

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

ANGELITA FERNANDES DRUZIAN

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COQUELUCHE EM MATO GROSSO DO
SUL, 1999-2008**

**CAMPO GRANDE
2010**

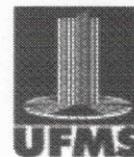
ANGELITA FERNANDES DRUZIAN

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COQUELUCHE EM MATO GROSSO DO
SUL, 1999-2008**

Dissertação apresentada como exigência parcial à obtenção do grau de mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientadora: Prof^a Dr^a Yvone Maia Brustoloni.

**CAMPO GRANDE
2010**



TERMO DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada **COQUELUCHE EM MATO GROSSO DO SUL, 1999 A 2008: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA**, apresentada à banca examinadora por ANGELITA FERNANDES DRUZIAN, como exigência para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, obteve aprovação.

BANCA EXAMINADORA:



Yvone Maia Brustoloni – UFMS



Antonio Ruffino Netto – FMRP/USP



Ana Lucia Lyrio de Oliveira – UFMS

Campo Grande, 08 de abril de 2010.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida, pelas oportunidades que já tive e por todas as conquistas obtidas.

Aos meus pais, Leocides e Maria, por terem me dado uma base sólida, permitindo que eu tivesse coragem para enfrentar o mundo e conseguisse vencer.

À Dr^a Yvone Brustoloni, minha orientadora, que me aceitou como sua orientanda sem me conhecer e confiou no resultado deste trabalho. Minhas desculpas pelas fugas das orientações.

Ao Dr Rivaldo Venâncio, pelo idealismo deste programa de pós-graduação.

À Dr^a Anamaria Paniago, pelo estímulo constante e pelo apoio em momentos difíceis.

Aos demais professores do PPGDIP, Ana Lúcia, Ana Rita, Alessandra, Beth Dorval, Inês, Elenir, Marilene e Sônia Andrade, por ajudarem a manter a pós-graduação no nível em se encontra.

À Sandra Leone, minha amiga, colega de trabalho e da pós-graduação (doutorado), que participou ativamente de todas as etapas e também defendeu a coqueluche com muita coragem. Muito obrigada é pouco para a grandiosidade da tua contribuição.

Ao Sergio Félix, por ser minha “dupla” durante o mestrado e por ter se tornado um grande amigo a partir desta jornada.

Aos demais colegas da turma: Clarice, minha colega “especial”, Delso, Íris, Alcione, Maurício, Manoel, Roberto, Camila, Cacilda, Cássia, Elisângela, Gláucia, Janaína, Júlia, Marli, Roberta Francisco, Roberta Hubner e Tiago, por fazerem da turma I uma grande turma.

Aos meus amigos, em especial Adriana Negri, pela amizade, pelo carinho, pela força e por tolerar meu estress, principalmente na reta final; Anna Charbel, Olinda, Cibelli, Olcinei e Fred, pela amizade, estímulo e apoio constantes durante toda a trajetória.

À chefia de enfermagem do HU: Ionas, Pricila, Márcia, Mercy e Analice, pelo apoio recebido.

Aos funcionários da enfermagem, Cirlene, pela vigilância constante da coqueluche, Lindisnai, Marcos G. e Rainilson, pela colaboração nas minhas ausências.

À equipe administrativa, Noeli e Pâmela, pelo carinho e o sorriso nos momentos tensos.

À Liara e Izilyanne, amigas e enfermeiras do Excel, pelas dicas.

Ao Eduardo Figueiredo, pela preciosa aula de *Word* e ajuda na formatação do trabalho.

À equipe do LACEN, Silvia e Ruth, pelos exames realizados; à Dr^a Sueli, pelo apoio na disponibilização das informações.

À Mariah, da SESAU, pelas informações fornecidas para qualificação dos dados.

À equipe da SES, Larissa e Alexandra, pelas informações fornecidas; aos doutores Beatriz Dobashi e Eugênio Barros, pela autorização para usar a base de dados do SINAN.

À Elizabeth Maciel, estatística, pela ajuda, pelas dicas e carinho.

A toda equipe do CCSA/CCBS: Telma Bazzano, que assumiu a coordenação do Técnico de Enfermagem, Tuka, Ingrid, Marcelo, Marlon, Célida, Graziela, Rodrigo, Flávia, Jane e Maitê, pelo apoio durante toda a trajetória.

Ao Jacob, meu companheiro, pelo estímulo na hora do cansaço e pela torcida, desde o processo seletivo até o final.

À minha irmã Alessandra e meu cunhado Luiz Cláudio, por entenderem minhas ausências; ao meu irmão Sérgio, pela torcida constante.

À equipe da UTI Neonatal do HU, onde tudo começou.

RESUMO

A coqueluche representa um grave problema de saúde pública mundial. É uma doença infecciosa aguda, de notificação compulsória, com morbidade e letalidade ainda elevadas em algumas regiões, apesar da existência de uma vacina eficaz. Afeta crianças menores de 6 meses de idade que não receberam nenhuma dose de vacina contra a coqueluche ou aquelas com o esquema vacinal incompleto. Atinge também crianças maiores, adolescentes e adultos devido à redução da imunidade após 10 anos de imunização, tornando esses hospedeiros suscetíveis à doença e importantes fontes de transmissão para crianças pequenas. O presente estudo teve como objetivo caracterizar epidemiologicamente os casos de coqueluche notificados em Mato Grosso do Sul, no período de 1999 a 2008. Trata-se de um estudo do tipo descritivo, com levantamento feito a partir da base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e dos registros das culturas de *Bordetella pertussis* realizadas pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-MS). No período estudado foram notificados 561 casos suspeitos de coqueluche, sendo que 42,4% (238) foram confirmados. A doença foi mais frequente em menores de 6 meses (61,8%). A tendência mundial de aumento de casos em adolescentes e adultos que perderam a imunidade não foi detectada em Mato Grosso do Sul, podendo refletir a baixa investigação dos contactantes das crianças suspeitas. Houve maior número de casos entre pacientes do sexo feminino (55,5%). A maioria das crianças (56,3%) apresentava esquema vacinal incompleto. Os dados analisados revelaram queda da cobertura vacinal abaixo de 80% de 2003 até 2005. Foram detectados dois surtos da doença no Estado, nos anos de 2004 e 2007, um possível reflexo da sensibilização dos profissionais envolvidos na vigilância epidemiológica. Os critérios clínicos foram os mais utilizados para a confirmação dos casos (68,1%). Das 371 culturas realizadas pelo LACEN-MS, 18 foram positivas (4,9%). A taxa de letalidade variou de 2,56% a 11,11%. Houve discordância de informações entre a base de dados do SINAN e os registros do LACEN-MS em 36,6%, o que denota uma fragilidade no sistema de informação, podendo também indicar subnotificação de casos. A incidência de coqueluche no Estado foi em média 1,07/100.000 habitantes, próxima dos padrões estipulados pela Organização Mundial de Saúde; no entanto, devido à evidência de subnotificação de casos, esse dado pode não corresponder à realidade. O estudo evidencia a necessidade de investimento em recursos humanos na vigilância epidemiológica da doença.

Palavras-chave: coqueluche, epidemiologia, *Bordetella pertussis*.

ABSTRACT

Pertussis is a serious public health problem worldwide. It is an acute infectious disease of compulsory notification; morbidity and mortality rates remain high in some regions despite the existence of an effective vaccine. It affects children younger than 6 months of age who have not received any doses of pertussis vaccine or those with incomplete immunization. It also affects children, adolescents and adults because of the natural decrease of immunity 10 years post-immunization, making them susceptible hosts to the disease and important sources of transmission to infants. The aim of this study was to epidemiologically characterize cases of pertussis reported in Mato Grosso do Sul, from 1999 to 2008. We conducted a descriptive study, on the grounds of a survey of the disease report information system (SINAN) and records of *Bordetella pertussis* cultures performed by the Central Laboratory of Public Health (LACEN-MS). During the study period 561 suspected cases of pertussis were reported, 42.4% (238) of them confirmed. The disease was most common in children under 6 months (61.8%); the global tendency of cases in adolescents and adults who have lost their immunity was not detected in Mato Grosso do Sul, and may reflect the poor investigation of contacts of suspected children. The number of cases were greater among female patients (55.5%). Most children (56.3%) had incomplete immunization. The data analyzed showed that there was a decrease in vaccination rates below 80% from 2003 to 2005. Two outbreaks of the disease in the State were detected, in 2004 and 2007, a possible consequence of the awareness of professionals involved in epidemiological surveillance. The clinical criteria were the most frequently used tool to confirm the cases (68.1%). Out of 371 cultures performed by the Central Laboratory-MS, 18 were positive (4.9%). Death rate ranged from 2.56% to 11.11%. Disagreement of information (36.6%) was seen between SINAN database and LACEN-MS records, which indicates frailty in information system and may also point to underreporting of cases. The incidence of pertussis in the State is 1,07/100.000 inhabitants in average, close to the standards established by the World Health Organization; however, due to the evidence of underreporting, this figure may not correspond to reality. The study highlights the need for investment in human resources in the surveillance of the disease.

Keywords: pertussis, epidemiology, *Bordetella pertussis*.

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC - Centers For Disease Control And Prevention

DTPa - Difteria, Tétano e Pertussis acelular

DTP - Difteria, Tétano e Pertussis

LACEN-MS - Laboratório Central de Saúde Pública

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

SES - Secretaria de Estado de Saúde

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUS - Sistema Único de Saúde

WHO - World Health Organization

EUA - Estados Unidos da América

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 CONTEXTUALIZAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1 Breve histórico da coqueluche	10
2.2 Aspectos epidemiológicos	10
2.3 A doença	12
2.3.1 Agente etiológico.....	12
2.3.2 Forma de transmissão.....	13
2.3.3 Patogenia.....	13
2.3.4 Manifestações clínicas.....	14
2.3.5 Quadro clínico.....	15
2.3.6 Complicações.....	15
2.3.7 Imunidade.....	16
2.3.8 Métodos diagnósticos.....	16
2.3.8.1 Cultura.....	17
2.3.8.2 Sorologia.....	18
2.3.8.3 PCR.....	19
2.3.9 Tratamento.....	20
2.3.10 Imunização.....	20
2.4 Vigilância epidemiológica	22
3 OBJETIVOS	25
3.1 Geral	25
3.2 Específicos	25
4. MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1 Modelo de estudo	26
4.2 Local, população e período do estudo	26
4.3 Coleta de dados	26
4.4 Definição de termos para a caracterização de critérios utilizados na confirmação/descarte dos casos:	27
4.5 Aspectos éticos	28
4.6 Organização e análise dos dados	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
CONCLUSÕES	42
RECOMENDAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS	44
ANEXOS	44

1 INTRODUÇÃO

A coqueluche, considerada a terceira causa de morte entre as doenças imunopreveníveis, representa um crescente problema de saúde pública em vários países do mundo atual.

Estima-se que a ocorrência anual global seja de 50 milhões de casos e que aproximadamente 300 mil mortes são provocadas pela coqueluche, com uma letalidade estimada em 1% em países subdesenvolvidos e 0,04% em países desenvolvidos.

A coqueluche é uma doença de notificação compulsória, de distribuição universal, com morbidade e letalidade ainda elevadas em algumas regiões, apesar da existência de uma vacina eficaz utilizada em larga escala.

A doença ainda assume importância em crianças menores de 6 meses com esquema vacinal incompleto e, mais recentemente, vem ganhando importância em adolescentes e adultos que perderam a imunidade.

O conhecimento da epidemiologia dos casos de coqueluche em uma localidade tem grande importância no planejamento das políticas de saúde, além de despertar a atenção dos profissionais para um problema que ainda persiste e que pode ser minorado com medidas como a imunização.

Baseado nas informações obtidas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), este trabalho teve como propósito caracterizar epidemiologicamente as notificações de coqueluche no Estado de Mato Grosso do Sul, constituindo um subsídio para a elaboração de estratégias para o delineamento de ações diagnósticas, detecção precoce de casos e aprimoramento das informações para os serviços de vigilância epidemiológica e de saúde.

2 CONTEXTUALIZAÇÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Breve histórico da coqueluche

A coqueluche foi descrita na Idade Média por Moulton, ao relatar drogas a serem utilizadas nos acessos paroxísticos de tosse. Em 1679, Sydenham denominou-a de *pertussis*, nome derivado de per = severa + tussis = tosse ou seja, “tosse severa” (NOGUEIRA; FILHO, 2005).

Os primeiros estudos sobre a infecção pela coqueluche foram documentados no século XVII, quando Guilherme de Baillou, epidemiologista, publicou a primeira descrição detalhada da doença (HOCHWALD; BAMBERGER; SRUGO, 2006).

A *Bordetella pertussis* foi descoberta em 1900 e isolada pela primeira vez em 1906 por Bordet e Gengou (IARIA, 1973; MELO et al., 2004).

Inicialmente, a bactéria foi incluída no gênero *Haemophilus*; posteriormente foi criado o gênero *Bordetella* em homenagem a Bordet (COURA, 2008).

2.2 Aspectos epidemiológicos

Estima-se que nos países em desenvolvimento a letalidade da coqueluche seja de 1% enquanto que, nos países desenvolvidos, não ultrapassa 0,04% (WHO, 2005). Pelo menos 27 milhões de crianças não receberam a terceira dose de difteria, tétano e pertussis (DTP) em 2004, sendo que 294.000 mortes em crianças abaixo de cinco anos poderiam ser evitadas com a vacinação preventiva.

Mesmo com elevada cobertura vacinal, a coqueluche permanece como importante problema de saúde pública (COFRE, 2003; CARVALHO; PEREIRA, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece como aceitável a incidência da coqueluche menor que um caso por 100.000 habitantes (TAN; TRINDADE; SKOWRONSKI, 2005).

Apesar da incidência da coqueluche ter diminuído substancialmente devido à efetiva proteção em crianças, a proporção em grupos de maior idade, adolescentes e adultos em particular, tem aumentado em vários continentes, incluindo a Europa, e em países como Estados Unidos e Canadá. Em toda a Suíça, as taxas de coqueluche caíram em crianças pequenas depois da introdução da vacina de rotina. No entanto, desde 2001, as taxas nesse grupo permanecem mais altas em relação a outras faixas etárias (LUTSAR et al., 2009).

Nos Estados Unidos, no período de 1997 a 2000, houve 20% de internações dentre todos os casos de coqueluche, sendo que 90% eram crianças menores de um ano (FORSYTH et al., 2007).

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil são notificados em média, anualmente, dois mil casos; nos últimos três anos a taxa de notificação foi inferior a mil casos por ano (BRASIL, 2006).

Apesar da coqueluche atingir todas as faixas etárias, é mais frequentemente diagnosticada na infância (HOCHWALD; BAMBERGER; SRUGO, 2006).

A doença afeta, com potencial gravidade, principalmente crianças menores de cinco anos, sendo que o maior risco de complicações e mortalidade ocorre em menores de seis meses (POSSE; MICELI, 2005).

As taxas de hospitalização e complicações são mais altas em menores de seis meses, declinando com o aumento da idade (BRASIL, 2000).

A *Bordetella pertussis* infecta apenas o ser humano e, nas regiões com elevada cobertura vacinal, são as crianças o principal reservatório da bactéria. Porém, nos locais onde a cobertura é baixa, são os adolescentes e adultos jovens as principais fontes de transmissão (BRICKS, 2007).

A coqueluche em adultos e adolescentes tem sido evidenciada como um dos fatores que condicionam a persistência da enfermidade em comunidades com altas taxas de cobertura vacinal (GUERRA, 2003). Essa afirmação é reforçada por Perret (2006), segundo o qual os adolescentes e adultos têm se transformado em uma fonte de transmissão entre seus pares e lactentes menores.

A doença normalmente é introduzida na família por crianças maiores ou adultos que podem se apresentar com o quadro clínico clássico ou com formas leves e/ou atípicas (BRASIL, 2000).

A coqueluche em crianças menores de um ano pode ser considerada um indicador de não-deteção da doença na comunidade, o que pode indicar a fragilidade do sistema de vigilância de doenças (BRASIL, 2000).

Em lactentes com menos de 6 meses de idade ou que não receberam o esquema básico de vacinação, e em indivíduos não adequadamente vacinados ou vacinados há mais de cinco anos, a coqueluche nem sempre se apresenta sob a forma clássica descrita, podendo manifestar-se sob formas atípicas com tosse persistente, porém sem paroxismos e o guincho característico (BRASIL, 2006).

A dificuldade diagnóstica em adolescentes e adultos, devido à apresentação clínica atípica, potencializa a disseminação da enfermidade e contribui para o sub-registro (POSSE; MICELI, 2005).

2.3 A doença

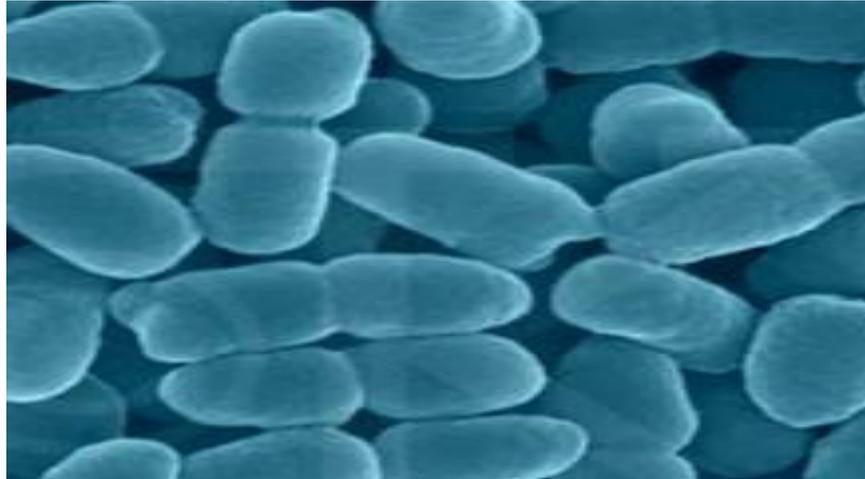
A coqueluche, doença altamente transmissível e contagiosa em especial nos lactentes, é caracterizada por espasmos de tosse intensa (paroxismos). Os paroxismos da coqueluche são contínuos, sem inspiração até o final e, muitas vezes, seguidos pelo guincho inspiratório característico e/ou vômito pós-tosse (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000; GUERRA, 2006).

2.3 1 Agente etiológico

A *Bordetella pertussis* é um cocobacilo gram-negativo, pequeno, com exclusiva afinidade com a camada mucosa do trato respiratório humano (WHO, 2005).

O cocobacilo, de difícil crescimento em meios comuns, permanece imóvel, encapsulado, aeróbio; oxida aminoácidos e não fermenta carboidratos (NOGUEIRA; FILHO, 2005).

A diversidade dos componentes estruturais, a produção de enzimas, toxinas e outras proteínas tornam esse microrganismo complexo; os mecanismos na patogênese da coqueluche não estão ainda completamente compreendidos (CARVALHO; PEREIRA, 2006).



Fonte: http://www.alka.com.br/site/produto_detalhe.

2.3.2 Forma de transmissão

A transmissão da *Bordetella pertussis* é feita pelo ar ou pelo contato direto com material da nasofaringe de portadores e doentes que apresentam alta infectividade (COURA, 2008).

O contágio ocorre pelo contato com as gotículas respiratórias geradas pela tosse ou espirro de pessoas doentes, especialmente no início da fase catarral e início da fase paroxística. Isso facilita a transmissão, pois só se suspeita da doença posteriormente, quando a tosse dura mais de 21 dias (BRICKS, 2007).

Há evidências de infecções assintomáticas (POSSE; MICELI, 2005) ou oligossintomáticas (LUZ; CODEÇO; WERNECK, 2003).

2.3.3 Patogenia

A *Bordetella pertussis* produz múltiplos produtos antigênicos biologicamente ativos, responsáveis pelas características clínicas da coqueluche (OLIVEIRA e SILVA et al., 2007).

A patogenia da doença está ligada às adesinas da *Bordetella pertussis* – hemaglutinina filamentososa - que agredem as células do epitélio ciliado do aparelho respiratório; à pertactina de aderência; à toxina adenilciclase, que impede a fagocitose; e à toxina pertussis, que estimula a linfocitose e facilita a lesão da mucosa respiratória. A citotoxina traqueal paralisa e destrói as células ciliadas do aparelho respiratório (COURA, 2008).

Apenas a *Bordetella pertussis* produz a toxina pertussis, a proteína de maior virulência (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

A toxina pertussis induz a produção de elevados níveis de anticorpos, por isso tem sido considerada um componente fundamental nas vacinas acelulares. Essa toxina é responsável pela característica da leucocitose e linfocitose observadas nos casos de coqueluche. A hemaglutinina filamentosa também promove uma forte resposta de anticorpos, tanto do hospedeiro como da mucosa (HEININGUER, 2001).

A *Bordetella pertussis* multiplica-se no epitélio ciliado respiratório entre as vilosidades, local ideal para o seu crescimento, já que utiliza em seu metabolismo alguns aminoácidos abundantes no muco, especialmente se houver inflamação e necrose. Com isso, ocorre a paralisia ciliar com o acúmulo de células mortas e muco, gerando os paroxismos e tosse seca, características da doença (MELO et al., 2004).

Os fatores de virulência dessa bactéria têm sido elucidados por meio de estudos com outras espécies do gênero, com as quais compartilha muitas toxinas e moléculas de adesão (HEININGER, 2001).

Apesar de o número real de bacilos necessários à infecção não ser conhecido, a *Bordetella pertussis* é certamente muito contagiosa. A taxa de ataque entre suscetíveis é, em média, de 50 a 100%, dependendo da natureza da infecção (NOGUEIRA; FILHO, 2005).

2.3.4 Manifestações clínicas

A coqueluche é uma doença predominantemente respiratória. Os sinais e sintomas variam com a idade e são mais leves e menos duradouros em pessoas previamente vacinadas e precocemente tratadas com antibióticos. Nos pequenos lactentes pode apenas apresentar-se como apneia de causa central (BRICKS, 2007).

Os clínicos devem considerar a coqueluche como uma causa provável de doença respiratória aguda e apneia entre os lactentes vulneráveis e como uma causa possível de doença tussígena aguda entre os não-lactentes, especialmente entre os pais, irmãos e outros contatos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002).

2.3.5 Quadro clínico

O período de incubação é de 5 a 10 dias (podendo variar de 1 a 3 semanas e raramente até 42 dias) (NOGUEIRA; FILHO, 2005). A evolução clínica de casos não complicados dura entre 6 e 10 semanas e didaticamente divide-se em três estágios: **fase catarral** - sintomas moderados e indistinguíveis de infecções de vias aéreas, como febre baixa, anorexia, lacrimejamento, mal estar, tosse seca e discreta aumentando de intensidade e frequência, de forma progressiva, principalmente à noite; **fase paroxística** - ocorre de 10 a 14 dias após a exposição à bactéria e está associada a um aumento da gravidade e aumento da tosse, ocorrem guinchos associados à doença, devido à tosse rápida, inspiração profunda e fechamento parcial da glote; há também o aumento da viscosidade do muco e tosse emetizante; **fase de convalescença** - ocorre dentro de 4 a 8 semanas e os vômitos tornam-se menos frequentes; a tosse pode recorrer por meses.

Classicamente, a coqueluche é uma doença de seis semanas. Crianças imunizadas apresentam encurtamento de todos os estágios. Os adultos não têm fases distintas; em lactentes menores de três meses a fase catarral dura em geral apenas alguns dias ou simplesmente não é reconhecida quando se apresenta como crises de apneia (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

2.3.6 Complicações

A maior complicação observada em crianças é a pneumonia, com ocorrência em 6% dos casos. Outras complicações incluem sinusites, otite média, superinfecções virais e bacterianas, deficiências nutricionais resultantes de vômitos repetidos, e complicações neurológicas principalmente devido à hipoxia durante os acessos de tosse e apneia (TOZZI et al., 2005).

As complicações mais graves e que frequentemente levam a óbito são as respiratórias. A otite média, a pneumonia intersticial e o coração “felpudo” com borramento nos limites cardíacos são, habitualmente, causados pela própria *Bordetella*, embora possa ser acompanhada de infecção bacteriana secundária (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

Em achados patológicos após o óbito de animais de experimentos, foram encontrados danos epiteliais e ciliares, broncopneumonia, edema pulmonar e hemorragia focal (CARBONETTI, 2007).

2.3.7 Imunidade

Apesar de não ser claro o seu papel na patogênese da doença, os aglutinogênios são imunogênicos, pois anticorpos específicos são encontrados tanto na infecção natural como após a imunização com vacinas de células inteiras (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

Diversas evidências científicas têm demonstrado que a infecção por *Bordetella pertussis* não confere imunidade duradoura, assim como não é duradoura a imunidade induzida por vacina. A perda da imunidade após cerca de 10 anos do recebimento da última dose da vacina torna o adolescente suscetível à infecção, o que tem sido demonstrado em recentes estudos epidemiológicos (CARVALHO; PEREIRA, 2006).

A toxina pertussis tem a capacidade de entrar na corrente sanguínea e desempenhar papel importante na indução da imunidade clínica (TOZZI et al., 2005).

2.3.8 Métodos diagnósticos

Fazer um diagnóstico específico da coqueluche em pacientes com evidência de infecção é um dos muitos desafios clínicos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000).

Até 1999 o diagnóstico laboratorial da coqueluche não estava padronizado no Brasil e a confirmação dos casos de coqueluche era feita através de vínculo epidemiológico ou critérios clínico-laboratoriais (BRASIL, 2007b).

O aumento de leucócitos na fase catarral (em geral ≥ 20.000 células/mm³) e linfocitose no final da terceira semana com um aumento relativo e absoluto de linfócitos típicos (até 90% do total) são clássicos de coqueluche e demonstram ser marcadores úteis na doença se observados com sintomas típicos ou ensaio microbiológico positivo (TOZZI et al., 2005; NOGUEIRA; FILHO, 2005).

A radiografia de tórax é discretamente alterada na maioria dos lactentes hospitalizados, revelando infiltrado peri-hilar ou edema (às vezes com uma aparência de borboleta) e atelectasias variáveis. A consolidação do parênquima sugere infecção bacteriana secundária (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

A confirmação biológica é delicada e baseada em três técnicas específicas: cultura, sorologias e reação em cadeia da polimerase (PCR) (GRIMPREL, 2007).

2.3.8.1 Cultura

A WHO considera a cultura bacteriana o “padrão ouro” para a confirmação laboratorial da coqueluche, com alta especificidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

A sensibilidade da cultura é limitada pela natureza complexa da *Bordetella pertussis*, 60% até a fase catarral, diminuindo até 20% após 15 dias de evolução da doença ou com o tratamento com antibióticos (GRIMPREL, 2007).

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza a realização do isolamento da *Bordetella pertussis* por meio de cultura de material colhido da nasofaringe, com técnica adequada (CARVALHO; PEREIRA, 2006).

Para a cultura são colhidas secreções nasofaríngeas através de esfregaço ou aspiração. Para a realização da coleta deve-se utilizar um *swab* com cálcio alginatado ou Dracon. O *swab* ou aspirado nasofaríngeo é usado para inoculação em meio de cultura para o isolamento da *Bordetella pertussis*, mas se a inoculação direta no meio seletivo não for possível, as espécies podem ser semeadas em meio de transporte Regan-Lowe (um suplemento de ágar, carvão, sangue de cavalo e cefalexina) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000; SABELLA, 2005; HOCHWALD; BAMBERGER; SRUGO, 2006).

A cultura leva diversos dias para ser concluída e inclui uma etapa de enriquecimento e a utilização de meios seletivos a fim de impedir o crescimento de organismos concorrentes do trato respiratório superior (TOZZI et al.; 2005).

As principais razões para o fracasso no crescimento bacteriano na cultura, mesmo corretamente colhida, são a contaminação bacteriana e fúngica e a falta de meios adequados de transporte (BAMBERGER; SRUGO, 2008).

A cultura negativa pode ocorrer por diversas causas: antibioticoterapia prévia, imunidade parcial pela vacina e inabilidade laboratorial (NOGUEIRA; FILHO, 2005).

2.3.8.2 Sorologia

O papel da sorologia para o diagnóstico da coqueluche não foi definido. Testes sorológicos são mais frequentemente utilizados em estudos epidemiológicos e podem detectar respostas imunes para diversas toxinas produzidas pela *Bordetella pertussis* (CARVALHO; PEREIRA, 2006).

Os testes utilizados incluem: ensaios enzimáticos (ELISAs), fixação de complemento, aglutinação e neutralização de toxinas. Atualmente o critério sorológico mais aceito para o diagnóstico de coqueluche é o uso de um teste de ELISA para demonstrar um aumento significativo da concentração de IgG e IgA séricas contra a toxina pertussis entre a fase aguda e a convalescença (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000; TOZZI et al., 2005).

A infecção natural por *Bordetella pertussis* é seguida pelo aumento dos níveis séricos de IgA, IgM e anticorpos IgG, enquanto que a imunização primária das crianças induz principalmente anticorpos IgG e IgM (BAMBERGER; SRUGO, 2008).

Um único título de anticorpos séricos elevados obtidos pelo menos três semanas após o início da doença pode confirmar o diagnóstico (HOCHWALD; BAMBERGER; SRUGO, 2006).

Infelizmente esses testes não estão prontamente disponíveis e são de difícil interpretação em pacientes imunizados (SABELLA, 2005).

A toxina pertussis, ao contrário de outros antígenos, é específica da *Bordetella pertussis* e usada para a realização de sorologias. Outros antígenos como a hemaglutinina filamentosa e a pertactina podem também ser utilizados (NOGUEIRA; FILHO, 2005).

A pesquisa de anticorpos é útil, principalmente quando a suspeita é efetuada tardiamente, quando já não é possível detectar o microorganismo (CARVALHO; PEREIRA, 2006).

2.3.8.3 PCR

Outra técnica que vem sendo implementada para a realização do diagnóstico laboratorial é a PCR, um método bastante sensível no qual se pode utilizar a mesma amostra biológica da cultura. No entanto a PCR requer equipamentos caros e laboratórios especializados (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000).

O CDC e a WHO agora incluem a PCR positiva em suas definições laboratoriais de coqueluche (BAMBERGER, SRUGO, 2008).

Numerosos estudos têm demonstrado o potencial dos ensaios para detectar células da *Bordetella pertussis* com maior sensibilidade e rapidez que a cultura; no entanto a técnica de PCR não é universalmente aceita ou validada entre os laboratórios e a correlação entre os resultados da PCR e a doença não estão bem estabelecidos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2000).

A PCR aumenta a probabilidade de identificação da *Bordetella pertussis* uma vez que os resultados positivos podem ser identificados até quando o organismo já não é cultivável. A sensibilidade e especificidade da PCR dependem dos *primers* a serem utilizados e diversas técnicas foram combinadas para melhor desempenho desse método (TOZZI et al., 2005).

A PCR é mais sensível que a cultura em pacientes no início da antibioticoterapia e que apresentam tosse por mais de três semanas (WOOD; McINTYRE, 2008).

A PCR pode confirmar a coqueluche rapidamente, em um ou dois dias, e não é afetada pelo uso da antibioticoterapia. Devido aos resultados falso-positivos que podem ocorrer com a utilização da PCR, o CDC recomenda testar os pacientes suspeitos de coqueluche com PCR e cultura (CARVALHO; PEREIRA, 2006).

Comparada com testes sorológicos, a sensibilidade da PCR depende da idade do paciente, variando entre 60% e 70% em lactentes e crianças; a sensibilidade inferior a 10% em adultos e crianças maiores provavelmente reflete a imunização passada e a resposta imune (SABELLA, 2005).

2.3.9 Tratamento

Um dos objetivos da terapia é limitar o número de paroxismos. Deve-se observar a gravidade da tosse, oferecer assistência quando necessária e otimizar o estado nutricional, o repouso e a recuperação sem sequelas (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

O paciente com suspeita de coqueluche deverá ser internado e ficar em isolamento respiratório até decorridos pelo menos sete dias do início da antibioticoterapia. Sempre deverão ser internados os lactentes menores de seis meses e as crianças mais velhas, dependendo do quadro clínico e da presença de complicações. O antibiótico de escolha é a eritromicina na dose de 40 a 50 mg/kg/dia (máximo de 2g/dia), via oral, administrado de seis em seis horas, por 14 dias (NOGUEIRA; FILHO, 2005).

2.3.10 Imunização

Em 1947 foi lançado, nos Estados Unidos, um programa de vacinação em massa para coqueluche (HOCHWALD; BAMBERGER; SRUGO, 2006). A vacina de células inteiras contra a coqueluche começou a ser utilizada na década de 50, sendo aprovada inicialmente pelo British Council e depois pela WHO, associada com o toxóide tetânico e diftérico (DTP) (NOGUEIRA; FILHO, 2005).

A vacina DTP é composta pelos toxóides diftérico, tetânico e de suspensão *Bordetella pertussis* morta. A eficácia da vacina DTP varia de acordo com o componente: 80-90% para difteria, 75-80% para coqueluche e 100% para tétano (NOGUEIRA; FILHO, 2005).

Ao final da década de 80, aproximadamente 80% da população mundial recebeu a vacina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

No Brasil, em 1983, tornou-se sistemático o uso da vacina tríplice, possibilitando medidas de controle e prevenção eficazes, o que manteve a doença em decréscimo (MELO, 2004).

O Ministério da Saúde padronizou o esquema de vacinação para a coqueluche (BRASIL, 1999). No esquema básico de vacinação, os menores de um ano deverão receber três doses da vacina combinada DTP + Hib (contra difteria, tétano, coqueluche e infecções graves causadas pelo *Haemophilus*

influenzae) a partir dos dois meses de idade, com pelo menos 30 dias de intervalo entre as doses (ideal, de dois meses). De seis a doze meses após a terceira dose, a criança deverá receber o 1º reforço com vacina DTP, sendo que o 2º reforço deve ser aplicado entre quatro e seis anos de idade. A vacina DTP não deve ser aplicada em crianças com sete anos ou mais.

A partir dos anos 90, a cobertura vacinal foi se elevando, principalmente após 1998. O coeficiente de incidência vem caindo; na década de 80 era superior a 30/100.000 habitantes, reduziu para 10,64/100.000 habitantes no início da década de 90 e para 0,05/100.000 habitantes no período entre 2002 e 2005 (BRASIL, 2005).

Nos dias de hoje, em populações vacinadas, o principal motivo da ocorrência de infecções de *Bordetella pertussis* deve-se à perda da proteção contra a doença, devido à redução de títulos e anticorpos protetores (BRICKS, 2007).

Nos Estados Unidos houve uma diminuição brusca com a introdução das vacinas na década de 40, até 1980. A partir desse período, a incidência de casos vem aumentando entre crianças maiores e adolescentes quando comparados com crianças menores de seis meses (JUDELSON; KOLSAP-PETRACO, 2007).

Provavelmente o controle da enfermidade requer imunização rotineira em adolescentes e adultos para reduzir a carga de transmissão (MELO et al., 2004).

No Brasil, com ampla vacinação, houve diminuição dos casos de coqueluche; no entanto a vacinação não permite reforços em crianças acima dos sete anos, tornando dois reservatórios suscetíveis: crianças com menos de um ano e adolescentes e adultos que perderam a imunidade (BAPTISTA; MAGALHÃES; RODRIGUES, 2007).

O componente pertussis da vacina DTP sempre se caracterizou pela associação com eventos adversos (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

A maioria dos eventos pós-vacinação com DTP são de caráter benigno e ocorrem nas primeiras 48 horas após a aplicação da vacina. São comuns as reações locais (vermelhidão, endurecimento e edema, acompanhados ou não de dor), sistêmicas (febre, irritabilidade e sonolência). Com menos frequência, podem ocorrer reações como choro persistente e inconsolável, episódio hipotônico-hiporresponsivo e convulsão (BRASIL, 2005).

Com o conhecimento dos constituintes mais importantes da *Bordetella pertussis*, iniciou-se a fabricação de uma série de compostos vacinais mais purificados, chamados vacinas acelulares (DTPa). A toxina pertussis é inativada e detoxificada quimicamente ou através de técnicas genéticas moleculares (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

As reações secundárias e os possíveis efeitos adversos associados à vacina de células inteiras podem sofrer diminuição significativa com as novas vacinas de frações subcelulares ou acelulares, mais purificadas (MELO et al., 2004; CARVALHO; BEREZIN, 2005).

As recomendações para o uso da DTPa são semelhantes às de DTP, que permanece em uso para lactentes e crianças em muitos outros países. Efeitos locais e sistêmicos, e mesmo os mais graves, ocorrem significativamente com menos frequência entre lactentes que receberam a vacina DTPa em comparação com os que usaram DTP (CARVALHO; BEREZIN, 2005).

Na vacina, o componente *pertussis* da DTP, seja acelular ou de células inteiras, não confere imunidade completa e permanente. Segundo Jenkinson (1988), a imunidade é completa somente no primeiro ano após a imunização e cai gradualmente com o passar do tempo, tendo ainda 84% de eficácia após quatro anos, chegando a cerca de 50% nos três anos seguintes. Após 12 anos, nenhuma proteção é evidenciada.

Níveis similares de eficiência podem ser obtidos tanto nas vacinas de células inteiras como nas acelulares (BRASIL, 2005).

O planejamento de um calendário vacinal deve, do ponto de vista epidemiológico, evitar grande intervalo entre vacinas sucessivas, tendo início o mais precocemente possível, considerando a resposta imunológica dos produtos em relação às idades, assim como a história das enfermidades na população (FEIJÓ; CUNHA; KREBS, 2006).

2.4 Vigilância epidemiológica

A vigilância epidemiológica tem o propósito de fornecer orientações técnicas permanentes para os profissionais de saúde que têm a responsabilidade de decidir sobre a execução das ações de controle de doenças e agravos,

tornando disponíveis informações atualizadas sobre a ocorrência de doenças, agravos e fatores que se localizam numa área geográfica ou população definida (BRASIL, 2007a).

A vigilância da coqueluche é um desafio porque a escala clínica é ampla, todas as idades podem ser afetadas e a confirmação laboratorial não é simples. Dados de diferentes países são de difícil comparação, pois os sistemas de vigilância variam muito: definição de casos, métodos diagnósticos, informação prática e acesso à saúde pública são diferentes (CROWCROFT; PEBODY, 2006).

Cuidados com a vigilância epidemiológica da coqueluche no mundo são incentivados para monitorar a doença e o impacto da imunização. De particular interesse são inquéritos que comparam incidência em idades específicas em países com diferentes políticas de reforço vacinal (FORSYTH et al., 2005).

A coqueluche passou a constar na lista de doenças de notificação compulsória nacional desde 1975 a partir de um surto ocorrido no mesmo ano. Para a concretização dessa nova proposta de trabalho, é imprescindível a vigilância de casos suspeitos ou confirmados de doenças ou agravos de notificação compulsória. (BRASIL, 2007a).

Em 2000, o Centro Nacional de Epidemiologia, hoje Secretaria de Vigilância em Saúde, reorganizou a vigilância da coqueluche e difteria, com a padronização das técnicas para o diagnóstico laboratorial e definição e capacitação dos laboratórios de referências nas cinco regiões brasileiras (BRASIL, 2007a).

No mesmo ano, teve início a implantação de Unidades Sentinela nos Estados e a investigação laboratorial passou a ser realizada em todos os casos suspeitos atendidos nessas unidades (BRASIL, 2007a).

Os objetivos do sistema de Vigilância Sentinela passaram por três pilares: incremento na notificação e investigação dos casos e comunicantes, incremento no diagnóstico laboratorial/etiológico adequado para o encerramento dos casos, e medidas de controle direcionadas e eficientes (BRASIL, 2005).

Em 2004, havia 78 Unidades Sentinela implantadas (informadas pelos Estados a partir de questionários aplicados em 2004). Porém, em cinco anos avaliados (2000 a 2005), apenas 36 constavam do sistema de informação de modo ativo (com pelo menos uma notificação no período) (BRASIL, 2005).

O aprimoramento do Sistema de Vigilância Nacional, incluindo a qualidade do banco de dados (Sistema Nacional de Agravos de Notificação Compulsória e Sistema de Mortalidade), constitui um ponto crítico para melhor diagnóstico e manejo da situação epidemiológica da coqueluche no país (BRASIL, 2005).

Apesar da importante redução na incidência de casos de coqueluche, fruto das ações de vigilância e imunização e, particularmente dos esforços de vacinação contra a doença na infância, o Brasil ainda apresenta a circulação da *Bordetella pertussis* em diversas unidades federadas (BRASIL, 2007b).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar as características epidemiológicas dos casos de coqueluche notificados em Mato Grosso do Sul, no período de 1999 a 2008.

3.2 Específicos

Para consecução do objetivo geral, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- a) identificar os casos suspeitos e confirmados de coqueluche;
- b) descrever os critérios utilizados na confirmação/descarte dos casos;
- c) relacionar os casos confirmados com a situação vacinal e cobertura vacinal;
- d) verificar se nos casos em que há referência de coleta de material de nasofaringe registrada na ficha do SINAN há confirmação de realização de cultura pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN-MS);
- e) estimar a incidência dos casos confirmados.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Modelo de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo descritivo, com levantamento de dados secundários da base de dados do SINAN e de dados secundários de realização de culturas para *Bordetella pertussis* provenientes do LACEN-MS.

4.2 Local, população e período do estudo

Foram analisados os dados de investigações de todos os casos de coqueluche notificados na base de dados do SINAN da Secretaria de Estado de Saúde (SES) de Mato Grosso do Sul, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2008 e os registros das culturas para *Bordetella pertussis* realizadas no LACEN-MS no período de maio de 2003 a dezembro de 2008.

4.3 Coleta de dados

Foram levantadas e analisadas as seguintes variáveis constantes na investigação epidemiológica: dados demográficos (idade, sexo); dados epidemiológicos (número de doses de vacinas tríplice DTP ou tetravalente (DTP+Hib); dados laboratoriais (coleta de material de nasofaringe, resultado da cultura); e conclusão (classificação final, critério de confirmação ou de descarte, e evolução) (Anexo A).

Foram levantados e analisados todos os registros de realização de cultura para *Bordetella Pertussis* realizados no LACEN-MS, no período de maio de 2003 a dezembro de 2008, observando os seguintes itens constantes nos livros de registros do laboratório: nome, município de origem, data da realização do exame, resultado da cultura. Esses dados foram confrontados com a base de dados do SINAN.

4.4 Definição de termos para a caracterização de critérios utilizados na confirmação/descarte dos casos:

Foram utilizados os termos preconizados para a vigilância da coqueluche, definidos pelo Ministério da Saúde através do Guia de Vigilância Epidemiológica do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2006):

É considerado **caso suspeito** todo indivíduo, independente do estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais, associada a um ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística - tosse súbita incontável, com tossidas rápidas e curtas (cinco a 10) em uma única expiração, guincho inspiratório e vômitos pós-tosse; e também todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais e tenha história de contato com caso de coqueluche confirmado pelo critério clínico.

É considerado **caso confirmado** aquele que for:

a) confirmado por critério laboratorial através do isolamento de *Bordetella pertussis*;

b) confirmado por critério epidemiológico, ou seja, todo caso suspeito que teve contato com o caso confirmado pelo critério laboratorial, entre o início do período catarral até três semanas após o início do período paroxístico da doença (período de transmissibilidade); e

c) confirmado por critério clínico, isto é, todo caso suspeito de coqueluche cujo hemograma apresente leucocitose (acima de 20 mil leucócitos/mm³) e linfocitose absoluta (acima de 10 mil leucócitos/mm³), desde que sejam obedecidas as seguintes condições: resultado de cultura negativa ou não realizada, inexistência de vínculo epidemiológico, não confirmação de outra etiologia.

É definido como **caso descartado** o caso suspeito que não se enquadrar em nenhuma das situações descritas anteriormente.

É considerada **comunicante** qualquer pessoa exposta a um caso de coqueluche, entre o início do período catarral até três semanas após o início de período paroxístico da doença (período de transmissibilidade).

4.5 Aspectos éticos

Por tratar-se de pesquisa com dados secundários, fica dispensada a elaboração de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi elaborado o Termo de Compromisso para Utilização de Informações de Banco de Dados em Projeto de Pesquisa (Apêndice A) e solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B)

Foi solicitada autorização para a realização da pesquisa à Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul, cuja anuência encontra-se nos Apêndices C e D.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS sob protocolo nº 1147, na reunião ordinária de 24 de abril de 2008 (Anexo B), e sofreu emenda na reunião ordinária de 04 de março de 2010 (Anexo C).

4.6 Organização e análise dos dados

Os dados foram organizados e tabulados em planilha de Excel elaborada para esse fim e analisados pelo programa Epi Info versão 3.5.1/2008.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período de janeiro de 1999 a dezembro de 2008, 561 casos suspeitos de coqueluche foram notificados pelos serviços de vigilância epidemiológica e informados ao SINAN de Mato Grosso do Sul. Dos casos notificados, 238 (42,4%) foram confirmados; destes, 132 (55,5%) eram do sexo feminino e 106 (44,5%) do sexo masculino.

Os dados encontrados são semelhantes a vários estudos realizados na Europa e América do Norte. Em estudo realizado por Somerville et al. (2007), 54% das crianças com coqueluche internadas em uma unidade pediátrica nos Estados Unidos eram do sexo feminino. Craig et al. (2007), estudando um surto de coqueluche em uma universidade norte americana, encontraram 57% dos casos em pacientes do sexo feminino.

A Tabela 1 mostra o número de pacientes confirmados de acordo com a faixa etária.

Tabela 1 - Número de pacientes com coqueluche confirmados por faixa etária em Mato Grosso do Sul – 1999- 2008

Idade	Nº de casos	%	% acumulado
< de 2 mês	83	34,9	34,9
3 a 6 meses	64	26,9	61,8
7 a 11 meses	10	4,2	66,0
1 a 4 anos	33	13,9	79,8
5 a 9 anos	28	11,8	91,6
10 a 14 anos	10	4,2	95,8
15 a 19 anos	3	1,3	97,1
20 anos ou mais	7	2,8	100,0
TOTAL	238	100,0	

Observamos que, em Mato Grosso do Sul, 61,8% (157) dos casos de coqueluche estão concentrados na faixa etária até seis meses de idade.

Em Recife, Baptista, Magalhães e Rodrigues (2007), realizando estudo em serviço de infectologia pediátrica, encontraram 72,5% de coqueluche em crianças menores de seis meses.

Em Porto Alegre, em estudo realizado no ano de 2004, Trevizan e Coutinho (2008) observaram que 67% das crianças com coqueluche eram

menores de um ano; 17% tinham entre um e quatro anos; 9% entre cinco e nove anos; 2% de 10 a 19 anos; e 5% eram adultos a partir de 20 anos de idade.

Em estudo realizado entre 2004 e 2007 na Argentina, Hozbor (2009) relatou 59,2% de casos de coqueluche em crianças menores de seis meses; 16% entre seis e 17 meses; 12,8% entre 18 meses e seis anos; e 11,7% em pacientes acima de seis anos de idade.

Em estudos soroepidemiológicos sobre coqueluche em vários países do mundo têm sido encontradas infecções frequentes em adolescentes e adultos (ROTHSTEIN; EDWARDS, 2005); no entanto essa ocorrência não vem sendo observada em Mato Grosso do Sul, talvez pelas dificuldades diagnósticas da doença ou por falhas dos serviços de vigilância em não investigar os adultos contactantes de todas as crianças com suspeita de coqueluche.

Dos 238 casos confirmados, 75 (31,5%) não tinham recebido nenhuma dose de vacina; 41 (17,2%) haviam recebido apenas uma dose; 18 (7,6%) haviam recebido duas doses; 14 (5,9%) haviam recebido três doses; 39 (16,4%) haviam recebido quatro doses; e em 51 (21,5%) não havia registros do número de doses de vacinas recebidas. Esses dados mostram que a coqueluche atingiu 134 (56,3%) das crianças não imunizadas ou com esquema de imunização incompleto até duas doses.

Em Porto Alegre, 54% das crianças com coqueluche tinham esquema de vacinação incompleto, havendo recebido de zero a duas doses de vacina (TREVIZAN; COUTINHO, 2008)

Cherry et al. (2005) reforçam a evidência de que a infecção pela *Bordetella pertussis* continua sendo um sério problema em termos de morbidade e mortalidade em crianças não imunizadas ou com esquema de imunização incompleto.

A associação de maior ocorrência em crianças de baixa idade incompletamente vacinadas leva à reflexão de que os adultos são importantes fontes de contágio para os pequenos pacientes, e de que a exploração desses dados não tem sido feita de maneira conveniente.

A Figura 1 mostra a distribuição de casos de coqueluche de acordo com a cobertura vacinal.

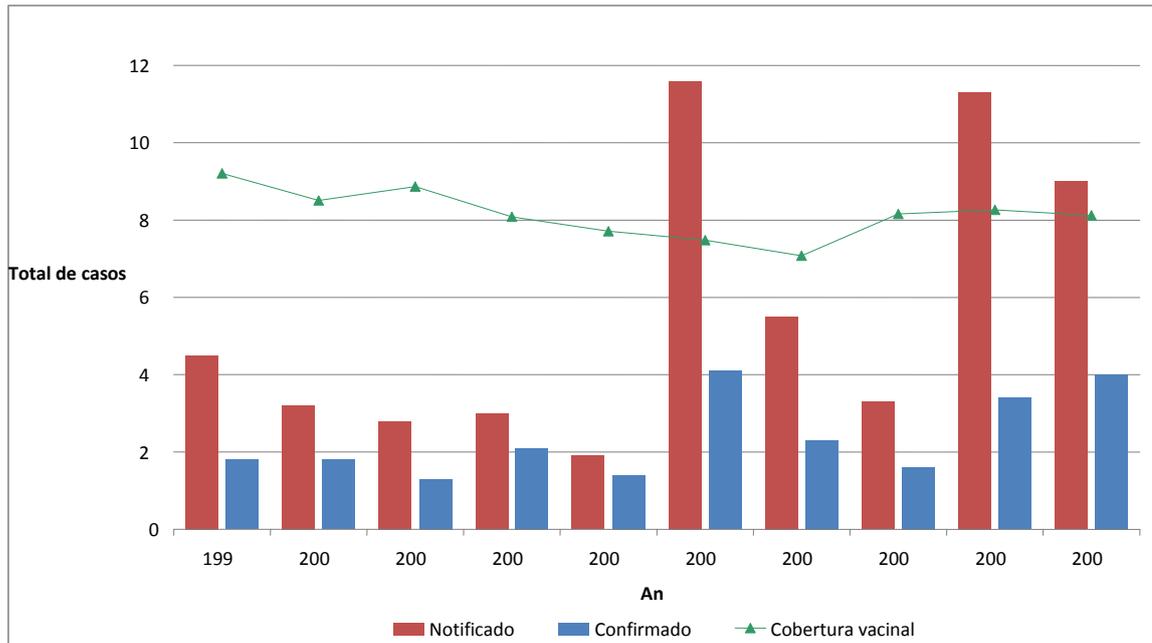


Figura 1 - Casos notificados e confirmados de coqueluche e percentual de cobertura vacinal em Mato Grosso do Sul, 1999 a 2008

Os dados mostram uma queda na cobertura vacinal abaixo de 80% a partir de 2003. Atualmente o Ministério da Saúde preconiza cobertura vacinal para DTP acima de 90% dos suscetíveis (BRASIL, 2005), o que mostra que a cobertura foi insuficiente no período de tempo detectado.

Para Carvalho e Pereira (2006), mesmo em países com elevada cobertura vacinal, a coqueluche permanece como um importante problema de saúde pública.

Ao longo do período analisado, entre os anos de 1999 a 2003, observamos um declínio de casos suspeitos; no entanto, no ano de 2004, houve um crescimento de 376% (116 casos) em relação à média dos cinco anos anteriores, que foi de 30,8 casos. Situação semelhante em número de notificações foi encontrada no ano de 2007, ano em que também houve crescimento de 367% (113 casos) em relação ao mesmo período em Mato Grosso do Sul.

Para Luz, Codeço e Werneck (2003), desde a vacinação sistemática, iniciada no Brasil em 1983, a dinâmica observada é de diminuição do número de casos notificados, em resposta ao aumento de cobertura vacinal.

No Rio Grande do Sul, houve um aumento do número de casos notificados no ano de 2004, em relação aos sete anos anteriores estudados naquele Estado; entretanto, no final de 2003, houve um alerta da prefeitura de

Porto Alegre sobre surto de coqueluche, o que pode ter aumentado a sensibilidade da vigilância e, conseqüentemente, as notificações (TREVIZAN; COUTINHO, 2008).

Na Finlândia, Elomaa et al. (2009), em estudo que analisava a epidemiologia dos casos confirmados de coqueluche, relataram pico epidêmico nos anos de 1999 e 2004, porém não mostraram as possíveis causas desse evento.

Em nosso meio, o aumento de casos em 2004 pode ser explicado a partir da ocorrência de um caso de coqueluche no município de Nioaque em um assentamento agrário, onde uma criança foi notificada, obteve resultado de cultura positiva e dois contactantes notificados foram confirmados por vínculo epidemiológico.

A partir desse caso, a vigilância epidemiológica estadual elaborou e divulgou uma nota técnica que informava sobre a ocorrência do caso e a possibilidade de surto em Nioaque, e solicitou maior sensibilidade para os casos suspeitos de coqueluche em todo o Estado. Realizou também reunião técnica com os serviços de vigilância para tratar do tema, onde compareceram representantes da maioria dos municípios.

Em seguida, no mesmo ano, foi detectado surto no município de Naviraí, no qual foram notificados 50 casos suspeitos. Destes, 22% (11/50) foram confirmados. Os critérios utilizados para confirmação foram: 27,3%(3/11) por cultura, 63,6% (7/11) pelo critério clínico e 9,1% (1/11) por vínculo epidemiológico (Figura 2).

A vigilância epidemiológica de Naviraí conseguiu detectar novo surto em 2007, no qual foram notificados 68 casos, dos quais 17,6% (12/68) foram confirmados. Destes, 16,7% (2/12) foram confirmados através de cultura, 33,3% (4/12) pelo critério clínico, 41,7% (5/12) por vínculo epidemiológico, e em 8,3% (1/12) não constava o critério de confirmação (Figura 2).

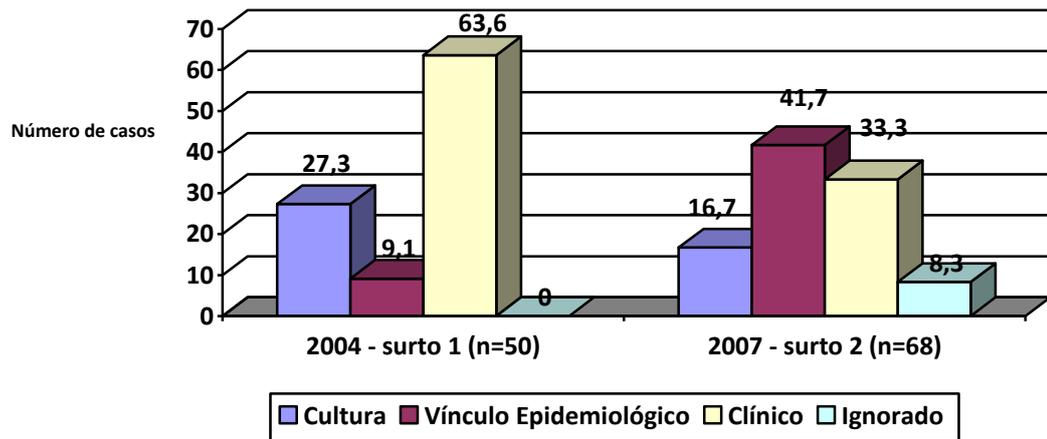


Figura 2 – Critérios de confirmação de dois surtos de coqueluche ocorridos em Naviraí em 2004 (surto 1) e em 2007 (surto 2)

No surto 1 o critério mais utilizado para confirmação dos casos foi o critério clínico, seguido pela cultura. No surto 2 houve a predominância de confirmação de casos pelo vínculo epidemiológico, seguido pelo critério clínico. Esses dados mostram que a coqueluche é uma doença de difícil confirmação laboratorial, pois, mesmo durante os surtos, o critério laboratorial não prevaleceu como o maior critério diagnóstico.

A variação cíclica na incidência da coqueluche no município de Naviraí foi de dois anos. Tanto em 2004 como em 2007 houve maior intensidade de notificações de casos suspeitos, não só em Naviraí, mas em todo o Estado, o que pode mostrar a maior conscientização sobre a existência da coqueluche e o aprimoramento da vigilância epidemiológica no controle da doença.

O aprimoramento de medidas do Ministério da Saúde ficou patente com a implantação das Unidades Sentinela de coqueluche em todos os estados da federação, sensibilizando os setores de vigilância para o problema da doença no país.

A Tabela 2 relaciona o número de casos notificados no Estado de Mato Grosso do Sul no período de 1999 a 2008, de acordo com a classificação final dos casos.

Tabela 2 - Número de casos notificados de coqueluche por critérios de confirmação/descarte, por ano, em Mato Grosso do Sul - 1999-2008

Classificação final				
Ano	Confirmados(%)	Descartados(%)	Ignorados(%)	Total(%)
1999	18 (40,0)	15 (33,3)	12 (26,7)	45 (100)
2000	18 (53,3)	11 (34,4)	3 (9,4)	32 (100)
2001	13 (46,4)	4 (14,3)	11 (39,3)	28 (100)
2002	21 (70,7)	6 (20,0)	3 (10,3)	30 (100)
2003	14 (73,7)	3 (15,8)	2 (10,5)	19 (100)
2004	41 (35,3)	73 (62,9)	2 (1,7)	116 (100)
2005	23 (41,8)	32 (58,2)	0 (0,0)	55 (100)
2006	16 (48,5)	16 (48,5)	1 (3,0)	33 (100)
2007	34 (30,1)	72 (63,7)	7 (6,2)	113 (100)
2008	40 (44,4)	49 (54,4)	1 (1,1)	90 (100)
TOTAL	238 (42,4)	281 (50,1)	42 (7,5)	561 (100)

Dentre os casos suspeitos notificados, 42,4% (238/561) foram confirmados pela vigilância epidemiológica; 50,1% (281/561) foram descartados; e, em 7,5% (42/561), não havia critério de encerramento.

No Rio Grande do Sul, Trevizan e Coutinho (2008) encontraram 55% de confirmação para coqueluche em estudo epidemiológico, utilizando dados secundários do SINAN daquele Estado.

No Brasil, bem como em outros países, há poucos estudos epidemiológicos de coqueluche que utilizam dados secundários para que possamos fazer uma análise mais detalhada da situação.

Dos 238 casos confirmados de coqueluche, 7,6% (18) foram constatados através do critério laboratorial; 22,7% (54) pelo vínculo epidemiológico; 68,1% (162) pelo critério clínico; e, em 1,7% (4), não constava o critério de confirmação (Figura 3).

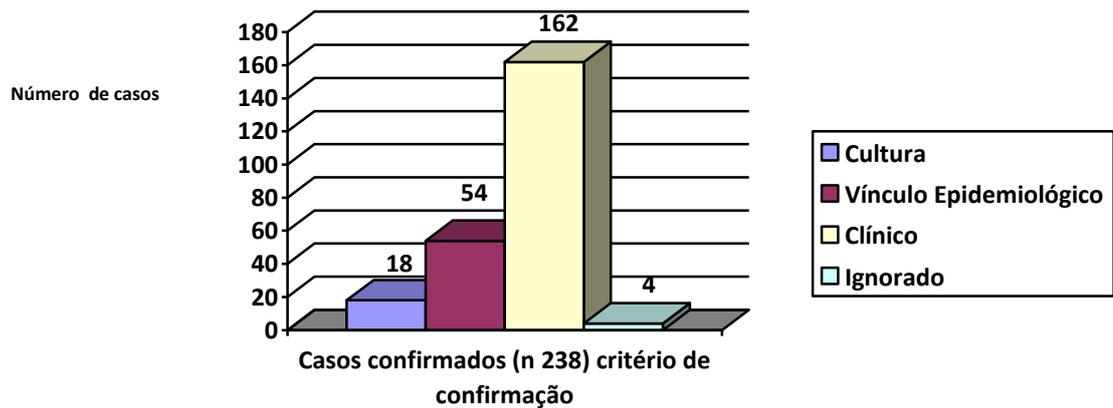


Figura 3 - Distribuição dos casos confirmados de coqueluche, segundo critério de confirmação, em Mato Grosso do Sul – 1999 a 2008

Os dados mostram que a maioria dos casos ainda continua sendo confirmados mais frequentemente através de critério clínico. Nos exames realizados pelo LACEN-MS a cultura auxiliou pouco a confirmação do diagnóstico, o que nos leva a concluir que a obtenção de um diagnóstico de certeza da coqueluche ainda é um desafio.

Dos casos de coqueluche ocorridos no ano de 2004 em Porto Alegre, 26% foram confirmados pelo critério laboratorial (8% por cultura e 18% por PCR); 23% por vínculo epidemiológico; e 51% pelo critério clínico (quadro clínico 26% e leucograma 25%) (TREVIZAN; COUTINHO, 2008).

Em Recife, Baptista, Magalhães e Rodrigues (2007) obtiveram 78,4% de culturas positivas em pacientes confirmados para coqueluche e 39% de positividade em contactantes desses casos.

A cultura é considerada padrão-ouro para o diagnóstico da coqueluche e único critério de confirmação laboratorial aceito pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2006). Em Mato Grosso do Sul, a cultura da *Bordetella pertussis* foi implantada a partir de maio de 2003 no LACEN-MS, único laboratório de referência para a realização do exame. Do total de culturas realizadas pelo LACEN-MS entre 2003 e 2008, a positividade foi de 4,7% (18/371), o que demonstrou o baixo percentual do critério laboratorial no auxílio do diagnóstico da doença em nosso Estado, podendo também refletir a necessidade de aprimoramento da técnica de coleta de *swab* nasofaríngeo.

A sensibilidade da cultura é influenciada por vários fatores: a natureza fastidiosa da *Bordetella pertussis*; a fase da doença em que é realizada a coleta

(deve ser realizada preferencialmente na fase aguda da doença); a situação vacinal do indivíduo (a cultura é frequentemente negativa em vacinados); o uso de antibioticoterapia prévia (coletar antes do início de tratamento antimicrobiano ou no máximo até o terceiro dia após a sua instituição); e as condições de coleta e transporte do material.

A técnica de coleta influencia significativamente os resultados da cultura. O material deve ser coletado através de *swab* fino com haste flexível, estéril e alginatado, introduzindo-o na narina até encontrar resistência na parede posterior da nasofaringe, mantendo-o em contato com a nasofaringe por cerca de 10 segundos e retirando-o em seguida. Deve ser encaminhado ao laboratório imediatamente após a coleta em temperatura ambiente, em meio específico de Regan-Lowe. Na impossibilidade de envio imediato após a coleta, deve ser incubado em estufa bacteriológica com umidade e temperatura de 35 a 37°C por um período máximo de 48 horas, e encaminhado em temperatura ambiente.

No Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, implantou-se uma Unidade Sentinela para vigilância epidemiológica dos casos de coqueluche a partir de 2007. Foram treinadas duas enfermeiras para a realização da coleta. Desde então a técnica de cultura foi aprimorada, sendo feita uma avaliação da implantação da cultura sob as condições mais ideais possíveis, nas quais o material era coletado em meio próprio e encaminhado imediatamente ao LACEN-MS.

Foram avaliadas 32 fichas de notificação, das quais a cultura de material de nasofaringe foi obtida em 28. Dos 32 casos, 12 (37,5%) foram confirmados. A cultura foi obtida em 10 desses 12 pacientes confirmados e foi positiva em 4 amostras, obtendo-se uma positividade de 40% com esse tipo de exame, evidenciando o aumento da positividade quando se aprimora a técnica de coleta.

Ressaltamos que as amostras para cultura foram colhidas por enfermeiras capacitadas, semeadas em solução Regan-Lowe para transporte e encaminhadas imediatamente ao LACEN-MS, que fica situado próximo ao hospital. As condições favoráveis aumentaram sensivelmente a positividade dos exames coletados.

Hozbor et al. (2009) encontraram 23,8% de positividade de cultura em amostras provenientes de várias províncias da Argentina, com diagnóstico clínico para coqueluche, no período de 2004 a 2007. Na Argentina são utilizados, no

diagnóstico laboratorial, a cultura, a PCR (implantada no final de 2004) e a sorologia. Em 2005 houve um surto de coqueluche na província de Neuquén e 20,2% dos casos suspeitos notificados foram confirmados laboratorialmente. Em Israel, Greenberg et al. (2007) encontraram 51% de positividade em exames de PCR de amostras colhidas de lavados nasofaríngeos de crianças internadas em uma unidade pediátrica de tratamento intensivo, com infecção do trato respiratório inferior.

Em estudo realizado na Eslovênia, Grgic-Vitec, Klavs e Kraigher (2008) encontraram valores bem superiores de confirmação. Parte dos casos confirmados laboratorialmente variou de 80,9% (em 2006) a 89% (em 2005), enquanto que, em 2001, a confirmação era de 35%. Na Turquia, Yildirim et al. (2008), em estudo prospectivo em crianças menores de 16 anos com tosse prolongada de ≥ 14 dias, obtiveram 16,9% de positividade por pelo menos um método laboratorial (PCR ou sorologia).

A Tabela 3 relaciona os casos confirmados de coqueluche com a evolução da doença.

Tabela 3 – Distribuição da evolução, por ano, dos casos confirmados de coqueluche em Mato Grosso do Sul, 1999 a 2008

Evolução dos casos confirmados				
Ano	Cura %	Óbito por coqueluche %	Ignorado %	Total %
1999	17/(94,4)	1 (5,6)	0 (0)	18 (100)
2000	16/(88,9)	2 (11,1)	0 (0)	18 (100)
2001	11/(84,6)	0 (0)	2 (15,4)	13 (100)
2002	13/(61,9)	1 (4,8)	7 (33,3)	21 (100)
2003	14/(100)	0 (0)	0 (0)	14 (100)
2004	40/(97,6)	0 (0)	1 (2,4)	41 (100)
2005	23/(100)	0 (0)	0 (0)	23 (100)
2006	15/(93,8)	0 (0)	1 (6,3)	16 (100)
2007	31/(91,2)	0 (0)	3 (8,8)	34 (100)
2008	34/(87,2)	1 (2,6)	4 (10,3)%	39 (100)
TOTAL	214 (90,3)	5 (2,1)	18 (7,6)	238 (100)

Dos 238 casos confirmados, cinco óbitos foram informados como secundários à coqueluche. Os óbitos ocorreram em quatro dos 10 anos estudados: um ocorreu em 1999, dois em 2000, um em 2002 e um em 2008, todos eles em crianças.

A idade das crianças que foram a óbito variou de 18 dias a três anos. Quatro crianças (80%) estavam na faixa de idade entre 18 dias e 2 meses.

Apenas uma criança com 25 dias de vida teve resultado da cultura positiva para *Bordetella pertussis*. As demais crianças foram notificadas entre 1999 a 2002 e, nesse período, não havia realização da cultura no Estado. A confirmação da coqueluche foi feita pelo critério clínico.

Todas as crianças foram hospitalizadas e a maior taxa de letalidade registrada no Estado foi de 11,11% no ano de 2000. Nos anos de 1999, 2002 e 2008 as taxas de letalidade foram de 5,56%, 4,46% e 2,56%, respectivamente.

Sabella (2005) relata que crianças têm uma elevada morbidade e mortalidade e Posse e Miceli (2005) ressaltam que o maior potencial de gravidade, maiores riscos de complicações e mortalidade ocorrem em crianças menores de 6 meses.

Na Argentina, Hozbor (2009) observou que, durante o surto de coqueluche em 2005 na província de Neuquén, foram registrados cinco óbitos, todos em crianças menores de um ano de idade.

A Tabela 4 compara as informações do LACEN-MS com as do SINAN quanto à realização de cultura para *Bordetella pertussis* no período de 2003 a 2008.

Tabela 4 - Distribuição da entrada do material de nasofaringe encaminhado para o LACEN-MS e os informados no SINAN em Mato Grosso do Sul – 2003 a 2008

Ano	Informação LACEN (N)	Informação SINAN (N)	não notificados em relação ao LACEN (%)
2003	05	02	60,0
2004	94	83	11,7
2005	62	37	40,3
2006	17	08	53,0
2007	93	61	34,4
2008	94	48	49,0
TOTAL	371	239	35,6

Foram recebidas pelo LACEN-MS, 371 amostras de *swab* de nasofaringe para realização de cultura de *Bordetella pertussis* no período de maio de 2003 a dezembro de 2008. Do total, foram encontrados erros nos registros no SINAN de 132 pacientes. Desses, 26 estavam com as informações incompletas

ou em branco no campo onde havia a pergunta sobre a coleta de material nasofaríngeo e 106 pacientes inexistiam na base de dados do SINAN.

A tabela nos mostra uma fragilidade no sistema de informação, uma vez que os dados disponibilizados pelo LACEN-MS não conferem com a base de dados existentes no SINAN, havendo uma discordância de 36.6% (132/371) entre as informações.

Cabe salientar que, em algumas situações, os contactantes, sem critério de definição de caso suspeito, porém tendo realizado a coleta de material, não foram notificados como caso suspeito de coqueluche, o que contribuiu para essas diferenças de registros e também para a subnotificações de casos suspeitos.

Das culturas para *Bordetella pertussis* realizadas no período de 2003 a 2008, 4,9% (18/371) foram positivas, porém apenas 13 resultados positivos constavam nos registrados no SINAN. Isso significa que 27.8% dos exames liberados com resultados positivos não foram utilizados para o encerramento dos casos pela vigilância estadual.

Em Mato Grosso do Sul, um estudo avaliou a magnitude da subnotificação de outra doença de notificação compulsória: a tuberculose. Padovani (2009) encontrou uma subnotificação de 33.9% no período de 2000-2006 em relação aos exames realizados no LACEN-MS e o registro no SINAN.

No Rio de Janeiro, Ferreira e Portela (1999), em estudo sobre a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), mostraram expressiva subnotificação de casos, incluindo 42,7% de subnotificação no município do Rio de Janeiro.

Ainda no Rio de Janeiro, Lemos e Valente (2001), ao procederem a comparação nominal com sistema de informações hospitalares, encontraram 51,9% de sub-registros no município do Rio de Janeiro, quando compararam dados do sistema de mortalidade (SIM) com os do SINAN.

Ressaltamos que se faz necessária a vigilância laboratorial dos resultados das culturas liberados pelo LACEN-MS como fonte de informação para a vigilância epidemiológica para a coqueluche, já que esse órgão centraliza a realização da cultura no Estado.

A magnitude das falhas nos registros e a não-utilização desses resultados para retroalimentar a base de dados do SINAN no encerramento das notificações mostram-se evidentes no sistema de vigilância do Estado. Mesmo

que os recursos da informática sejam utilizados para a melhoria do sistema de informação, o investimento em recursos materiais e humanos, além de uma política de gestão e disseminação de informações, devem ser estruturados para minimizar as falhas nesse sistema.

Durante os 10 anos estudados, a incidência de coqueluche em Mato Grosso do Sul foi em média 1.07/100.000 habitantes. A WHO (2005) assinala uma incidência menor de um caso por 100.000 habitantes; no entanto, para Tan, Trindade e Skowronski (2005), há uma discrepância das incidências pelo mundo, e as possíveis razões incluem as diferenças de confirmações laboratoriais, informação e vigilância da coqueluche, a bioevolução da circulação do organismo, as diferentes estratégias de imunização e os grupos-alvo em diferentes países.

Na Argentina, que possui acesso limitado para as técnicas laboratoriais para confirmação do diagnóstico da coqueluche, a incidência era de 1.6/100.000 habitantes em 2000 e diminuiu para 1.3/100.000 habitantes em 2001. Na Austrália, a coqueluche é notificada desde 1990; possui diagnóstico laboratorial e, apesar da imunização em todo o país, mostra uma variação de incidência entre 22-58/100.000 habitantes, com picos em adolescentes maiores de 15 anos e adultos entre 30 e 49 anos (FORSYTH et al., 2005).

Na Holanda, Greef et al.(2009), no período de janeiro de 1996 a junho de 2006, estudaram a coqueluche dividindo os grupos em faixas etárias e encontraram uma incidência que variava de 4.1 a 20.5/100.000 habitantes na faixa etária de 0-4 anos e 0,3 a 2,2/100.000 habitantes em adultos. No ano de 2004 a incidência de coqueluche foi mais alta em todos os grupos.

Na Turquia, após campanha de imunização no país a partir de 1985, a incidência de coqueluche, que era 21/100.000 habitantes em 1970, caiu para 0,27/100.000 habitantes em 2001. Neste milênio, a Turquia parece estar dentro do alvo recomendado pela WHO que é < 1 caso por 100.000 (DILLI et al., 2008).

Nos Estados Unidos, a variação de incidência entre os anos de 2000 e 2003 foi de 2,7/100.000 a 3,4/100.000, respectivamente (TAN et al., 2005).

Em nosso meio, ao detectarmos que há discrepância entre os dados fornecidos pelo LACEN e pelo SINAN, podemos suspeitar que a incidência no Mato Grosso do Sul de 1.07/100.000 habitantes provavelmente não reflete a realidade, uma vez que há registro de subnotificação da doença no Estado e não

parece haver uma sensibilidade por parte dos profissionais de saúde em investigar sintomáticos ou oligossintomáticos respiratórios.

CONCLUSÕES

Menos da metade dos casos notificados como coqueluche foram confirmados.

A maioria dos casos confirmados ocorreu em menores de seis meses, com esquema vacinal incompleto. Esses dados reforçam a importância do adulto na transmissão da doença em crianças.

Dois surtos de coqueluche foram identificados durante o período do estudo, podendo refletir melhora do sistema de vigilância epidemiológica.

A maioria dos casos continua sendo identificada através de critérios clínicos, com pouca colaboração do meio laboratorial para o diagnóstico.

A baixa positividade da cultura contribuiu pouco para o encerramento dos casos, ressaltando a necessidade de melhora da técnica.

Houve discordância entre os dados do LACEN e do SINAN, evidenciando tanto a falha no sistema de vigilância laboratorial no Estado quanto a subnotificação de casos.

A incidência dos casos confirmados no Estado foi em média 1.07/100.000, estando, portanto, próxima dos padrões preconizado pela WHO. É provável, porém, que esses dados não reflitam a realidade e que a subnotificação seja um importante problema a ser resolvido pelo sistema de vigilância epidemiológica estadual.

RECOMENDAÇÕES FINAIS

Considerando a existência de pontos críticos no sistema de retroalimentação de informação do sistema de vigilância epidemiológica estadual recomendamos o investimento na capacitação dos profissionais que atuam nas vigilâncias epidemiológicas; verificação contínua da qualidade do preenchimento das fichas de notificação epidemiológica; busca de informações incompletas ou imprecisas; a verificação sistemática de inconsistências de informações e a eliminação de duplicidades, aspectos que foram observados no sistema estadual de vigilância epidemiológica.

A adoção de estratégia de investigação dos sintomáticos respiratórios em crianças e em adultos contactantes e a utilização de fontes agregadas, ou seja, aprimoramento da vigilância laboratorial, minimizaria as subnotificações da doença no Estado.

REFERÊNCIAS

- BAMBERGER, E. E.;SRUGO, I. What is new in pertussis. **European Journal Pediatrics**, Dordrecht, v. 167, pg. 133-139, Aug. 2008.
- BAPTISTA, P. N.; MAGALHAES, V. S., RODRIGUES, L.C. Children with pertussis inform the investigation of other pertussis cases among contacts. **BioMed Central Pediatrics**, v. 7, n. 21, may 2007. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2341/7/21>>. Acesso em: 12 mar. 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 6. ed. Brasília, 1999.
- _____. Ministério da Saúde. **Coqueluche: guia para implantação do sistema sentinela**. 1. ed. Brasília: SVS, 2000.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde: Núcleos hospitalares de epidemiologia: **manual de implantação**. Brasília: SVS, 2005.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 6. ed. Brasília: SVS, 2006.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Proposta de reestruturação de vigilância epidemiológica da coqueluche**. Brasília: SVS, 2007a.
- _____. Ministério da Saúde. **Caderno de Vigilância em Saúde: relatório de situação - Mato Grosso do Sul**. 3. ed. Brasília, 2007b.
- BRICKS, L. F. Vacinas acelulares pertussis para adolescentes e adultos: revisão. **Pediatria**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 208-215, 2007.
- CARBONETTI, N. H. Immunomodulations in the pathogenesis of *Bordetella pertussis* infection and disease. **Current Opinion in Pharmacology**, Baltimore, v. 7, p. 272-278, Apr, 2007.
- CARVALHO, A. P.; PEREIRA, E. M. C. Acellular pertussis vaccine for adolescents. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3 (supl), p.S15-S24, July. 2006.
- CARVALHO, L. H. F.; BEREZIN, E. N. Coqueluche. In: VERONESI, R. F. (Org). **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Ateneu, 2005, cap. 44, p. 805-814.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). [Epi Info 2008](#), version 3.5.1: program for use by public health professionals. Atlanta: CDC, 2008.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Immunization Program. **Guidelines for the control of pertussis outbreaks**. Atlanta, Apr. 2000. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pertussis-guide>>. Acesso em: 20 set. 2009.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pertussis deaths in the United States in 2000. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 51, n. 28, July, 2002.

CHERRY, J. D.; GRIMPEL, E.; GUIISO, N.; HEININGER, U.; MERTSOLA, J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia v. 24, n. 5, S. 25-34, May. 2005.

COFRÉ, J.G. Coqueluche en adultos y adolescentes. **Revista Chilena de Infectologia**, Santiago, v. 20, (supl 1), p. 52-58, 2003.

COURA, J. S. **Síntese das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

CRAIG, A. S.; WRIGHT, S.W.; EDWARDS, K. M.; GREENE, J. W.; HAYNES, M. L.; DAKE, A. D.; SCHAFFNER, M. D. Outbreak of pertussis on a college campus. **The American Journal of Medicine**, Atlanta, v. 120, n. 4, p. 364-368, Apr. 2007.

CROWCROFT, N.; PEBODY, R. G. Recent developments in pertussis. **Lancet**, London, v. 367, p. 1926-1936, June. 2006. Disponível em <<http://www.thelancet.com>>. Acesso em 20 fev. 2010.

DILLI, D.; BOSTANCI, Y.; BUZGAN, T.; IRMAK, H.; TORUNGLU, M. A. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey. **European Journal Clinical Microbiology and Infeccion Diseases**, Netherlands, v. 27, p. 335-341, May, 2008.

DRUZIAN, A. F.; BRUSTOLONI, Y. M.; OLIVEIRA, S. M. V. L.; URIAS, C, G, S. Avaliação da implantação da cultura de secreção de nasofaringe no diagnóstico laboratorial da coqueluche em crianças. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA TROPICAL, 45., 2009, Recife. **Resumos...** Recife: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2009. p. 117.

ELOMAA, A.; HE, Q.; MINH, N. N. T.; METSOLA, J. Pertussis before and after the introduction of acellular vaccines in Finland. **Vaccine**, Finland, n. 27, p. 5443-5449. July. 2009.

FEIJO, R. B.; CUNHA, J.; KREBS, L. S. Vaccination schedule for childhood and adolescence: comparing recommendations. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.82, (supl), p.S3-S14, jul. 2006.

FERREIRA, V. M. B.; PORTELA, M. C. Avaliação da subnotificação de casos de AIDS no Município de Rio de Janeiro com base em dados do sistema de informações hospitalares do Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro. v. 15, n. 2, p. 317-324, jun. 1999.

FORSYTH, K.; NAGAI, M.; LEPETIC, A.; TRINDADE, E. Pertussis immunization in the global pertussis initiative international region. Recommended strategies and implementation considerations. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 24, n.5, (supl). p. 93-97, May. 2005.

GREEFF, S. C.; DEKEKERS, A. L. M.; TEUNIS, P.; RAHAMAT-LANGENDOEN, J.C.; MOOI, F. R.; MELKER, H. E.; Seasonal patterns in time series of pertussis. **Epidemiological Infections**, Bilthoven, v. 137, p. 1388-1395, Mar. 2009.

GREENBERG, D.; BAMBERGER, E.; BEN-SHIMOL, S.; GERSHTEIN, R.; GOLAN, D.; SRUGO, I. Pertussis in under diagnosed in infants hospitalized with lower respiratory tract infection in the pediatric intensive care unit. **Medical Scienci Monitor**, Israel, v. 13, n. 11, p. 475-480, Nov. 2007.

GREENBERG, D.; KÖNIG, C, W.; HENINGUER, U. Health burden of pertussis in infants and children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 24, n. 5, s. 39-43, May. 2005.

GREGORY, S. D. Pertussis: a disease affecting all ages. **American Family Physician**, Virginia, v.74, n. 3, p.420-426, Aug. 2006.

GRGIC-VITEK, M.; KLAVS, I.; KRAIGHER, A. Re-emergence of pertussis in Slovenia: time to change immunization policy. **Vaccine**, Trubarjeva, v. 26, p. 1874-1878, Feb. 2008.

GRIMPREL, E. La coqueluche en pratique en 2007. **Archives de Pédiatrie**. Paris, v. 14, p. 306-309, févr, 2007.

GUERRA, J. C. Coqueluche en adultos y adolescentes. **Revista Chilena de Infectologia**, v. 20, supl. 1, p. S52-S58, 2003.

GUERRA, J. C. Quimioprofilaxis en coqueluche: sacar agua a canastros? **Revista Chilena de Infectologia**, v. 23, n.1, p. 60-68, 2006.

HEININGER, U. Recent progress in clinical and basic pertussis research. **European Journal Pediatric**, Suíça, n. 160, p.203-213, Apr. 2001.

HOCHWALD, O.; BAMBERGER, E.; SRUGO, I. The return of pertussis: who is responsible? What can be done? **Israel Medicine Association Journal**, Haifa, v. 8, p. 301-307, May 2006.

HOZBOR, D.; MOOI, F.; WELTMAN, G.; BOTTERO, D.; FOSSATO, S.; LARA, C.; GAILLARD, M. E.; PIANCIOLA, L.; ZURITA, E.; FIORITI, A.; ARCHUBY, D.; GALAS, M.; BINSZTEIN, N.; REGUEIRA, M.; CASTUMA, C.; FINGERMANN, M.; GRAIEB, A. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. **Journal of Infection**, Argentina, n. 59, p. 225-231, Aug. 2009.

IARIA, S. T. Isolamento de bactérias do gênero *Bordetella* e provas sorológicas a partir de crianças com sintomas de coqueluche, atendidas no hospital de isolamento Emilio Ribas de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 409-432, out./dez. 1973.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estados e cidades, 2009. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm>> Acesso em: 06 mar 2010.

JENKINSON, D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from 10 year community study. **British Medical Journal**, London, v. 296, p. 612-614, Fev. 1988.

JUDELSON, R.G.; KOLSAP-PETRACO, M. B. Public health perspectives on the rising incidence of pertussis. **Public Health Nursing**, New York, v. 24, n. 5, p. 421-428, Sep-Oct. 2007.

LEMOS, K. R. V.; VALENTE, J. G. A declaração de óbito como indicador de sub-registro de casos de AIDS. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 617-626, Mai-Jun, 2001.

LUTSAR, I.; ANCA, I.; BAKIR, M.; USONIS, V.; PRYMULA, R.; SALMAN, N.; GREZESIOWSKI, P.; GREENBERG, M. Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, the Czech Republic, Poland and Turkey-1945 to 2005. **European Pediatric Journal**, Belgian, v. 168, p. 407-415, Apr. 2009.

LUZ, P. M.; CODEÇO, C. T.; WERNECK, G. L. A reemergência da coqueluche em países desenvolvidos: um problema também para o Brasil? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n. 4, p. 1209-1213, jul./ago. 2003.

MELO, A. G. R.; MATOS, C. P.; LIMA, J. S. T.; MELLO, M. V. O.; SOUZA, L. B. S.; SANTANA, W. J.; COUTINHO, H. D. M. Aspectos epidemiológicos da *Bordetella pertussis*. **Revista Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 14, n. 2, p. 159-164, abr./jun. 2004.

NOGUEIRA, S. A.; BARRETO-FILHO, L. F. B. In COURA, J. S. (Org). **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, cap. 121, p. 1477-1481.

OLIVEIRA e SILVA, R. B.; LEMES-MARQUES, E. G.; MEDEIROS, M. I. C.; ALMEIDA, I. A. Z. C.; ESPER, M. R. N. R.; GARBELOTTI, M. L.; LOPES, M.; PORTO S. F.; SILVA, R. R. F.; PREGNOLATTO, B. P.; SANTOS, J. P.; DIAS, A. M. G. 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. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 66, n. 2, p. 194-200, Maio-Ago, 2007.

PADOVANI, C. T. J. **Subnotificação de casos de tuberculose em Mato Grosso do Sul, 2000-2006**. 2009. 72 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Faculdade de Medicina/UFMS, Campo Grande, 2009.

PERRET, C. P. Vacina anti-pertussis para uso en adolescentes y adultos. **Revista Chilena de Infectologia**, Santiago, v. 23, n. 3, p. 257-260, set. 2006.

POSSE, C. A. R.; MICELI, I. N. P. Evolucion de la coqueluche en la Argentina a finales del siglo XX. **Medicina**, Buenos Aires, v. 65, n. 1, p. 7-16, jan-mar, 2005.

ROTHSEIN, E.; EDWARDS, K. Health burden of pertussis in adolescents e adults. **The Pediatric Infectious Disease**, Philadelphia, v. 24, v. 5, s. 44-47, May, 2005.

SABELLA, C. Pertussis: old foe, persistent problem. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. Cleveland, v. 72, n. 7, p. 601-608, July. 2005.

SOMERVILLE, L. R. Infants hospitalised with pertussis: estimating the true disease burden. **Journal of Pediatrics and Child Health**, Auckland, v. 43, p. 612-617, Apr. 2007.

TAN, T.; HALPERIN, S.; CHERRY, J.; EDWARDS, K.; ENGLAND, J.; GLEZEN, P.; GREENBERG, D.; ROTHSTEIN, E.; SKOWRONSKI, D. Pertussis immunization in the global pertussis initiative North American region: recommended strategies and implementation considerations. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 24, n. 5, (supl.), p.S83-S86. May. 2005.

TAN, T.; TRINDADE, E.; E.; SKOWRONSKI, D. Epidemiology of pertussis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia v. 24, n. 5, (supl). p.S10-S18, May, 2005.

TOZZI, E. A.; CALENTANO, L. P. ATTI, M. L. C. D; SAMASO, S. Diagnosis and management of pertussis. **Canadian Medical Association or its Licensors**, Toronto, v. 172, S, 4, p. 509-515, Feb, 2005.

TREVIZAN, S.; COUTINHO, S. E. D. Perfil epidemiológico da coqueluche no Rio Grande do Sul, Brasil: estudo da correlação entre incidência e cobertura vacinal. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 93-102, jan. 2008.

WOOD, N.; McINTYRE, P.; Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. **Pediatric Respiratory Reviews**, Australia, v. 9, p. 201-212, Sept, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 80, n. 4, p. 29-40, Jan. 2005.

YILDIRIM, I.; CEYHAN, M.; KALAYCI, O.; CENGIZ, A. B.; SECMEER. G.; GUR, D.; PELTON, S. Frequency of pertussis in children with prolonged cough. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Scandinavian, n. 40, p 314-319. Sept. 2008.

**APÊNDICE A – TEMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE
INFORMAÇÕES DE BANCO DE DADOS**

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE BANCO DE DADOS EM PROJETO DE PESQUISA

Titulo da pesquisa: Coqueluche em crianças notificadas em Mato Grosso do Sul, 2006 a 2008.

Pesquisador responsável: Angelita Fernandes Druzian.

Como pesquisador cima qualificado comprometo a cumprir rigorosamente sob as penas da Lei, as normas internas aqui estabelecidas para a utilização de dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, da Secretaria de Estado de Saúde/MS – SINAN/SES/MS, que constituem na base de dados do presente projeto de pesquisa, tomando por base as determinações legais previstas nos itens 111.3.i e 111.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadora de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e Diretriz 12 das Diretrizes Intencionais para Pesquisas biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOOMS 1993), que dispõem:

- a) Acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em base de dados para fins de pesquisa científica (formulário de pesquisa – coleta de dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS);
- b) os pesquisadores (auxiliares, adjunto, coordenador) terão compromisso com privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes;
- c) os dados obtidos (formulários de pesquisa – coleta de dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão de verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande (MS) 24 de março de 2008.

Angelita Fernandes Druzian

**APÊNDICE B – DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO**

**TERMO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO.**

Tendo em vista o projeto de pesquisa "**Coqueluche em crianças notificadas em Mato Grosso do Sul, 2006 a 2008**", do Curso de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa, dispensa do uso de TCLE, visto que as informações serão obtidas a partir dos dados secundários do SINAN/SES.

Nestes termos, pede-se deferimento.

Campo Grande 24 de março de 2008.

Angelita Fernandes Druzian

APÊNDICE C – AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE



Campo Grande-MS 19 de março de 2008.

Senhora Secretária,

Dentre os alunos matriculados no Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, uma elaborou projeto que utiliza informações de Bancos de Dados e Sistemas de Informações de abrangência estadual.

Assim, vimos solicitar a autorização de Vossa Senhoria para a utilização dos dados do SINAN/SES, ao mesmo tempo em que asseguramos o sigilo das informações em termos da garantia do anonimato dos sujeitos integrantes dos referidos bancos de dados.

O trabalho denomina-se **"Coqueluche em crianças notificadas em Mato Grosso do Sul, 2006 a 2008"**, elaborado pela aluna especial do curso, Angelita Fernandes Druzian.

Na certeza de que tais pesquisas contribuirão para a melhoria da saúde da população sul-mato-grossense e, assim, virão ao encontro dos objetivos da atual gestão, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

Sonia Maria Oliveira de Andrade

Colegiado do PPGDI/UFMS

Ilma. Sra.

Beatriz Figueiredo Dobashi
Secretária de Estado de Saúde
Campo Grande-MS

Já fizemos resposta semelhante anteriormente: podemos disponibilizar os dados sem identificar os pacientes. Estão em contato com a SVS

APÊNDICE D – AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE



Ofício nº 21/2009 – PPGDIP/FAMED

Campo Grande, 27 de outubro de 2009.

A Senhora
Beatriz Figueiredo Dobashi
Secretária de Estado de Estado
Campo Grande – MS

Senhora secretária,

Dentre os alunos matriculados no Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, uma elaborou projeto que utiliza informações de Bancos de Dados e Sistemas de Informações de abrangência estadual.

Assim, vimos solicitar a autorização de Vossa Senhoria para a utilização dos dados do SINAN/SES, ao mesmo tempo em que asseguramos o sigilo das informações em termos da garantia do anonimato dos sujeitos integrantes dos referidos bancos de dados.

Considerando a necessidade de ampliação da mostra solicitamos autorização para utilizarmos os dados a partir de 1999, obtendo desta forma uma série histórica da coqueluche no Estado de Mato Grosso do Sul.

O trabalho denomina-se “Coqueluche notificadas em Mato Grosso do Sul, 1999 a 2008”, elaborado pela aluna Angelita Fernandes Druzian.

Certo de mais uma vez poder contar com a compreensão de V.Sa., coloco-me desde já à sua disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais que se fizerem necessários.

Rivaldo Venâncio da Cunha
Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha
Rivaldo Venâncio da Cunha
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Coordenador

Autorizado. Os dados mantido o anonimato de sujeitos, são públicos.

Eugênio Oliveira Martins de Barros
Matr.: 996453
17/10/2009
Diretor Geral de Vigilância em Saúde

ANEXO A. – FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE COQUELUCHE

CASO SUSPEITO: Todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais, associado a um ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística (tosse súbita incontrolável, com tossidas rápidas e curtas (5 a 10) em uma única expiração); guincho inspiratório ou vômitos pós-tosse.
Todo indivíduo, independente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais, e com história de contato com um caso confirmado de coqueluche pelo critério clínico.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual						
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3	Data da Notificação				
	COQUELUCHE		A 37,9							
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)					
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificador)		Código	7	Data dos Primeiros Sintomas				
	8	Nome do Paciente			9		Data de Nascimento			
	10	(ou) Idade	11	Sexo	12	Gestante	13	Raça/Cor		
	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano		M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	1 - 1º Trimestre 2 - 2º Trimestre 3 - 3º Trimestre 4 - Idade gestacional Ignorada 9 - Ignorado	1 - Branco 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado					
14	Escolaridade					15	Número do Cartão SUS	16	Nome da mãe	
Dados de Residência	0 - Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica									
	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito			
	20	Bairro	21	Logradouro (rua, avenida,...)	Código					
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)	24	Geo campo 1				
	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência	27	CEP			
	28	(DDD) Telefone		29	Zona	30		País (se residente fora do Brasil)		
	1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado									
	Dados Complementares do Caso									
Antecedentes Epidemiológicos	31	Data da Investigação		32	Ocupação		33	A Unidade Notificante é Sentinela?		
							1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
	34	Contato Com Caso Suspeito ou Confirmado de Coqueluche (até 14 dias antes do início dos sinais e sintomas)								
	1 - Domicílio		2 - Vizinhança		3 - Trabalho		4 - Creche/Escola		5 - Posto de Saúde/Hospital	
6 - Outro Estado/Município		7 - Outro:				8 - Sem História de Contato		9 - Ignorado		
35	Nome do Contato									
36	Endereço do contato (Rua, Av., Apto., Bairro, Localidade, etc)									
Dados Clínicos	37	Nº de Doses da Vacina Tríplice (DTP) ou Tetraivalente (DTP+Hib)					38	Data da Última Dose		
	1 - Uma		2 - Duas		3 - Três		4 - Três + Um Reforço		5 - Três + Dois Reforços 6 - Nunca Vacinado 9 - Ignorado	
39	Data do Início da Tosse									
40	Sinais e Sintomas									
1 - Sim		<input type="checkbox"/> Tosse		<input type="checkbox"/> Cianose		<input type="checkbox"/> Temperatura < 38°C				
2 - Não		<input type="checkbox"/> Tosse Paroxística		<input type="checkbox"/> Vômitos		<input type="checkbox"/> Temperatura > ou = a 38°C				
9 - Ignorado		<input type="checkbox"/> Respiração Ruidosa ao Final da Crise de Tosse (Guincho)		<input type="checkbox"/> Apnéia		<input type="checkbox"/> Outros				
41	Complicações									
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		<input type="checkbox"/> Pneumonia ou Broncopneumonia		<input type="checkbox"/> Desidratação		<input type="checkbox"/> Desnutrição				
		<input type="checkbox"/> Encefalopatia (convulsões)		<input type="checkbox"/> Otite		<input type="checkbox"/> Outros				

**ANEXO B – CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL**



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1147 da Pesquisadora Angelita Fernandes Druzian intitulado "Coqueluche em crianças notificadas em Mato Grosso do Sul, 2006 a 2008", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 24 de abril de 2008, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. ~~Odair Pimentel Martins~~

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 28 de abril de 2008.

**ANEXO C – CARTA DE APROVAÇÃO DE EMENDA NO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL**



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1147 da Pesquisadora Angelita Fernandes Druzian intitulado "Coqueluche em crianças notificadas em Mato Grosso do Sul, 2006 a 2008", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 24 de abril de 2008, e seu título emendado para "Notificações de coqueluche em Mato Grosso do Sul, 1999 a 2008" em 04 de março de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.


Prof. Odair Pimentel Martins

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 04 de março de 2010.