussis: elucidation of factors involved in the increased fitness of epidemic strains. *PLoS One*. 2013; 8(6):e66150.
55. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Sep;13(9):1081-106.
56. 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 Oct;384(9953):1521-8.
57. Carcione D, Regan AK, Tracey L, Mak DB, Gibbs R, Dowse GK, et al. The impact of parental postpartum pertussis vaccination on infection in infants: A population-based study of cocooning in Western Australia. *Vaccine*. 2015 Oct;33(42):5654-61.
58. Maltezou HC, Wicker S, Borg M, Heininger U, Puro V, Theodoridou M, et al. Vaccination policies for health-care workers in acute health-care facilities in Europe. *Vaccine*. 2011 Nov 28;29(51):9557-62.
59. Botelho PP. Meningites em Minas Gerais. *Boletim Epidemiológico da SESMG, Belo Horizonte*. v. 5, n. 3, p. 1-4, maio/jun. 2001.
60. Carvalho DM. Grandes sistemas nacionais de informação em saúde: revisão e discussão da situação atual. *Informe Epidemiológico do SUS, Brasília*, v. 6, n. 4, p. 7-46, 1997.

61. Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde - DATASUS. População residente: censos (1980, 1991, 2000 e 2010), contagem (1996) e projeções intercensitárias (1981 a 2012), segundo faixa etária, sexo e situação de domicílio. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>
62. Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Nascidos vivos. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>
63. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 014 - vaccine-preventable diseases. Stockholm: ECDC; 2014
64. Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Imunizações – doses aplicadas. Disponível em <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>.
65. Flannery B, Samad S, de Moraes JC, Tate JE, Danovaro-Holliday MC, de Oliveira LH, et al. Uptake of oral rotavirus vaccine and timeliness of routine immunization in Brazil's National Immunization Program. Vaccine. 2013 Mar;31(11):1523-8.
66. Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Imunizações – cobertura. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>.
67. Barata RB, Pereira SM. Social inequalities and vaccination coverage in the city of Salvador, Bahia. Rev Bras Epidemiol. 2013 Jun;16(2):266-77.
68. Guimarães LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. BMC Infect Dis. 2015;15:442.
69. Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão (CEALAG). Cobertura vacinal nas áreas urbanas das capitais Brasil (INQUÉRITO).2007

70. Domingues CMAS, Teixeira MAS. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 22(1):9-27, jan-mar 2013.
71. Pesco P, Bergero P, Fabricius G, Hozbor D. Mathematical modeling of delayed pertussis vaccination in infants. *Vaccine*. 2015 Oct;33(41):5475-80.
72. Spokes PJ, Quinn HE, McAnulty JM. Review of the 2008-2009 pertussis epidemic in NSW: notifications and hospitalisations. *N S W Public Health Bull*. 2010 Jul-Aug;21(7-8):167-73.
73. Pérez-Pérez GF, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaytán DA, Grajales-Muñiz C. Panorama epidemiológico de la tos ferina: 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):164–70.
74. Ministério da Saúde. Taxas de incidência de coqueluche e cobertura vacinal com DTP, DTP/Hib e DTP/Hib/HepB. Brasil, de 1990 a 2013. Ministério da Saúde: SVS, 2014.
75. Masseria C, Krishnarajah G. The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006-2010. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):534.
76. Tiwari TS, Baughman AL, Clark TA. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):990-9.
77. World Health Organization (WHO), editor. WHO – recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. ed Switzerland: WHO, Vaccine Assessment and Monitoring team of the Department of Vaccines and Biologicals, 2003.
78. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Final 2013 Reports of Nationally Notifiable Infectious Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Aug 15; 63(32):702-715
79. Smith T, Rotondo J, Desai S, Deeha H. Pertussis Surveillance in Canada: Trends to 2012. *Canada Communicable Disease Report - CCDR* 2014. Feb; 40-3

80. Carlsson RM, von Segebaden K, Bergstrom J, Kling AM, Nilsson L. Surveillance of infant pertussis in Sweden 1998-2012; severity of disease in relation to the national vaccination programme. *Euro Surveill.* 2015;20(6).
81. Mançaneira JF, Benedetti JR, Zhang L. Hospitalizations and deaths due to pertussis in children from 1996 to 2013. *J Pediatr (Rio J).* 2015 Jul.
82. Fernández-Cano MI, Armadans-Gil L, Alvarez-Bartolomé M, Rodrigo-Pendás J, Campins-Martí M. [Hospitalization due to whooping cough in Spain (1997-2011)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Dec;32(10):638-42
83. Murphy TV, Syed SB, Holman RC, Haberling DL, Singleton RJ, Steiner CA, et al. Pertussis-associated hospitalizations in American Indian and Alaska Native infants. *J Pediatr.* 2008 Jun;152(6):839-43