

Perfil clínico de pacientes com suspeita de coqueluche atendidos em hospital pediátrico e dificuldades operacionais na confirmação laboratorial

Clinical profile of patients with suspected whooping cough in a pediatric hospital and operational difficulties in laboratory confirmation

RESUMO

Introdução: a coqueluche é uma doença infecciosa aguda de alta morbimortalidade infantil. Os testes diagnósticos são caros e muitas vezes não disponíveis. **Objetivo:** descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com suspeita de coqueluche no período de 2010 a 2015 e as dificuldades na confirmação laboratorial. **Métodos:** estudo longitudinal observacional descritivo retrospectivo de crianças notificadas com suspeita de coqueluche em hospital pediátrico no período de 2010 a 2015. Os dados foram coletados a partir das fichas de notificação/investigação de coqueluche e dos prontuários, sendo armazenados e analisados no Epi Info®. A estatística descritiva foi aplicada para as variáveis categóricas quanto a frequência e percentual, e para as contínuas calculou-se média e mediana. **Resultados:** 64 crianças foram notificadas como casos suspeitos de coqueluche. Setenta por cento tinham menos de 6 meses de idade com ligeiro predomínio no sexo feminino. Os sintomas mais relatados foram tosse (100%), tosse paroxística (82%) e cianose (75%). Nos exames laboratoriais iniciais, 48% apresentavam leucocitose de 20.000/mm³ ou mais e 47% linfocitose igual ou maior de 10.000/mm³. No exame específico nenhuma amostra teve resultado positivo para *Bordetella pertussis* pelo método de cultura. Dentre as complicações, a pneumonia foi a mais frequente (86%) e 11% dos pacientes evoluíram para óbito. **Conclusões:** a coqueluche incide mais em lactentes jovens, ainda não protegidos pela vacina e que podem desenvolver doença grave. Sua confirmação laboratorial permanece um desafio, devendo o pediatra estar sensível para a suspeita clínica, promovendo o tratamento precoce e a diminuição da morbimortalidade.

Palavras-chave: Coqueluche; *Bordetella pertussis*; Tosse.

Analúcia Mendes da Costa

Médica-Pediatra do Serviço de Emergência Infantil e do Núcleo de Vigilância Epidemiológica Hospitalar do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Maria de Fátima Bazhuni Pombo March

Professora-Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Clemax Couto Sant'Anna

Professor-Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Instituição:

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Correspondência:

amdacosta1410@gmail.com

Recebido em: 24/9/2017

Aprovado em: 8/12/2017

ABSTRACT

Introduction: whooping cough is an acute infectious disease of high infant morbidity and mortality. Diagnostic tests are expensive and often not available. **Objective:** to describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with suspected pertussis from 2010 to 2015 and difficulties in laboratory confirmation. **Methods:** retrospective descriptive longitudinal study of children reported with suspected pertussis in a pediatric hospital in the period from 2010 to 2015. Data was collected from pertussis notification/investigation records and medical records, being stored and analyzed in Epi Info®. The descriptive statistics were applied for the categorical variables, regarding frequency and percentage, and for the continuous ones, the mean and median were calculated. **Results:** 64 children were reported as suspected cases of pertussis. 70% were less than 6 months old with a slight predominance in females. The most commonly reported symptoms were cough (100%), paroxysmal cough (82%) and cyanosis (75%). In the initial laboratory tests, 48% had leukocytosis of 20,000/mm³ or more and 47% lymphocytosis equal to or greater than 10,000/mm³. In the specific test, no sample was tested positive for *Bordetella pertussis* by culture method. Among the complications, pneumonia was the most frequent (86%) and 11% of the patients died. **Conclusions:** whooping cough is more prevalent in infants who have not yet been protected by the vaccine and who may develop severe illness. Its laboratory confirmation remains a challenge, and the pediatrician should be sensitive to clinical suspicion, promoting early treatment to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Whooping cough; *Bordetella pertussis*; Cough.

INTRODUÇÃO

A coqueluche, ou pertússis, é uma doença infecciosa aguda de distribuição universal, de alta transmissibilidade e importante causa de morbimortalidade infantil, principalmente nos menores de 1 ano de idade. O agente etiológico é a *Bordetella pertussis*, um coco-bacilo Gram-negativo que infecta as células epiteliais ciliadas do trato respiratório, acometendo traqueia e brônquios, causando edema local e consequentes sintomas respiratórios, além de absorção de toxina pertússis, levando a manifestações sistêmicas.^{1,2} Apesar de um programa de imunização bem-difundido, com coberturas vacinais satisfatórias, a doença continua sendo um problema de saúde pública.³

Após a introdução da vacina contra a coqueluche, na década de 1950, houve uma diminuição progressiva do número de casos no mundo. Porém, em 2012 a doença atingiu níveis superiores à era pré-vacinal. A partir de 2013, observa-se novamente um decréscimo no número de casos, porém ainda mais elevados do que nos anos de 1990 a 2000. Vários fatores podem estar relacionados a esse incremento, como redução da imunidade adquirida pela vacina ao longo dos anos e a possibilidade de mudanças no agente etiológico.¹

A suscetibilidade é universal. O indivíduo pode tornar-se imune após adquirir a doença ou pela vacinação. A vacina está disponível nas unidades

básicas de saúde com a recomendação de ter início aos 2 meses de idade. Considera-se adequadamente vacinado o indivíduo que recebeu no mínimo três doses de vacina contra coqueluche a partir de 2 meses de vida. O primeiro reforço deve ser administrado aos 15 meses de idade e o segundo aos 4 anos.⁴

A meta de cobertura vacinal preconizada no país pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde é de 95%. A vacina pentavalente (difteria, tétano, pertússis, hemófilos, hepatite B) é aplicada no menor de 1 ano e a vacina tríplice bacteriana (DTP) na administração dos reforços. A proteção adquirida pela imunização com três doses é em torno de 75 a 80% para o componente pertússis e vai diminuindo

até ser pouco ou inexistente, em média cinco a dez anos depois da última dose da vacina. No caso da imunidade adquirida pela doença, ela é duradoura, mas não permanente.⁵

O principal objetivo da vacinação contra a pertússis é reduzir o risco de doença grave em lactentes devido à alta morbimortalidade que atinge o grupo.⁶ No Brasil, foi introduzida a vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa) no final de 2014 para profissionais de saúde que atuam diretamente com o recém-nato e gestantes entre a 27^a e 36^a semana⁷ e, em março de 2017, esta recomendação foi antecipada para a 20^a semana de gestação.⁸

A coqueluche caracteriza-se por três fases clínicas: fase catarral, com sintomas respiratórios leves, duração de uma a duas semanas; seguida da fase paroxística com acessos súbitos e incontroláveis de tosse seca, que dura cerca de duas a seis semanas; e, por último, a fase de convalescença, na qual os paroxismos dão lugar a episódios de tosse comum. Esta última fase dura em média duas a seis semanas, mas pode persistir até três meses.⁹

O diagnóstico baseia-se nas manifestações clínicas características associadas a exames laboratoriais inespecíficos, como hemograma e radiografia de tórax, e exames específicos, como cultura, *polymerase chain reaction* (PCR), teste rápido *direct fluorescence antibody* (DFA) e sorologia (IgA/IgG).¹⁰

Os testes diagnósticos são caros e muitas vezes não disponíveis em todos os serviços, e sua confirmação laboratorial permanece um desafio.

O objetivo deste artigo é descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes atendidos com suspeita de coqueluche em hospital pediátrico e as principais dificuldades na confirmação laboratorial.

MÉTODO

Estudo longitudinal observacional descritivo retrospectivo de crianças atendidas e notificadas como casos suspeitos de coqueluche, no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ) no período de 2010 a 2015. Foram incluídos todos pacientes na faixa etária de 1 mês a 12 anos que preenchiam o critério de caso suspeito de coqueluche definido pelo Ministério da Saúde para fins de vigilância epidemiológica⁹ e/ou quadro clínico e laboratorial sugestivos. O IPPMG é uma unidade hospitalar de ensino e pesquisa, vinculada ao Ministério da Educação, que abriga atividades como assistência hospitalar e ambulatorial de referência em saúde, desenvolvimento de pesquisas, ensino e formação de recursos humanos. Os dados coletados das fichas de notificação/investigação epidemiológica de coqueluche do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan) do Ministério da Saúde e dos prontuários foram compilados em ficha clínica e posteriormente digitados em questionário construído na ferramenta Epi Info® 3.5.4, com as variáveis de interesse. A mesma ferramenta foi utilizada para as análises estatísticas. Foram analisados os dados sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, de evolução e desfecho (alta/óbito). A estatística descritiva foi aplicada para as variáveis categóricas, quanto a frequência e percentual; para as contínuas, calculou-se média e mediana. Na estatística analítica foi feita a comparação de grupos com e sem determinada característica, sinais e sintomas clínicos e resultados laboratoriais disponíveis com o desfecho desfavorável (óbito), usando tabela 2 × 2, o teste exato de Fisher e significância estatística com p-valor menor que 0,05.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do local de estudo em 5 de abril de 2016 sob o número 1.478.102, e os autores declaram não haver conflitos de interesse.

RESULTADOS

Foram estudados 64 pacientes notificados como casos suspeitos de coqueluche, atendidos na emergência, no ambulatório ou nas unidades de internação do IPPMG-UFRJ no período de 2010 a 2015.

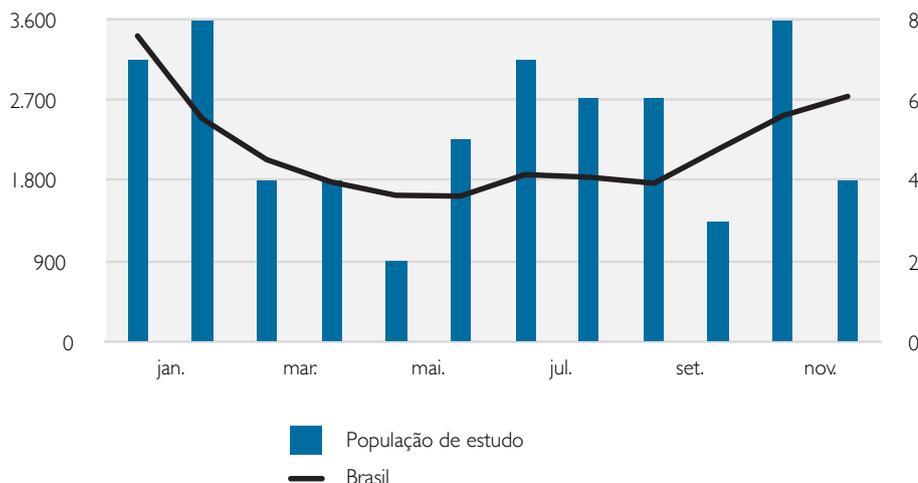
Quarenta e quatro (68,75%) casos de pacientes com suspeita de coqueluche ocorreram nos anos de 2011 e 2012, com 18 (28,1%) e 26 (40,6%), respectivamente. A distribuição dos casos segundo o mês de início dos sintomas é mostrada na figura 1, e as características da população estudada estão descritas na tabela 1.

A média de duração dos sintomas foi de 17,3 dias e os mais relatados na anamnese foram tosse (100%), tosse paroxística (82,8%), cianose (75%), temperatura abaixo de 38 °C ou afebril (59,4%), guincho (40,6%), desconforto respiratório (39,1%) e vômitos (31,3%). No primeiro atendimento realizado por médico, o esforço respiratório leve a moderado estava registrado em 45%, sibilância em 45%, frequência respiratória alterada em 41,6%, estertoração em 61,6% e cianose em 18,6%.

Catorze (20,9%) pacientes tinham relato de contato com caso semelhante, sendo 13 (92,9%) no domicílio.

A média da contagem de leucócitos realizada no primeiro atendimento na unidade foi de $25,4 \pm 20,6$ ($\times 10^3$) e de linfócitos foi $12,6 \pm 9,1$ ($\times 10^3$), sendo que leucocitose maior ou igual a $20.000/\text{mm}^3$ e linfocitose maior ou igual a $10.000/\text{mm}^3$ foram observados em 48% e 47% dos pacientes respectivamente. Nove (14,1%) pacientes apresentavam contagem de leucócitos

Figura 1 – Distribuição dos casos por mês do início dos sintomas: comparação entre população estudada e casos notificados no Brasil no período de 2010 a 2015



Fonte: Datasus (2017).

Tabela 1 – Características da população estudada

	Frequência % (n./n)	Média (amplitude)	
Idade	< 3 meses	40,6 (26/64)	
	3 a 5 meses	29,7 (19/64)	
	6 a 11 meses	15,6 (10/64)	6,7 meses (1-64 meses)
	≥ 1 ano	14,1 (9/64)	
Sexo	Masculino	42,2 (27/64)	
	Feminino	57,8 (37/64)	
Doença de base*	Sim	17,2 (10/58)	
	Não	82,7 (48/58)	
Paciente com três ou mais doses de vacina contra coqueluche	Sim	15,5 (9/58)	
	Não	84,5 (49/58)	

*Dentre as doenças de base descritas estão: alergia respiratória (1), asma (2), deficiência de G6PD (1), esferocitose (1), exposição ao HIV (1), prematuridade (1), sífilis congênita tratada (1) e síndrome genética (1).

acima de 40.000/mm³ e linfócitos acima de 20.000/mm³.

O laudo da radiografia de tórax estava descrito em 49 prontuários: 28,5% eram normais e 45% tinham infiltrado intersticial.

Sessenta e um (95,3%) pacientes tiveram indicação de internação, 53 (82,8%) foram admitidos na emergência, 11 (17,2%) foram internados

na unidade de terapia intensiva (UTI) e um paciente foi transferido para outra unidade hospitalar por falta de leito. Três (4,7%) pacientes foram acompanhados ambulatorialmente. O tempo médio de internação e ventilação mecânica foi de 11,3 e 11,2 dias respectivamente.

Foi coletado material da nasofaringe em 36 (56,3%) pacientes e enviado

para o Laboratório Central de Saúde Pública Noel Nutels (Lacen-RJ), referência no Estado do Rio de Janeiro. Nenhum material enviado teve resultado positivo para *Bordetella pertussis* pelo método de cultura.

Dos 63 pacientes acompanhados na instituição, 22 (35%) apresentaram complicação, sendo a pneumonia a mais frequente (86%) seguida de insuficiência respiratória (36,4%) e sepse (27,3%). Dois (9,1%) pacientes desenvolveram hipertensão arterial pulmonar. Do total de pacientes estudados, sete (11%) evoluíram para óbito. Desses pacientes que evoluíram para óbito, seis (85,7%) tinham menos de 6 meses de idade, todos tinham história de tosse paroxística e cianose no primeiro atendimento, um (14,3%) paciente apresentava sibilos no primeiro exame físico, quatro (57,1%) tinham leucocitose acima de 40.000/mm³ e três (42,8%) linfocitose acima de 20.000/mm³.

A figura 2 mostra as complicações desenvolvidas pelos sete pacientes que evoluíram para óbito, e a tabela 2 mostra a análise de medidas de associação de sinais clínicos e laboratoriais do primeiro atendimento com evolução para óbito.

DISCUSSÃO

No presente estudo, realizado no período de 2010 a 2015, o maior número de casos notificados como suspeita de coqueluche concentrou-se nos anos de 2011 e 2012 (68,7%), quando se iniciou o aumento no número de casos notificados no Brasil¹¹ e no mundo.^{12,13} Observou-se maior número de casos notificados de novembro a janeiro, em concordância com os dados do Ministério da Saúde,¹¹ mas também um número elevado de casos de junho a setembro, meses estes de maior circulação de vírus.

Foi registrada a presença de sibilos

no primeiro exame físico em 47% dos casos, o que pode estar relacionado a infecção ou coinfeção viral. Espinoza e colaboradores observaram sibilância em 35% dos casos com identificação da *B. pertussis* e 57% nos pacientes com exame positivo para vírus sincicial respiratório (VSR).¹⁴ Vittucci *et al.* em estudo na Itália encontraram coinfeção de *B. pertussis* com vírus respiratórios em 34% dos casos¹⁵ e Bellettini *et al.* detectaram outros patógenos respiratórios em 21,4% dos pacientes com *B. pertussis*, sendo os mais frequentes o adenovírus (40,9%), o VSR (22,7%) e o vírus parainfluenza humano tipo 3 (22,7%).¹⁶ Neste estudo houve coleta de material para pesquisa de vírus em apenas dois pacientes (3,1%). Em um caso foi identificada combinação de adenovírus e metapneumovírus, e o outro caso teve resultado negativo para vírus.

Houve um discreto predomínio do sexo feminino, e a faixa etária variou de 1 mês a 5 anos de idade, sendo 86% abaixo de 1 ano com concentração maior nos lactentes abaixo de 6 meses (70%) e, portanto, com esquema vacinal incompleto para coqueluche, mas o Ministério da Saúde chama a atenção para o aumento de casos na faixa etária de 1 a 4 anos e de adolescentes, mesmo com vacinação prévia.¹⁷

A tosse e o paroxismo aparecem como os principais sintomas relatados pelos responsáveis, seguido de cianose, guincho, desconforto respiratório e vômito em acordo com as definições de casos suspeitos existentes, até 2010, nas diversas organizações internacionais de saúde (CDC, Massachusetts Department of Health, EU, PAHO e Australian Department of Health and Ageing) e na Organização Mundial da Saúde (OMS), que tinham em comum o critério de tosse com duração de duas semanas, associada a um ou mais sintomas, como tosse paroxística, guincho

Figura 2 – Complicações desenvolvidas pelos sete pacientes que evoluíram para óbito

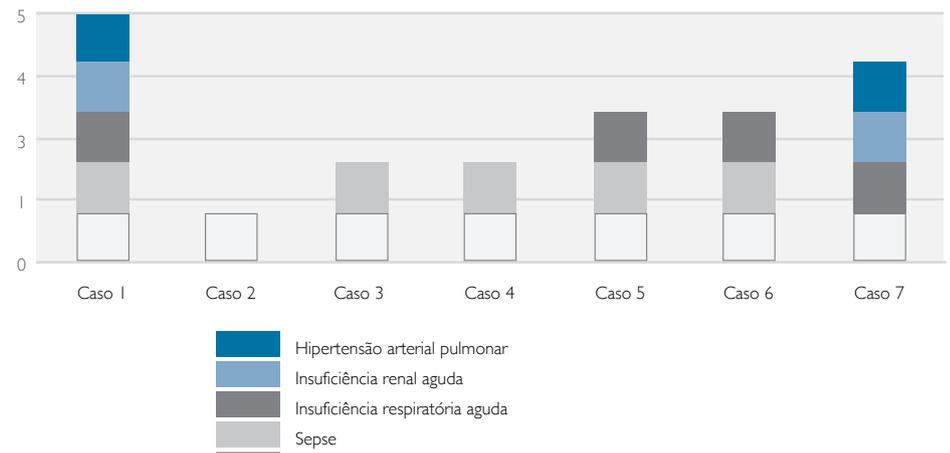


Tabela 2 – Análise de medida de associação dos sinais clínicos e laboratoriais com evolução para óbito

	n	Óbito		p-valor	OR (IC 95%)
		Sim	Não		
Esforço respiratório moderado/grave	Sim	14	10	0,095	5,3 (IC 95% 0,77-42,9)
	Não	45	42		
Cianose	Sim	10	6	0,026	9,37 (IC 95% 1,264-81,1)
	Não	48	45		
Leucócitos acima de 40.000/mm ³	Sim	9	5	0,011	12,59 (IC 95% 1,648-113,4)
	Não	54	51		
Linfócitos acima de 20.000/mm ³	Sim	9	6	0,069	7,86 (IC 95% 0,862-73,63)
	Não	53	50		
Radiografia de tórax alterada	Sim	33	26	0,135	Indefinido*
	Não	14	14		

Nota: Foram consideradas as informações registradas como presente ou ausente. Não foram consideradas as informações ignoradas. Foi aplicado o teste exato de Fisher, utilizado para amostras pequenas.

*Um dos valores é igual a zero.

ou vômitos pós-tosse.^{18,19}

O IPPMG não dispõe de material para identificação da *B. pertussis*. Quando há suspeita e notificação do agravo, procede-se a coleta de material e envio para o laboratório-referência de saúde pública do Rio de Janeiro (Lacen-RJ), o qual disponibiliza o *swab* e o meio de cultura para coleta. Nenhum material enviado para o Lacen-RJ teve resultado

positivo para *B. pertussis*.

A sensibilidade do exame depende da fase em que a amostra é coletada. A cultura e a PCR têm sua sensibilidade maior na fase catarral da doença, que decresce à medida que a doença progride, sendo mínima na fase paroxística. Nesta fase a PCR persiste por um pouco mais de tempo.²⁰ Na maioria das vezes, só há suspeita clínica na fase

paroxística, quando fica mais difícil a comprovação laboratorial com exames específicos.

No Brasil, no período de 2010 a 2015, apenas 35% dos casos notificados tiveram confirmação pelo critério laboratorial.¹¹ No mesmo período, o Estado de São Paulo apresentou uma proporção de casos confirmados laboratorialmente em torno de 80%, enquanto no Estado do Rio de Janeiro essa proporção ficou em apenas 5,4%.¹¹ Tal fato pode ser explicado pelo uso da PCR como método adicional para o diagnóstico no Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.²¹

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que a confirmação diagnóstica seja feita pela identificação da *B. pertussis* por meio de cultura ou PCR,⁴ porém, a técnica realizada pelo Lacen-RJ no período de nosso estudo era a cultura, que, sendo utilizada como método único, não tem contribuído para identificação da doença em tempo oportuno. Estudos em São Paulo têm mostrado a baixa positividade do exame realizado pela técnica de cultura em relação à técnica de RT-PCR,^{22,23} e em outros países a sorologia é apontada como método de maior positividade e pode ser de única amostra de soro no período de duas a oito semanas após o início da tosse, quando o nível de anticorpos atinge seu máximo.^{6,24,25}

Apesar do não isolamento da *B. pertussis*, na amostra estudada, sintomas descritos em outros estudos como fortemente associados ao diagnóstico de coqueluche^{18,19,26} estavam presentes em nossos pacientes, como tosse persistente, paroxística, cianose, temperatura abaixo de 38 °C e achados laboratoriais inespecíficos, como contagem de linfócitos maior ou igual a 10.000/mm³ e de leucócitos de 20.000/mm³ ou mais, também descritos na literatura como associados ao diagnóstico de coqueluche confirmada por testes específicos.²⁷

Neste estudo sete pacientes (11%) evoluíram para óbito. A complicação mais frequente encontrada foi a pneumonia, em acordo com os achados da literatura,²⁷ com alta taxa de letalidade (40%). O Boletim Epidemiológico da OMS de 2015 aponta a broncopneumonia como a complicação mais frequente em países industrializados com 6% dos indivíduos infectados, atingindo uma taxa quatro vezes maior no lactente abaixo de 6 meses de idade.

CONCLUSÕES

A prevenção com imunização contínua é a estratégia principal para controle da coqueluche. No entanto, a cobertura vacinal vem diminuindo ao longo dos anos e, além disso, a homogeneidade da cobertura vacinal pentavalente

não atingiu a meta de 70% preconizada pelo Ministério da Saúde em 2015, criando assim bolsões de indivíduos não imunizados.³

Diante desse cenário de baixa imunidade da população geral, torna-se primordial a suspeita clínica baseada na presença de sinais e sintomas e história epidemiológica. Para Cherry e colaboradores, o lactente abaixo de 3 meses que apresenta tosse afebril, coriza aquosa e tosse persistente e progressiva possui alta sensibilidade para o diagnóstico de coqueluche, e quando associado a sintomas como convulsão, cianose, vômitos ou pneumonia implicam no aumento da especificidade. Nesses bebês, a leucocitose acima de 20.000/mm³ com linfocitose absoluta acima de 10.000/mm³ é praticamente diagnóstico.¹⁸

O diagnóstico etiológico é de grande importância tanto para assistência individual como para a saúde pública, pois permite identificar a circulação da bactéria. As técnicas para identificação do agente devem ser aprimoradas, padronizadas e amplamente difundidas, propiciando o diagnóstico, o tratamento precoce e a interrupção da cadeia de transmissão. Mas, na impossibilidade de isolamento da *B. pertussis*, o pediatra deve estar atento à suspeita clínica, devendo instituir o tratamento adequado, diminuindo assim a morbimortalidade na infância.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough). Available from: <http://www.cdc.gov/pertussis>. Accessed on: February 7, 2016.
- Kliegman R, Nelson WE (Orgs.). Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. 1178-1182 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Situação epidemiológica da coqueluche, Brasil, 2015. Bol Epidemiol. 2016;47(32):1-9.
- Ministério da Saúde. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 2016. Brasília, Brasil; 2016. 82-98 p.
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58-61.
- World Health Organization. Weekly epidemiological record. 2015;35(90):433-60. Available from: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico para Implementação da vacina adsorvida difteria, tétano e coqueluche (pertússis acelular) tipo adulto – dTpa. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Recomendação da vacina dTpa adulto para gestante a partir da 20a semana. 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/>

- images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília; 2014. 87-104 p.
 - 10 Motta F, Cunha J. Coqueluche: revisão atual de uma antiga doença. Boletim Científico de Pediatria. 2012;1(2):42-6.
 - 11 Brasil. Datasus. Informações de saúde (Tabnet). Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29889951&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/coque> Acesso em: 3 set. 2016.
 - 12 Luz PM, Codeço CT, Werneck GL. A reemergência da coqueluche em países desenvolvidos: um problema também para o Brasil? Cad Saúde Pública. 2003;19(4):1209-13.
 - 13 Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: final 2013 reports of nationally notifiable infectious diseases. 2014;63(32):702-15. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview>.
 - 14 Pavic-Espinoza I, Bendezú-Medina S, Herrera-Alzamora A, Weigl P, Pons MJ, Aguilar-Luis MA et al. High prevalence of Bordetella pertussis in children under 5 years old hospitalized with acute respiratory infections in Lima, Peru. BMC Infect Dis. 2015;15(1):554. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/554>
 - 15 Vittucci AC, Spuri Vennarucci V, Grandin A, Russo C, Lancella L, Tozzi AE et al. Pertussis in infants: an underestimated disease. BMC Infect Dis. 2016;16(1). Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1710-0>
 - 16 Bellettini CV, Oliveira AW, Tusset C, Baethgen LF, Amantéa SL, Motta F et al. Preditores clínicos, laboratoriais e radiográficos para infecção por Bordetella pertussis. Rev Paul Pediatr. 2014;32(4):292-8.
 - 17 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coqueluche no Brasil: análise da situação epidemiológica de 2010 a 2014. Bol Epidemiol. 2015;46(39):1-8.
 - 18 Cherry JD, Tan T, Wirsing von König C-H, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D et al. clinical definitions of pertussis: summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011. Clin Infect Dis. 2012;54(12):1756-64.
 - 19 Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, Kawai Y, Ouchi K, Kato T et al. Diagnostic value of symptoms and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients. BMC Infect Dis. 2013;13(1). Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-129>
 - 20 Van der Zee A, Schellekens JFP, Mooi FR. Laboratory Diagnosis of Pertussis. Clin Microbiol Rev. 2015;28(4):1005-26.
 - 21 Leite D. Padronização, validação e utilização da reação em cadeia da polimerase em tempo real na detecção de Bordetella pertussis para o diagnóstico laboratorial da coqueluche. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Ciências] – Coordenadoria de Controle de Doenças; 2012.
 - 22 Oliveira e Silva RB, Lemes-Marques EG, Medeiros MIC, Almeida IAZC, Esper MRNR, Garbelotti M et al. Diagnóstico laboratorial da coqueluche: frequência do isolamento de Bordetella pertussis de amostras clínicas, por meio da técnica de cultura realizada nos laboratórios regionais do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil. Rev Inst Adolfo Lutz. 2007;66(2):194-200.
 - 23 Almeida IAZC, Marques DF, Alves EC, Silva PM, Leite D. Coqueluche: avaliação de 10 anos de diagnóstico laboratorial na região Noroeste do Estado de São Paulo, 2001-2011. BEPA – Bol Epidemiológico Paul. 2011;8(90).
 - 24 Center for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough). Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>
 - 25 Gürsel D, Aslan A, Sönmez C, Koturo lu G, Cöplü N, Kurugöl Z et al. Detection of Bordetella pertussis infection by culture, real-time polymerase chain reaction and serologic tests among children with prolonged cough. Mikrobiyol Bul. 2012;46(2):211-24.
 - 26 De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, De'ry P, Douville M et al. Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults. J Infect Dis. 2000;182(1):174-9.
 - 27 Donoso FA, Wegner AA, León BJ, Ramírez AM, Carrasco OJA. Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. Rev Chil Pediatría. 2001;72(4). Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000400008-6&lng=en&nrm=iso&tlng=en