

NOTA TÉCNICA - COQUELUCHE

Cidade Universitária, 08 de novembro de 2024

A coqueluche é uma doença respiratória aguda, altamente transmissível, causada pela bactéria *Bordetella pertussis* (ou, mais raramente, *Bordetella parapertussis*). Surtos da doença são descritos desde o século XVI e, antes da vacina estar disponível para sua prevenção, mais de 200.000 casos da doença eram relatados por ano globalmente. Desde a criação e implementação da vacina para coqueluche, os casos diminuíram de forma substancial, mas a doença continua sendo um problema de saúde pública mundial, particularmente na população infantil com surtos ocorrendo principalmente em locais com baixa cobertura vacinal.

CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

Durante os anos 2010, em média 170 mil casos de coqueluche eram registrados anualmente em todo o mundo. A pandemia de covid-19 determinou uma queda no número de casos de 2020 a 2022, registrando-se em média 54 mil casos por ano. As restrições de circulação impostas pelas autoridades de saúde em resposta à pandemia de covid-19 tiveram impacto em outras doenças transmissíveis pela via respiratória, o que inclui a coqueluche. Além disso, a covid-19 foi priorizada pelos sistemas de saúde e vigilância, possivelmente levando a subnotificação de outras doenças.

A incidência da doença aumentou a nível global em 2023, e ainda que não tenha alcançado níveis pré-pandêmicos, o padrão de aumento se manteve nos primeiros meses de 2024, chamando a atenção de autoridades sanitárias mundialmente, inclusive na região das Américas. Possivelmente, a queda de cobertura vacinal durante a pandemia contribuiu para esse aumento de casos na retomada das atividades presenciais em geral.

No Brasil, mais de 2900 casos de coqueluche foram confirmados no ano de 2024, comparados a menos de 300 casos anuais entre 2020 e 2023. Doze óbitos atribuídos à doença já foram registrados, um número alarmante comparado aos zero óbitos dos três anos anteriores. O estado do Rio de Janeiro notificou 216 casos confirmados, com dois óbitos. Dois terços dos casos ocorreram na capital fluminense. No campus da UFRJ do Fundão, 6 casos foram laboratorialmente confirmados pelo NEEDIER em diferentes unidades do Centro de Ciências da Saúde.

TRANSMISSÃO

A coqueluche é transmitida principalmente por gotículas respiratórias, expelidas durante episódios de tosse, espirros ou fala de indivíduos infectados. A transmissão indireta, seja por partículas no ar ou por fômites, ocorre de forma extremamente rara, se é que ocorre.

O risco de transmissão é mais elevado durante as fases iniciais da doença: a fase catarral e o início da fase paroxística, períodos nos quais a concentração de *Bordetella pertussis* nas secreções respiratórias é mais alta. A proximidade física entre indivíduos favorece a disseminação do agente, o que torna a transmissão comum no ambiente domiciliar e em ambientes de alta densidade populacional e circulação limitada de ar, como pode acontecer em cenário de creches e escolas.

A coqueluche é altamente contagiosa: até 90% dos contatos domiciliares suscetíveis de uma pessoa infectada podem adquirir a doença, sendo que a taxa de transmissão em ambientes escolares varia entre 50% e 80%. Em indivíduos não imunizados, a ausência de anticorpos específicos facilita a colonização da bactéria no epitélio respiratório, o que aumenta significativamente a chance de infecção e de propagação. Em populações com baixa cobertura vacinal, a transmissão pode provocar surtos, especialmente entre crianças pequenas.

PATOGÊNESE

A coqueluche é uma doença primariamente mediada por toxinas. A *B. pertussis* produz vários produtos antigênicos e biologicamente ativos, incluindo a toxina pertussis. Durante o processo infeccioso as bactérias se ligam aos cílios das células epiteliais respiratórias, produzem toxinas que paralisam os cílios, promovem inflamação do trato respiratório e interferem na limpeza das secreções pulmonares. Os antígenos da coqueluche parecem permitir que o organismo escape das defesas do hospedeiro, pois a linfocitose é promovida, mas a quimiotaxia é prejudicada.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Após um período de incubação que dura em média 7 dias (4 a 21 dias), inicia-se a fase sintomática da coqueluche, que pode ser dividida em 3 fases: catarral, paroxística e convalescente. A primeira fase é caracterizada por sintomas respiratórios inespecíficos como coriza, espirros, febre baixa e tosse ocasionais, sendo diagnóstico diferencial com diversas infecções respiratórias agudas.

Após 1 a 2 semanas, a tosse torna-se protagonista e a segunda fase, de paroxismo, se inicia. Durante a fase de paroxismo, o paciente pode apresentar episódios de tosse paroxística marcadas por numerosos “surtos” de tosse, que resultam em dispneia e, ocasionalmente, em vômitos. Após os surtos de tosse pode ocorrer um esforço inspiratório acompanhado de um estridor, conhecido popularmente como guincho inspiratório. Durante esses episódios de paroxismo, o paciente pode ficar cianótico, complicação que acontece principalmente na população infantil. Os paroxismo são mais comuns à noite, com uma média de 15 ataques por dia.

Após cerca de 2 a 3 semanas, os ataques tendem a diminuir, independente do tratamento. Nesse momento, o paciente entra na fase convalescente, com recuperação gradual. Durante esse período, a superposição de outras infecções respiratórias pode levar ao retorno de episódios de paroxismo.

Indivíduos previamente vacinados contra *B. pertussis* podem ter uma apresentação atípica da doença, com sintomas mais leves ou até assintomáticos. Nesses indivíduos, o estridor é incomum. No entanto, a transmissão ainda ocorre, e pode levar a infecção de outras pessoas suscetíveis, incluindo crianças não imunizadas, indivíduos imunodeprimidos e idosos.

DIAGNÓSTICO

Em indivíduos com quadro clínico sugestivo da doença, o diagnóstico da coqueluche pode ser confirmado por métodos laboratoriais, como a identificação pela reação em cadeia da polimerase (PCR) ou o isolamento em cultura de materiais respiratórios. O material respiratório coletado por *swab* nasofaríngeo é o material de eleição.

Atualmente, a PCR é o recurso diagnóstico mais eficiente, dada a sua rápida realização e maior sensibilidade para o diagnóstico da doença. A despeito da cultura ser ainda considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico, sua realização é bastante trabalhosa, e a sensibilidade é afetada por fatores como uso prévio de antibióticos, duração dos sintomas, idade, estado vacinal, coleta de espécime, presença de outras bactérias na nasofaringe e (contaminantes), tipo de *swab*, tempo decorrido entre coleta, transporte e processamento da amostra.

A coleta de material respiratório para diagnóstico deve ser realizada idealmente no início da fase catarral, antes do início do tratamento, mas poderá ser realizada, até no máximo, 3 dias após início de tratamento adequado. Quando o objetivo for exclusivamente a realização da PCR, o *swab* coletado poderá ser diretamente transportado dentro de tubo Falcon, seco ou com solução salina. Contudo, se estiver planejado o isolamento em cultura, é necessário utilizar meio de transporte específico (meio semi-sólido de Regan-Lowe), visando a preservação bacteriana e maior rendimento da cultura. No Brasil, os laboratórios centrais de referência (LACENs), em função do objetivo de realizar cultura, aceitam apenas material transportado em meio específico para a investigação.

TRATAMENTO

O tratamento com antibiótico pode prevenir ou atenuar a coqueluche quando administrado durante o período de incubação ou no início da fase catarral. Quando administrados mais tardiamente, o antibiótico não altera o curso clínico, mas diminui a transmissão por eliminar a bactéria da nasofaringe.

São considerados antibióticos eficazes para a erradicação da *B. pertussis* aqueles da classe dos macrolídeos (azitromicina, claritromicina e eritromicina). Em caso de contraindicação ao uso dessa classe, a alternativa recomendada é o sulfametoxazol-trimetoprim (Quadro 1). Indivíduos tratados podem ser liberados do isolamento após 5 dias de tratamento eficaz, enquanto que indivíduos não tratados podem permanecer infecciosos por até três semanas após o início dos sintomas.

Quadro 1. Esquemas terapêuticos para coqueluche em adultos

Medicamento	Posologia
Azitromicina	500mg 1x/dia no 1o dia seguido de 250mg* 1x/dia por 4 dias (duração total de 5 dias)
Claritromicina	500mg 12/12h durante 7 dias
Sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP)	SMX/TMP 800/160mg de 12/12h durante 7 dias

* na indisponibilidade de comprimido de 250mg, admite-se administração de 500mg durante os 5 dias de tratamento.

Destaca-se que os indivíduos infectados pela *B. pertussis*, independente da forma de apresentação e gravidade, não desenvolvem imunidade permanente e deverão seguir e completar seus esquemas vacinais conforme indicação médica.

PREVENÇÃO

Quimioprofilaxia:

A quimioprofilaxia pós-exposição (QPE) consiste no uso de antimicrobianos por contatos próximos de casos suspeitos ou confirmados da doença, com o objetivo de prevenir a ocorrência de doença grave, principalmente na população de alto risco de desenvolver complicações da doença. O esquema profilático deve ser iniciado o mais precocemente possível, após exposição de risco, até o máximo de 21 dias.

São grupos prioritários para recebimento da quimioprofilaxia:

1. Comunicantes intradomiciliares;
2. Pessoas que tiveram contato com casos suspeitos ou confirmados de coqueluche e que apresentam risco aumentado de complicações e óbito pela doença:
 - crianças com idade inferior a 1 ano;
 - Idosos (> 60 anos);
 - pessoas com condições clínicas que podem exacerbar a doença, tal qual pneumopatia ou imunossupressão;
3. Pessoas que tiveram contato com casos suspeitos ou confirmados e que têm alto potencial de transmitir a coqueluche para vulneráveis, como:
 - gestantes no último trimestre (a partir da 32^a semana de gestação), em razão do maior risco de transmissão para o recém nascido;
 - pessoas em locais de elevado risco de transmitir a doença, como profissionais de saúde que prestam assistência a indivíduos vulneráveis como lactentes e gestantes; pessoas que trabalham em creches, escolas maternas; pessoas que convivam com lactentes menores de 1 ano, como babás, trabalhadores domésticos.

As indicações quanto ao uso de QPE podem ser ampliadas quando um número pequeno de casos for identificado em ambientes fechados, enquanto não houver um surto comunitário definido em andamento. No entanto, quando a transmissão comunitária está estabelecida, múltiplos ciclos de antibióticos não são recomendados. Caso um indivíduo que já realizou esquema de quimioprofilaxia seja novamente exposto a um caso de coqueluche, não há indicação de iniciar novo esquema quimioprofilático, a conduta se restringe à observação por 21 dias quanto à ocorrência de sintomas. Ademais, esse indivíduo deveria ter recebido vacina para coqueluche na exposição anterior recente.

Vacinação:

Rotineiramente, pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) a vacinação para coqueluche se inicia no primeiro ano de vida. O esquema do Calendário Infantil compreende 3 doses com a vacina pentavalente (DTP+Hib+Hepatite B), seguido de dois reforços com a tríplice bacteriana (DTP), o primeiro aos 15 meses de idade, e o segundo aos 4 anos de idade. A partir desse 2o reforço com DTP, a recomendação habitual do PNI é de reforços com a vacina dupla bacteriana (dT), que não contém o componente pertussis.

A vacina tríplice bacteriana acelular do adulto (dTpa) nos centros municipais de saúde e clínicas da família é de uso restrito às gestantes (a partir da 20 semana) e aos profissionais de saúde (principalmente os envolvidos na assistência em maternidades e serviços de neonatologia), visando a proteção dos bebês contra a coqueluche nos primeiros meses de vida. Adicionalmente, a vacina dTpa está disponível no Crie para pacientes imunossuprimidos. Apesar de ainda não estar disponível de forma gratuita para a população em geral, a vacina dTpa é facilmente encontrada na rede privada do país. É desejável que, no mínimo, uma dose de dTpa seja feita na adolescência ou na vida adulta. No caso dos profissionais de saúde, independente de dose feita na adolescência, recomenda-se uma dose na vida adulta.

Tanto a infecção natural quanto a vacinação para a coqueluche induzem proteção por alguns anos (5 a 10 anos), mas esta imunidade não é permanente. Consequentemente, diante de cenário de surto, devem ser consideradas possivelmente não-imunes as pessoas (crianças e adultos) que não receberam nenhuma dose de vacina contendo o componente coqueluche (pentavalente, DTP, dTpa) nos últimos 5 anos.

Quando um caso de coqueluche é diagnosticado, é imperativo que seja feita a busca ativa e avaliação de seus contactantes próximos, no domicílio, no ambiente escolar e no trabalho. A caracterização dos contactantes permite delinear as medidas mais adequadas a serem adotadas para cada perfil:

- Contactantes com sintomas respiratórios: atendimento clínico + coleta de swab nasofaríngeo para diagnóstico (da coqueluche e vírus respiratórios) + tratamento com antibiótico (azitromicina) + vacinação com a vacina dTpa;
- Contactantes de alto risco assintomáticos: quimioprofilaxia com antibiótico (azitromicina) e vacinação com dTpa;
- Contactantes em geral assintomáticos: vacinação com dTpa;

AÇÕES DE CONTROLE DA COQUELUCHE NA UFRJ

Além do NEEDIER, outras unidades e setores do CCS estão envolvidos no enfrentamento da coqueluche na UFRJ, como o Centro de Vacinação de Adultos do CPST (CVA-CPST) e as Unidades de Segurança do Paciente e Vigilância em Saúde do HUCFF e do IPPMG. Dentre as ações vigentes, inclui-se:

- 1) Atendimento de casos sintomáticos respiratório com investigação para coqueluche em casos que se enquadrem em critérios clínico-epidemiológicos da doença;
- 2) Atendimento de indivíduos contactantes próximos de casos confirmados ou suspeitos de coqueluche, para aplicação da medida de prevenção adequada (QPE ou vacinação);
- 3) Intensificação da vacinação com dTpa de indivíduos de grupos estratégicos.

REFERÊNCIAS:

Centers for Diseases Control and Prevention - CDC. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019. *MMWR* 2020;69(3):77–83.

Fiona P. Havers, MD, MHS; Pedro L. Moro, MD, MPH; Susan Hariri, PhD; and Tami Skoff, MS. Chapter 16: Pertussis. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases*, 14th ed. 2021. Disponível em: https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/index.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pink-chapters.htm [acessado em novembro 5, 2024].

Guimarães, LM, Carneiro, EL & Carvalho-Costa, FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis* 15, 442 (2015).

HEALTH CANADA. POPULATION AND PUBLIC HEALTH BRANCH. *Canadian Immunization Guide (Evergreen Edition)*. CCDR 2021 Disponível em: www.phac-aspc.gc.ca [acessado em outubro 20, 2022].

Kathryn M. Edwards, Michael D. Decker, F. Heath Damron. Pertussis Vaccines. In: Plotkin S, Orenstein WA eds. *Plotkin's Vaccines*. 8th ed. Elsevier, 2023.

Kilgore, Paul E et al. “Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention.” *Clinical Microbiology Reviews* vol. 29,3 (2016): 449-86.

Kilgore, P E; Coenye, T. Bordetella and Related Genera. In: Carroll KC, Pfaller MA, Karlowsky JA, Landry ML, McAdam AJ, Patel R, Pritt BS (ed). *Manual of Clinical Microbiology*. 13rd ed. American Society of Clinical Microbiology, Washington, 2023 (ISBN: 9781683674290).

Opas - Alerta epidemiológico Coqueluche na Região das Américas 22 de julho de 2024
<https://www.paho.org/pt/documentos/alerta-epidemiologico-coqueluche-na-regiao-das-americas-22-julho-2024>

Painel Coqueluche Ministério da saúde

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiYTU3MmI5ZjltYmMyNC00ZTVjLTk2ZTItNWZlMjUxNDQwZmVlIiwidCI6IjltNTU0YWQzLWI1MmI5NDg2Mi1hMzZmLTg0ZDg5MWU1YzZmNSJ9>

Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54:1.