

I Ciclo de Conferências de Saúde Pública

Doenças de notificação obrigatória preveníveis por vacinação

Difteria e Tosse Convulsa

Dra. Íris Santos Silva

Pediatria - ULS Guarda

Dra. Patrícia Cunha Correia

Saúde Pública - ULS Guarda

26 de abril de 2022



Difteria e Tosse Convulsa

- Doenças infecciosas preveníveis por vacinação;
- As altas coberturas vacinais verificadas no nosso país levam a que sejam notificados poucos/ nenhuns casos;

MAS...

- A globalização e os novos movimentos migratórios, podem levar a uma alteração na cobertura vacinal/ contacto com casos de doença, e ao ressurgimento destas doenças;
- A falta de contacto da população com estas doenças durante muitos anos, pode levar à sua desvalorização e subdiagnóstico.



I Ciclo de Conferências de Saúde Pública

Doenças de notificação obrigatória preveníveis por vacinação

Difteria

Difteria

- Difteria é uma doença infecciosa caracterizada por um quadro agudo grave.
- Ocorre preferencialmente em crianças até aos 15 anos, populações com precárias condições sociais e de higiene, e não imunizados.
- A difteria é uma doença grave que necessita de assistência hospitalar imediata e isolamento.



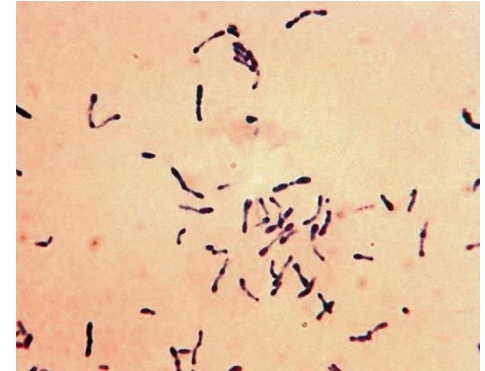
Etiologia

- Família Corynebacteriaceae: Bacilos Gram-positivos aeróbios
 - *Corynebacterium diphtheriae*
 - *C. ulcerans*
 - *C. pseudotuberculosis*



Se infectadas por bacteriófagos específicos portadores do gene *tox*.

- Produzem a toxina da difteria (TD):
 - Potente exotoxina de natureza proteica capaz de atuar em todos os tecidos, com especial tropismo para o miocárdio, o sistema nervoso, rins e supra-renais.



Transmissão

- O homem é o único hospedeiro: doente ou portador
- A via respiratória superior e a pele são locais habitualmente colonizados pela bactéria
- A transmissão ocorre pelo contato direto de pessoa doente/portador com pessoa suscetível:
 - Gotículas de secreção respiratória: tosse, esternutos ou a falar
 - Raro: objetos contaminados ou alimentos (ex: leite cru)
 - Período de transmissibilidade: duas a quatro semanas após o início dos sintomas
 - Período de incubação varia de um a seis dias, podendo atingir até 10 dias

Fisiopatologia

Colonização



Adesão e invasão



Libertação de toxinas



Morte celular



Necrose tecidual

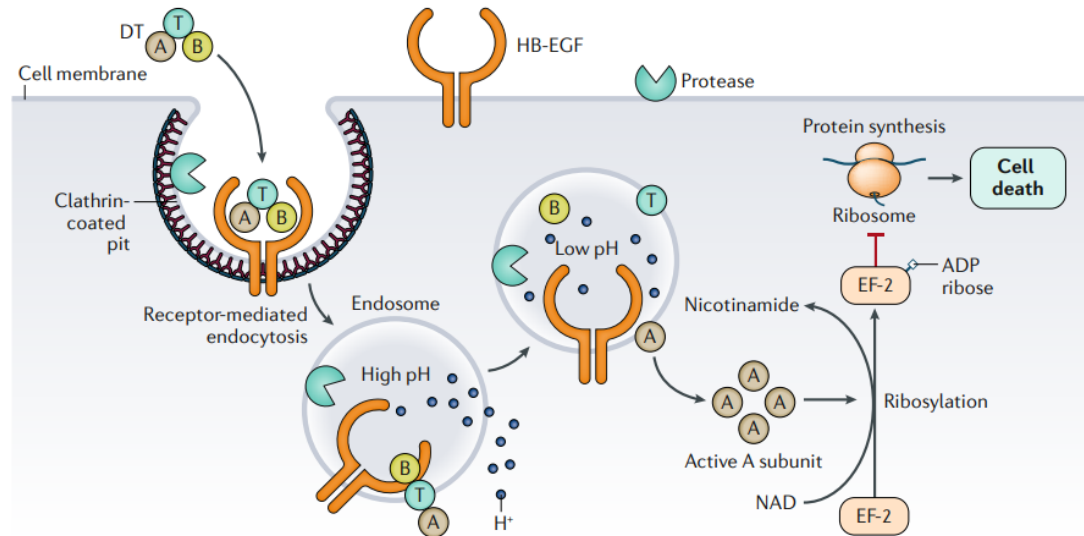


Fig. 3 | **Mechanism of action of DT.** Diphtheria toxin (DT) is composed of two subunits bound by a disulfide bond between cysteine residues: the amino-terminal A-subunit contains the catalytic (C) domain (not shown), and the carboxyl-terminal B-subunit contains a membrane-inserting translocation (T) domain and a receptor-binding (R) domain (not shown).

Manifestações Clínicas:

- Mais frequente em crianças e adolescente até aos 15 anos, não vacinados, imunocomprometidos
- Clínica: odinofagia discreta, alteração estado geral/prostração/astenia, linfadenopatia cervical, palidez cutânea, febre não muito elevada

Difteria nasal



Difteria respiratória – orofaringe



Placas Pseudomembranasas

Pescoço taurino

Outras Manifestações Clínicas:

- **Laríngea (Laringite diftérica):**

- Tosse, rouquidão, disfonia e dificuldade respiratória progressiva (orofaringe + laringe)
- A laringe pode ser comprometida isoladamente - insuficiência respiratória aguda

- **Traqueobrônquica:**

- Entre o quarto e quinto dia de evolução
- Pseudomembranas mais consistentes > enfartamento ganglionar nos hilos pulmonares > sintomas de obstrução respiratória

- **Cutânea:**

- Úlcera arredondada com exsudado fibrinopurulento e bordes bem definidas
- Disseminadores da doença



- **Outras apresentações:** conjuntiva ocular, genitais (ulceração e corrimento purulento), ouvido (processo inflamatório exsudativo do canal

Complicações

- Relação com: localização e extensão da membrana, quantidade de toxina absorvida, estado imunitário do doente, tempo até diagnóstico e início do tratamento.
- Principais complicações:
 - Miocardite: responsável pelo maior número de óbitos a partir da 2a semana da doença. Ação direta da toxina no miocárdio e no sistema de condução cardíaco
 - Neurite periférica: manifestação tardia, entre a 2a e a 6a semana de evolução, mas podem aparecer alguns meses depois. Pode ser transitória ou definitiva.
 - Ex: Nervos vago e oculomotor: desvio unilateral da úvula, voz anasalada, engasgamento, regurgitação de alimentos pelo nariz, broncoaspiração
 - Renais: nefropatia tóxica com importantes alterações metabólicas e, mais raramente, insuficiência renal aguda

Diagnóstico

- O diagnóstico deve ser baseado na clínica
- Confirmação laboratorial:
 - Isolamento e identificação do *C. diphtheriae* por meio de cultura
 - Colheita: lesões existentes (ulcerações, criptas das amígdalas), exsudatos de orofaringe e de nasofaringe, lesões cutâneas,...



Tratamento

- Administração do soro antidiftérico (SAD) em ambiente hospitalar
- Tratamento de suporte/sintomático:
 - Repouso
 - Fluidoterapia/ Alimentação parentérica/ Alimentação entérica
 - Aspiração de secreções
- Antibiótico como tratamento auxiliar para interromper a produção de exotoxina:
 - Eritromicina/ Penicilina G/ Clindamicina
 - 14 dias
- Isolamento:
 - Os doentes com difteria devem ser mantidos em isolamento respiratório durante 14 dias após a introdução da antibioterapia apropriada.
 - Suspender precauções respiratórias somente quando duas culturas de secreções obtidas de nasofaringe, em meios específicos, forem negativas



Historicamente

- Doença bacteriana aguda, causada, maioritariamente pela *Corynebacterium diphtheriae*
- Foi descrita por Hipócrates (séc. V aC);
- Descritas epidemias pela doença no século VI;
- Bactéria foi pela primeira vez observada em 1883, e isolada em 1884.

PUBLIC HEALTH STATISTICS IN ONTARIO, 1880.
Showing the total number of deaths, and the number from the twelve principal causes, in the cities and largest towns, twenty in all.

	Population in 1879 as ascertained by the Assessors.	No. of Deaths returned in the year 1880.	Ratio to 1,000 of the Population.	Diphtheria.	Dysentery.	Diarrhoea.	Typhoid Fever.	Scarlet Fever.	Other Fevers.	Consumption.	Brain Disease.	Heart Disease.	Pneumonia.	Lar g Disease.	Old Age.
Toronto	73813	1510	20	6	65	25	11	140	31	62	10	46	31		
Hamilton	34268	599	18	1	16	13	3	47	18	12	63	16	13		
Ottawa	24015	562	23	12	8	2	5	60	21	15	15	17	3		
London	19664	393	20	3	2	9	3	12	2	29	5	15	22	5	6
Kingston	14358	299	21	3	5	4	1	43	11	7	22	8	15		
Brantford	11587	196	17	5	6	1	19	26	4	9	22	4	9		
St. Catharines	10475	185	18	2	2	9	18	4	15	5	3	7	13	6	
Guelph	10072	123	12	2	2	4	1	1	15	5	3	7	13	6	
Belleville	9789	182	19	3	1	1	18	3	31	4	7	11	14	4	
Stratford	8885	67	8	5	1	2	3	6	4	4	4	1	1		
Chatham	7572	135	18	6	2	3	5	2	17	3	2	5	5	4	3
Brockville	7468	107	14	4	6	1	1	2	6	2	2	6	4	3	
St. Thomas	7217	75	10	1	2	5	5	6	2	2	2	4	3		
Peterborough	6606	78	12	1	8	3	3	1	7	2	2	4	3	9	
Windsor	6022	78	13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Lindsay	5521	48	9	1	1	3	1	1	3	2	2	4	1	1	
Port Hope	5380	52	10	2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	
Woodstock	5178	64	12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Barrie	5143	61	12	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Parkdale	4818	61	13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
TOTALS	276,833	4798	17.7	123	34	135	85	130	28	484	128	176	311	144	123

Not being able to obtain the population in 1880 we have not given in the above table the number of deaths per 1,000 living, excepting in the totals, in which Windsor is omitted. The four largest cities—excepting Hamilton,—Toronto, Ottawa, London and Kingston, give a return of about 20 or over per 1,000; Ottawa giving about 22, and returned 75 deaths from small-pox. Hamilton returns about the average only 17, per 1,000. Brantford, St. Catharines and Belleville return a little less than 20 per 1,000. Many of the other places are far short of this.

Public Health Statistics, Ontario, 1880

*Nota para as mortes por difteria

Fonte: Canada Health Journal, 1881

Epidemiologia

- O homem é o único hospedeiro e pode ser portador assintomático da bactéria;
- Eliminada em Portugal (e na Europa Ocidental)
- Sem sazonalidade;
- Transmissibilidade:
 - Em média, até 2 a 4 semanas após o início dos sintomas;
 - Antibioterapia adequada erradica o bacilo diftérico da orofaringe, de 24 a 48 horas após a sua introdução, na maioria dos casos.

Epidemiologia

Antes do desenvolvimento e introdução da vacina a Difteria era uma das principais causas de morbimortalidade infantil a nível global



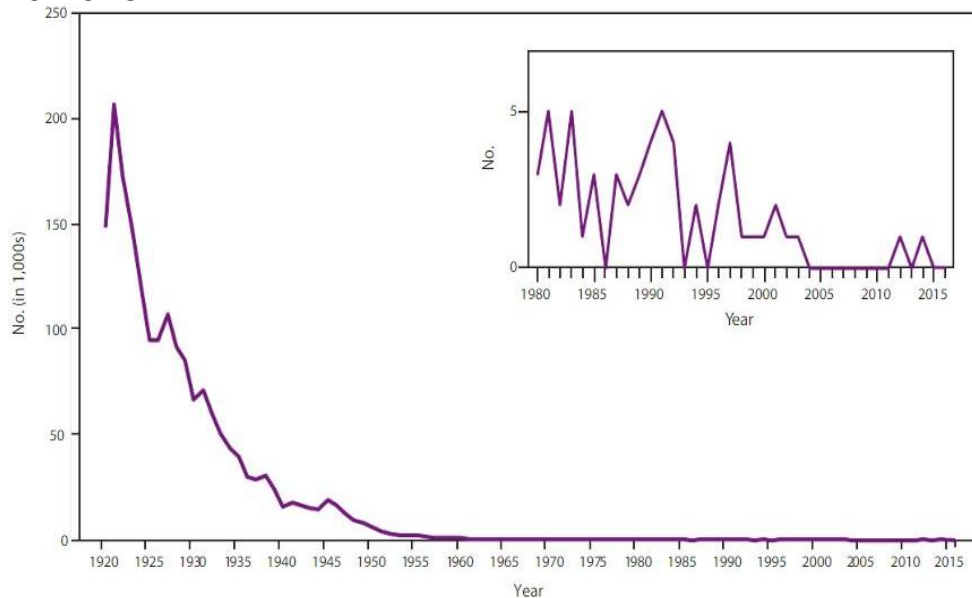
- Apesar de incomum na maioria dos países da Região Europeia, reemergiu em 1990, na Rússia e ex-países da URSS (1990 - 1997)
- Segundo a OMS, a região do Sudeste Asiático, e particularmente a Índia, é o maior motor para a incidência global;

Epidemiologia

Evolução da taxa de notificação de difteria, nos EUA, 1920-2016

Nos **EUA**, na era **PREVacina**:

- Até ao início do séc. XX, 10% das crianças desenvolviam doença clínica, com elevado número de mortes associadas (5-10%);
- Na adolescência, 70 a 80% da população urbana estava imune por infeção natural;



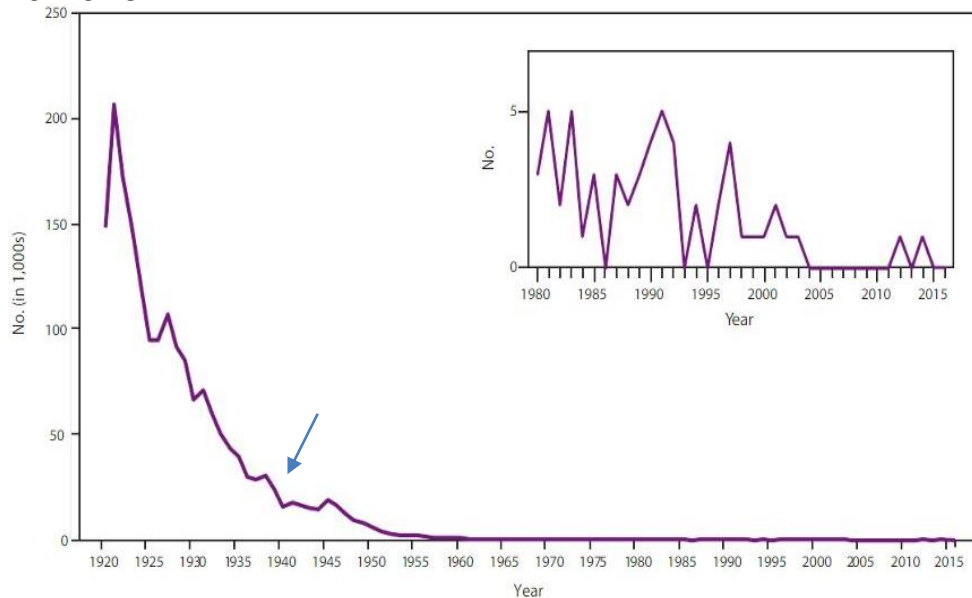
Fonte: 1. CDC; *Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria Vaccination in the United States*: MMWR; April 2018; 2. Frost WH. Infection, immunity and disease in the epidemiology of diphtheria, with special reference to some studies in Baltimore. *J Prev Med* 1928; 2:325. 3. Zingher A. The Schick test performed on more than 150,000 children in public and parochial schools in New York (Manhattan and the Bronx). *Am J Hyg* 1923; 19:307.

Epidemiologia

Evolução da taxa de notificação de difteria, nos EUA, 1920-2016

Nos **EUA**, na era **PREVacina**:

- Até ao início do séc. XX, 10% das crianças desenvolviam doença clínica, com elevado número de mortes associadas (5-10%);
- Na adolescência, 70 a 80% da população urbana estava imune por infeção natural;



Em 1921, foram notificados mais de 200,000 casos de doença.

Fonte: 1. CDC; *Prevention of Pertussis, Tetanus and Diphtheria Vaccination in the United States*: MMWR; April 2018; 2. Frost WH. Infection, immunity and disease in the epidemiology of diphtheria, with special reference to some studies in Baltimore. *J Prev Med* 1928; 2:325. 3. Zingher A. The Schick test performed on more than 150,000 children in public and parochial schools in New York (Manhattan and the Bronx). *Am J Hyg* 1923; 19:307.

Epidemiologia

Evolução dos casos de Difteria a nível mundial reportados à OMS, 1980–2017

No Mundo, na era POSVacina:

- A incidência nos países industrializados diminuiu rapidamente com a introdução da vacina DTP, após a II Guerra Mundial;
- A incidência em países menos desenvolvidos, também diminuiu com a criação do *Expanded Programme of Immunization* (1974), que recomendava a todas as crianças 3-doses de DTP até aos 6 meses

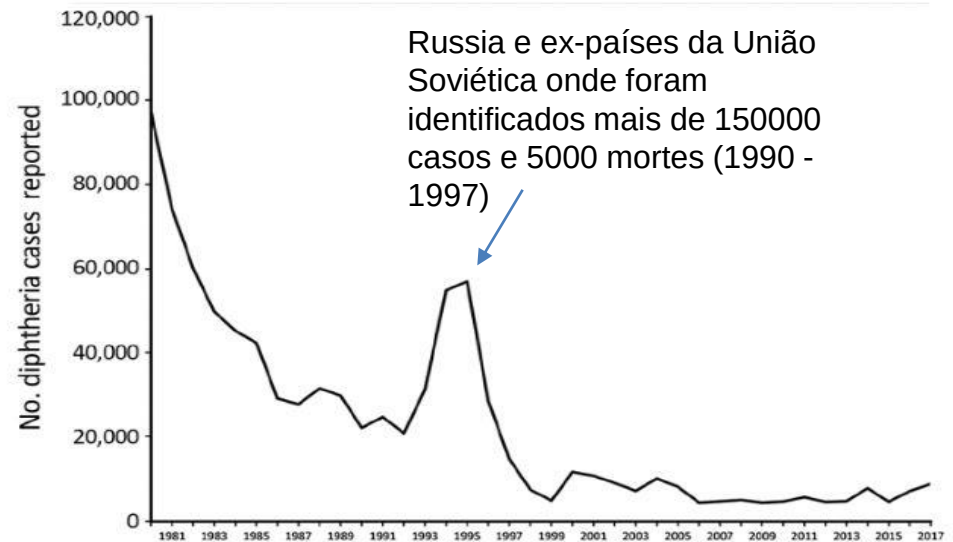


Epidemiologia

Evolução dos casos de Difteria a nível mundial reportados à OMS, 1980–2017

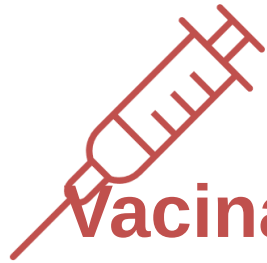
No Mundo, na era POSVacina:

- A incidência nos países industrializados diminuiu rapidamente com a introdução da vacina DTP, após a II Guerra Mundial;
- A incidência em países menos desenvolvidos, também diminuiu com a criação do *Expanded Programme of Immunization* (1974), que



Fonte: 1. CDC; *Prevalence of diphtheria, tetanus, and pertussis in the United States: MMWR*; April 2018; 2. Frost WH. Infection, immunity and disease in the epidemiology of diphtheria, with special reference to some studies in Baltimore. *J Prev Med* 1928; 2:325-3. Zingher A. The Schick test performed on more than 150,000 children in public and parochial schools in New York (Manhattan and the Bronx and New Jersey Child 1922; 2:339).

Prevenção



Vacinação é a forma mais efetiva de prevenir a doença

Epidemiologia

A Imunidade (adquirida por vacinação ou de forma natural) não previne que os indivíduos se tornem portadores



Portadores assintomáticos são importantes fontes de transmissão da doença

Em áreas endêmicas, estima-se que até 5% dos indivíduos saudáveis possam ter culturas faríngeas positivas

Fontes:

Kalapothaki V, Sapounas T, Xirouchaki E, et al. Prevalence of diphtheria carriers in a population with disappearing clinical diphtheria. *Infection* 1984; 12:387.

Doull JA, Lara H. The epidemiologic importance of diphtheria carriers. *Am J Hyg* 1925; 5:508.

Miller LW, Older JJ, Drake J, Zimmerman S. Diphtheria immunization. Effect upon carriers and the control of...

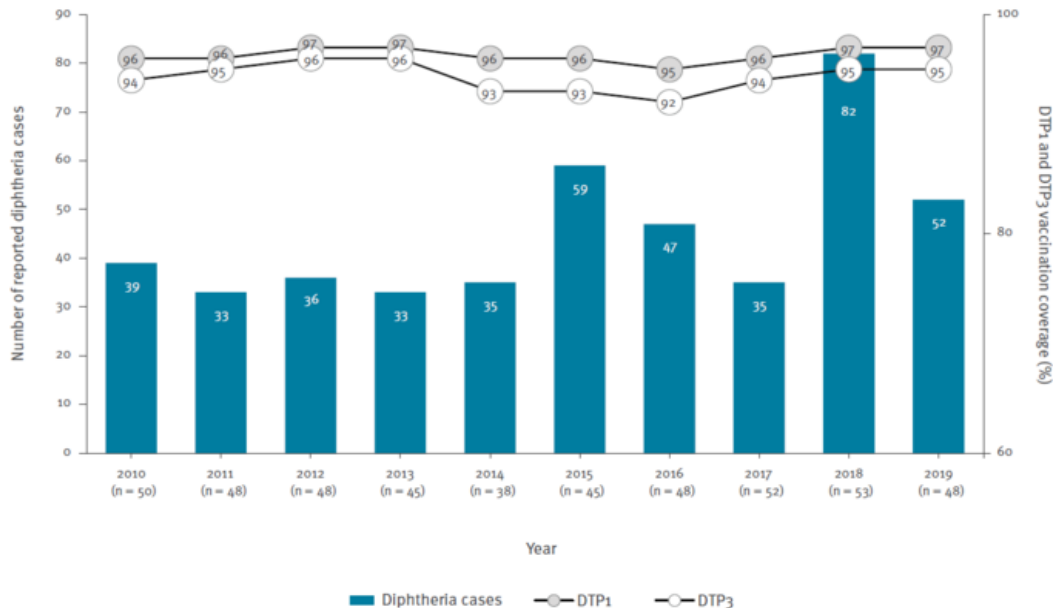


Epidemiologia

Nº casos de difteria reportados e cobertura DTP1 e DTP3, na OMS - Região Europeia, 2010-2019

Entre **2010 - 2019**:

- **No Mundo:**
 - **87 500** casos
- **Na Região Europeia**
 - **451** casos
 - Coberutra vacinal (CV) manteve-se estável;
 - **CV 2019:** 97% DTP1 e 95% DTP3



DTP1: first dose of diphtheria, tetanus and pertussis vaccine; DTP3: third dose of diphtheria, tetanus and pertussis vaccine; WHO: World Health Organization.

* The number of countries that submitted reports (including zero reporting) on diphtheria cases are shown in parentheses below the year.

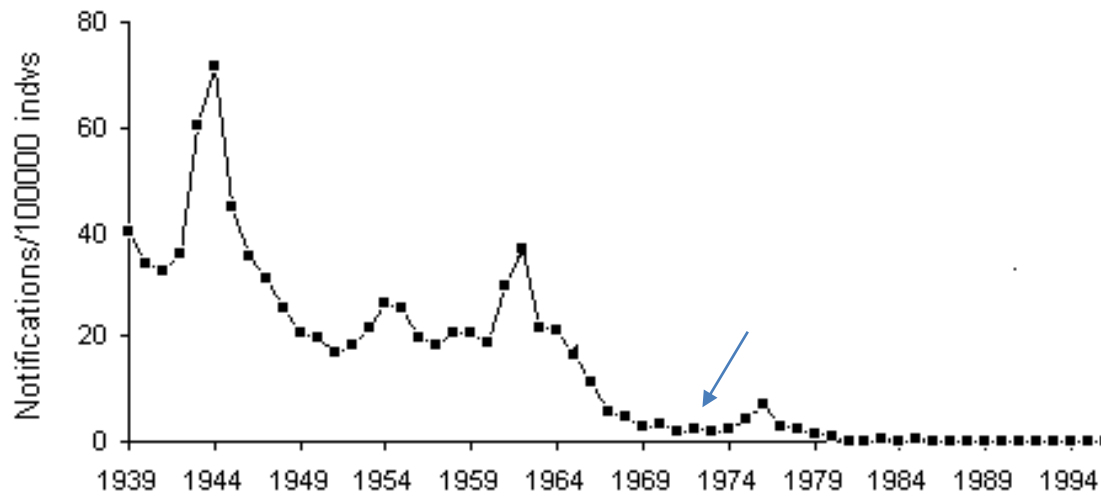
Epidemiologia

Em Portugal:

Inicia-se vacinação
contra a difteria em **1962**.

Desde 1992 (ano onde
foram identificados 3
casos), **não foram
notificados novos
casos de difteria** (até
2019).

Taxa de notificação da Difteria em Portugal (por 100.000 hab),



Fonte:

DGS; Adaptado de https://webpages.ciencias.ulisboa.pt/~mcgomes/vacinacao/DTP/tosse_grafico.gif

OMS; Diphtheria_ Reported cases by country; Disponível em https://apps.who.int/gho/data/node.main.WHS3_41?lang=en

Vacinação

Atualmente no Programa Nacional de Vacinação:



Vacina com o toxoide diftérico (D) é recomendada para crianças <7 anos de idade combinada com as vacinas contra tétano (T), tosse convulsa acelular (Pa), doença invasiva por *Haemophilus influenzae b* (Hib), poliomielite (VIP) e hepatite B (VHB). E, em idade adulta, combinada com as vacinas contra tétano (T) e tosse convulsa acelular (pa):

- **Primovacinação:** 2, 4, 6 meses de idade
- **Reforços:** 18 meses, 5, 10, 25, 45, 65 anos de idade e 10/10 anos >65 anos
- **Em cada gravidez:** uma dose de Tdpa (*entre 20 e 36 semanas, vacina contra o tétano, difteria e tosse convulsa, doses reduzidas*)

Vacinação

Vacina Doença	Idade											
	Nasci-mento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	25 anos	45 anos	65 anos	10/10 anos
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3								
Haemophilus influenzae b		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4						
Difteria, tétano, tosse convulsa		DTPa 1	DTPa 2	DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5					
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3		VIP 4	VIP 5					
Streptococcus pneumoniae		Pn ₁₃ 1	Pn ₁₃ 2		Pn ₁₃ 3							
Neisseria meningitidis B		MenB 1	MenB 2		MenB 3							
Neisseria meningitidis C					MenC							
Sarampo, parotidite epidémica, rubéola					VASPR 1		VASPR 2					
Vírus Papiloma humano								HPV 1,2				
Tétano, difteria e tosse convulsa									Tdpa - Grávidas			
Tétano e difteria									Td	Td	Td	Td

PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO 2020



Notificação

Doença de Notificação Obrigatória



Classificação de Caso

Critérios Clínicos

Critérios Laboratoriais

Critérios Epidemiológicos

Qualquer pessoa que apresente, pelo menos, uma das seguintes formas clínicas:

Difteria respiratória clássica

- Doença das vias respiratórias superiores com laringite, nasofaringite ou amigdalite **E** Membranas/pseudomembranas aderentes;

Difteria respiratória ligeira

- Uma doença das vias respiratórias superiores com laringite, nasofaringite ou amigdalite **SEM** Membranas/pseudomembranas aderentes.

Difteria cutânea

- Lesão cutânea

Difteria de outros locais

- Lesão da conjuntiva ou das mucosas.

Classificação de Caso

Critérios Clínicos

**Critérios
Laboratoriais**

Critérios
Epidemiológicos

Isolamento, a partir de uma amostra biológica, de:

- *Corynebacterium diphtheriae* produtora de toxinas

OU

- *Corynebacterium ulcerans* produtora de toxinas

Classificação de Caso

Critérios Clínicos

Critérios Laboratoriais

**Critérios
Epidemiológicos**

Pelo menos um dos critérios seguintes:

- Transmissão entre seres humanos (pessoa a pessoa);
- Transmissão de animais a seres humanos.

Classificação de Caso

Critérios Clínicos

Critérios Laboratoriais

Critérios Epidemiológicos

Classificação do caso

Caso Possível: Qualquer pessoa que preencha os critérios clínicos relativos à difteria respiratória clássica.

Caso Provável: Qualquer pessoa que preencha os critérios clínicos da difteria (difteria clássica, respiratória ligeira, cutânea ou de outros locais) **E** critérios epidemiológicos.

Caso Confirmado: Qualquer pessoa que preencha os critérios clínicos **E** laboratoriais.

Atuação da Saúde Pública

Perante a notificação de caso, é realizado o **Inquérito Epidemiológico**:

Identificação dos Contactos de Risco (5 dias prévios ao início da doença no caso index)

1. Avaliação Estado Vacinal :

- os contactos não vacinados ou sem esquema vacinal completo, devem completar o esquema;

1. Cultura de secreções nasofaríngeas e vigilância durante 7 dias;

2. Quimioprofilaxia:

- Antibioterapia (eritromicina, 7-10d), **independentemente de estado vacinal**
- Contactos de risco com profissões que envolvam **manuseamento de alimentos** e contacto **com crianças não imunizadas**, devem abster-se de ir trabalhar até tratamento e resultados de cultura.

Bibliografia

- Sharma, N.C., Efstratiou, A., Mokrousov, I. *et al.* Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers* **5**, 81 (2019)
- Samya Vieira , Aline Martins de Mello Meira , Andrea Lucchesi de Carvalho, *et al.* Atualização em difteria. *Rev Med Minas Gerais* 2019;29 (Supl 13): S21-S26
- Will RC, *et al.* Spatiotemporal persistence of multiple, diverse clades and toxins of *Corynebacterium diphtheriae*. *Nature Comm.* 2021; 12:1500
- Thiago Mamôru Sakae , Gislene Rosa Feldman Moretti Sakae , Pablo Vinicius de Lucca Dias , *et al.* Diphtheria. Case report and literature review. *Rev Bras Clin Med.* São Paulo, 2010 nov-dez;8(6):551-4
- Dias, A. A. de S. de O., Santos, L. S., Sabbadini, P. S., Santos, C. S., *et al.* *Difteria pelo Corynebacterium ulcerans: uma zoonose emergente no Brasil e no mundo. Revista de Saúde Pública, 2011, 45(6), 1176–119*
- CDC; *Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States*; MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports (April 2018)
- Kalapothaki V, Sapounas T, Xirouchaki E, *et al.* Prevalence of diphtheria carriers in a population with disappearing clinical diphtheria. *Infection* 1984; 12:387.
- Doull JA, Lara H. The epidemiologic importance of diphtheria carriers. *Am J Hyg* 1925; 5:508.
- Miller LW, Older JJ, Drake J, Zimmerman S. Diphtheria immunization. Effect upon carriers and the control of outbreaks. *Am J Dis Child* 1972; 123:197
- Frost WH. Infection, immunity and disease in the epidemiology of diphtheria, with special reference to some studies in Baltimore. *J Prev Med* 1928; 2:325.
- Zingher A. The Schick test performed on more than 150,000 children in public and parochial schools in New York (Manhattan and the Bronx). *Am J Dis Child* 1923; 25:392.
- Clarke K, MacNeil A, Hadler S, *et. Al*; *Global Epidemiology of Diphtheria, 2000–2017*; October 2019; *Emerging Infectious Diseases* 25(10):1834-1842;



I Ciclo de Conferências de Saúde Pública

Doenças de notificação obrigatória preveníveis por vacinação

Tosse Convulsa

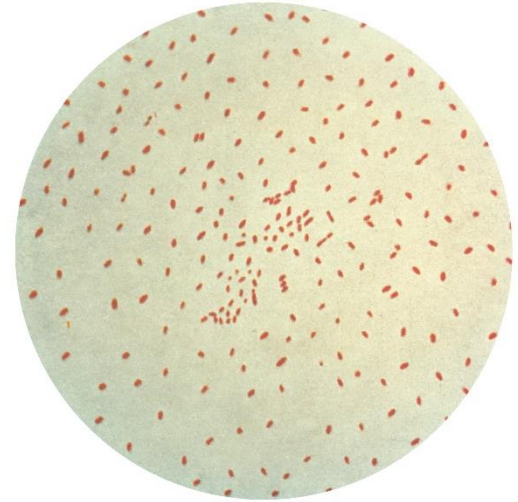
Tosse convulsa

- Doença infecciosa do trato respiratório altamente contagiosa
- Uma das dez principais causas de mortalidade em crianças < 1 ano



Etiologia

- *Bordetella pertussis*
 - cocobacilo pleomórfico gram-negativo
 - boca, nariz e restante trato respiratório superior
- *Bordetella parapertussis*
 - minoria dos casos (cerca de 14%)
 - doença ligeira
- Coinfecção dos 2 agentes ou com outros microrganismos (em particular vírus).



Transmissão

- Os humanos são o **único reservatório** da *Bordetella pertussis*
 - A transmissão ocorre de pessoa para pessoa
 - **Gotículas** respiratórias por tosse ou esternutos
 - fase catarral e início da fase paroxística
 - Em crianças, geralmente, as fontes de infecção são pais ou irmãos mais velhos

Fisiopatologia

Ligação da *Bordetella pertussis* ao epitélio ciliar do trato respiratório



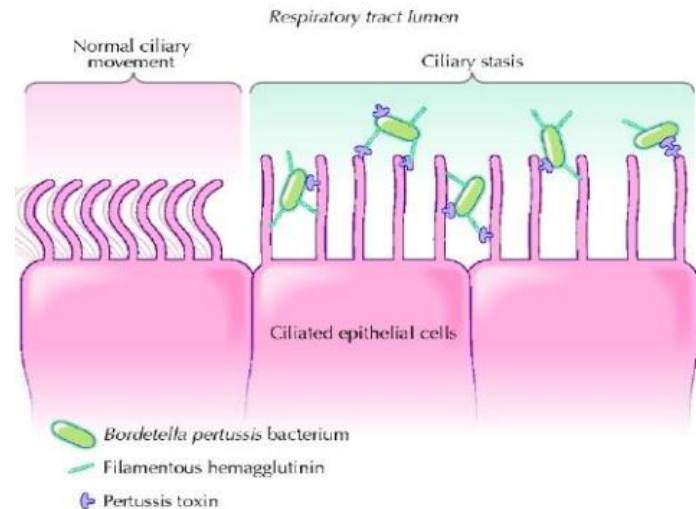
Libertação de toxinas que paralisam os cílios



Processo inflamatório



Alteração do epitélio das vias aéreas



Clínica

- O período de incubação é de 7 a 10 dias (5-21 dias).

Table 1: Typical course of pertussis — evolution of symptoms, relative sensitivity of diagnostic methods and effect of antibiotic therapy, by phase of pertussis

Variable	Catarrhal phase (1–2 wk)	Paroxysmal phase (3–6 wk)	Convalescent phase (> 6 wk)
Symptom			
Cough	++	+++	++
Paroxysmal cough	–/+	+++	–/+
Whooping cough	–	+++	–/+
Vomiting	–	+++	–/+
Cyanosis	–	+++	–
Apnea	–	+++	–
Test sensitivity			
Culture	++	–/+	–
PCR	++	++	–
Serology	–/+	++	++
Effect of antibiotic therapy			
Symptoms alleviated	++	–/+	–

Note: + present, – absent, –/+ equivocal.

Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. CMAJ. 2005 Feb

▪ Clínica atípica:

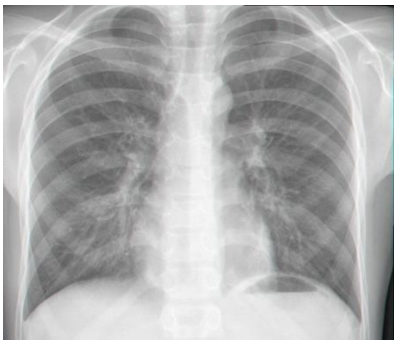
- Recém-nascidos e lactentes:
 - A fase catarral é muito curta/ausente.
 - Primeiros sintomas: dificuldade de alimentação, taquipneia e tosse
 - Apneia, dificuldade respiratória ou episódio de BRUE
- Crianças vacinadas, adolescentes e jovens adultos
 - Tosse persistente

Exames Complementares de Diagnóstico:



- Leucocitose com linfocitose
 - Hiperleucocitose: fator de mau prognóstico
- Leucopenia: pode ocorrer na fase paroxística
- Proteína C Reativa (PCR) frequentemente normal

- A radiografia de tórax pode ser normal ou demonstrar alterações pouco específicas, como infiltrado intersticial, hiperinsuflação ou atelectasia.



- Infiltrado difuso e reforço perihilar em criança de 11 anos



- “Coração peludo”, com áreas irregulares de infiltrado perihilar com extensão lateral e pneumonia associada.
- Fase paroxística

Complicações/Pertussis Crítica

- Complicações: 5.8% dos casos
 - Pneumonia, sinusite, otite média, sobreinfecções virais e bacterianas, deficiências nutricionais e complicações neurológicas.
- Mais frequente em crianças < 6 meses de idade.
- > 90% dos casos de morte ocorre em crianças não vacinadas com menos de 1 ano de idade.
- Pertussis crítica:
 - Idade < 6 meses
 - Apneias com ou sem paroxismo de tosse, pneumonia ou convulsões.
 - Hipoxemia refratária e hipertensão pulmonar ➡ doença fulminante ➡ mortalidade elevada
 - Hiperleucocitose
 - Leucócitos > 100000/mL »» prognóstico fatal com terapêutica convencional

Diagnóstico

- O diagnóstico definitivo baseia-se na clínica + testes laboratoriais:
 - Cultura de secreções da nasofaringe:
 - Valor preditivo positivo de 100%
 - Sensibilidade maior na fase inicial da infecção (1ª semana)
 - A probabilidade de um resultado positivo pode ser afetada negativamente se sob tratamento com antibióticos
 - PCR (reação de cadeia de polimerase)
 - Identificar a Bordetella Pertussis quando o microrganismo já se encontra numa fase em que não é identificável na cultura.
 - Sensibilidade diminui com a duração dos sintomas
 - Testes serológicos
 - Sem aplicabilidade prática

Nenhum teste individual é considerado o “gold-standard” para o diagnóstico da doença.

A elevada cobertura vacinal e a ocorrência de doença com sintomas leves influenciam a sensibilidade e a especificidade dos métodos laboratoriais.

Tratamento

- Tratamento de suporte:
 - Fluidoterapia
 - Alimentação entérica
 - Aspiração de secreções
 - O2 suplementar
- Antibioterapia: Azitromicina/Claritromicina (macrólidos)
 - Os antibióticos erradicam a Bordetella pertussis da via aérea, mas só limitam a gravidade da doença se forem iniciados durante a fase catarral.
 - Se intolerância/alergia: cotrimoxazol (idade > 2 meses)
- Internamento: dificuldade respiratória ou alimentar, cianose/apneia, convulsões, idade inferior a 6 meses/1 ano
- O tratamento com broncodilatadores, corticoides, antihistamínicos e antitússicos **não** demonstrou melhorar a tosse
- Se doença grave: Ventilação mecânica, leucoforese, exsanguino-transfusão, ECMO

Historicamente

- Por ter uma duração arrastada é também conhecida pela “Tosse dos 100 dias”;
- Pertussis, no latim *tosse intensa*;
- Surtos descritos no século XVI;
- *Bordetella pertussis* isolada em 1906 por Jules Bordet e Octave Gengou, em Paris.

Reprinted from the Quarterly Bulletin of the International Association for Preventive Pediatrics, Vol. IV., No. 13, 1937.

Active Immunization of Whooping Cough

By Nelles SILVERTHORNE, M.B. (Toronto), Donald T. FRASER, B.A., M.B., D.P.H., F.R.C.P. (Canada), and Alan BROWN, M.D., F.R.C.P. (Canada).

(From the Wards and Laboratories of the Hospital for Sick Children, the Department of Paediatrics and the Connaught Laboratories, University of Toronto.)

At present, there is no conclusive evidence that we have an immunizing agent against whooping cough. Within the past two years, however, there have been some very encouraging reports dealing with the use of specially prepared vaccines in the protection of children from this disease. In 1933 SAUER (1) published a four years' study on the use of "a relatively fresh pertussis vaccine" in 300 non-immune children without any of them developing the disease after 8 direct and 127 indirect exposures. Later in the same year SAUER (2) emphasized that a "fairly fresh pertussis vaccine seems to confer immunity if the injections are completed at least three months before actual exposure to the disease". In 1933 MADSEN (3)

Seminal Article describing Whoopin Cough vaccine progresso, 1937

Fonte: Sanofi Pasteur Canada

Epidemiologia

- Humanos são o único reservatório para a *Bordetella pertussis*;
- Infecção endêmica, com picos epidêmicos que tendem a ocorrer a cada 3 a 5 anos;
- Sem clara sazonalidade, mas incidência é normalmente superior nos meses de Primavera/ Verão;
- Altamente infecciosa:
 - Desde início da fase catarral (até 3ª semana da fase paroxística ou até 5 dias após início de tratamento efetivo);
 - Infecção de 80-90% dos contactos de alto risco suscetíveis;

Prevenção



Antes do desenvolvimento e introdução da vacina (décadas de 40-50), era uma das principais **causas de morbimortalidade infantil a nível global.**

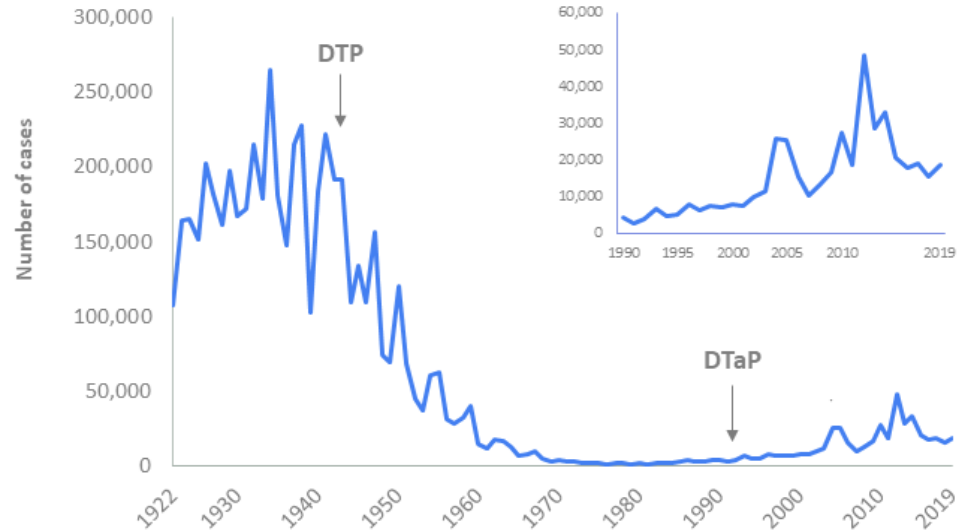
Epidemiologia

Nos EUA, na era PREVacinal:

Entre 1940-1945 (período de 6 anos):

- Reporte de mais de 1 milhão de casos de pertussis
- Média de 175 000 casos/ano.

Evolução de casos de Tosse Convulsa, nos EUA, entre 1922-2019



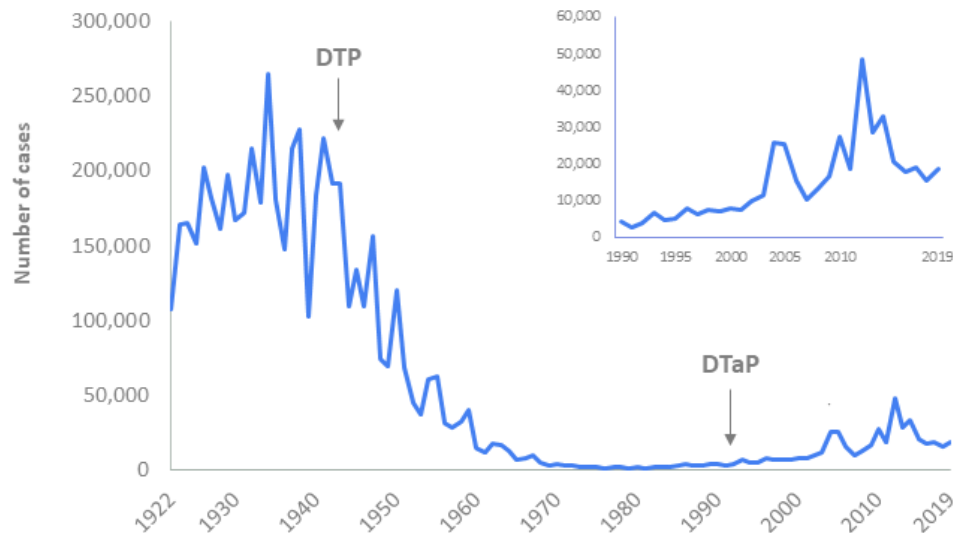
Epidemiologia

Nos EUA, na era POSVacinal:

Vacinação disseminada levou a uma queda acentuada na incidência da doença:

- 1940 – 1997: DTPw (whole cell)
- A partir 1997: DTPa (acelular)
- **1934**: 250 000 casos
- **1976**: 1010 casos

Evolução de casos de Tosse Convulsa, nos EUA, entre 1922-2019



Prevenção



Vacinação é a forma mais efetiva de prevenir a doença

Vacinação

Ausência de reforço natural (decorrente da significativa diminuição da doença) e a **perda de imunidade vacinal** ao longo do tempo determina que adolescentes e adultos sejam suscetíveis de contrair a infecção



Apesar de a maioria ter doença assintomática ou subclínica

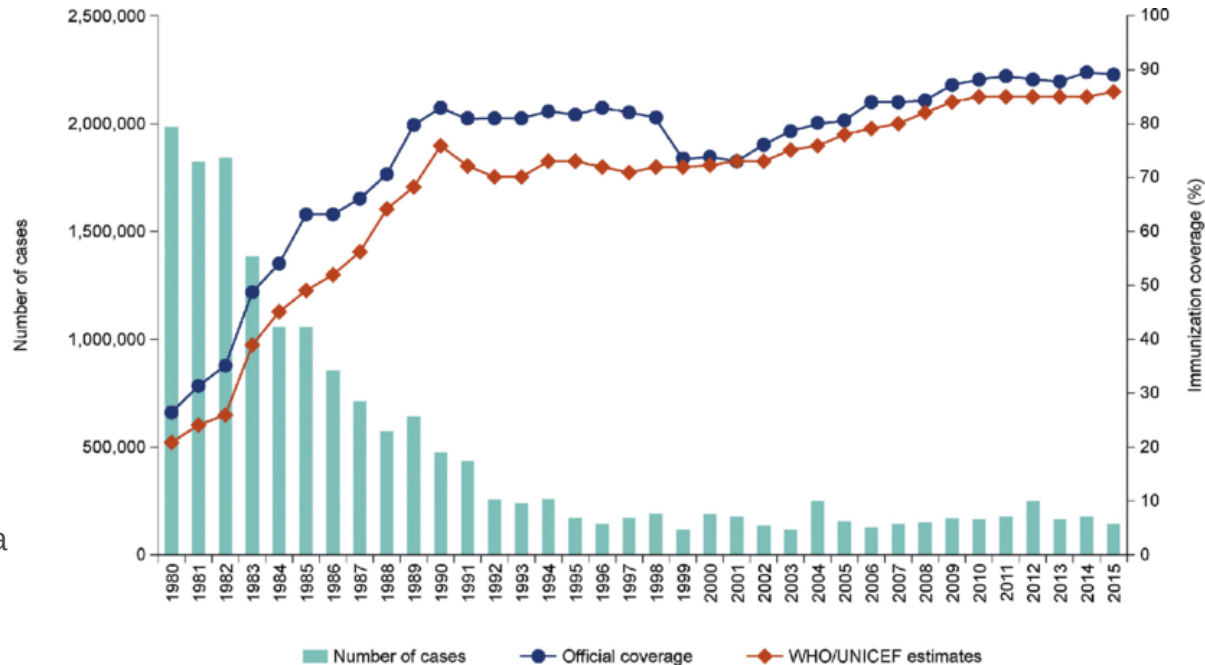
São fontes de contágio de pequenos lactentes com cobertura vacinal parcial ou ausente

Fontes:

1. Correia, P. e Tavares, M. *Linhas de Orientação para Diagnóstico e Terapêutica da Tosse Convulsa*. 2010;
2. Gonçalves L. Tosse convulsa em Portugal. Porque vale a pena falarmos deste assunto?; HPA Magazine 7; disponível em: <https://www.grupohpa.com/pt/media/media-center/publicacoes/hpa-magazine/hpa-magazine-7/tosse-convulsa-em-portugal/>

Epidemiologia

Incidência anual mundial de casos notificados de tosse convulsa e evolução da cobertura vacinal de DTP3, 1980-2015.



DTP3: 3 Doses da vacina combinada da difteria, tétano e pertussis

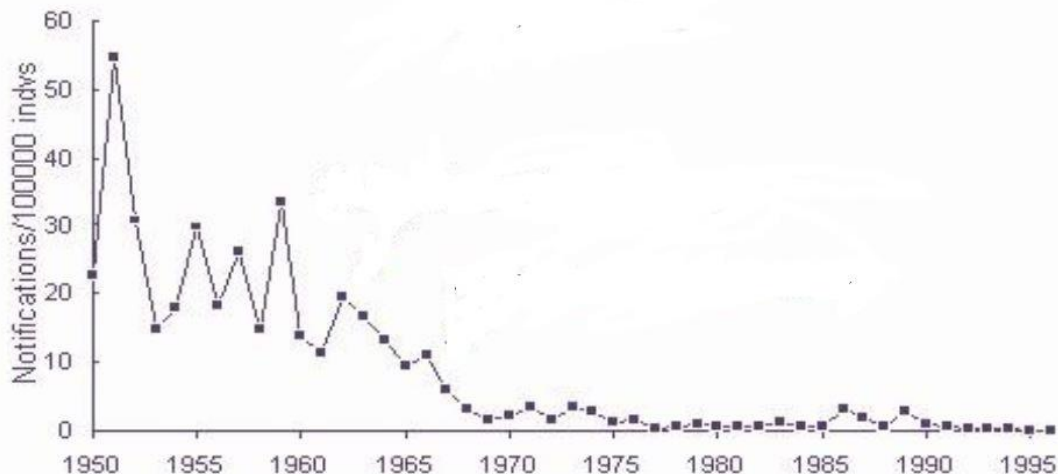
Epidemiologia

Em Portugal:

Vacina contra a tosse convulsa (tipo celular completa - Pw) foi introduzida no **PNV** em **1966** (administrada como componente da vacina trivalente DTPw).

2006: componente pertússis nas vacinas passa a tipo acelular - **DTPa**, em combinação com a vacina Hib, VIP e/ou HB .

Evolução da Taxa de notificação de tosse convulsa em Portugal (por 100.000 hab), 1950 - 1995



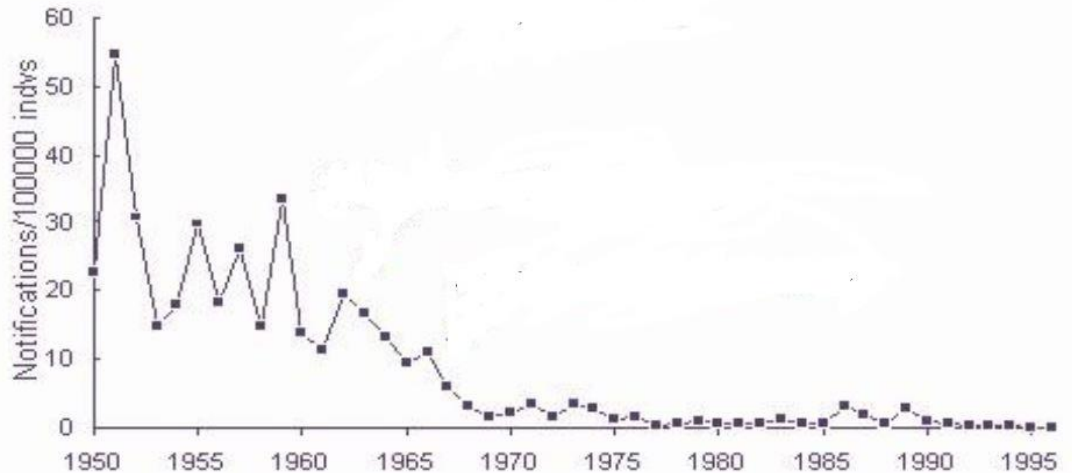
Epidemiologia

Em Portugal:

A partir 1967 é visível o impacto da vacinação:

- **Antes 1970:** média 20.9 not. /100000 hab.-ano
- **Década 70:** média 1.84 not./ 100 000hab.-ano

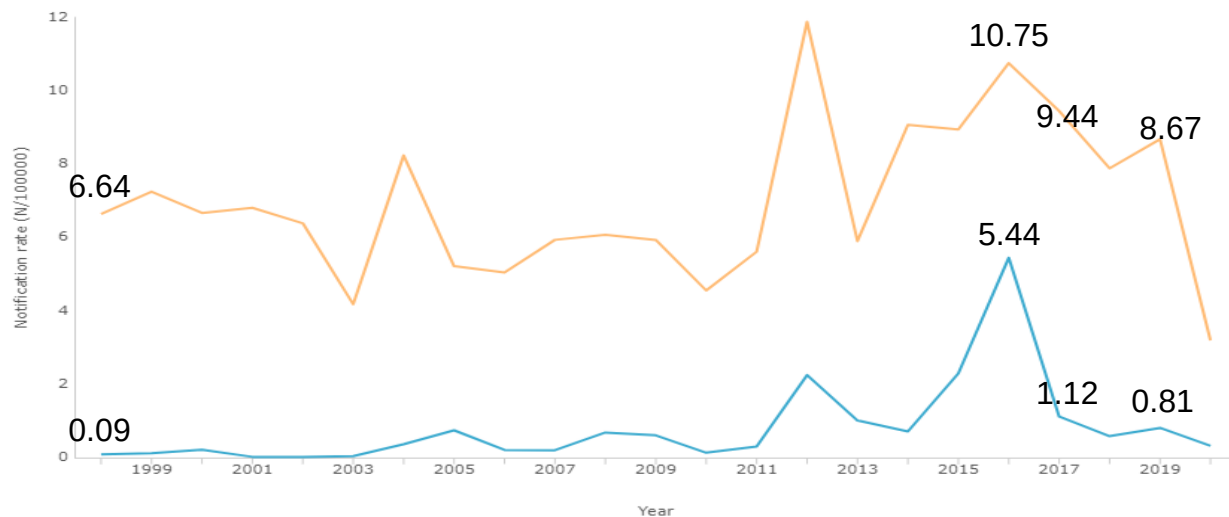
Evolução da Taxa de notificação de tosse convulsa em Portugal (por 100.000 hab), 1950 - 1995



Epidemiologia

Nas últimas Décadas: Apesar da elevada cobertura vacinal, tem-se registado um **aumento do número de casos de Tosse Convulsa.**

Evolução da taxa de notificação de tosse convulsa, na União Europeia e em Portugal, entre 1998 e 2020

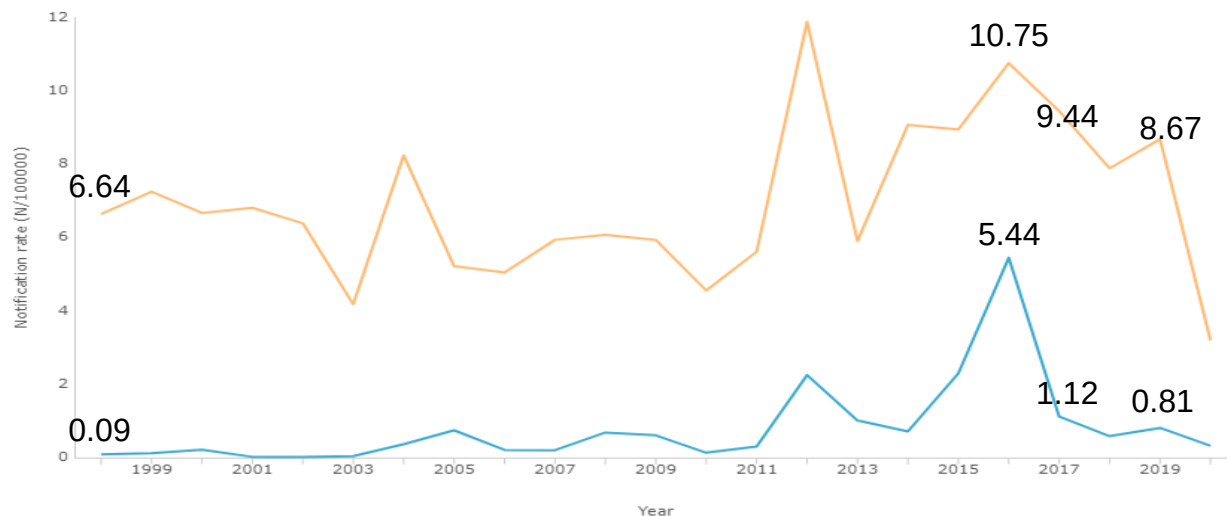


Epidemiologia

Nas últimas Décadas: Apesar da elevada cobertura vacinal, tem-se registado um **aumento do número de casos de Tosse Convulsa**.

Apenas 5 a 10% dos casos são reconhecidos e reportados (CDC)

Evolução da taxa de notificação de tosse convulsa, na União Europeia e em Portugal, entre 1998 e 2020



Epidemiologia

Aumento dos casos, poderá dever-se a:

1. Aumento da suspeição clínica;
2. Aumento da notificação;
3. Aumento na circulação do agente;
4. Disponibilidade alargada de testes de diagnóstico mais sensíveis;
5. Diminuição, ao longo do tempo, da imunidade induzida pela vacina (3-5 anos após);
6. Menor adesão à vacina;
7. Alterações genéticas nas estirpes circulantes.

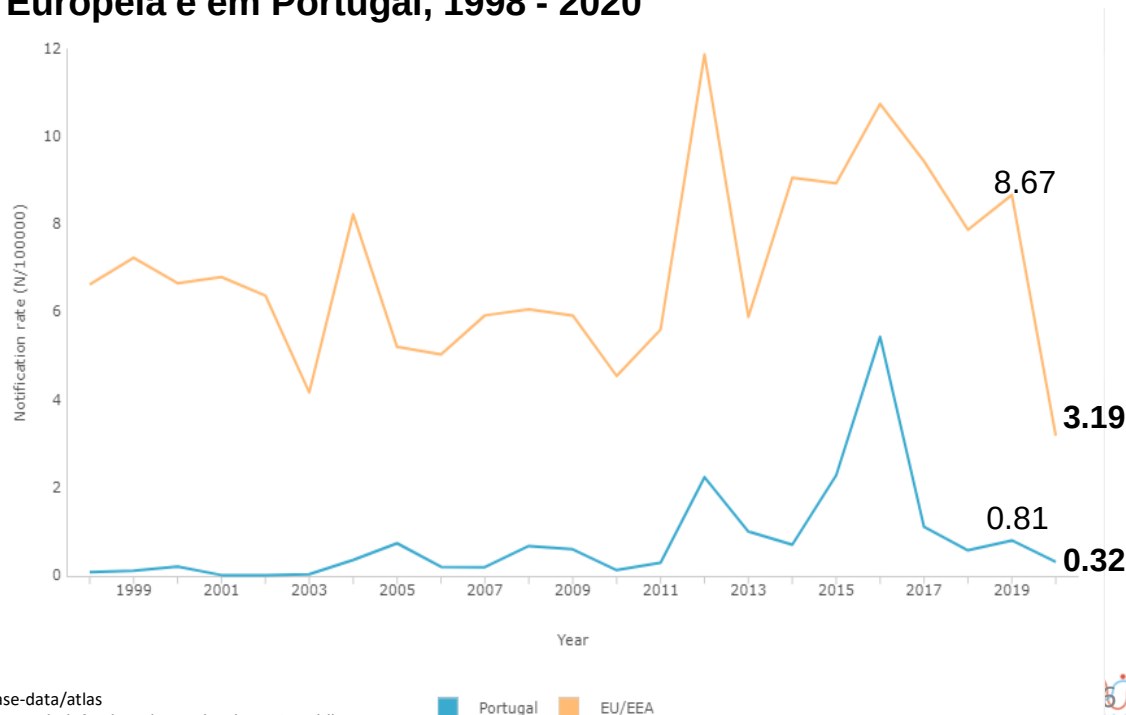


Epidemiologia

Ano 2020 e a Pandemia COVID-19:

- Confinamento;
- Medidas de proteção individual;
- Subdiagnóstico.

Evolução da taxa de notificação de tosse convulsa, na União Europeia e em Portugal, 1998 - 2020



Fontes

1. ECDC; Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/pertussis/surveillance-and-disease-data/atlas>
2. Tessier E, Campbell H, et al; Impact of the COVID-19 pandemic on Bordetella pertussis infections in England; BMC Public Health; 2022

Vacinação

PROGRAMA
NACIONAL DE
VACINAÇÃO 2020

Atualmente no Programa Nacional de Vacinação:

A vacina Pa é recomendada para crianças <7 anos de idade, combinada com as vacinas contra difteria (D), tétano (T), doença invasiva por *Haemophilus influenzae* b (Hib), poliomielite (VIP) e hepatite B (VHB):



Primovacinação: 2, 4, 6 meses de idade

Reforços: 18 meses, 5 anos de idade

Desde 2017: introdução da vacinação em grávidas (*dose de vacina combinada com o tétano e a difteria, em doses reduzidas -Tdpa*)

Vacinação

Vacina Doença	Idade												
	Nasci-mento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	25 anos	45 anos	65 anos	10/10 anos	
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3									
Haemophilus influenzae b		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4							
Difteria, tétano, tosse convulsa		DTPa 1	DTPa 2	DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5						
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3		VIP 4	VIP 5						
Streptococcus pneumoniae		Pn ₁₃ 1	Pn ₁₃ 2		Pn ₁₃ 3								
Neisseria meningitidis B		MenB 1	MenB 2		MenB 3								
Neisseria meningitidis C					MenC								
Sarampo, parotidite epidêmica, rubéola					VASPR 1		VASPR 2						
Vírus Papiloma humano								HPV 1,2					
Tétano, difteria e tosse convulsa									Tdpa - Grávidas				
Tétano e difteria									Td	Td	Td	Td	

PROGRAMA NACIONAL DE VACINAÇÃO 2020



Notificação

Doença de Notificação Obrigatória



Notificação

Critérios Clínicos

Critérios Laboratoriais

Critérios Epidemiológicos

Qualquer pessoa com tosse persistente durante, pelo menos, duas semanas;

E Pelo menos um dos três critérios seguintes:

- Tosse paroxística;
- Sibilos inspiratórios;
- Vômitos provocados pela tosse;

Ou

- Qualquer pessoa a quem um médico tenha diagnosticado tosse convulsa;
- Episódios de apneia dos lactentes.

Notificação

Critérios Clínicos

Critérios Laboratoriais

Critérios Epidemiológicos

Pelo menos **um dos três** critérios seguintes:

- Isolamento do *Bordetella pertussis* a partir de uma amostra biológica;
- Detecção de ácidos nucleicos do *Bordetella pertussis* numa amostra biológica; -
- Resposta imunológica específica para a toxina pertússica.

Notificação

Critérios Clínicos

Critérios Laboratoriais

Critérios Epidemiológicos

- Transmissão entre seres humanos (pessoa a pessoa).

Notificação

Critérios Clínicos

Critérios Laboratoriais

Critérios Epidemiológicos

Classificação do caso

Caso Possível: Qualquer pessoa que preencha os critérios clínicos.

Caso Provável: Qualquer pessoa que preencha os critérios clínicos **E** epidemiológicos.

Caso Confirmado: Qualquer pessoa que preencha os critérios clínicos **E** laboratoriais.

Atuação da Saúde Pública

Perante a notificação de caso, é realizado o **Inquérito Epidemiológico**:

1. Identificação dos contactos íntimos

- início do período catarral até três semanas após o início do período paroxístico da doença (período de transmissibilidade).

2. Avaliação do Estado Vacinal dos contactos íntimos;

Os não vacinados, ou sem esquema vacinal completo, devem completar a sua proteção vacinal.

3. Quimioprofilaxia:

- Deve ser realizada a todo o agregado familiar e contactos íntimos, independentemente da idade e estado vacinal;
- Os esquemas antibióticos profiláticos são os mesmos que os terapêuticos (azitromicina);
- A profilaxia deve ser instituída até 21 dias após o início dos sintomas do caso índice.

Vigilância os contactos durante 21 dias após o último contacto com a pessoa infetada:

Bibliografia

- Direcção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2011-2014 Volume I. 2015;l:17
- <https://www.who.int/health-topics/pertussis>
- Moreira D, Correia P, Lucas R. Estudo multicêntrico da tosse convulsa na idade pediátrica em Portugal. 2016
- Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(1):147-154. doi:10.1016/j.chest.2018.09.027
- Bellettini CV, de Oliveira AW, Tusset C, et al. Preditores clínicos, laboratoriais e radiográficos para infecção por Bordetella pertussis [Clinical, laboratorial and radiographic predictors of Bordetella pertussis infection]. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(4):292-298. doi:10.1016/j.rpped.2014.06.001
- Melo, N., Dias, A.C., Isidoro, L. *et al.* Bordetella pertussis, an agent not to forget: a case report. *Cases Journal* **2**, 128 (2009)
- Lauria AM, Zabbo CP. Pertussis. [Updated 2021 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
- Correia, P. e Tavares, M. *Linhas de Orientação para Diagnóstico e Terapêutica da Tosse Convulsa* . 2010
- Despacho n.º 1150/2021 de 2021-01-28 – Doenças de notificação obrigatória a notificar na plataforma de apoio ao SINAVE ou no SI-Vida
- Gonçalves L. *Tosse convulsa em Portugal. Porque vale a pena falarmos deste assunto?*; HPA Magazine 7; disponível em: <https://www.grupohpa.com/pt/media/media-center/publicacoes/hpa-magazine/hpa-magazine-7/tosse-convulsa-em-portugal/>
- Tessier E, Campbell H, et al; Impact of the COVID-19 pandemic on Bordetella pertussis infections in England; BMC Public Health; 2022

I Ciclo de Conferências de Saúde Pública

Doenças de notificação obrigatória preveníveis por vacinação

Difteria e Tosse Convulsa

Dra. Íris Santos Silva

Pediatria - ULS Guarda

Dra. Patrícia Cunha Correia

Saúde Pública - ULS Guarda

26 de abril de 2022

