



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MARIA VICTÓRIA DE JESUS BASTOS

**EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE E ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO NAS
AMÉRICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador - BA

2021

MARIA VICTÓRIA DE JESUS BASTOS

**EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE NAS AMÉRICAS E ESTRATÉGIAS DE
VACINAÇÃO NAS AMÉRICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso.

Orientador(a): Profa. Msc. Viviane de Matos Ferreira

Salvador– BA
2021

MARIA VICTÓRIA DE JESUS BASTOS

**EPIDEMIOLOGIA DA COQUELUCHE NAS AMÉRICAS E ESTRATÉGIAS DE
VACINAÇÃO NAS AMÉRICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso de Maria Victória de Jesus Bastos apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação do 4º ano de medicina.

Local, _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.
Orientador
Medicina - EBMSP

Nome do Examinador
Medicina - EBMSP

Nome do Examinador
Medicina - EBMSP

RESUMO

Introdução: a coqueluche é uma doença respiratória infectocontagiosa que atinge indivíduos de todas as faixas etárias, sendo causa de alta morbimortalidade entre indivíduos menores de 1 ano. Trata-se de uma infecção causada pela bactéria *Bordetella pertussis*, afetando indivíduos de todos os países do mundo e, ocupando o 5º lugar em óbitos por doenças imunopreveníveis em menores de 5 anos de vida. A vigilância epidemiológica exerce papel fundamental para uma melhor conduta das estratégias de prevenção e controle da coqueluche, uma vez que essa infecção ainda é muito prevalente. Por esse motivo, a presente revisão busca avaliar a frequência de casos de coqueluche e as estratégias de vacinação no controle da coqueluche nos continentes americanos. **Metodologia:** foi realizada uma revisão sistemática que buscou estudos que avaliassem a frequência de casos da coqueluche nas bases de dados *MEDLINE/PubMed* e LILACS. Foram excluídos estudos sobre aspectos moleculares da *Bordetella pertussis*, estudos sobre soroprevalência, estudos que abordassem apenas a epidemiologia em momentos de surtos da coqueluche, estudos que abordassem as estratégias vacinais sem os aspectos epidemiológicos, estudos de caso, artigos de revisões, *short communication*, relatos de caso e modelos matemáticos. **Resultados:** foram identificados 621 estudos, dos quais 12 foram incluídos. A frequência de casos de coqueluche por faixa etária variou entre as Américas, sendo maior nas faixas etárias acima de 5 anos de idade na América do norte, diferente das Américas central e do sul, onde a frequência de casos foi maior na população com idade inferior a 5 anos de vida. As estratégias de vacinação entre as Américas foram bastante similares, tendo como esquema principal 5 doses aos 2, 4, 6, 15 e/ou 18 meses e doses de reforços variando entre 4 até os 16 anos de idade, a depender do país e do ano em que os dados foram coletados. **Conclusão:** esta revisão demonstra a importância da imunização de crianças contra a coqueluche e a imunização materna a partir do terceiro trimestre de gestação, bem como das doses de reforços em faixas etárias mais avançadas, visto que essas medidas contribuem para uma redução de casos e, conseqüentemente da morbimortalidade por coqueluche, principalmente em crianças com idade inferior a 1 ano de vida.

Palavras-chave: *Bordetella pertussis*. Coqueluche. Epidemiologia. Estratégia de Vacinação. Américas.

ABSTRACT

Introduction: pertussis is an infectious and contagious respiratory disease that affects all age groups, causing high morbidity and mortality among children under 1 year of age. It is an infection caused by the bacteria *Bordetella pertussis*, affecting all countries in the world, and occupying the 5th place in deaths from preventable diseases in children under 5 years of age. Epidemiological surveillance has a fundamental role for a better management of pertussis prevention and control strategies, due to this infection is very prevalent. For this reason, the present review, aimed to assess the frequency of pertussis cases and vaccination strategies in the control of pertussis in the American continents. **Methods:** a systematic review was conducted to search original studies that assessed the frequency of pertussis cases in the MEDLINE / PubMed and LILACS databases. Studies about the molecular aspects of *Bordetella pertussis*, studies about seroprevalence, outbreak studies, studies that assessed vaccine strategies without epidemiological aspects, case studies, review articles, short communication, reports, and mathematical models were excluded. **Results:** A total of 621 studies were identified, of which 12 were included. The frequency of pertussis cases by age group varied across the Americas, being higher in the age groups over 5 years age in North America, unlike in Central and South America, where the frequency of cases was higher in the population under 5 years age. Vaccination strategies across the Americas were quite similar, with the main schedule being 5 doses at 2, 4, 6, 15 and / or 18 months and booster doses ranging from 4 to 16 years of age, depending on the country and the year where the data was collected. **Conclusion:** this review demonstrates the importance of immunizing children against pertussis and maternal immunization from the third trimester of pregnancy, as well as of the booster doses in older age groups, as these measures contribute to a reduction in cases and, consequently of pertussis morbidity and mortality, especially in children under 1 year of age.

Key words: *Bordetella pertussis*. Pertussis. Epidemiology. Vaccination strategies. Americas.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. GERAL	7
3. REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1. EPIDEMIOLOGIA	9
3.2. AGENTE ETIOLÓGICO.....	10
3.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA	10
3.4. IMUNIZAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE CONTROLE.....	11
4. METODOLOGIA	15
4.1. DESENHO DE ESTUDO	15
4.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	15
4.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	15
4.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	15
4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	15
4.4. SELEÇÃO DE ESTUDOS E COLETA DE DADOS.....	19
4.5. ANÁLISE DE DADOS	19
4.6. ANÁLISE DE QUALIDADE	19
5. RESULTADOS	20
5.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	20
5.2. FREQUÊNCIA DE COQUELUCHE NA AMÉRICA DO NORTE.....	22
5.3. FREQUÊNCIA DE COQUELUCHE NA AMÉRICA CENTRAL.....	22
5.4. FREQUÊNCIA DE COQUELUCHE NA AMÉRICA DO SUL.....	23
5.5. ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO NA AMÉRICA DO NORTE	24
5.6. ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO NA AMÉRICA CENTRAL	24
5.7. ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO NA AMÉRICA DO SUL.....	24
5.8. ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS	28
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	37

1. INTRODUÇÃO

Mundialmente a infecção por coqueluche é considerada um problema de saúde pública, uma vez que, mesmo com boa cobertura vacinal, ainda é causa de grande morbimortalidade na população pediátrica. Trata-se de uma doença imunoprevenível que pode afetar populações de todas as idades, contudo, os lactentes, principalmente os menores de 3 meses de vida, pertencem a faixa etária mais suscetível a contrair essa infecção^{1,2}.

Embora a doença possa acometer todas as faixas etárias, a forma de apresentação difere bastante entre elas, na qual os lactentes jovens tendem a apresentar manifestações clínicas mais graves, em contraposição aos adolescentes e adultos, que geralmente manifestam formas brandas da infecção¹. A divergência na apresentação clínica nas diferentes faixas etárias pode estar associada a imaturidade do sistema imune e pela ausência de imunidade contra a coqueluche, visto que bebês com menos de 3 meses de vida não foram imunizados suficientemente para prevenir a infecção por *Bordetella pertussis*^{1,2}.

A coqueluche é considerada endêmica em todo mundo, podendo ocasionar surtos a cada 2 a 5 anos, mesmo após a criação de estratégias vacinais contra a infecção³. No ano de 2014, foram reportados 24.1 milhões de casos de coqueluche em crianças com idade inferior a 5 anos, destacando a suscetibilidade dessa população. O continente africano foi o mais afetado, possuindo mais da metade dos casos, em um total de 58%³. O aumento de casos ocorre também pela infecção de indivíduos que são previamente vacinados contra a doença, sendo a redução da imunidade a longo prazo uma outra hipótese para essa ocorrência da coqueluche¹.

A imunização contra a coqueluche visa, principalmente, reduzir substancialmente o risco de manifestações graves da doença em lactentes e crianças jovens, visto que a infecção pela *B. pertussis* é fonte de elevada morbidade e mortalidade nessa faixa etária. É preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que todas as crianças, em todo o mundo, sejam vacinadas contra a coqueluche, devendo ser iniciado o esquema vacinal entre a 6ª e 8ª semana de vida. A cobertura vacinal desejada é superior a 90%, com três doses da vacina, assegurando boa proteção em crianças com idade inferior a 5 anos⁴.

Diante de uma doença infecciosa que é considerada como um problema de saúde pública e endêmica em todo o mundo, é necessário entender melhor a epidemiologia da doença, bem como o motivo pelo qual, mesmo sendo uma doença imunoprevenível e com boa cobertura vacinal, a coqueluche ainda é causa de elevada morbimortalidade em bebês e crianças. Dessa forma, o ressurgimento da coqueluche poderá ser melhor compreendido, visto que essa doença causa grande impacto na saúde de bebês, crianças e, até mesmo, em adolescentes e adultos.

2. OBJETIVO

2.1 GERAL

- Descrever a frequência de casos de coqueluche e as estratégias de vacinação no controle da doença nos continentes americanos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A coqueluche é uma doença respiratória aguda e de caráter infeccioso, sendo seu agente etiológico a bactéria *Bordetella pertussis*. Também conhecida como tosse convulsa, a doença se apresenta com sintomas semelhantes aos causados pela gripe comum, porém, com o avanço da doença, esses sintomas se intensificam, especialmente a tosse¹. Essa enfermidade pode também ser causada pela *Bordetella parapertussis*, mas apenas uma minoria dos casos².

3.1. EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a coqueluche, ou tosse convulsa, é uma doença endêmica em todos os países ao redor do mundo, mesmo apresentando boa cobertura vacinal^{5,6} e ocupa o quinto lugar na lista de óbitos em decorrência de doenças imunopreveníveis em crianças com idade inferior a 5 anos⁷. No século XX, a infecção por *Bordetella pertussis* foi considerada a maior causa de morbimortalidade infantil, reduzindo a sua incidência após o surgimento da vacina contra esse patógeno, porém ainda hoje ocorrem picos esporádicos da doença a cada 2 a 5 anos, em média^{3,4,6}.

No ano de 2014, foram estimados 24,1 milhões de casos de coqueluche e 160.700 óbitos de crianças com idade inferior a 5 anos, sendo o continente africano o responsável por 33% dos casos e mais da metade dos óbitos ocorridos³. Bebês menores de 3 meses são os mais afetados, visto que, por sua faixa etária, ainda não foram beneficiados pela imunização contra a infecção por *Bordetella pertussis*¹. Dentre os 24.1 milhões de casos ocorridos em 2014, 5.1 milhões, correspondente a 21% dos casos, ocorreram em lactentes menores de 1 ano de idade. A maioria dos óbitos (53%) também ocorreram nessa faixa etária³. Na América Latina, em especial no Brasil, Argentina, Chile, México, Paraguai, Uruguai, Colômbia e Peru, o número de casos por ano, entre 2004 e 2014, variou entre 1.500 a 43.000, sendo a faixa etária inferior a 1 ano de idade a mais afetada⁷.

Segundo o *European Centre for Disease Prevention and Control*, dentre as notificações realizadas no ano de 2014, a maior taxa foi de lactentes com idade menor que 6 meses de vida, configurando 51,6 casos por 100.000 habitantes, seguido pela faixa etária entre 10 e 14 anos com 24,4 casos, ressaltando, assim, que a coqueluche não se restringe apenas a bebês⁶, apesar de ser mais prevalente nessa população.

3.2 AGENTE ETIOLÓGICO

A *Bordetella pertussis*, principal agente causador da coqueluche, é uma bactéria Gram negativa pleomófica aeróbia e com aspecto morfológico de cocobacilo^{2,8}. Trata-se de um organismo fastidioso que afeta as células epiteliais ciliadas do trato respiratório responsável por 86% a 95% dos casos de coqueluche^{2,4}. Cresce de forma mais propícia em meio de cultura ágar *Bordet-Gengou* ou *Regan-Lowe*, em temperatura que pode variar entre 35°C a 37°C⁸. Dentre outras características, a *B. pertussis* é capaz de infectar apenas humanos, diferente de outras espécies e, é também imóvel e positiva para os testes bioquímicos de catalase e oxidase⁸.

Esse agente etiológico é capaz de expressar diversos fatores de virulência, o que a torna mais patogênica. Dentre esses fatores estão a toxina pertussis (PT), a toxina adenilato ciclase (ACT) e a citotoxina traqueal (TCT), responsáveis pela destruição das células epiteliais ciliadas e evasão de fatores imunes do indivíduo infectado. Entretanto, existem ainda o lipopolissacarídeo (LPS), a hemaglutinina filamentosa (FHA), a pertactina (PRN) e as fímbrias tipo 2 e 3, sendo estas três últimas associadas a ligação da *B. pertussis* as células epiteliais ciliadas do hospedeiro, no trato respiratório⁴.

A *Bordetella parapertussis*, outra espécie do gênero *Bordetella*, que também causa a coqueluche, diferencia-se da espécie *pertussis* por ser menos fastidiosa, mostrar resultado negativo para o teste da oxidase e positivo para ureia, além de apresentar uma pigmentação de cor marrom em meio de cultura⁸. Em comparação com a *B. pertussis*, a *B. parapertussis* é responsável apenas por uma pequena parte dos casos de coqueluche².

3.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A coqueluche é uma infecção do trato respiratório que acomete indivíduos em todas as faixas etárias, entretanto, bebês menores de 3 meses têm maior taxa de morbimortalidade. Adultos e jovens, quando acometidos, usualmente manifestam sintomas mais brandos e, a tosse, que é a principal característica dessa doença, pode persistir por alguns meses¹.

A infecção por coqueluche dura cerca de 6 a 12 semanas e é transmitida através de aerossóis por indivíduos portadores, apresentando, geralmente, um

período de incubação entre 7 a 10 dias^{2,8}. A tosse convulsa, como também é conhecida, é dividida em três fases: catarral, paroxística e convalescente. Na fase catarral os sintomas se apresentam de forma mais leve e pouco específica, podendo ser confundido com um resfriado devido aos sintomas de obstrução nasal, adinamia, rinorreia, dor de garganta e tosse branda². Nessa fase a transmissibilidade é alta, podendo a infecção ser transmitida por cerca de 3 semanas após os episódios de tosse começarem, durante a ausência de tratamento^{2,5}.

A fase paroxística tem duração média de 2 a 6 semanas e seu início é marcado pela intensificação da tosse. Essa fase tem o nome de paroxística devido a característica da tosse, que ocorre repetidamente e de forma severa em apenas um movimento expiratório. Pode ser seguido de um “silvo” típico⁵, que ocorre quando o indivíduo realiza esforço inspiratório² na tentativa de manter o fluxo de ar nos pulmões. Após os episódios de paroxismos, é frequente ocorrer o vômito pós-tosse e, com o avançar da infecção, a tosse se torna ainda mais severa, especialmente no período noturno². Já a fase convalescente é caracterizada pela regressão dos sintomas, em especial a tosse, que passa a ser mais branda e a ocorrer com menos frequência. O estágio convalescente dura cerca de 1 a 12 semanas².

3.4 IMUNIZAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE CONTROLE

A vacina contra a coqueluche é combinada com toxoides da difteria e do tétano, outras duas infecções bacterianas causadas por diferentes agentes etiológicos. Existem dois tipos de vacinas para controle da coqueluche, a vacina de células inteiras (dTpw/DTPw ou dTp/DTP) e a vacina acelular (dTpa/DTPa)⁴. Além disso, ambas vacinas podem ser combinadas, sendo disponível em alguns locais a pentavalente, que associa a dTp ou a dTpa com o *Haemophilus influenzae* tipo B (HiB) e com a hepatite B (HepB)⁴.

A vacina de células inteiras é composta pela *Bordetella pertussis* morta, enquanto a dTpa baseia-se na presença de antígenos purificados próprios da *B. pertussis*. Inicialmente, a DTP foi implementada em larga escala, fazendo parte do Programa Expandido de Imunização da OMS, contudo, essa vacina foi associada a uma alta taxa de efeitos colaterais o que diminuiu sua adesão. Dessa forma, muitos países, em especial os mais desenvolvidos, substituíram-na pela dTpa, que obteve melhor tolerância em indivíduos por ela imunizados⁴.

Os esquemas que utilizam a DTP variam ao redor do mundo e, em geral, as doses são baseadas na administração da vacina com 6, 10 e 14 semanas pós nascimento ou aos 2, 3 e 4 meses ou aos 3, 4 e 5 meses ou ainda aos 2, 4 e 6 meses de idade⁴. As doses de reforço também variam de país para país. A vacina de células inteiras deve ser aplicada por via intramuscular na coxa, em bebês, e através do músculo deltoide em crianças⁴. Geralmente a imunização de crianças mais velhas com a DTP não é recomendada em decorrência das reações adversas associadas⁴. O uso da DTP pode ser usado em lactentes a partir de 6 semanas de vida e as doses devem ter intervalo de, ao menos, 4 semanas entre as doses subsequentes⁴.

A DTPa foi desenvolvida na década de 80, no Japão, se tornando a mais usada ao longo do tempo. Ela pode conter mais de um tipo de antígeno, sendo eles, PT, FHA, PRN e FIM tipos 2 e 3. A proporção e a presença desses antígenos e dos toxoides do tétano e da difteria variam, principalmente nas vacinas que serão utilizadas para a imunização de crianças mais jovens. A DTPa, assim como a vacina de células inteiras, deve ser administrada por via intramuscular na coxa, em bebês com idade inferior a 1 ano. A aplicação no músculo deltoide é realizada nos outros grupos etários e, deve ser administrada primariamente em 3 doses com intervalo de, no mínimo, 4 semanas entre as próximas doses, além de 1 a 2 doses de reforço. O esquema de imunização com a DTPa também varia de acordo com os países, podendo ser administrada em 2 doses e 1 reforço ou em 3 doses aos 3, 5 e 12 meses ou aos 2, 4 e 11 ou 12 meses de vida⁴.

Ambas DTP e têm evidência de eficácia semelhante na profilaxia da coqueluche durante o primeiro ano do bebê, entretanto, a vacina acelular demonstrou uma redução mais rápida da imunidade, bem como na prevenção da transmissão, em comparação a vacina de células inteiras⁴. Dados de vigilância indicam que o uso da DTPa pode vir a contribuir para um novo surgimento da infecção por coqueluche e, conseqüentemente, elevação do número de óbitos pela doença na população de lactentes que não é beneficiada pela imunização precocemente⁴.

Em alguns países onde a vacina acelular passou a ser utilizada em substituição a de células inteiras, houve uma alternância nos grupos etários, havendo um aumento de casos em adolescentes e adultos⁴. Esse acontecimento pode ser esclarecido pelo aumento da vigilância, por testes mais sensíveis e pela capacidade de identificar os

sintomas menos comuns da infecção geralmente manifestados por indivíduos mais velhos. Além disso, uma redução da imunidade promovida pela vacina pode ser mais um fator que contribua para tal⁴.

A imunização de mulheres grávidas com DTPa, principalmente no 3º trimestre da gestação, mostrou um aumento significativo na proteção dos bebês que não alcançaram a idade para serem vacinados contra a coqueluche. Essa proteção, provavelmente, se deve tanto a transferência de anticorpos da mãe para o bebê quanto a redução de casos de coqueluche materna no pós-parto e, a consequente redução na transmissão dessa infecção para o neonato. A DTP não é indicada para a imunização materna devido ao risco elevado de efeitos adversos. Segundo a OMS, a administração deve ser realizada preferencialmente 15 dias antes do nascimento do bebê⁴.

A imunização de profissionais da saúde também se faz necessária, uma vez que essa classe tem risco elevado de contrair e transmitir a coqueluche. Por meio da vacinação desses profissionais com a vacina acelular, objetiva-se minimizar o risco não só de manifestarem a doença, mas também de serem fontes transmissoras para paciente imunodeprimidos, bebês, gestantes e puérperas. Embora seja requisito, a imunização dos profissionais da área da saúde não tem evidências sobre eficácia no que tange a proteção de lactentes e bebês⁴. Sendo assim, é considerada uma forma parcial de controle da transmissão da coqueluche no ambiente hospitalar⁴. É preconizado pela OMS que aqueles que atuam em maternidade ou mantenham contato com gestantes e lactentes sejam priorizados para receber a vacina⁴.

Há ainda a Estratégia *Cocooning*, cujo objetivo é reduzir o risco de lactentes jovens, que ainda não se beneficiaram da vacinação, apresentarem a coqueluche por meio da imunização de familiares próximos, os quais podem ser a fonte transmissora da doença. Essa estratégia foi implementada a partir de 2000 em países como Estados Unidos, Austrália, Alemanha e França, bem como no Chile e na Costa Rica, estes últimos mais recentemente. A eficácia da Estratégia *Cocooning* se mostrou benéfica em alguns países, em contrapartida, outros obtiveram pouco ou nenhum resultado⁴.

A OMS preconiza que o esquema primário seja de 3 doses, sendo a primeira administrada com 6 semanas de vida, a segunda dose entre 10 e 14 semanas e a

terceira entre 14 a 18 semanas, visto que o intervalo entre as doses deve ser entre 4 a 8 semanas. Todos os bebês devem ser imunizados, inclusive os que apresentam sorologia positiva para o vírus HIV. Além disso, é recomendada a aplicação de uma dose de reforço na faixa etária entre 1 a 6 anos, preferencialmente durante os 2 anos de idade. Caso o esquema seja interrompido, a criança deve receber apenas a dose que falta, não necessitando reiniciar o esquema vacinal para prevenção da coqueluche⁴.

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida com o objetivo de avaliar estudos que abordem a frequência da coqueluche e as estratégias de vacinação realizadas nos continentes americanos. A pergunta proposta foi: Qual a frequência dos casos de coqueluche nas Américas e quais as estratégias de vacinação para o controle dessa doença? Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações estabelecidas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA⁹. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO)¹⁰ sob o número CRD42021212308.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Foram incluídos nessa revisão sistemática estudos de observacionais (descritivos e de corte transversal) que abordem epidemiologia e estratégias vacinais para controle da infecção da *Bordetella pertussis*. Foram incluídos estudos em português, inglês e espanhol. O ano de publicação não foi considerado como critério de elegibilidade.

4.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Foram excluídos estudos que abordem apenas aspectos moleculares da *Bordetella pertussis*, apenas a epidemiologia em momentos de surtos da coqueluche, estudos que abordem as estratégias vacinais sem os aspectos epidemiológicos, estudos de caso, artigos de revisões, *short communication*, relatos de caso e modelos matemáticos.

4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi baseada na estratégia PICOS: população: casos de coqueluche; Intervenção: vacinas DTP/DTPa; *Outcome*/desfecho: frequência de casos de coqueluche de acordo com as estratégias de vacinação; *Studies*: Estudos observacionais (descritivo e corte transversal) (Tabela 1). Para a realização do presente estudo, dois autores consultaram as seguintes bases de dados: *MEDLINE/PubMed* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

(LILACS). A estratégia de busca utilizou uma combinação de descritores e palavras-chave de acordo com cada base de dados (Tabela 1). As principais palavras-chave empregadas foram (*Bordetella pertussis* OR pertussis OR whooping cough) AND *epidemiology* AND *vaccination strategies*. Os termos *Medical Subject Headings* (MeSH) serão utilizados para a busca no PubMed e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para a busca no LILACS (Tabela 2).

Tabela 1. ESTRATÉGIA PICOS

Itens	Componentes
População	Casos de coqueluche
Intervenção	Vacinas DTP/DTPa
<i>Outcome</i>	Frequência de casos de coqueluche de acordo com as estratégias de vacinação
<i>Studies</i>	Estudos observacionais (descritivo e corte transversal)

Tabela 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed Data da busca: 20/10/2020 a 05/11/2020	(Bordetella pertussis OR pertussis OR whooping cough) AND (Epidemiology) AND (vaccination strategies) AND (ANGUILLA[TIAB] OR ANGUILLA[AD] OR A" ntigua and Barbuda"[MESH] OR ANTIGUA[TIAB] OR ANTIGUA[AD] OR A" RGENTINA"[MESH] OR ARGENTINA[TIAB] OR ARGENTINA[AD] OR ARGENTINE[TIAB] OR ARGENTINO[TIAB] OR ARUBA[TIAB] OR ARUBA[AD] OR "bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[TIAB] OR BAHAMAS[AD] OR "barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[TIAB] OR BARBADOS[AD] OR " belize"[MeSH Terms] OR " belize"[TIAB] OR BELIZE[AD] OR belize OR bonaire OR "San EustaquioO" R eustatius OR "chile"[MeSH Terms] OR "chile"[TIAB] OR CHILE[AD] OR C" osta Rica"[MeSH Terms] OR "costa rica"[TIAB] OR C"OSTA RICA"[AD] OR C"UBA"[MESH]

OR CUBA[TIAB] OR CUBA[AD] OR curacao OR D" OMINICA"[MESH] OR DOMINICA[TIAB] OR DOMINICA[AD] OR "grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[TIAB] OR GRENADA[AD] OR granada OR guadalupe OR G"UADELOUPE"[MESH] OR GUADELOUPE[TIAB] OR GUADELOUPE[AD] OR T"urks and Caicos IslandsO" R V"irgin Islands of the United States"[All Fields] OR u"nited states virgin islands"[MESH] OR V"irgin Islands"[TIAB] OR V"irgin Islands"[AD] OR "jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[TIAB] OR JAMAICA[AD] OR M"ARTINIQUE"[MESH] OR MARTINIQUE[TIAB] OR MARTINIQUE[AD] OR "PUERTO RICO"[MESH] OR "PUERTO RICO"[TIAB] OR "PUERTO RICO"[AD] OR " Saint Kitts and Nevis"[TIAB] OR " St. Kitts"[TIAB] OR " St. Kitts"[AD] OR "saint kitts and nevis"[MeSH Terms] OR " Saint Lucia"[MESH] OR " Saint Lucia"[TIAB] OR " Saint Lucia"[AD] OR "SANTA LUCIAO" R S"aint Vincent and the Grenadines"[MESH] OR " Saint Vincent and the Grenadines"[TIAB] OR " Saint Vincent and the Grenadines"[AD] OR " Saint Martin"[TIAB] OR " Saint Martin"[AD]OR " Sint Maarten"[AD] OR " Saint-Martin"[AD] OR " Saint-Martin"[TIAB] OR "suriname"[MeSH Terms] OR "surinam*"[TIAB] OR SURINAM*[AD] OR T"rinidad and Tobago"[MESH] OR T"rinidad and Tobago"[TIAB] OR T"rinidad and Tobago"[AD] OR T" RINIDAD TOBAGO O" R u"ruguay"[MeSH Terms] OR u"ruguay"[TIAB] URUGUAY[AD] OR h"aiti"[MeSH Terms] OR h"aiti"[TIAB] OR HAITI[AD] OR " brazil"[MeSH Terms] OR BRAZIL*[TIAB] OR BRAZIL[AD] OR BRASIL[TIAB] OR BRASIL[AD] OR "colombia"[MeSH Terms] OR colombia*[TIAB] OR COLOMBIA[AD] OR dominican*[TIAB] OR DOMINICAN*[AD] OR D" ominican Republic"[TIAB] OR D" ominican

	<p>Republic"[AD] OR " El Salvador"[TIAB] OR "EL SALVADOR"[AD] OR "guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[TIAB] OR GUYANA[AD] OR GUIANA[TIAB] OR GUIANA[AD] OR h"onduras"[MeSH Terms] OR h"onduras"[TIAB] OR HONDURAS[AD] OR HONDURANS[TIAB] O OR HONDURANS[TIAB] OR m"exico"[MeSH Terms] OR mexic*[TIAB] OR MEXICO[AD] OR p" anama[MeSH Terms] OR p" anama[TIAB] OR PANAMA[AD] OR p" araguay"[MeSH Terms] OR paraguay*[TIAB] OR PARAGUAY[AD] OR "venezuela"[MeSH Terms] OR Venezuela*[TIAB] OR VENEZUELA[AD] OR " bolivia"[MeSH Terms] OR BOLIVIA*[TIAB] OR BOLIVIA[AD] OR "ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[TIAB] OR ECUADOR[AD] OR EQUATOR[AD] OR EQUATORIAN[TIAB] OR "guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[AD] OR GUATEMAL*[TIAB] OR n"icaragua"[MeSH Terms] OR n"icaragua"[AD] OR NICARAGUA*[TIAB] OR p" eru[MeSH Terms] OR p" eru[AD] OR PERU[TIAB] OR PERUVIAN[TIAB] OR ("cayman"[All Fields] AND "islands"[All Fields]) OR "cayman islands"[All Fields] OR Canada OR CANADIAN OR UNITED STATES OR AMERICAN OR USA[TIAB] OR NORTH AMERICA)</p>
<p>LILACS Data de busca: 05/11/2020 A 24/11/2020 Filtros: "estudos de incidência", "estudos de rastreamento", "estudos de prevalência", "estudos de avaliação", "fatores de risco" e "estudos observacionais".</p>	<p>((bordetella pertussis OR whooping cough OR pertussis OR coqueluche))) AND (((epidemiologia OR epidemiology))) AND (((vaccination strategies OR estratégias de vacinação))) AND (type_of_study:("incidence_studies" OR "screening_studies" OR "risk_factors_studies" OR "observational_studies" OR "prevalence_studies" OR "evaluation_studies"))</p>

4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS E COLETA DE DADOS

Os estudos identificados foram organizados em uma tabela do *Excel*® e, em seguida foram excluídas as duplicatas. Os seguintes dados foram incluídos na extração dos estudos: título, nome do autor, ano da publicação, país do estudo, data da coleta, tipo de estudo, população de estudo e estratégia de vacinação. Os estudos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Não houve discordância entre os avaliadores quanto a elegibilidade de estudos específicos, caso houvesse, teria sido resolvido por um terceiro avaliador. A coleta dos dados foi realizada por dois autores no período de 10 de outubro de 2020 a 24 de novembro de 2020.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

A presente revisão realizou uma análise descritiva dos dados tendo como foco a epidemiologia da coqueluche e as características das estratégias de vacinação adotadas em localidades dos continentes americanos. Em alguns casos, foi necessário recalcular a porcentagem dos casos para obtenção de dados gerais.

4.6 ANÁLISE DE QUALIDADE

A qualidade dos artigos selecionados foi avaliada de acordo com o *checklist* do Instituto Joanna Briggs para estudos de prevalência e de corte transversal (Anexos 1 e 2)¹¹, que incluem perguntas sobre a metodologia e objetivos dos estudos. Para a classificação dos estudos foi elaborado pelos avaliadores um *score* de qualidade no qual a presença de 75% de respostas “sim” para critérios do *checklist* foi caracterizado como baixo risco de viés, de 50% como moderado risco de viés e de 25% como alto risco de viés.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Dos 621 artigos encontrados nas bases de dados pesquisados, 88 foram avaliados como duplicatas e excluídos. Dos 533 artigos restantes, 31 foram selecionados para leitura integral, sendo 19 excluídos por não preencherem os critérios de inclusão (Figura 1.). Dentre os 12 estudos incluídos na análise, sete (58,3%) foram identificados no *MEDLINE/PubMed* e 5 (41,7%) no LILACS. Destes, quatro estudos foram conduzidos na América do Norte, um na América Central e sete na América do Sul.

Dentre os 12 estudos selecionados, dois trouxeram informações acerca de raça/etnia e gênero, oito demonstraram apenas dados sobre gênero e dois não apresentaram essas informações. Quanto a raça e etnicidade, foi demonstrada uma maior prevalência na população branca e em não-hispânicos.^{12,13} Já em relação ao gênero, foi observada uma maior prevalência no sexo feminino¹²⁻¹⁹, enquanto que um estudo²⁰ demonstrou maior prevalência no sexo masculino e, outro²¹ encontrou a mesma proporção de casos entre ambos os sexos.

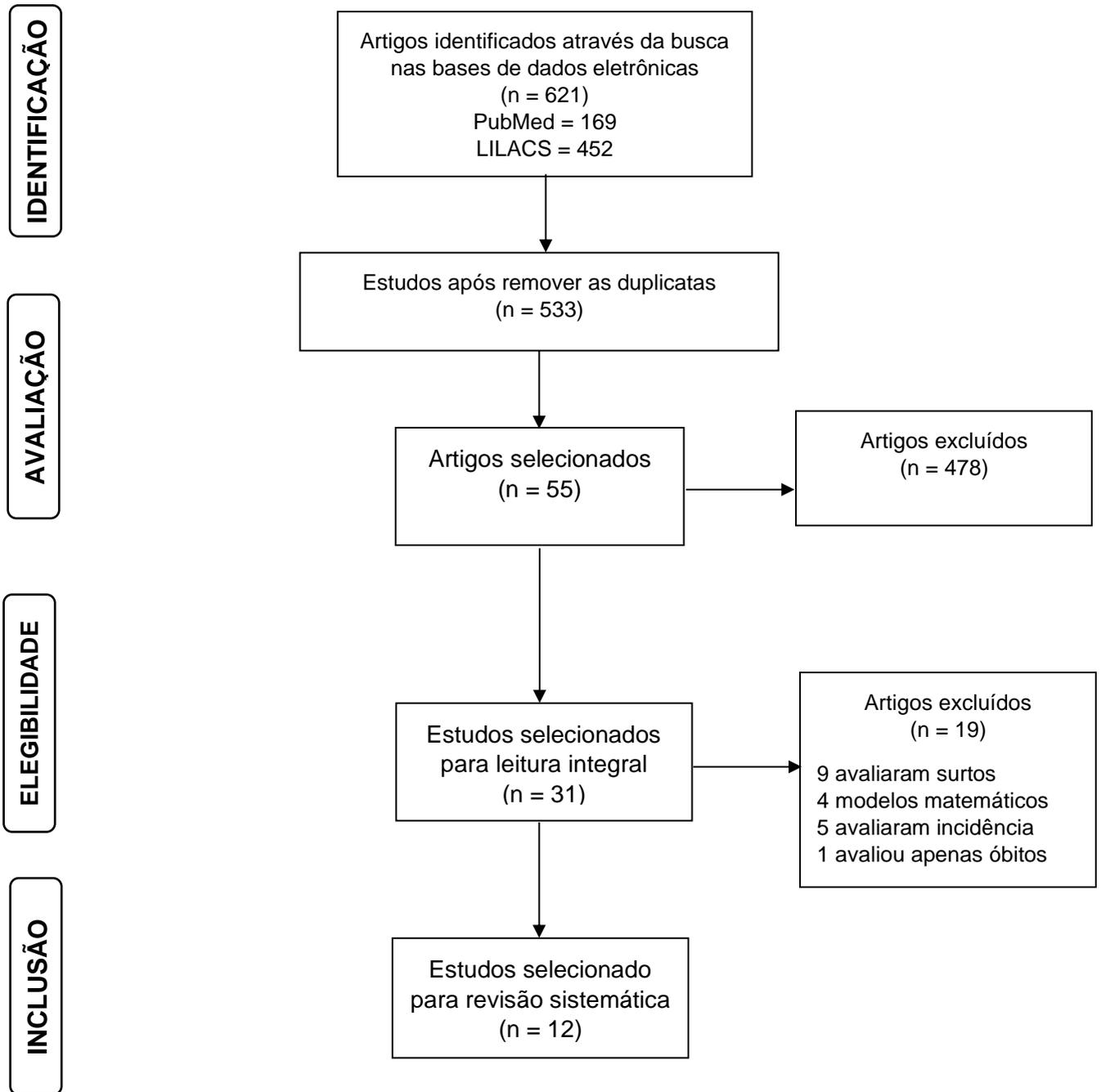


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos

5.2 FREQUÊNCIA DE COQUELUCHE NA AMÉRICA DO NORTE

Dentre os artigos selecionados, quatro apresentaram dados sobre a frequência na América do Norte, sendo dois nos Estados Unidos e dois no Canadá. Nos Estados Unidos (EUA), Skoff *et al.*¹² demonstrou um total de 339.420 casos de coqueluche, no período de 2000 a 2016, sendo observada maior frequência na faixa etária entre 11 a 18 anos, com uma porcentagem de 27,4%, totalizando 93.190 casos (Tabela 3).

O outro estudo nos EUA, conduzido por McNmara *et al.*¹³ entre os anos de 2010 a 2012 mostrou um total de 9.801 casos de coqueluche. Dentre as faixas etárias estudadas, a maior frequência ocorreu entre 7 a 12 anos, correspondendo a 34,5%(3.378/9.801) dos casos (Tabela 3).

Dos estudos conduzidos no Canadá, Bettinger *et al.*¹⁷ evidenciou, nos anos entre 1991 e 2004, um total de 2.096 casos de pacientes hospitalizados por coqueluche. Desses, 80 casos ocorreram durante o período de transição da vacina de célula inteira (DTP) para a vacina acelular (DTPa). Dentre os pacientes, 1.174 receberam doses de DTP e 842 da vacina DTPa. Em relação as faixas etárias analisadas, Bettinger *et al.*¹⁵ demonstrou uma maior frequência entre bebês de 2 a 3 meses de vida, sendo 401 casos (34,2%) em indivíduos com a imunização incompleta com DTPw e 361 (42,9%) com DTPa (Tabela 3). Entre as faixas etárias de 10 a 16 anos não houve registros de casos de coqueluche relacionados a vacina acelular no estudo.

Liu *et al.*¹⁵, também no Canadá, registrou um total de 3.510 casos de tosse convulsa entre os anos de 2004 a 2015, na província de Alberta. Dentre os casos, 886 (25,2%) ocorreu em indivíduos com faixa etária igual ou superior a 20 anos de idade, configurando uma maior frequência nesses indivíduos (Tabela 3).

5.3 FREQUÊNCIA DE COQUELUCHE NA AMÉRICA CENTRAL

Nesta análise, o estudo que representa o continente da América Central é o estudo conduzido por Guevera *et al.*¹⁴, o qual demonstrou a frequência da coqueluche no Panamá entre o período de 2001 a 2008. Dentre as faixas etárias dos 180 pacientes hospitalizados avaliados, a maior frequência foi observada entre 0 a 1 mês de vida (40.5%), totalizando 73 casos (Tabela 4).

5.4 FREQUÊNCIA DE COQUELUCHE NA AMÉRICA DO SUL

Dentre os artigos selecionados, sete são referentes a América do Sul, sendo seis do Brasil e um da Argentina. Torres *et al.*¹⁹ conduziu o estudo no estado brasileiro do Paraná durante 2007 a 2013, obtendo um total de 1.209 casos de indivíduos hospitalizados com coqueluche. Destes, 816 casos (67,5%) ocorreram na faixa etária < 1 ano de idade, configurando, assim, a maior frequência observada (Tabela 5).

Já o estudo conduzido por Araújo *et al.*¹⁸, entre 2011 a 2016, demonstrou um total de 157 casos de coqueluche em hospitais de Salvador, cidade situada no estado da Bahia. Destes casos, a maior frequência foi de 37,6%, demonstrada em indivíduos com faixa etária igual ou superior a 2 meses de vida e inferior a 4 meses, totalizando 59 casos (Tabela 5).

No estado brasileiro do Mato Grosso do Sul, entre 1999 e 2008, Druzian *et al.*¹⁶ observou 238 casos confirmados de coqueluche. Dentre os 238, 82 casos ocorreram em bebês com até 2 meses de idade, apresentando uma frequência de 34,5% (Tabela 5).

No período de 2013 a 2015, em Santa Catarina, Sul do Brasil, Oliveira *et al.*²⁰ descreveu 80 casos de pacientes hospitalizados por coqueluche. Dentre as faixas etárias analisadas, 40 casos (50%) ocorreram entre pacientes com idade menor ou igual a 2 meses (Tabela 5).

Verçosa *et al.*²² demonstrou um total de 656 casos de tosse convulsa no estado de Alagoas, situado no Nordeste do Brasil, entre os anos de 2005 a 2015. Destes, 360, 55% dos casos, ocorreram na faixa etária menor que 1 ano, sendo a maior frequência observada entre as idades analisadas (Tabela 5).

Ainda no Brasil, na cidade de São Paulo, Fernandes *et al.*²³ observou 8.131 casos confirmados de coqueluche de 2001 a 2015. Dentre os casos observados, a maior frequência foi demonstrada em pacientes com idade < 1 ano (70,7%), totalizando 5.728 casos (Tabela 5).

Na Argentina, mais especificamente na cidade de Córdoba, Corres *et al.*²¹ demonstrou 60 casos de coqueluche em crianças menores de 1 ano assistidas em um hospital local. Dentre os 60 casos, a maior frequência (46,7%) foi observada em bebês < 2 meses, com um total de 28 casos (Tabela 5).

5.5 ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO NA AMÉRICA DO NORTE

Dentre os estudos conduzidos nos Estados Unidos, Skoff *et al.*¹² e Mc Namara *et al.*¹³ demonstraram a mesma estratégia de vacinação para o controle da coqueluche. Dessa forma, o calendário vacinal dos Estados Unidos usa de 3 doses da vacina acelular (DTPa) aos 2, 4 e 6 meses e dois reforços, com a mesma vacina, entre 15 e 18 meses e entre os 4 aos 6 anos de idade. Há ainda a vacinação de mulheres grávidas, a partir da 20^a semana de gestação, e de crianças entre 11 e 12 anos (Tabela 3).

Liu *et al.*¹⁵ e Bettinger *et al.*¹⁷ trazem, como estratégia de vacinação no Canadá, o uso de 3 doses de DTPa aos 2, 4 e 6 meses e dois reforços, um aos 18 meses e outro entre os 4 aos 6 anos de idade, ao ingresso escolar. Contudo, Liu *et al.*¹⁵ traz, além das 5 doses supracitadas, um reforço para adolescentes na faixa etária a partir dos 14 até os 16 anos (Tabela 3).

5.6 ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO NA AMÉRICA DO CENTRAL

No Panamá, no ano vigente do estudo (2001 – 2008), Guevara *et al.*¹⁴ traz, como esquema vacinal do país, o uso de DTPa em seis doses administradas aos 2, 4 e 6 meses, entre 15 a 18 meses, entre os 4 aos 6 anos e entre 11 a 12 anos (Tabela 4).

5.7 ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO NA AMÉRICA DO SUL

No Brasil, Torres *et al.*¹⁹ e Druzian *et al.*¹⁶ descreveram, como estratégia de vacinação para o controle da coqueluche o uso da vacina de células inteiras (DTP). Sendo assim, o esquema vacinal brasileiro conta com 3 doses de DTP aos 2, 4 e 6 meses e 2 doses de reforço entre 15 a 18 meses e entre os 4 aos 6 anos. Araújo *et al.*¹⁸, Oliveira *et al.*²¹, Verçosa *et al.*²² e Fernandes *et al.*²³, descreveram o mesmo esquema de vacinação, contudo, acrescentaram a imunização de gestantes a partir de 2014. Sendo assim, mulheres grávidas, a partir da 20^a semana de gestação devem ser imunizadas com uma dose de DTPa visando a proteção de recém-nascidos (Tabela 5).

Tabela 3. Características dos estudos conduzidos na América do Norte.

Estudo	País	Ano	População do estudo	Tipo do estudo	Ano da coleta	Faixa etária	Nº de casos	(%)	Estratégia de vacinação
Bettinger <i>et al.</i>	Canadá	2007	Casos ≤ 2 anos hospitalizados	Corte transversal	1991 - 2004	0 – 1 mês	307 ^a / 328 ^b	26,1 / 39,0	DTPa – 2, 4, 6 e 18 meses; 4 – 6 anos
						2 – 3 meses	401 ^a / 361 ^b	34,2 / 42,9	
						4 – 5 meses	168 ^a / 86 ^b	14,3 / 10,2	
						6 – 11 meses	152 ^a / 41 ^b	13,0 / 4,9	
						1 – 4 anos	111 ^a / 24 ^b	9,5 / 2,9	
						5 – 9 anos	14 ^a / 2 ^b	1,2 / 0,2	
10 – 16 anos	21 ^a / NA	1,2 / NA							
Liu <i>et al.</i>	Canadá	2017	Casos confirmados	Corte transversal	2004 - 2015	<1 ano	403	11,5	DTPa – (2, 4, 6 meses), 18 meses, 4 – 6 anos e 14 – 16 anos
						1 – 4 anos	576	16,4	
						5 – 9 anos	539	15,4	
						10 – 14 anos	798	22,7	
						15 – 19 anos	308	8,8	
						> 20 anos	886	25,2	
McNamara <i>et al.</i>	Estados Unidos	2017	Crianças ≥ 3 meses	Corte transversal	2010 - 2012	3 – 4 meses	194	2,0	DTPa – 2, 4 e 6 meses, 15 – 18 meses; 4 – 6 anos, 11 – 12 anos e gestantes (2012)
						5 – 6 meses	115	1,2	
						7 – 18 meses	366	3,7	
						19 meses – 6 anos	1596	16,3	
						7 – 12 anos	3378	34,5	
						13 – 19 anos	2084	21,3	
20 – 64 anos	1902	19,4							
≥ 65 anos	166	1,7							
Skoff <i>et al.</i>	Estados Unidos	2018	Casos confirmados, prováveis e desconhecidos	Corte transversal	2000 - 2016	< 1 ano	50.950	15,0 ^c	DTPa – 2, 4 e 6 meses, 15 – 18 meses; 4 – 6 anos, 11 – 12 anos; gestantes (2012)
						1 – 6 anos	56.396	16,6 ^c	
						7 – 10 anos	50.594	14,9 ^c	
						11 - 18 anos	93.190	27,4 ^c	
						19 - 29 anos	10.960	3,2 ^c	
						30 – 64 anos	66.257	19,5 ^c	
≥ 65 anos	8177	2,4 ^c							
desconhecido	2896	0,85 ^c							

Legenda: ^a N° de casos imunizados com DTP. ^b N° de casos imunizados com DTPa. ^c As porcentagens foram recalculadas para inclusão dos dados de idade desconhecidos.

NA = Não se aplica. DTP (difteria, tétano, pertussis célula inteira). DTPa (difteria, tétano, pertussis acelular).

Tabela 4. Características dos estudos conduzidos na América Central.

Estudo	País	Ano	População do estudo	Tipo do estudo	Ano da coleta	Faixa etária	Nº de casos	%	Estratégia de vacinação
Guevara <i>et al.</i>	Panamá	2010	Pacientes < 14 anos hospitalizados com diagnóstico confirmado de coqueluche	Descritivo retrospectivo	2001 - 2008	0 – 1 mês	73	40,5	DTPa – 2, 4, 6 e 15 – 18 meses; 4 – 6 anos e 11 – 12 anos. Mulheres no puerpério imediato (2008)
						2 – 3 meses	61	34,3	
						4 – 5 meses	21	11,8	
						6 – 11 meses	13	7,3	
						12 – 24 meses	9	5	
> 24 meses	3	1,7							

Legenda: DTPa (difteria, tétano, pertussis acelular).

Tabela 5. Características dos estudos conduzidos na América do Sul.

Estudo	País	Ano	População do estudo	Tipo do estudo	Ano da coleta	Faixa etária	Nº de casos	%	Estratégia de vacinação
Druzian <i>et al.</i>	Brasil (Mato Grosso do Sul)	2013	Casos confirmados de coqueluche	Corte transversal	1999 – 2008	≤ 2 meses	82	34,5	DTP – 2, 4 e 6 meses; 6 a 12 meses após a 3 dose e entre 4 – 6 anos
						3 – 6 meses	65	27,3	
						7 – 11 meses	10	4,2	
						1 – 4 anos	33	13,9	
						5 – 9 anos	28	11,8	
						10 – 14 anos	10	4,2	
≥ 15 anos	10	4,2							
Torres <i>et al.</i>	Brasil (Paraná)	2014	Pacientes hospitalizados	Corte transversal	2007 - 2013	< 1 ano	816	67,5	DTP – 2, 4 e 6 meses; 15 - 18 meses e 4 - 6 anos
						1 – 4 anos	163	13,5	
						5 – 9 anos	68	5,6	
						10 – 14 anos	47	3,9	
						15 – 19 anos	16	1,3	
						20 – 34 anos	51	4,2	
						35 – 49 anos	32	2,6	
	10								

						50 – 64 anos	6	0,8	
						65 – 79 anos		0,5	
Verçosa <i>et al.</i>	Brasil (Alagoas)	2017	Casos de coqueluche	Corte transversal	2005 - 2015	< 1 ano	360*	55*	DTP – 2, 4, 6 e 15 meses; 4 – 6 anos; DTPa – a partir da 20ª semana de gestação (2014)
						1 – 4 anos	123*	19*	
						5 – 9 anos	81*	12*	
						10 – 14 anos	51*	8*	
						15 – 19 anos	8*	1*	
						20 – 34 anos	25*	4*	
						35 – 49 anos	8**	1**	
Fernandes <i>et al.</i>	Brasil (São Paulo)	2018	Casos confirmados e suspeitos	Estudo observacional	2001 - 2015	< 1 ano	5.728**	70,7**	DTP – 2, 4 e 6 meses; 15 meses e 48 meses. DTPa – gestantes ≥ 20 semanas de gestação (2014)
						1 – < 5 anos	905**	11,2**	
						5 - < 10 anos	361**	4,4**	
						10 < 20 anos	348**	4,3**	
						≥ 20 anos	759**	9,4**	
Oliveira <i>et al.</i>	Brasil (Santa Catarina)	2018	Pacientes hospitalizados	Descritivo retrospectivo	2013 - 2015	≤ 2 meses	40	50	DTP – 2, 4 e 6 meses; 15 meses, 4 – 6 anos; DTPa – a partir da 20ª semana de gestação (2014)
						2 – 6 meses	25	31,25	
						6 – 1 ano	9	11,25	
						> 1 ano	6	7,5	
Corres <i>et al.</i>	Argentina (Córdoba)	2019	Crianças < 1 ano	Descritivo retrospectivo	2007 – 2010	< 2 meses	28	46,7	DTP – 2, 4, 6, 18 meses e ao ingressar na escola; DTPa – 11 anos; gestantes ≥ 20 semanas (2014)
						2 – 3 meses	19	31,7	
						4 – 5 meses	10	16,7	
						6 – 11 meses	3	5,0	
Araújo <i>et al.</i>	Brasil (Salvador)	2020	Pacientes com suspeita	Descritivo retrospectivo	2011 - 2016	< 2 meses	49	31,2	DTP – 2, 4 e 6 meses; 15 meses e 4 – 6 anos DTPa – gestantes 20 – 36 semanas de gestação (2014)
						≥ 2 < 4 meses	59	37,6	
						≥ 4 < 6 meses	17	10,8	
						≥ 6 meses < 1 ano	17	10,8	
						≥ 1 < 4 anos	4	2,6	
						≥ 4 anos	11	7,0	

Legenda: * Soma de todos os casos entre 2005 – 2015. **Soma de todos os casos entre 2001 – 2015. DTP (difteria, tétano, pertussis célula inteira). DTPa (difteria, tétano, pertussis acelular).

5.8 ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS

Dos 12 estudos avaliados nesta revisão sistemática, nove foram considerados com moderado risco de viés e, apenas três foram avaliados com alto risco de viés. Dentre os estudos da América do Norte todos foram considerados com moderado risco de viés (Tabela 7). O único artigo conduzido na América Central foi classificado com alto risco de viés (Tabela 6). Já na América do Sul, apenas dois artigos foram avaliados com alto risco de viés e os outros cinco com moderado risco de viés (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6. Análise de qualidade dos artigos selecionados – Prevalência.

Autor/Questão	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Avaliação geral
América Central										
Guevara et al.	Não	Não	NC	Sim	Não	Sim	NC	NC	Não	Alto risco de viés
América do Sul										
Araújo et al.	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NC	Sim	Não	Moderado risco de viés
Corres et al.	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NC	Sim	Não	Moderado risco de viés
Oliveira et al.	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NC	NC	Não	Alto risco de viés
Fernandes et al.	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	NC	Sim	Sim	Moderado risco de viés

Legenda: NC = Não está claro. Q1. O quadro de amostra foi apropriado para abordar a população-alvo? Q2. Os participantes do estudo foram recrutados de forma adequada? Q3. O tamanho da amostra foi adequado? Q4. Os assuntos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes? Q5. A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada? Q6. Foram usados métodos válidos para a identificação da doença? Q7. A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes? Q8. Houve análise estatística apropriada? Q9. A taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada de maneira adequada?

Tabela 7. Análise de qualidade dos artigos selecionados – Corte transversal.

Autor/Questão	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Avaliação geral
América do Norte									
Skoff et al.	Sim	Sim	NC	Sim	NC	Sim	NC	Sim	Moderado risco de viés
McNamara et al.	Sim	Sim	NC	Sim	NC	Sim	NC	Sim	Moderado risco de viés
Bettinger et al.	Sim	Sim	NC	Sim	NC	Sim	NC	Sim	Moderado risco de viés
Liu et al.	Sim	Sim	NC	Sim	NC	Sim	NC	Sim	Moderado risco de viés
América do Sul									
Torres et al.	Sim	Sim	NC	Sim	NC	NC	NC	Sim	Moderado risco de viés
Druzian et al.	Sim	Sim	NC	Sim	NC	NC	NC	Sim	Moderado risco de viés
Verçosa et al.	Sim	Sim	NC	Não	NC	NC	NC	Não	Alto risco de viés

Legenda: NC = Não está claro. Q1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos? Q2. Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes? Q3. A exposição foi medida de forma válida e confiável? Q4. Foram usados critérios objetivos e padronizados para a medição da condição? Q5. Foram identificados fatores de confusão? Q6. Foram estabelecidas estratégias para lidar com fatores de confusão? Q7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável? Q8. Foi usada uma análise estatística apropriada?

6. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática avalia a frequência de casos da coqueluche nas Américas, bem como as estratégias de vacinação utilizadas nesses continentes para combater a doença. A frequência de casos de coqueluche por faixa etária variou entre as Américas, sendo maior nas faixas etárias acima de 5 anos de idade na América do norte. Em contrapartida, nas Américas central e do sul, a frequência de casos foi maior na população com idade inferior a 5 anos de vida, sendo mais expressiva nos indivíduos menores de 1 ano. A faixa etária mais acometida pela doença no mundo, em 2014, foi de crianças menores de 5 anos (24,1 milhões), sendo a mais prevalente entre 1 e 4 anos³ e com maior morbimortalidade em menores de 3 meses². Os resultados encontrados nas Américas Central e do Sul são semelhantes em outros continentes, onde a maior frequência de casos ocorreu em crianças com idade inferior a 5 anos³. Com relação ao gênero, os indivíduos mais afetados nas Américas foram do sexo feminino.

Apenas dois estudos dentre os incluídos trouxeram dados a respeito de raça/etnia. Os resultados desses estudos demonstraram uma maior frequência de indivíduos brancos e não-hispânicos acometidos pela coqueluche nos Estados Unidos. Entretanto, esse achado é discrepante do que geralmente ocorre no país, uma vez que há uma proporção maior de infectados pela coqueluche entre hispânicos e negros, principalmente na faixa etária menor que 1 ano de idade¹². Essa proporção pode ser explicada por duas hipóteses: (1) alta densidade populacional em residência aumenta o risco de infecção, sendo esse risco aproximadamente o mesmo entre crianças hispânicas e não-hispânicas²⁴. Contudo, no estudo que aborda esses dados, houve uma quantidade maior de indivíduos hispânicos < 6 meses que preencheram essa característica²⁴. (2) A proporção de pessoas imunizadas nos Estados Unidos contra a coqueluche é menor em hispânicos, o que sugere interferência de fatores socioeconômicos que podem interferir no acesso a vacinação. Logo o risco de contágio nessa população se torna maior, o que pode explicar uma maior frequência de hispânicos acometidos pela doença no país.²⁴

Na América do Norte, a frequência por faixa etária variou entre o Canadá e os EUA. No Canadá, as faixas etárias com maior frequência ocorreram entre os extremos, sendo maior nos indivíduos entre 2 - 3 meses de vida (34.2% DTP e

42.9% DTPa)¹⁷ e nos que possuem idade igual ou superior a 20 anos (25.2%)¹⁵. Entretanto, Liu *et al.*¹⁵ demonstrou dados apenas referentes a província de Alberta. A maior prevalência encontrada em indivíduos entre 2 e 3 meses de vida pode ser explicada pelo cronograma vacinal incompleto nessa faixa etária, uma vez que bebês dessa idade ainda não receberam todas as doses da vacina contra a coqueluche, estando mais vulneráveis a contrair a doença. Sendo assim, a vacinação materna durante o 3º trimestre de gestação se mostra como uma importante estratégia na prevenção de coqueluche em recém-nascidos e bebês jovens.⁴

Em contrapartida, a alta frequência evidenciada por Liu *et al.*¹⁵ em indivíduos com idade maior ou igual a 20 anos, pode ser decorrente de uma redução na eficácia da imunidade promovida pela vacina, a longo prazo¹. O mesmo ocorreu nos Estados Unidos, onde a maior frequência de casos foi descrita na faixa etária igual ou superior a 11 anos (27,4%)¹², bem como maior ou igual a 7 anos (34,5%)¹³, podendo ser explicado pelas mesmas hipóteses supracitadas. Ademais, redução na cobertura vacinal, esquema vacinal incompleto e o tipo de vacina recebida podem também ser fatores que explicam a alta frequência de casos de coqueluche nesse grupo etário.¹⁵ As doses de reforço contribuem para a manutenção da imunidade conferida pela vacina contra a *Bordetella pertussis*⁴, logo, uma diminuição na adesão aos reforços também pode resultar na reemergência de casos.

Nas Américas Central e do Sul, a frequência de casos de coqueluche foi muito similar entre si. Em ambos continentes, a faixa etária mais afetada pelo tosse convulsa foi de indivíduos com idade inferior a 1 ano, sobretudo naqueles menores de 2 meses de vida.^{14,16,18–23} O grande número de casos, principalmente nos bebês com 2 meses ou menos, pode estar associada a imunização incompleta da vacina¹. Além disso, os dados de alguns dos estudos conduzidos nas Américas Central e do Sul, incluídos nessa revisão^{14,16,19–22}, foram coletados no período anterior à implementação da imunização materna a partir do 3º trimestre de gestação. Dessa forma, os resultados encontrados são consoantes com o esperado, uma vez que os bebês que não adquiriram uma imunização completa devido a pouca idade ou que não receberam anticorpos via vertical^{1,4}, foram os mais afetados pela coqueluche.

As estratégias de vacinação vigentes nas Américas são muito semelhantes, diferindo em poucos aspectos, como o tipo da vacina e o intervalo das doses de reforço. Todos os países das Américas incluídos nesse estudo têm como esquema de vacinação principal a imunização com 3 doses aos 2, 4 e 6 meses, sendo usada a vacina pentavalente^{14,15,18,22,23}, a tetravalente²¹ ou a tríplice bacteriana^{12,13,17}. No entanto, as idades nas quais as doses de reforço são preconizadas variam entre 15 meses até os 16 anos de idade (Tabelas 3, 4 e 5). O tipo de vacina também variou entre as Américas, sendo utilizada a vacina acelular tanto nas doses principais quanto nas doses de reforço nas Américas do Norte e Central.

As estratégias de vacinação adotadas pelos países das Américas avaliados nesse estudo possuem boa quantidade de doses administradas, porém os casos de coqueluche ainda são expressivos, tanto nas Américas quanto em outros continentes. Esse fato pode ser explicado pela ausência de imunização materna, bem como redução da imunidade a longo prazo⁴, sendo indivíduos adolescentes e adultos passíveis de infecção mesmo após serem completamente vacinados. O maior foco de proteção são os bebês com idade inferior a 1 ano, devido a serem os mais vulneráveis a contrair a infecção e cursar com casos mais graves, aumentando o risco de óbito⁵. Por conta dessa alta morbimortalidade provocada pela coqueluche, estratégias como a imunização materna e de profissionais de saúde vêm sendo aplicadas em diversas regiões do mundo, uma vez que refletem uma proteção ao recém-nascido, assim como a estratégia *Cocooning*, tendo esta última impacto e custo-benefício menor em relação as outras estratégias⁴.

A introdução de doses de reforço para faixas etárias mais avançadas e de profissionais da educação da pré-escola podem ser estratégias que contribuam na prevenção da coqueluche em crianças, visto que o contato escolar com professores e funcionários também pode ser fonte de infecção da doença. Além disso, a imunização materna e das crianças, bem como uma boa adesão as doses de reforço nas faixas etárias maiores devem continuar sendo incentivadas.

7. CONCLUSÃO

Apesar da maioria dos artigos selecionados por esta revisão apresentarem moderado risco de viés, é evidente que a coqueluche ainda é uma grande causa de morbidade e mortalidade nas Américas, assim como em outros continentes. Embora haja boa cobertura vacinal e estratégias de controle bem estabelecidas, é necessário buscar novas alternativas e reforçar as já existentes para que a frequência da doença e o número de óbitos infantis sejam reduzidos. Nesse contexto, é de fundamental importância o incentivo a vigilância em saúde, a imunização de crianças, gestantes e profissionais da área de saúde, sobretudo os que atuam em maternidades. Ademais, inserir novas doses de reforços em faixas etárias mais avançadas, bem como em profissionais da educação, os quais são contatos próximos de crianças, pode ser mais uma alternativa que auxilie na redução de casos graves e óbitos por coqueluche em crianças menores de 5 anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Public Health England. Pertussis brief for healthcare professionals About Public Health England. [Internet]. 2018.[acesso em: 25 jun. 2020]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-whooping-cough-factsheet-for-healthcare-professionals>.
2. Guiso N. Bordetella pertussis. Mol Med Microbiol Second Ed. [Internet]. 2014;3(May 2020):1507–27. [acesso em: 25 jun. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397169-2.00085-8>.
3. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017;17(9):974–80. [acesso em: 25 jun. 2020]. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30390-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30390-0)
4. States M, Strategic WHO, Group A, Grade T. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. Wkly Epidemiol Rec. [Internet]. 2015;90(35):433–58. [acesso em: 25 jun. 2020]. Disponível em: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pertussis/en/.
5. World Health Organization (WHO). Pertussis Vaccine-Preventable Diseases. Who [Internet]. 2018;16. [acesso em: 25 jun. 2020]. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_16_Pertussis_R1.pdf?ua=1.
6. Di Mattia G, Nicolai A, Frassanito A, Petrarca L, Nenna R, Midulla F. Pertussis: New preventive strategies for an old disease. Paediatr Respir Rev [Internet]. 2019;29:68–73. [acesso em: 25 jun. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.011>
7. Falleiros Arlant LH, De Colsa A, Flores D, Brea J, Avila Aguero ML, Hozbor DF. Pertussis in Latin America: Epidemiology and control strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. [Internet]. 2014;12(10):1265–75. [acesso em 25 jun. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.948846>.
8. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H. Pertussis : Microbiology , Disease , Treatment , and Prevention. [Internet]. 2016;29(3):449–86.[acesso em: 25 jun. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00083-15>.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. PLoS Med. [Internet]. 2009;6(7). [acesso em: 02 jul. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
10. PROSPERO [Internet]. [acesso em 02 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.
11. Institute JB. No Title [Internet]. [acesso em: 02 jul. 2020]. Disponível em:https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools.
12. Skoff TH, Hadler S, Hariri S. The epidemiology of nationally reported pertussis in the United States, 2000-2016. Clin Infect Dis. [Internet]. 2019;68(10):1634–40. [acesso em: 22 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy757>.

13. McNamara LA, Skoff T, Faulkner A, Miller L, Kudish K, Kenyon C, et al. Reduced severity of pertussis in persons with age- appropriate pertussis vaccination- United States, 2010-2012 milder pertussis in vaccinated people. *Clin Infect Dis*. [Internet]. 2017;65(5):811–8. [acesso em: 22 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/cix421>.
14. Nieto Guevara J, Luciani K, Montesdeoca Melián A, Mateos Durán M, Estripeaut D. Hospitalizaciones por Bordetella pertussis: experiencia del Hospital del Niño de Panamá, periodo 2001 - 2008. *An Pediatr*. [Internet]. 2010;72(3):172–8. [acesso em: 22 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.11.012>.
15. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Fathima S, Drews SJ, et al. Epidemiology of pertussis in Alberta, Canada 2004-2015. *BMC Public Health*. [Internet]. 2017;17(1):1–8. [acesso em: 22 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4468-4>.
16. Druzian AF, Brustoloni YM, Oliveira SM do VL, de Matos VTG, Negri ACG, Pinto CS, et al. Pertussis in the central-west region of Brazil: One decade study. *Brazilian J Infect Dis*. [Internet]. 2014;18(2):177–80. [acesso em: 24 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.08.006>.
17. Bettinger JA, Halperin SA, De Serres G, Scheifele DW, Tam T. The effect of changing from whole-cell to acellular pertussis vaccine on the epidemiology of hospitalized children with pertussis in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. [Internet]. 2007;26(1):31–5. [acesso em: 24 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000247055.81541.04>.
18. Araújo LO, Pithon Borges Nunes AM, Ferreira VM, Cardoso CW, Feitosa CA, Reis MG, et al. Clinical and epidemiological features of pertussis in Salvador, Brazil, 2011–2016. *PLoS One*. [Internet]. 2020;15(9 September):2011–6. [acesso em: 24 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238932>.
19. Torres RSLA, Santos TZ, Torres RAA, Pereira VVG, Fávero LAF, Filho ORM, et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: Clinical, epidemiological, and molecular aspects. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2015;91(4):333–8. [acesso em: 24 nov. 2020]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.09.004>
20. Oliveira, Felipe Adolfo Carneiro. Pereira, Felipe de Almeida Rosa. Fachini, Janaína Sortica. Junior, Gastão Dias. Ferlin LL. Perfil epidemiológico das internações suspeitas de coqueluche em hospital universitário pediátrico do sul do Brasil. *Arq Catarinenses Med*. [Internet]. 2018;47(1):95–105. [acesso em: 24 nov. 2020]. Disponível em:
21. Corres, Maria Ellisa. Butinof M. Características epidemiológicas y factores asociados a la evolución de coqueluche en menores de un año, en la ciudad de Córdoba, Argentina. *Rev Salud Pública*. [Internet]. 2019;23(2):40–52. [acesso em: 24 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.31052/1853.1180.v23.n2.21373>.
22. Verçosa RCM, Pereira T da S. Impacto da vacinação contra pertussis sobre os casos de coqueluche. *Rev enferm UFPE line*. [Internet]. 2017;11(9):3410–8.

[acesso em: 24 nov. 2020]. Disponível em:10.5205/reuol.11088-99027-5-ED.1109201712.

23. Fernandes EG, Sartori AMC, de Soárez PC, Carvalhanas TRMP, Rodrigues M, Novaes HMD. Challenges of interpreting epidemiologic surveillance pertussis data with changing diagnostic and immunization practices: The case of the state of São Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis*. [Internet]. 2018;18(1):1–7. [acesso em: 24 nov. 2020]. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3004-1>.
24. Levri KM, Reynolds L, Liko J, Dott M, Robinson BF, Cieslak PR. Risk Factors for Pertussis Among Hispanic Infants: Metropolitan Portland, Oregon, 2010-2012. *Pediatr Infect Dis J*. [Internet]. 2016;35(5):488–93. [acesso em: 31 mar. 2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001061>.

ANEXOS

Anexo 1. Checklist para avaliar estudos de prevalência.

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR STUDIES REPORTING PREVALENCE DATA

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Was the sample frame appropriate to address the target population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were study participants sampled in an appropriate way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the sample size adequate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were valid methods used for the identification of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was there appropriate statistical analysis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo 2. *Checklist* para avaliar estudos de corte transversal.



JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (including reason for exclusion)