



## Novas estratégias de prevenção da tosse convulsa

Cláudio D'Elia<sup>1</sup>, Pedro Mendes<sup>1</sup>, Anaxore Casimiro<sup>2</sup>

1. Centro Hospitalar de Setúbal, Hospital São Bernardo

2. Hospital Dona Estefânia, Lisboa

### Resumo

**Introdução:** Nos últimos 30 anos, em vários países, tem sido relatado um aumento da incidência de tosse convulsa, sobretudo em adolescentes e adultos, apesar das altas taxas de cobertura de imunização primária.

**Objetivos:** Rever aspectos da epidemiologia da tosse convulsa, descrever algumas estratégias de controlo, com ênfase nas que incluem a utilização de vacinas com menores quantidades do toxóide diftérico e de alguns componentes pertussis (dTpa), e a avaliação da eficácia e efectividade destas vacinas.

**Métodos:** Selecção de artigos relevantes, através da base de dados PubMed e sítios de acesso livre da internet, publicados entre 1991 e 2011.

**Resultados:** As alterações do padrão epidemiológico são atribuídas, principalmente, à diminuição da imunidade ao longo dos anos, após a vacinação ou infecção natural. Os adolescentes e adultos foram identificados como importantes fontes de transmissão da doença para lactentes muito jovens que, uma vez não imunizados ou parcialmente imunizados, são mais vulneráveis às complicações relacionadas com a doença e apresentam maior mortalidade. A vacina (dTpa), formulada para o uso em adolescentes e adultos é segura e eficaz. A sua utilização também reduz a transmissão da tosse convulsa para os grupos etários com alto risco de complicações.

**Conclusão:** A disponibilidade da dTpa oferece novas oportunidades para reduzir o impacto da tosse convulsa. A modificação das estratégias preventivas pode levar a um melhor controlo global da doença.

**Palavras-chave:** tosse convulsa, epidemiologia, imunogenicidade, vacinas pertussis, estratégias de vacinação, vacinas acelulares

*Acta Pediatr Port 2011;42(4):164-71*

### Strategies for prevention of pertussis

#### Abstract

**Background:** In many countries, over the past 30 years, an increased incidence of pertussis has been reported in all age

groups, especially in adolescents and adults. This apparent resurgence is observed despite high rates of primary immunization coverage.

**Aims:** To review actual epidemiological characteristics of pertussis, describe some control strategies, highlighting those that include the use of vaccines with lesser amounts of diphtheria toxoid and some pertussis components (dTpa), and assessment of their efficacy and effectiveness.

**Methods:** Selection of relevant articles through the PubMed database and open-access websites, published between 1991 and 2011.

**Results:** The changing of the epidemiological pattern is largely attributed to waning immunity that occurs over the years, after vaccination or natural infection. Adolescents and adults were identified as important sources of disease transmission to unvaccinated or incompletely vaccinated young infants, who are at greatest risk for morbidity and mortality. The booster vaccine (dTpa), formulated for use in adolescents and adults, is safe and effective. Its use provides protection for adolescents and adults and also reduces the transmission of pertussis to groups at higher risk of complications.

**Conclusion:** The availability of dTpa provides a new window of opportunity to reduce the health burden of pertussis. Immunization schedule changing can lead to better overall control of the disease.

**Keywords:** pertussis, whooping cough, epidemiology, immunogenicity, pertussis vaccine, vaccination strategies, acellular vaccine.

*Acta Pediatr Port 2011;42(4):164-71*

### Introdução

A erradicação de doenças infecciosas evitáveis continua a ser uma prioridade. Antes da vacinação infantil ser introduzida em 1940, a tosse convulsa era uma das principais causas de morte na população infantil<sup>1</sup>. A vacinação universal de crianças resul-

**Recebido:** 12.01.2011

**Aceite:** 17.09.2011

#### Correspondência:

Cláudio D'Elia

Serviço de Pediatria

Centro Hospitalar de Setúbal, Hospital de São Bernardo

Rua Camilo Castelo Branco

2910-446 Setúbal

claudio\_delia@sapo.pt

tou na redução significativa da sua morbidade e mortalidade. A partir da década de 90, tem sido observado um aumento de notificações de casos de tosse convulsa em vários países. Esta tornou-se a doença prevenível mais prevalente nos países industrializados<sup>1</sup>. Este aparente ressurgimento da doença constituiu, portanto, uma preocupação a nível de saúde pública.

A principal explicação proposta para tal aumento na incidência é a perda de imunidade, que ocorre após a infecção natural e vacinação. O impacto epidemiológico deste facto depende essencialmente da durabilidade da protecção na população, que continua a ser notoriamente difícil de estimar.

O ressurgimento da tosse convulsa tem sido também atribuído a vários outros factores, dentre os quais a maior suspeição clínica da doença, a melhoria dos métodos de diagnóstico e dos serviços de vigilância epidemiológica, a menor cobertura de vacinação, a adopção de vacinas menos eficazes e a adaptação da bactéria<sup>1</sup>.

A contribuição relativa de cada um dos factores pode diferir entre os países. A adaptação do patógeno é apoiada por várias observações. Tem sido demonstrado que ocorrem divergências antigénicas entre estirpes vacinais e isolados clínicos em relação à superfície de proteínas que conferem imunidade protectora: toxina pertussis (PT), pertactina (PRN) e fimbrias<sup>1</sup>. A eficácia da vacina também poderia estar condicionada às estratégias vacinais, como sugerem alguns estudos epidemiológicos e modelos experimentais<sup>2</sup>. Contudo, publicações recentes acerca da genética da *Bordetella pertussis* em diferentes países da Europa, no Japão, no Canadá e nos EUA, ressaltam que, apesar das modificações no perfil genético das estirpes circulantes, estas não parecem ser determinantes para o aumento da incidência da tosse convulsa<sup>3,4</sup>. Para comprovar a hipótese de que as mudanças observadas nas estirpes de *B. pertussis* afectam a eficácia da vacina em humanos seria necessário pelo menos um ensaio clínico com duas vacinas, uma de estirpes antigas e outra com as actuais.

Embora a tosse convulsa resulte apenas em tosse prolongada nas crianças mais velhas e nos adultos que, em muitos casos, manifestam apenas um ligeiro incómodo, a sua presença na comunidade origina, inevitavelmente, infecções em lactentes não imunizados, que são sujeitos a riscos de complicações graves e de morte<sup>5</sup>.

O Grupo de Iniciativa Global para o combate à tosse convulsa (*Global Pertussis Initiative*, ou GPI) foi organizado em 2001, para avaliar toda a extensão do problema actual e estabelecer estratégias prioritárias de controlo. O grupo, composto na sua maioria por representantes dos EUA e da Europa e, como representação internacional, da Austrália, Japão, Argentina e Brasil, recomendou que os países considerassem a expansão de estratégias vacinais existentes para incluir a adição universal de doses de reforço a crianças em idades pré-escolar (4-6 anos), o que já é feito em Portugal, a adolescentes e, também, a adultos com risco acrescido de transmitir a doença a lactentes vulneráveis, nomeadamente pessoal de saúde e outros prestadores de cuidados a estas crianças<sup>6,7</sup>.

Países europeus como o Luxemburgo, a Bélgica, a Áustria, a Finlândia, a Itália, a Suécia, a França e a Alemanha, introduziram recentemente um reforço da vacina, com conteúdo reduzido dos componentes pertussis e toxóide diftérico

(dTpa), na adolescência. Nestes dois últimos países, há recomendação para vacinação de adultos a cada dez anos. Existem diferenças em relação à idade para o reforço em adolescentes, sendo realizada, nestes países, entre os nove e os 17 anos. Nos EUA, em 2006, o *Advisory Committee on Immunization Practices* recomendou que, no esquema de vacinação para os adolescentes entre onze a 18 anos, a vacina Td fosse substituída pela dTpa<sup>8,9</sup>. Actualmente, também é recomendada, neste país, a substituição das doses de reforço, a cada dez anos, da Td pela dTpa<sup>9</sup>. O grupo responsável pelo *Consensus on Pertussis Booster Vaccination in Europe* (C.O.P.E) apresentou recentemente recomendações que reforçam a importância destas estratégias para o controlo da doença<sup>10</sup>.

Dada a importância do tema, os autores propõem-se descrever estas novas estratégias de controlo e as bases científicas que justificam estas recomendações, em outros países, para a vacinação de adolescentes e adultos com a dTpa, com dados sobre a epidemiologia da doença e a avaliação da segurança, eficácia e efectividade das vacinas utilizadas.

### **Epidemiologia da infecção pela *Bordetella pertussis***

A tosse convulsa é uma infecção bacteriana endémica, altamente contagiosa, com picos epidémicos que tendem a ocorrer a cada 3 a 5 anos, com relatos de intervalos mais longos entre os picos, no Canadá, e até de desaparecimento dos ciclos, no Reino Unido<sup>11</sup>. A chave para o entendimento da tosse convulsa é reconhecer que a epidemiologia dos casos notificados difere da epidemiologia da infecção pela *Bordetella pertussis*. Especificamente, picos de notificação ocorrem ciclicamente, enquanto a infecção é endémica, com transmissão regular entre adolescentes e adultos<sup>12</sup>. É importante salientar que o aumento do número de casos pode resultar da maior vigilância e, consequentemente, maior ocorrência de diagnósticos pela busca activa de casos por motivo de pesquisa científica<sup>3</sup>. Existem grandes discrepâncias na comunicação das taxas de incidência entre os países. Estas não são devidas a características geográficas particulares, mas sim a diferenças na legislação nacional, de sistemas de vigilância, de definições de caso e de práticas laboratoriais que podem resultar em subdiagnóstico e subnotificação da doença<sup>4</sup>. Outras explicações possíveis estão relacionadas com a bioevolução do patógeno em circulação e a diferentes estratégias de imunização<sup>2</sup>. O consenso geral é que os relatos das incidências são consideravelmente menores do que a incidência real, sendo comum a subnotificação<sup>11</sup>.

O grupo responsável pelo C.O.P.E. propôs uma padronização mais extensa dos sistemas de vigilância na Europa como a adopção de uma definição única de casos, utilização de técnicas laboratoriais semelhantes e vigilância da população geral e não apenas de grupos seleccionados<sup>13</sup>.

A *B. pertussis* infecta apenas o ser humano. Em crianças, as fontes de infecção por *B. pertussis* são quase sempre atribuídas aos membros da família, frequentemente os pais ou irmãos mais velhos<sup>14</sup>. Nas regiões com elevada cobertura de vacinação, são os adolescentes e os adultos o principal reservatório da bactéria. Porém, nos locais onde a cobertura é baixa, são as crianças as principais fontes de transmissão da

doença. A tipagem molecular da *B. pertussis*, de crianças e seus contactos domiciliários, confirmou que estirpes idênticas podem causar doença típica em crianças e infecção assintomática em adultos e adolescentes<sup>15</sup>.

O contágio ocorre pelo contacto com gotículas respiratórias geradas por tosse ou espirro de pessoas doentes, especialmente na fase catarral e início da fase paroxística. Isto facilita a transmissão, pois o diagnóstico, em geral, só é suspeito posteriormente, quando a tosse já dura mais de 21 dias. As taxas de transmissão em contactantes, não imunes, na escola e no domicílio têm variado entre 50-80% e 30-87%, respectivamente<sup>16</sup>.

Globalmente, estima-se que, ocorram 20 a 40 milhões de casos a cada ano, dos quais, 90% em países em desenvolvimento e 200 a 400 mil mortes, principalmente em lactentes jovens<sup>17</sup>. A taxa de óbitos, nos países em desenvolvimento, pode chegar a 15%<sup>14</sup>.

Estima-se que apenas 5% a 25% dos casos são relatados, devido às dificuldades associadas à confirmação laboratorial ou à não especificidade das manifestações<sup>11</sup>. A tosse prolongada pode ser a única característica clínica em adolescentes ou adultos, que podem não procurar assistência médica ou ser avaliados tardiamente, o que dificulta a confirmação laboratorial<sup>18</sup>. Quando são observados, a sua condição muitas vezes não é diagnosticada, porque, em parte, os médicos continuam a considerar a tosse convulsa como uma doença da infância. Os resultados de estudos epidemiológicos indicam que 13% a 20% dos casos de tosse prolongada em adultos e adolescentes são devidos à infecção pela *B. pertussis*<sup>4</sup>. Num ensaio multicêntrico, prospectivo, aleatório, duplo-cego de uma vacina pertussis acelular, 63% dos indivíduos, entre os 15 e os 65 anos, apresentaram, a cada ano, tosse prolongada, com uma duração média de 24,4 dias. Este sintoma pode ter várias causas, mas verificou-se que a *B. pertussis* foi responsável por 0,7% a 5,7% dos episódios, dependendo da duração da tosse<sup>19</sup>.

A tosse convulsa pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos casos é notificada e, provavelmente, reconhecida em crianças com idade inferior a 5 anos<sup>17</sup>. Não se tem demonstrada suficiente protecção materna por passagem transplacentária de anticorpos e os lactentes são susceptíveis desde as primeiras semanas de vida.

Em Portugal, entre 2000 e 2006, a taxa média anual de internamento hospitalar, com diagnóstico, por critérios clínicos, de tosse convulsa na região Norte, de crianças com menos de um ano de idade foi de 114,0 casos por 100 mil<sup>20</sup>. Estas taxas, no mesmo grupo etário, são superiores às verificadas nas comunicações de dados nacionais de outros países como a Argentina (0,27/100.000)<sup>10</sup>, Brasil (<1/100.000)<sup>21</sup>, EUA (62,8/100.000)<sup>22</sup> e semelhantes às do Canadá (119 /100.000)<sup>23</sup> e Espanha (118/100.00)<sup>24</sup>.

A presença ou ausência de tosse acessual é insuficiente para confirmar ou afastar a hipótese de infecção pela *B. pertussis*. A ocorrência simultânea com o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) foi relatada pela primeira vez há mais de 20 anos<sup>25</sup>. Actualmente, o desenvolvimento da reacção em cadeia da polimerase (PCR) para o VSR e para a *B. pertussis*, permitiu a confirmação desta observação. A co-infecção com *B. pertussis* tem sido documentada em <1% a 16% das infecções de VSR em lactentes não imunizados ou com imunização incom-

pleta<sup>25</sup>. A *B. pertussis* foi identificada em 23% das crianças menores de 5 meses, hospitalizadas por problemas respiratórios graves como a apnéia e insuficiência respiratória<sup>26</sup> e em 12% de 823 lactentes, menores de 1 ano, hospitalizados por insuficiência respiratória, apnéia, bradicardia, ou tosse acompanhada por paroxismos, vômitos, guinchos ou cianose<sup>16</sup>. A *B. pertussis* foi responsável por 13% das mortes de crianças, entre 10 dias e 18 anos, em unidades de cuidados intensivos, atribuídas a infecções bacterianas adquiridas na comunidade, em um estudo retrospectivo francês<sup>27</sup>.

Muitos países estão agora a observar uma mudança na incidência da doença para grupos etários mais velhos<sup>5,11</sup>. Dados da EUVAC-NET, uma rede de vigilância epidemiológica e controlo de doenças transmissíveis na União Europeia, mostram que, entre 1998 e 2002, os números relativos à incidência da doença mantiveram-se estáveis, com altas taxas entre crianças menores de 1 ano de idade. No entanto, indicam que a taxa de incidência entre adultos duplicou em cinco anos<sup>28</sup>. Da mesma forma, os dados de vigilância, entre 1990 e 2003, do *Centers for Disease Control e Prevention* (CDC) demonstraram que a incidência da doença entre adolescentes tem aumentado substancialmente, em quase dez vezes<sup>29</sup>.

Dos 29.048 casos notificados ao CDC, nos E.U.A., entre 1997 e 2000, 29% ocorreram em crianças com idade inferior a um ano, 29% em adolescentes entre 10 e 19 anos de idade e 20% em indivíduos com idade superior a 20 anos<sup>30</sup>.

Também há relatos, em países europeus (Finlândia, Alemanha, França), assim como na Austrália, Canadá, Japão e nos EUA, que esse aumento de incidência entre os grupos etários mais velhos foi acompanhado do aumento da doença nos lactentes, grupo que apresenta maior morbidade e mortalidade relacionadas à doença<sup>3</sup>.

### Vacinação anti-pertussis

Estimou-se que a cobertura vacinal global, em 2003, impediu cerca de 38.3 milhões de casos e 607.000 óbitos<sup>31</sup>. Uma redução dramática na incidência da tosse convulsa (> 90%) foi observada em países industrializados, após vacinação em larga escala nas décadas de 50 e 60 do século XX.

Em 1974, o Programa Expandido de Imunização da OMS incorporou a vacinação contra difteria, tétano e tosse convulsa, esta última com células inteiras. No final da década de 80, aproximadamente 80% das crianças, em todos os países, receberam a vacina<sup>31</sup>, percentual de cobertura que é mantido até hoje<sup>3</sup>. Apesar da alta eficácia da vacina para prevenir a doença clínica, seu impacto é limitado para a diminuição da circulação da *B. pertussis*, mesmo em países com altas coberturas vacinais<sup>31</sup>.

Em Portugal, a vacina contra a tosse convulsa foi introduzida no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1965. A partir de 1967, foi possível observar o elevado impacto da vacinação contra a tosse convulsa, expresso no acentuado decréscimo do número de notificações de doença<sup>20</sup>.

A vacina clássica foi preparada a partir de suspensões de células inteiras inactivadas da bactéria, que foram mais tarde combinadas com a vacina contra o tétano e difteria, dando origem ao DTP<sup>32</sup>.

Após a sua introdução, foram observados efeitos adversos locais e sistémicos, de gravidade variável, nomeadamente, febre alta, choro persistente por mais de 3 horas, episódios hipotónicos hiporresponsivos, convulsões com e sem febre e, em casos raros, encefalopatia aguda, o que resultou na decisão, do governo japonês, de suspender a vacinação contra a tosse convulsa em 1974. A vacina foi reintroduzida no início de 1975, decidindo o governo iniciar a vacinação em crianças a partir dos 2 anos de idade. O resultado directo desta política foi um surto de tosse convulsa no Japão. A epidemia estimulou o desenvolvimento de uma vacina purificada (acelular), menos reactogénica, que foi aprovada no Japão, em 1981, numa vacina combinada DTaP<sup>33</sup>.

Nos últimos anos, as vacinas acelulares foram incorporadas nos calendários de vacinação de vários países desenvolvidos, gradualmente a substituir as vacinas de células inteiras. Os esquemas de administração variam entre os países, embora a vacinação primária com três doses da vacina pertussis nos primeiros seis meses de vida exista na maioria dos países europeus (Figura). Em 2006, procedeu-se, em Portugal, à substituição da vacina contra a tosse convulsa do tipo célula inteira por uma vacina pertussis acelular<sup>20</sup>.

A vacina acelular contém vários antigénios da *B. pertussis* que foram extensamente avaliados na última década. Em comparação com as vacinas de células inteiras, verificou-se, nos estudos de imunogenicidade e reactogenicidade, que as vacinas acelulares são imunogénicas, no que diz respeito ao seu conteúdo antigénico específico, e encontram-se associadas a reacções adversas menos graves e menos frequentes. A avaliação da relação custo-benefício da mudança da vacina de células inteiras para vacinas acelulares demonstrou-se favorável<sup>34-36</sup>.

O efeito protector da vacinação com o toxóide pertussis é indirecto, protegendo as células fagocíticas pulmonares contra a inactivação exercida pela toxina pertussis. A protecção contra a tosse convulsa parece ser multifactorial, envolvendo a imunidade humoral, celular e de mucosa<sup>14</sup>.

Os lactentes recebem a vacina a partir de dois meses de idade e a vacinação não confere protecção completa até que os bebés tenham pelo menos seis meses de idade. A duração da imunidade fornecida pela vacina de células inteiras é sobreponível à da vacina acelular, variando entre os quatro e os doze anos<sup>37</sup>.

O programa de vacinação da maioria dos países europeus, inclusive Portugal, inclui cinco doses antes dos sete anos (série primária e dois reforços) (Figura).

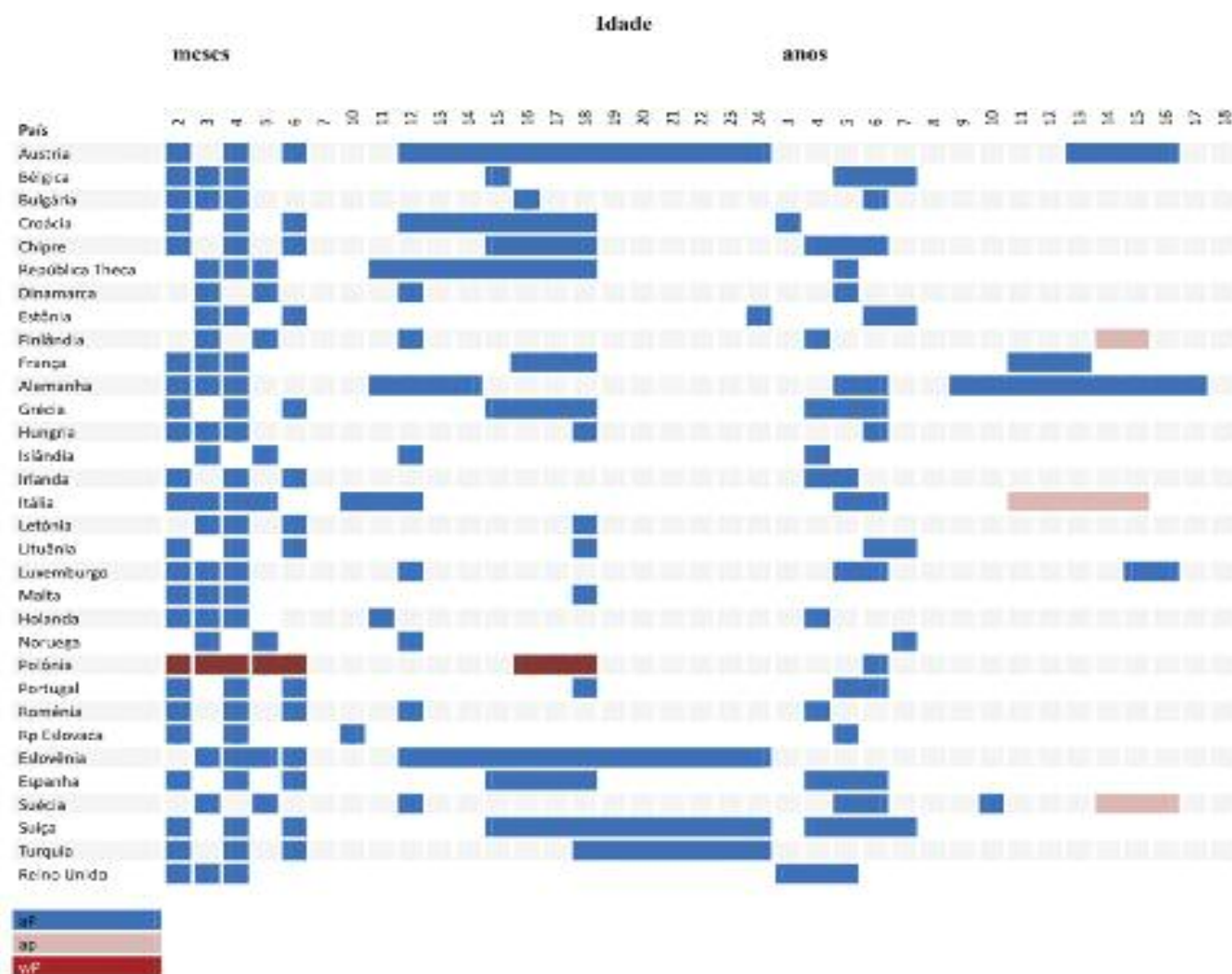


Figura – Vacinação contra tosse convulsa em países europeus (Fonte: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/pertussis.html>)

### Novas estratégias de controlo da tosse convulsa

A administração rotineira da vacina pertussis acelular, em adolescentes e adultos, tem como objectivo aumentar a protecção e reduzir a transmissão às crianças susceptíveis, alterando a carga global da doença.

As vacinas acelulares (dTpa) para uso em adolescentes e adultos foram licenciadas em diversos países com base em estudos de segurança e imunogenicidade. Essas vacinas diferem relativamente à quantidade de toxóide diftérico e de componentes pertussis (Quadro). Apesar de conter menores quantidades do

componente antigénico, a imunogenicidade é semelhante às vacinas utilizadas para a imunização primária<sup>13</sup>. Actualmente existem duas formulações, licenciadas nos EUA, para uso em pessoas com mais de 10 anos (Boostrix® e Adacel®), uma com três e outra com cinco componentes da bactéria (Quadro). Embora as vacinas tenham formulações ligeiramente diferentes, considera-se que tenham segurança, imunogenicidade e eficácia protectora equivalentes. Foram demonstradas altas taxas de seroprotecção contra difteria e tétano após administração da Boostrix® e Adacel® num grande estudo randomizado em adultos<sup>38</sup> e persistência, de até 5 anos, da seroprotecção<sup>39</sup>.

**Quadro** – Comparação dos componentes e indicações das vacinas pertussis acelulares<sup>a</sup>

Vacina	Tripedia®	Daptacel®	Adacel®	Infanrix®	Boostrix®
Fabricante	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline
Idade indicada	6sem–7a	6sem–7a	11–64a	6sem–7a	10–64a
<b>Componentes antigénicos</b>					
PT (µg)	23.4	10	2.5	25	8
FHA (µg)	23.4	5	5	25	8
PRN (µg)		3	3	8	2.5
FIM 2 + 3 (µg)		5	5		
Difteria(Lf)	6.7	15	2	25	2.5
Tétano (Lf)	5	5	5	10	5

**FHA** = hemaglutinina filamentosa; **FIM 2 + 3** = fimbrias 2 + 3; **Lf** = limites de floculação; **PRN** = pertactina; **PT** = toxina pertussis; sem = semanas; a = anos  
<sup>a</sup> - nomes comerciais de vacinas licenciadas nos EUA, pode ter nomes diferentes em outros países  
 Adaptado de Yeh SH & Mink CM. *Drugs* 2006;66:731-41

Uma única dose de dTpa é altamente imunogénica em adolescentes e adultos<sup>40</sup>, com resposta de anticorpos para *B. pertussis* significativamente maior nos adultos do que a observada em crianças aos sete meses de idade, após três doses da série primária. Como parte dos objectivos do *Adult Pertussis Trial* (APERT), patrocinado pelo *National Institutes of Health (NIH)*, nos EUA, a eficácia protectora da vacina verificada em 2.781 indivíduos, com idades entre os 15 e os 65 anos, incluídos num estudo multicêntrico, aleatório, duplo-cego foi 92% (IC 95% de 32-99%) contudo foram verificados apenas nove casos no grupo controlo e um caso no grupo vacinado em 2,5 anos<sup>41</sup>.

Os resultados do perfil de segurança foram confirmados, após a vigilância de 13.427 adolescentes, entre 10 a 18 anos, que receberam a vacina dTpa. Os indivíduos foram avaliados, através da análise de auto-controlo, comparando os períodos entre 0-29 e 30-59 dias após a vacinação, em relação aos eventos neurológicos, hematológicos e reacções alérgicas. Também foi avaliada a taxa de aparecimento de novas doenças crónicas dentro de 6 meses após a vacinação, em relação a controlos, que receberam a Td, pareados por idade, estação do ano, sexo e área geográfica<sup>42</sup>.

Actualmente, algumas estratégias, de vacinação de reforço com dTpa, estão sendo recomendadas de forma isolada ou combinada. Estas estratégias incluem (1) uma dose de reforço com dTpa em crianças de 7 a 10 anos com imunização prévia incompleta; (2) uma dose de reforço de rotina para pré-adolescentes e adolescentes; (3) uma dose de reforço de rotina, a cada 10 anos, para todos os adultos com idades abaixo de 65 anos; (4) vacinar adultos, com 65 ou mais anos, que têm ou terão contacto com lactentes (apesar das vacinas não estarem licenciadas

para uso neste grupo etário); (5) o uso de dTpa em vez de dT para doentes com feridas; (6) a imunização de trabalhadores de saúde, e (7) o *cocoon* que é uma abordagem para evitar a tosse convulsa em bebés muito jovens para serem imunizados (*cocooning* é a vacinação da mãe imediatamente após o parto ou a futura mãe no segundo ou terceiro trimestre de gestação e de outros membros da família ou prestadores de cuidados que terão contacto íntimo com o bebé após o nascimento)<sup>4,9</sup>.

Não existem estudos observacionais que avaliem adequadamente o efeito destas estratégias. Em relação ao reforço em adolescentes, dois modelos matemáticos prevêem uma diminuição da incidência da doença de 64 e 37%, nesta população, e de 22 e 18%, na população infantil<sup>43</sup>. Ambos os estudos são baseados no mesmo modelo e as diferenças dos resultados podem ser devidas principalmente às diferenças nas coberturas vacinais consideradas. Em França, a introdução de uma dose de reforço em adolescentes resultou em modesta redução da incidência da doença nessa população, provavelmente devido às baixas coberturas vacinais (17,4%)<sup>44</sup>. Com a diminuição do reservatório de infecção, representado por este grupo, a principal fonte de infecção da criança foi deslocada para os indivíduos mais velhos<sup>44</sup>. A cobertura vacinal em adolescentes, nos EUA, também é considerada insuficiente (cerca de 40%)<sup>45</sup>. A introdução do reforço (dTpa) em adolescentes com 14 a 16 anos no Canadá, em 2001, resultou em significativa redução da incidência da tosse convulsa em todos os grupos etários<sup>46</sup>.

Baseado nestes dados, nas análises farmacoeconómicas e nas simulações matemáticas do efeito, o C.O.P.E. recomenda que todos os adolescentes, entre 10 e 17 anos, recebam a dTpa ao invés da dT, independentemente do esquema de vacinação

prévio, do tipo de vacina administrada ou antecedente de tosse convulsa<sup>13</sup>. A dTpa é bem tolerada por adolescentes que receberam a dT nos últimos 2 a 10 anos<sup>47</sup>. A Academia Americana de Pediatria e o CDC recentemente retiraram a recomendação prévia de um intervalo mínimo de 2 anos, para o reforço com a dTap, após a administração da dT<sup>9</sup>.

Claramente, o *cocooning* (ou seja, vacinar os contactos próximos de recém-nascidos) continuará a ser necessário, até que a cobertura vacinal em adultos seja suficiente para a protecção de grupo (*herd immunity*). Numa revisão das mortes por tosse convulsa nos EUA, encontrou-se uma fonte de infecção dentro dos contactos domiciliários em menos de metade dos casos<sup>48</sup>. Assim, mesmo com altas coberturas de revacinação selectiva de adultos, através da abordagem do cocooning, uma proporção significativa de casos em recém-nascidos, não adquiridos a partir de seus contactos domiciliários, poderá persistir.

Embora se estime que a segurança e a imunogenicidade da dTpa seja semelhante em mulheres grávidas e não grávidas, estão disponíveis poucos dados sobre a segurança da dTpa para as mulheres grávidas e fetos e não há informações disponíveis sobre a imunogenicidade da dTpa em gestantes. A vacinação de mulheres grávidas com uma única dose da dTpa pode fornecer um grau de protecção para o bebé no início da vida pela transferência transplacentária de anticorpos maternos mas ainda faltam evidências a favor dessa hipótese<sup>49</sup>. A administração de dT para a vacinação de reforço é recomendada durante a gravidez, se 10 ou mais anos se passaram desde o último reforço. Em mulheres que receberam a dT nos últimos 10 anos e que não receberam dTpa anteriormente, incluindo aquelas que estão a amamentar, uma dose de dTpa no pós-parto pode ser dada antes da alta da maternidade<sup>49</sup>.

A vacinação de recém-nascidos, com uma dose da DTwP (células inteiras) após o nascimento, para fornecer protecção precoce já havia sido investigada há mais de 45 anos<sup>50</sup>. A vacinação de recém-nascidos resultou na chamada “tolerância imunológica”, na qual a resposta de anticorpos após vacinação primária e de reforço foi persistentemente reduzida em comparação à obtida em crianças que começaram seu esquema de vacinação posteriormente. Como resultado, a estratégia de imunização de recém-nascidos, com esta vacina, foi abandonada<sup>50</sup>. Os resultados de estudos que avaliaram a imunogenicidade após vacinação de recém-nascidos com diferentes vacinas triplas acelulares foram díspares. Quando vacinados com uma vacina DTaP com três componentes pertussis - PRN, FHA e PT geneticamente inactivada (Acelluvax, Biocine), verificou-se evidências de imunização precoce, sem indução de maior resposta de anticorpos ao final da série primária, em relação aos controlos<sup>51</sup>. Em contraste, quando uma vacina DTaP com cinco componentes foi administrada concomitantemente ao nascimento com o VHB, as respostas de anticorpos para o PT, fimbrias e PRN foram significativamente menores após a vacinação primária e reforço, de forma semelhante aos estudos anteriores que avaliaram a DTwP<sup>52</sup>.

Um estudo recente avaliou a vacinação de recém-nascidos, distribuídos aleatoriamente (1:1) para receber aP (3- componentes) ou a vacina da hepatite B (controlos), entre 2 e 5 dias

de vida, seguida de vacinação com DTaP-HBV-IPV/Hib aos 2, 4 e 6 meses. Foi demonstrado que a vacina aP, em recém-nascidos, é segura e resultou em resposta imunológica acelerada a todos os antígenos da vacina aos 3 meses de idade<sup>53</sup>. Após o reforço no segundo ano de vida, confirmou-se a ausência de indução de tolerância imunológica aos antígenos da tosse convulsa<sup>54</sup>. As respostas imunes de anticorpos e mediada por células contra os antígenos amadureceram ao longo do tempo e foram maiores quando a aP foi administrada ao nascimento do que quando a primeira dose da vacina pertussis foi administrada aos 2 meses de idade. No entanto, a vacinação de recém-nascidos parece atenuar as respostas às vacinas contra Hib, Difteria e VHB (*bystander interference*)<sup>53-54</sup>.

O custo das novas estratégias vacinais, recomendadas em outros países, deve ser avaliado em relação ao custo das doenças para as famílias e a sociedade. Avaliações económicas dirigidas à estratégia de reforço em adolescentes têm importantes limitações de qualidade. Factores tais como a imunidade de grupo e o efeito das subnotificações são ignorados por alguns dos estudos, enquanto outros assumem, de forma pouco realista, altas taxas de cobertura vacinal na população. Considera-se que conclusões válidas acerca do custo-efectividade de estratégias vacinais só podem ser obtidas através de análises baseadas em modelos dinâmicos e métodos estatísticos para a correcção da subnotificação. Pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer as incertezas relacionadas ao custo-efectividade do reforço da dTpa em adultos e adolescentes<sup>55</sup>.

## Conclusões

A *B. Pertussis* é um patógeno importante nos países em desenvolvimento e é considerado um problema reemergente nos países desenvolvidos. Os dados disponíveis para esta questão complexa ressaltam a necessidade urgente de esforços coordenados para estudar o impacto da doença e desenvolver novas estratégias para o seu controlo.

O aumento da incidência da doença em adolescentes e adultos resulta em maior número de casos numa fase precoce da vida e apoia a necessidade de investigar estratégias mais efectivas de proteger os bebés mais cedo do que as obtidas com os programas de imunização que têm sido implementados.

Apesar das novas estratégias poderem ser implementadas individualmente, devem ser consideradas complementares e a adopção de mais de uma abordagem de vacinação de reforço em adolescentes e adultos provavelmente resultaria em maior protecção de grupo.

A simples substituição da vacinação de reforço contra difteria-tétano na adolescência por uma contendo também a vacina pertussis acelular com doses reduzidas, poderá não ser suficiente em países com baixas coberturas de reforço com a dT. Um elevado grau de imunização contra o tétano foi verificado em Portugal pela “Avaliação do Programa Nacional de Vacinação – 2º Inquérito serológico Nacional – Portugal Continental 2001-2002”. Esta alta taxa de cobertura vacinal de adultos, no nosso país, sugere que a imunidade de grupo poderá ser alcançada.

Ainda não se tem a certeza de que o intervalo de 10 anos entre as doses de reforço será o ideal para manter a imunidade contra a *B. pertussis*. Sem a garantia da adequada imunidade de grupo com a vacinação universal dos adultos, a proposta do *cocooning* também parece atraente.

Na maioria dos países, a vigilância da tosse convulsa é insuficiente para estimar com precisão os números de casos ou óbitos. São necessárias estimativas precisas para auxiliar na definição de prioridades para os programas nacionais de vacinação. A necessidade de doses adicionais de reforço de dTpa depende da situação epidemiológica do país e medidas para intensificar a vigilância devem ser adoptadas.

A vacinação universal de adolescentes e adultos assim como a vacinação materna, na gestação ou no pós-parto imediato, e dos adultos que terão contacto íntimo com o RN são meios potenciais para a protecção individual e interrupção da transmissão para lactentes susceptíveis, com consequente redução da morbidade e mortalidade.

### Referências

- Mooi FR, van Loo IHM, van Gent M, Qiushui HE, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1206-12.
- de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, de Melker HE. Impact of Acellular Pertussis Preschool Booster Vaccination on Disease Burden of Pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:218-23.
- Freitas AC. Avaliação de novas estratégias vacinais contra coqueluche no município de São Paulo [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2008.
- Cherry JD. The Present and Future Control of Pertussis. *Clin Infect Dis* 2010;51(6):663-7.
- Halperin SA. The control of pertussis—2007 and beyond. *N Engl J Med* 2007;356:110-3.
- de Sousa SG, Barros H. Pertussis em Portugal – A importância de uma nova estratégia vacinal. *Rev Port Pneumol* 2010; XVI(4): 573-88.
- Plotkin S. Aims, Scope and Findings of the Global Pertussis Initiative. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S5-S6.
- Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. *MMWR* March 24, 2006;55:1-34.
- Committee on Infectious Diseases. Additional recommendations for use of tetanus toxoid, reduced-content diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (tdap). *Pediatrics* 2011;128(4):809-12.
- Zepp F, Bernatowska E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J, Roord J, et al. Consensus on Pertussis Booster Vaccination in Europe (C.O.P.E). *Child Care Health and Development* 2010; 36 Suppl s1:75-76.
- Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S10-S18.
- Cherry JD. The science and fiction of the resurgence of pertussis. *Pediatrics* 2003;112:405-6.
- Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *The Lancet Infectious Diseases* 2011;11(7):557-70.
- de Carvalho AP, Pereira EM. Acellular pertussis vaccine for adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82 Suppl 3:15-24.
- De Schutter I, Malfroot A, Dab I, Hoebreck N, Muyldermans G, Piérard D, et al. Molecular typing of Bordetella pertussis isolates recovered from Belgian children and their household members. *Clin Infect Dis* 2003;36:1391-1396.
- Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes V R, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DY, et al. Prospective Multinational Study of Pertussis Infection in Hospitalized Infants and Their Household Contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:238-42.
- Pan American Health Organization. Control of diphtheria, pertussis, tetanus, *Haemophilus influenzae* type b, and hepatitis B: field guide. Washington, D.C.: PAHO, 2005. (Scientific and Technical Publication No. 604)
- Bamberger ES, Srugo I. What is new in pertussis? *Eur J Pediatr* 2008;167:133-9.
- Ward JI, Cherry JD, Chang S, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an Acellular Pertussis Vaccine among Adolescents and Adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.
- Vieira M, Dias JG, Queirós L, Correia AM. Internamentos por tosse convulsa na Região Norte 2000-2006. *Acta Med Port* 2010; 23(4):605-612
- Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Série histórica de casos e óbitos de doenças de notificação compulsória – Brasil, 1980 a 2005. Brasília; 2006. [cited 2010 Nov 23]. Acessível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/planelhas\\_dnc\\_casos\\_obitos\\_18\\_08\\_04.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/planelhas_dnc_casos_obitos_18_08_04.pdf).
- Farizo KM, Cochi SL, Zell ER, Brink EW, Wassilak SG, Patriarca PA. Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989. *Clin Infect Dis* 1992;14:708-19.
- Health Canada, Population and Public Health Branch. Notifiable diseases on-line. 1986-1998. [cited 2010 Nov 12]. Acessível em: [http://cythera.ic.gc.ca/dsol/ndis/c-age\\_e.html](http://cythera.ic.gc.ca/dsol/ndis/c-age_e.html).
- Moraga, Roca J, Méndez C et al: Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997-2001. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(6):510-3
- Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, Helminen M. Bordetella pertussis Infection Is Common in Nonvaccinated Infants Admitted for Bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 1-3
- Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003;88:802- 806.
- Floret D. Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units. *Arch. Pediatr* 2001; 8(Suppl. 4):705s-711s.
- Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 761-765
- Greenberg DP. Pertussis in adolescents increasing incidence brings attention to the need for booster immunization of adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:721-728
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis.United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:73-6.
- World Health Organization. Pertussis vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005;80:31-9.
- Black S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16 Suppl 4:S85-9.
- Hochwald O, Bamberger E, Srugo I. The return of pertussis: who is responsible? What can be done? *Isr Med Assoc J*. 2006;8(5):301-7.
- Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46 (RR-7):1-25.



35. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003–14.
36. Ekwueme DU, Strebel PM, Hadler SC, Meltzer MI, Allen JW, Livengood JR. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole cell pertussis vaccine in the United States, 1997. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(8):797–803.
37. 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:S58–61.
38. Plosker GL. Combined, Reduced-Antigen Content Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine (Boostrix®). A Review of its Use as a Single-Dose Booster Immunization in Individuals Aged 10–64 Years in the US. *Biodrugs* 2009; 23:253-67.
39. McIntyre PB, Burgess MA, Egan A, Schuerman L, Hoet B. Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, tetanus and pertussis vaccine: immunogenicity 5 years post vaccination. *Vaccine* 2009;27:1062-6.
40. Le T, Cherry JD, Chang S, Knoll MD, Lee ML, Barenkamp S, et al. Immune response and antibody decay after immunization of adolescents and adults with an acellular pertussis vaccine: the APERT study. *J Infect Dis*. 2004;190:535–44.
41. 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;33:1555-63.
42. Klein NP, Hansen J, Lewis E, Lyon L, Nguyen B, Black S, et al. Post-Marketing Safety Evaluation of a Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and 3-Component Acellular Pertussis Vaccine Administered to a Cohort of Adolescents in a United States Health Maintenance Organization. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 613–7.
43. Rodríguez-Coboa I, Chenc Y, Olowokured B, Litchfield I. Clinical and economic assessment of different general population strategies of pertussis vaccine booster regarding number of doses and age of application for reducing whooping cough disease burden: A systematic review. *Vaccine* 2008;26:6768–76.
44. Bonmarin I, Bouraoui L, Guiso N, Levy-Bruhl D. La coqueluche : collecte de données et choix des stratégies vaccinales. *Med Mal Infect* 2009;39:271–7.
45. CDC. National, state, and local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years—United States, 2008. *MMWR* 2009;58:997–1001.
46. Kandola K, Lea A, White W, et al. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: pre and post-cellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:271-4.
47. Halperin S, Sweet L, Baxendale D. How soon after prior tetanus-diphtheria vaccination can one give an adult-formulation tetanus-diphtheria pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 2006 25; 195-200.
48. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:628–34.
49. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Among Pregnant and Postpartum Women and Their Infants. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* May 30,2008;57(04):1-47.
50. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008;152:655-60.
51. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F, et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics* 2003;111:1042-5.
52. Halasa NB, O’Shea SA, Lafleur B, Edwards K. Safety and immunogenicity of an additional dose of DTaP given at birth. Presented at 46th Annual ICAAC, San Francisco, September 27-30, 2006. Abstract G144/369.
53. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008;152:655-60.
54. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer CU, et al. Booster Vaccination After Neonatal Priming with Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr* 2010;156:675-8.
55. Postma MJ, de Vries R, Roord J. Conclusions on (cost-)effectiveness of pertussis booster vaccination strategies highly dependent on selections made in evidence review. *Vaccine* 2009;27(52):7242-3.