COVISA
COORDENAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Boletim Informativo
Nº2 - Dezembro de 2009

COQUELUCHE

Vigilância Epidemiológica e Triagem Diagnóstica

A coqueluche é uma doença infecciosa aguda de transmissão respiratória e imunoprevinível causada pela *Bordetella pertussis*. Apresenta um período de incubação que varia de cinco a 21 dias, mais comumente de sete a 10 dias [1, 2, 3].

Após o período de incubação, as manifestações clínicas iniciam-se de forma insidiosa com sintomas catarrais que duram de uma a duas semanas, período considerado de maior transmissibilidade. Segue-se a essa fase a instalação progressiva de surtos de tosse até crises de paroxismo. A fase paroxística típica é caracterizada por uma sucessão de tosse sem inspiração, com guincho inspiratório que pode ser seguido por vômito, além de protusão de língua, salivação, congestão facial, cianose e apnéia. Os paroxismos de tosse normalmente aumentam em freqüência e gravidade com a evolução da doença e podem persisitir por duas a seis semanas. Lactentes menores de seis meses podem apresentar quadro atípico com episódios recorrentes de apnéia, cianose e bradicardia. Na fase subseqüente, fase de convalescença, os sintomas diminuem gradualmente e os paroxismos de tosse são substituídos por episódios de tosse comum. Essa fase pode durar de duas a seis semanas, sendo descritos casos com até três meses de duração. O curso clínico pode variar de acordo com idade e estado de imunização do paciente. Crianças não vacinadas ou incompletamente vacinadas, como as menores de seis meses, constituem grupo de risco para evolução com doença grave e morte [1, 2, 3, 4, 5].

O período de transmissão vai desde o 5° dia após o contato com o doente até três semanas após o início da fase paroxística. Em crianças menores de seis meses de idade a transmissão pode durar até quatro a seis semanas após o início da tosse[1]. A coqueluche é considerada altamente transmissível, com taxa de ataque secundária que excede 80% entre pessoas suscetíveis[2].

A doença acomete principalmente os menores de um ano de idade, sendo essa susceptibilidade relacionada ao esquema vacinal ainda incompleto [1, 3] No Brasil, as altas taxas de cobertura da vacina tríplice bacteriana diminuíram o coeficiente de incidência (CI) da doença de 30 casos / 100.000 habitantes, no início da década de 80, para 0,39/ 100.000 habitantes em 2006[1].

Em 2000, o Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" da Secretaria Estadual de Saúde elaborou proposta de estruturação de uma rede de Vigilância Sentinela de Coqueluche com implantação prevista para 2001 em alguns municípios do Estado de São Paulo [6]. No ano de 2003, o Município de São Paulo (MSP) efetivou essa implantação em cinco unidades de saúde, ampliada em 2008 para sete unidades-sentinela, tendo como objetivo acompanhar a tendência da doença, monitorar cepas, avaliar o impacto do programa de imunização e detectar surtos e epidemias.

Apesar da existência de uma rede sentinela, a coqueluche é de notificação universal, ou seja, todo serviço de saúde deve fazer suspeita, diagnóstico, tratamento e notificação dos casos. A suspeição possibilita o desencadeamento de ações como a investigação de contatos, sejam domiciliares ou não, imprescindível para a identificação de sintomáticos, bem como a avaliação e atualização do esquema vacinal dos contatos.

Definição de Caso[1]

1. Suspeito

Todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística, guincho inspiratório e vômitos pós-tosse.

2. Confirmado

- Critério laboratorial: todo caso suspeito de coqueluche com isolamento de *Bordetella pertussis* ou PCR-TR positivo;
- Critério clínico-epidemiológico: todo caso suspeito que teve contato com caso confirmado de coqueluche pelo critério laboratorial, entre o início do período catarral e até três 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), com resultado de cultura negativa ou não realizada, inexistência de vínculo epidemiológico e sem confirmação de outra etiologia.

3. Descartado

Caso suspeito que não se enquadre em nenhuma das situações descritas anteriormente.

Diagnóstico Laboratorial da Coqueluche

O diagnóstico laboratorial da coqueluche ainda representa um desafio para a saúde pública, seja pela especificidade da técnica de cultura, seja pela pouca sensibilidade da rede de saúde a esse diagnóstico, com consequente demora na captação dos casos e introdução de antibioticoterapia anterior a coleta de secreção de nasofaringe.

O acesso a novas técnicas diagnósticas na rede de saúde pública somados à técnica de cultura, aumentam a sensibilidade de confirmação dos casos, bem como o encerramento oportuno. Assim, os métodos disponibilizados pelo Instituto Adolfo Lutz atualmente são:

1. Cultura (padrão ouro)

1.1. Tipo de amostra: secreção de nasofaringe, coletada preferencialmente no início dos sintomas (período catarral) e anterior a introdução de antibioticoterapia (ou no máximo até três dias após sua introdução) [1,3,4].

1.2. Materiais

- *Swab* fino, com haste flexível, estéril, de algodão alginatado ou dracon (os comuns de algodão são tóxicos para *Bordetella pertussis*) [3,5,6]. Os swabs devem ser armazenados em temperatura ambiente e em local seco [6];
- Tubo com meio de transporte com antibiótico, adequado para *B. pertussis*, Regan-Lowe (RL) [3,5,6]. Antes de sua utilização deve ser mantido em refrigerador a uma temperatura de 2° a 8°C. No momento de sua utilização deverá estar à temperatura ambiente. Deve-se ter o cuidado de observar a data de vencimento antes do uso [9];
- Etiqueta para identificação do tubo.

1.3. Técnica de coleta: introduzir o *swab* na narina do paciente até encontrar resistência na parede posterior da nasofaringe realizando movimentos rotatórios. Após a coleta, estriar o *swab* na superfície inclinada do meio de transporte, em seguida introduzir e manter o swab dentro do meio de transporte (Figura 3). Identificar o tubo com os dados de identificação do paciente [8].

1.4. Envio da amostra: o material coletado deve ser encaminhado em temperatura ambiente, ao abrigo da luz e imediatamente após a coleta. Na impossibilidade de transporte imediato, o material deverá ser incubado em estufa a 35-37°C por um período máximo de 48horas e encaminhado a seguir em temperatura ambiente [8]. A amostra clínica deverá ser encaminhada ao Instituto Adolfo Lutz (IAL) acompanhada da Ficha de Solicitação de Exame (impresso destacável da Ficha de Notificação do SINAN) devidamente preenchida.

2. Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (PCR –RT) [3,4,5]

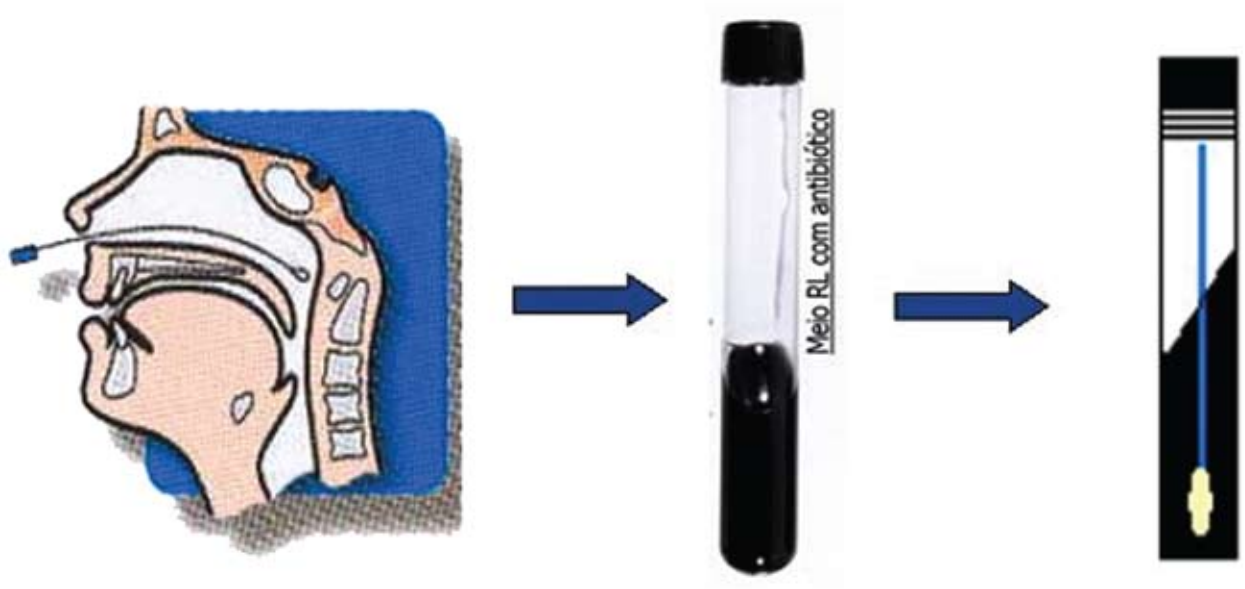
2.1. Tipo de amostra

2.2. Materiais

2.3. Técnica de coleta

2.4. Envio da amostra

Todos esses itens seguem o mesmo protocolo da cultura, uma vez que o PCR-RT é processado do mesmo material (swab com secreção de nasofaringe) enviado para pesquisa por cultura 10.



Fonte: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/resp/coque_coleta.pdf.

Figura 3. Técnica de coleta para pesquisa de *B. pertussis* por cultura e PCR-RT.

3. Sorologia [11]

A pesquisa sorológica pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA) está em processo de padronização e validação como técnica diagnóstica complementar no diagnóstico da coqueluche pelo IAL, sendo disponibilizada inicialmente para os casos que forem atendidos nos hospitais sentinela de acordo com protocolo de pesquisa "Padronização e Avaliação de Ensaio Imunoenzimático como Teste Complementar no Diagnóstico de Infecção por *Bordetella pertussis*".

3.1. Tipo de amostra: soro. O sangue deve ser coletado preferencialmente a partir do 14° dia do início dos sintomas. Os casos que forem atendidos nos hospitais- sentinela e que estiverem com menos de 14 dias de início de sintomas deverão fazer coleta de uma segunda amostra em visita domiciliar, ou seja, a SUVIS de residência deverá desencadear a coleta. Na vigência de identificação de contatos sintomáticos respiratórios no domicílio, além da coleta de secreção de nasofaringe para pesquisa de cultura e PCR-RT, será indicada também a coleta da sorologia.

3.2. Técnica de coleta: as amostras de sangue dos pacientes serão colhidas por punção venosa periférica, utilizando-se agulhas e seringas descartáveis, cumprindo as normas preconizadas de biossegurança. Serão coletados 2-3 mL de sangue total, em tubo transparente (se possível em tubo com gel separador), sem anticoagulante.

3.3. Conservação e envio da amostra:

- Após cada coleta deve-se **homogeneizar** o tubo, por inversão suave, por 3 a 4 vezes;
- O tubo com a identificação do paciente deverá ser mantido em **repouso** devidamente fechado para retração do coágulo (de 30 min a 2 h), em temperatura ambiente (entre 18 e 25° C);
- Após a completa retração do coágulo, a amostra deverá ser **centrifugada** a 1500 rpm por 10 min, para obtenção do soro. Identificar o tubo com os dados de identificação do paciente;
- A amostra de soro deverá ser encaminhada logo após a coleta em isopor com gelo reciclável. Na impossibilidade de transporte imediato o soro deverá ser mantido em refrigeração (geladeira 4 a 8°C) e encaminhado ao IAL Central **em até 24 horas** após a coleta.

Importante: Caso não seja possível a centrifugação local do sangue, após todo o procedimento de retração do coágulo em temperatura ambiente, o sangue deverá ser mantido em refrigeração (geladeira 4 a 8°C) e encaminhadas ao IAL Central em temperatura ambiente (entre 18 e 25° C) **em até 12 horas** após a coleta.

A amostra clínica deverá ser encaminhada acompanhada da Ficha de Solicitação de Exame devidamente preenchida.

Tratamento

Os antimicrobianos indicados para coqueluche erradicam a *B. pertussis* do nasofaringe, seja de casos sintomáticos ou assintomáticos (portadores). Nos sintomáticos, quando introduzidos ainda na fase catarral podem reduzir o tempo de transmissibilidade, duração e severidade da doença [2,3].

Os antibióticos de escolha são os macrolídeos como eritromicina, azitromicina e claritromicina [2,3,4] (Tabela 3). A eritromicina é o medicamento de escolha[1,2,11], porém a aderência ao seu uso é prejudicada em decorrência dos efeitos colaterais e tempo de tratamento prolongado[2].

Estudos *in vitro* e de revisão de literatura demonstraram que a azitromicina e a claritromicina têm comparável efeito antimicrobiano contra a *B. pertussis* como a eritromicina, com a vantagem da administração em menor número de doses diárias e menor tempo de uso[2,3,4]. Em menores de um mês de idade, a azitromicina é a droga de escolha pela associação descrita de desenvolvimento de estenose hipertrófica do piloro com o uso oral da eritromicina[2,3].

O antibiótico alternativo para os casos de hipersensibilidade ou resistência aos macrolídeos é a sulfametoxazol+trimetropim, porém este é contra-indicado nos menores de dois meses de idade[1,2,3,4].

Tabela 3. Esquemas terapêuticos recomendados para **tratamento** e **quimioprofilaxia** da Coqueluche, segundo grupo etário[2].

Grupo etário	Antimicrobianos recomendados			Alternativo
	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina	Sulfametoxazol(SMZ) +Trimetropima (TMP)
< 1 mês	• 10 mg/Kg/d, dose única diária, 5 dias. • Droga de escolha	• 40-50 mg/Kg/d, 6/6h, 14 dias • Usar se azitromicina for indisponível	• Não recomendado	• Contra-indicado em <2 meses devido ao risco de kernicterus
1 – 5 meses	• 10 mg/Kg/d, dose única diária, 5 dias.	• 40-50 mg/Kg/d, 6/6h, 14 dias	• 15mg/Kg/d, 12/12h, 7dias	• Contra-indicado em <2 meses • Para crianças ≥2 meses: TMP 8 mg/Kg/d e SMZ 40mg/Kg/d, 12/12h, 14dias
> 6 meses e crianças	• **1º dia**: 10 mg/Kg/d, dose única diária (máximo de 500g/d) • **2º- 5º dia**: 5 mg/Kg/d, dose única diária (máximo de 250g/d)	• 40-50 mg/Kg/d, 6/6h, 14 dias (máximo de 2g/d)	• 15mg/Kg/d, 12/12h, 7dias (máximo de 1g/d)	•TMP 8 mg/Kg/d e SMZ 40mg/Kg/d, 12/12h, 14dias
Adultos	• **1º dia** : 500 mg/d, dose única diária • **2º- 5º dia**: 250 mg/d, dose única diária	• 2g/d, 6/6h, 14 dias	• 1g/d, 12/12h, 7 dias	•TMP 320 mg/d e SMZ 1600mg/d, 12/12h, 14dias

Prevenção e Controle

As principais estratégias de controle da coqueluche são a manutenção de altas coberturas vacinais e a prevenção de casos secundários através da busca ativa de sintomáticos respiratórios entre os contatos dos casos suspeitos e confirmados[2,4].

No Brasil, é recomendada a vacina DTP (tríplice bacteriana) ou DTPa (tríplice acelular) até a idade de 6 anos, sendo que a vacina combinada DTP+Hib (Tetravalente) é preconizada para os menores de 1 ano[1]. Em 2008, a cobertura vacinal da Tetravalente no MSP, em menores de um ano de idade, foi cerca de 95%. Para o mesmo ano, apesar dos casos confirmados de coqueluche se concentrarem, também, nessa faixa etária, essa ocorrência deveu-se ao esquema vacinal ausente ou incompleto nos menores de seis meses de idade, que correspondeu a 93% dos casos. Deve-se lembrar da importância da continuidade na administração do esquema vacinal para crianças de 15 meses com o primeiro reforço da DTP, bem como o segundo reforço na faixa etária de quatro a seis anos para manutenção de imunidade adequada entre os pré-escolares. A vacina dTpa (componente pertussis acelular) pode ser utilizada nos maiores de 11 anos de idade, porém não está disponível na rede básica de saúde[2,3].

A partir da notificação de um caso suspeito de coqueluche deve-se fazer o levantamento de todos os comunicantes do paciente. Considera-se como comunicante a pessoa que teve proximidade de até um metro de distância do caso sintomático, por um período ≥ uma hora, ficando exposta às gotículas respiratórias (partículas maiores que 5µm) que podem ser geradas pela tosse, espirro e fala ou durante procedimentos como broncoscopia e aspiração de secreções respiratórias. Alguns contatos são considerados como de alto risco para evoluir com doença grave como os menores de um ano de idade, imunodeprimidos e portadores de doenças crônicas pulmonares[2].

A busca dos comunicantes deve ser feita por meio de visita no domicílio, escola e local de trabalho. Deve ser realizado levantamento da carteira de vacinação para atualização do esquema vacinal de contatos com vacinação incompleta e levantamento de sintomáticos respiratórios[1]. Quando identificado um contato sintomático, deve-se fazer coleta de secreção de nasofaringe para pesquisa do agente e tratá-lo como caso suspeito[2,6]. Os contatos assintomáticos devem ser monitorados por um período de até 21 dias, contados a partir do último contato com o caso suspeito[3].

No Brasil, o Ministério da Saúde indica o uso da quimioprofilaxia (QMP) para:

a) comunicantes íntimos menores de um ano, independente da situação vacinal e de apresentar quadro de tosse (recém-nascidos devem ser avaliados pelo médico);
b) comunicantes íntimos menores de 7 anos não vacinados, com situação vacinal desconhecida ou que tenham tomado menos de 4 doses da vacina DTP ou DTPa;
c) comunicantes adultos que trabalham em profissões que envolvem o contato direto e freqüente com menores de um ano ou imunodeprimidos;
d) comunicantes adultos que residam com menores de um ano;
e) comunicantes íntimos que são pacientes imunodeprimidos.

A administração da QMP com até 21 dias do início da tosse do caso índice previne a ocorrência de casos secundários, após esse período tem valor limitado [1].

Como medida de controle direcionada aos doentes, recomenda-se o isolamento respiratório durante cinco dias após o início do tratamento antimicrobiano apropriado [1,3,4]. Nos casos não submetidos à antibioticoterapia, o tempo de isolamento deve ser de três semanas a partir do início dos paroxismos [1,4] .

Dados epidemiológicos

No MSP, no período de 01/01/2000 até 26/10/2009, foram notificados 1.019 casos suspeitos da doença, onde 887 (87%) eram de residentes do município. Dentre os residentes do MSP, foram confirmados 238 casos (27%), com coeficiente de incidência variando de 0,10/100.000 habitantes em 2000 a 0,62/100.000 habitantes em 2007 (Tabela 1).

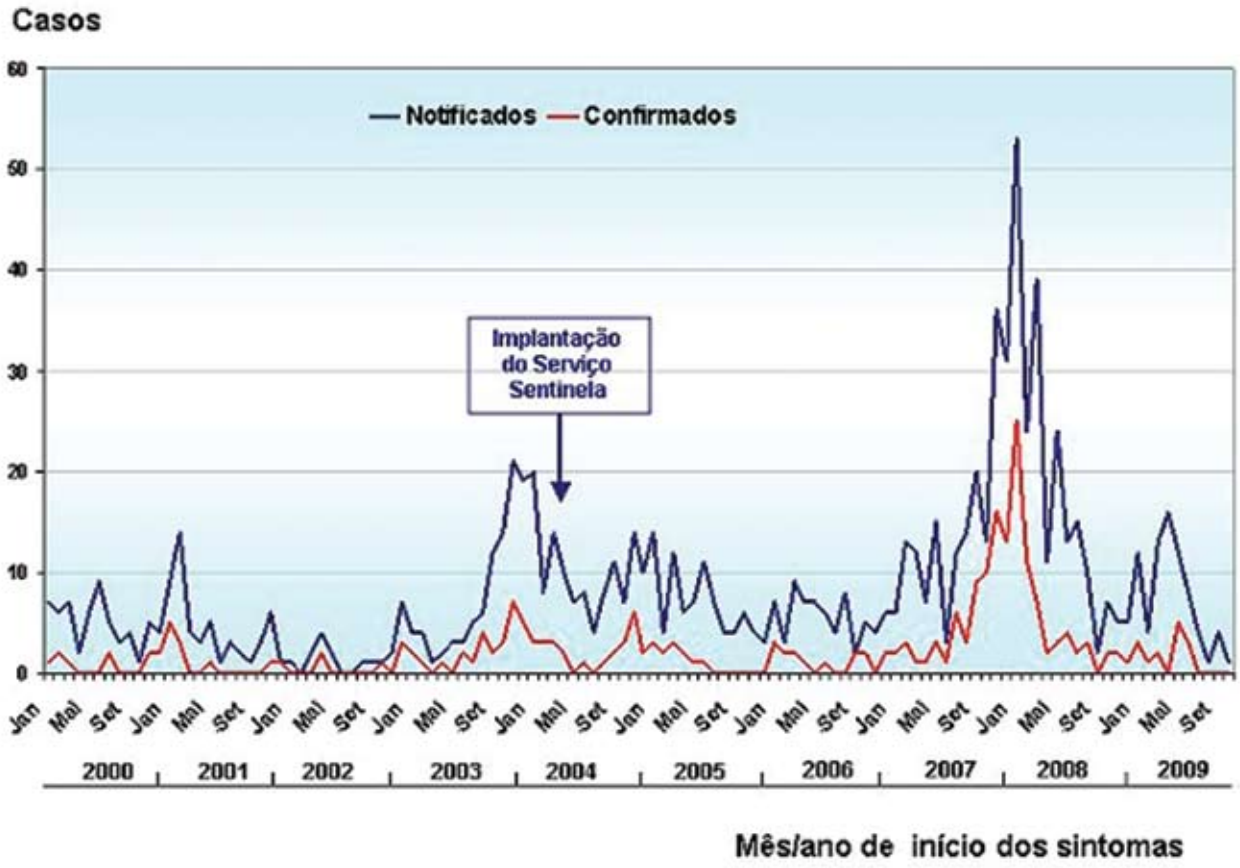
Tabela 1. Casos de coqueluche notificados no MSP, 2000 – 2009.

Ano	Notificados	Residentes no Município de São Paulo				
		Notificados		Confirmados		CI
		n	%	n	%	
2000	69	59	86	10	17	0,10
2001	54	52	96	11	21	0,10
2002	29	21	72	6	29	0,06
2003	103	94	91	28	30	0,26
2004	136	121	89	26	21	0,24
2005	94	82	87	12	15	0,11
2006	76	68	89	15	22	0,14
2007	214	182	85	68	37	0,62
2008	244	208	85	62	30	0,57
2009	86	75	87	14	19	0,13
Total	1019	887	87	238	27	0,28

Fonte: SinanW (09/10/08) e SinanNet (26/10/09).

Quando avaliada a distribuição temporal, observou-se um aumento do número de casos em residentes no MSP nos anos de 2007 e 2008. (Figura 1).

Figura 1. Casos confirmados de coqueluche em residentes do MSP, segundo data de início dos sintomas, 2000 – 2009.



Fonte: SinanW (09/10/08) e SinanNet (26/10/09).

Considerando os casos confirmados de 2008, a mediana de idade em anos foi de zero (intervalo: 0–32). A distribuição por faixa etária mostra que cerca de 90% (56/62) dos casos confirmados eram menores de um ano. A letalidade nesse período foi de 3,2% (2/62) e os dois óbitos ocorreram no grupo de menores de um ano. (Tabela 2)

Tabela 2. Distribuição dos casos confirmados de coqueluche em residentes do MSP, segundo faixa etária, 2008.

Faixa etária (anos)	Notificados		Confirmados		Óbito	Letalidade
	n	%	n	%		
< 1	190	91,3	56	90,3	2	3,6
1 – 4	15	7,2	5	8,1	0	0,0
5 – 9	0	0,5	0	0,0	0	0,0
10 – 14	0	0,0	0	0,0	0	0,0
15 – 19	0	0,0	0	0,0	0	0,0
20 e mais	2	1,0	1	1,6	0	0,0
Total	208	100,0	62	100,0	2	3,2

Fonte: SinanNet (26/10/09).

Quanto à distribuição espacial, as Supervisões de Vigilância em Saúde (SUVIS) de residência que apresentaram maior número de casos em 2008 foram Campo Limpo, Ipiranga e Vila Maria. (Figura 2)

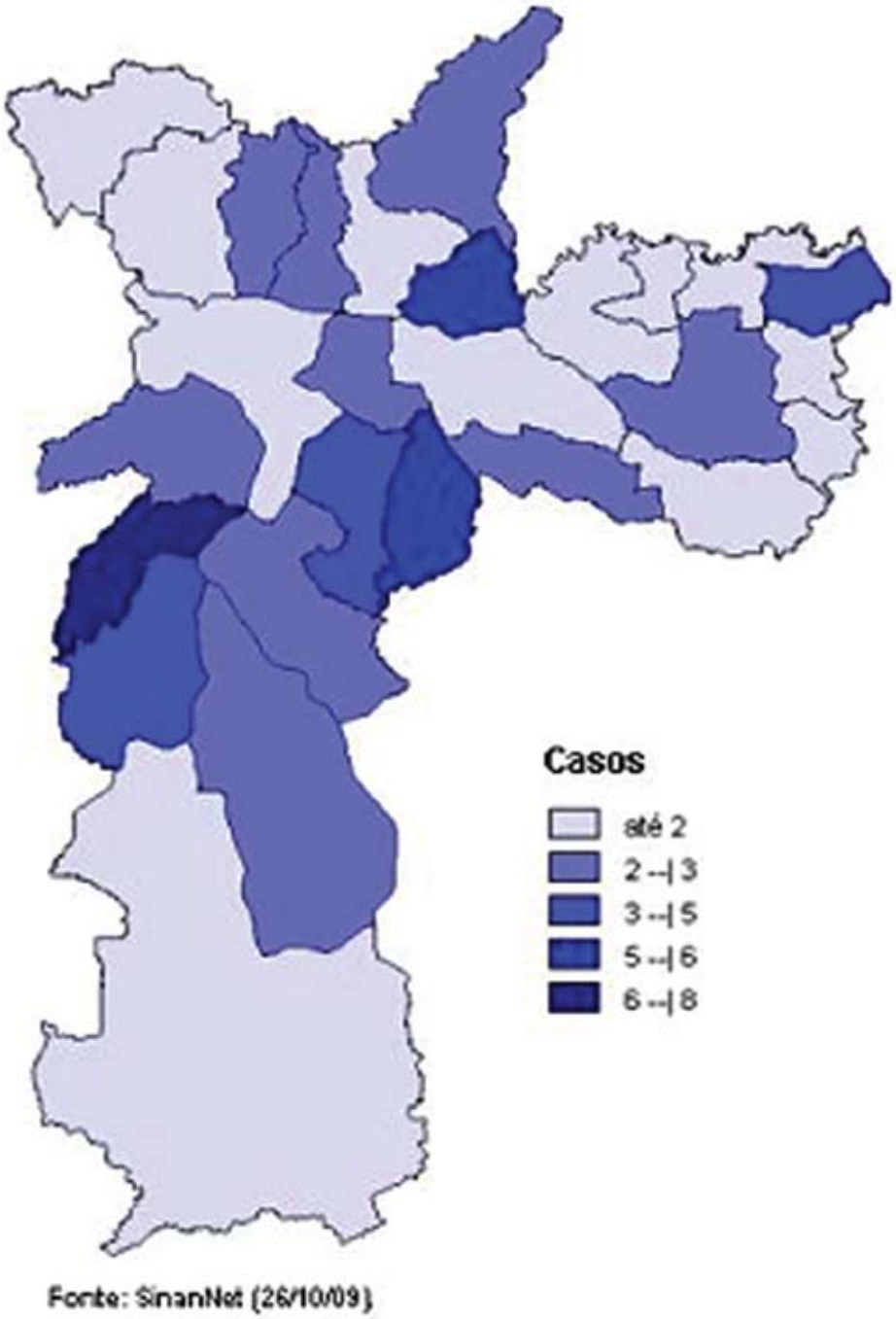


Figura 2. Distribuição dos casos confirmados de Coqueluche, segundo SUVIS de residência, MSP, 2008

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Coqueluche**. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. 7° ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009:200-18.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Antimicrobial Agents for the Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis. **MMWR** 2005; 54 (RR14)

3. American Academy of Pediatrics. **Pertussis (Whooping Cough)**. In: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Disease. 27ª ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006.

4. TOZZI AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. **Canadian Medical Association Journal,** Ottawa, v 172, n. 4, p. 509-15, 2005.

5. MATTO S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. **Clin. Microbiol. Rev**., Washington, v. 18, n. 2, p. 326-82, 2005

6. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof Alexandre Vranjac". **Manual de Vigilância Epidemiológico de Coqueluche:** Normas e Instruções. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2001.

7. MURPY, T.; Bisgard, K.; Sanden, G. Diagnosis and Laboratory Methods. In: Centers for Disease Control and Prevention. **Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks**. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2000: 2/1-2/14.

8. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Instituto Adolfo Lutz. **Diagnóstico Laboratorial da Coqueluche: procedimento de coleta**. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2005. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/resp/coque_coleta.pdf>.

9. Santa Catarina: Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. N**ormatização de procedimentos técnicos para coleta e transporte de amostras biológicas para identificação laboratorial de Bordetella pertussis em Santa Catarina**. Santa Catarina: Secretaria de Estado da Saúde; 2007. Disponível em : http://lacen.saude.sc.gov.br/arquivos/Notas%20T%E9cnicas/NT_Coq.pdf

10. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Instituto Adolfo Lutz. **Manuseio e Encaminhamento de amostras destinadas à pesquisa de Bordetella pertussis através da técnica de PCR em Tempo-Real.** São Paulo: Secretaria de Vigilância em Saúde de São Paulo; 2009. (não publicado)

11. LIMA, L. R. A. V. **Padronização e avaliação de Ensaio Imunoenzimático como teste complementar no diagnóstico de infecção por Bordetella pertussis**. 2009. 27 p. Projeto de pesquisa – Instituto Adolfo Lutz, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo. (não publicado)

12. LIPHAUS, B.L; Gonçalves, M.I.C.; Carvalhanas, T.R.M.P. Coqueluche: epidemiologia e controle. **BEPA**, São Paulo, V 5, n 53, p 3-8, Maio, 2008.