

PUCRS

ESCOLA DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

FREDERICO ORLANDO FRIEDRICH

**Impacto das Novas Vacinas sobre as Taxas de Hospitalização em Crianças no  
Brasil**

**Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones**

**Porto Alegre**

**2019**

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

**FREDERICO ORLANDO FRIEDRICH**

**Impacto das Novas Vacinas sobre as Taxas de Hospitalização em Crianças  
no Brasil**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones

Porto Alegre

2019

## Ficha Catalográfica

F911i Friedrich, Frederico Orlando

Impacto das novas vacinas sobre as taxas de hospitalização em crianças no Brasil : Impacto da vacinação materna com dTpa sobre a incidência de coqueluche em lactentes jovens no Brasil / Frederico Orlando Friedrich . – 2019.

56 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones.

Co-orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto.

1. Imunização. 2. Pediatria. 3. Bordetella pertussis. 4. Hospitalização. I. Jones, Marcus Herbert. II. Pinto, Leonardo Araújo. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

Frederico Orlando Friedrich

**Impacto das Novas Vacinas sobre as Taxas de Hospitalização em Crianças  
no Brasil**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina / Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein

---

Prof. Dr. Paulo Márcio Condessa Pitrez

---

Prof. Dr. João Paulo Heinzmann Filho

Porto Alegre, 2019

**Dados de contato:**

Mestrando: Frederico Orlando Friedrich

E-mail: fredericofriedrich@gmail.com

Telefone: (55) 99195.9857

CPF: 023.978.330-18

Conflito de interesse: Nenhum.

**O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, meus tutores, minha namorada e amigos que estiveram presentes nessa jornada e, que de alguma forma contribuíram para minha formação enquanto mestrando.

## **AGRADECIMENTOS**

Meus melhores agradecimentos ao Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto pela oportunidade de ingressar no mestrado e por todas as orientações e conhecimentos passados. Ao Prof. Dr. Marcus Herbert Jones por todo conhecimento passado e por acreditar no meu trabalho. Ao Dr. Marcelo Scotta pelo auxílio na elaboração do artigo desse trabalho. Ao Prof. Dr. Renato Stein e Dr. Paulo Pitrez por todas as orientações passadas.

Aos meus amigos Giovana Santos e João Paulo pelo apoio durante esses dois anos de trabalho.

Aos meus pais e minha namorada, pelo apoio incondicional.

A CAPES pela bolsa de estudos disponibilizada, a qual não seria possível sem o seu auxílio.

## RESUMO

**Introdução:** Os registros de vacinação parecem ter potencial para auxiliar numa melhor prestação de serviços para população brasileira. Esses dados podem fomentar estudos de efetividade de vacinas, com vantagens metodológicas sobre estudos observacionais tradicionais. Nesse contexto a coqueluche se apresenta como um importante problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente em bebês. Em 2013, a vacina dTpa foi introduzida no calendário nacional de vacinação das mulheres grávidas.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar as tendências nacionais na incidência de coqueluche em menores de 1 ano no Brasil e o impacto da introdução da vacina dTpa.

**Métodos:** O número de internações e casos confirmados de coqueluche em neonatos (<1 mês) e lactentes jovens (<1 ano) foram analisados, comparando-se a incidência após o ressurgimento da coqueluche (2011-2013) e pós-vacinação (2015-2016). Admissões não respiratórias foram usadas como comparação, durante o mesmo período de tempo. Um banco de dados do Ministério da Saúde (DATASUS) foi utilizado para analisar casos de 2007 a 2016. Os dados de vacinação foram acessados por meio do link do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunização ([pni.datasus.gov.br](http://pni.datasus.gov.br)).

**Resultados Esperados:** Esse trabalho pode contribuir para consolidar uma linha de pesquisa nova e promissora que utiliza a base de dados do DATASUS para avaliar o impacto de novas intervenções para população pediátrica brasileira. Imunizar a gestante parece ter um impacto importante na prevenção da coqueluche em lactentes jovens que não iniciaram o esquema de vacinação.

**Palavras-chave:** Imunização, Pediatria, Hospitalização, Casos Notificados.

## ABSTRACT

**Introduction:** Vaccination records seem to have the potential to assist in better service delivery to the Brazilian population. These data may promote vaccine efficacy studies with methodological advantages over traditional observational studies. In this context pertussis presents itself as an important public health problem worldwide, especially in infants. In 2013, the dTpa vaccine was introduced into the national immunization schedule of pregnant women.

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the national trends in the incidence of pertussis in children under 1 year in Brazil and the impact of the introduction of dTpa vaccine.

**Methods:** The number of hospitalizations and confirmed pertussis cases in neonates (<1 month) and young infants (<1 year) were analyzed, comparing the incidence after pertussis resurgence (2011-2013) and post-vaccination (2015-2016). Non respiratory admissions were used as a comparison, over the same period of time. A Ministry of Health database (DATASUS) was used to analyze cases from 2007 to 2016. Vaccination data were accessed through the National Immunization Program Information System link ([pni.datasus.gov.br](http://pni.datasus.gov.br)).

**Expected Results:** This work may contribute to consolidate a new and promising line of research using the DATASUS database to evaluate the impact of new interventions for the Brazilian pediatric population. Immunization of the pregnant woman seems to have an important impact in the prevention of pertussis in young infants who did not initiate the vaccination scheme.

**Keywords:** Immunization, Pediatrics, Hospitalization, Notified Cases.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** O impacto das vacinas na morbidade de doenças infecciosas nos Estados Unidos ...19

**Figura 2.** Índice de mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade por 1000nasc vivos..20

## ARTIGO ORIGINAL

**Figura I.** Incidência de casos confirmados de coqueluche no período de 2007 a 2016 em crianças menores de 1 mês e menores de 1 ano de idade no Brasil .....54

**Figura II.** Incidência de casos confirmados de coqueluche de 2007 a 2016 em menores de 1 mês de idade e cobertura vacinal de gestantes no Brasil .....55

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Vacinas disponíveis para crianças no Programa Nacional de Imunizações. \*Vacinas poliomielite esquema sequencial (VIP e VOP). 1ª e 2ª doses (VIP), 3ª dose e reforço (VOP)..15

## ARTIGO ORIGINAL

**Tabela I.** Internações por coqueluche e doenças não respiratórias no Brasil de 2007 a 2016 em menores de 1 ano de idade .....52

**Tabela II.** Casos confirmados de coqueluche de 2011 a 2016 em menores de 1 mês e menores de 1 ano de idade no Brasil .....53

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

SUS	Sistema Único de Saúde
DATA-SUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SI-PNI	Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações
OMS	Organização Mundial da saúde
CID	Classificação Internacional de Doenças
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MS	Ministério da Saúde
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA

## Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 COQUELUCHE.....	17
2.2 VACINAS.....	17
2.3 VACINAÇÃO INFANTIL.....	19
2.4 LINHA DE PESQUISA E CONTRIBUIÇÕES DA PROPOSTA.....	22
3. JUSTIFICATIVA.....	23
4. OBJETIVO GERAL.....	24
4.1 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	24
5. HIPÓTESE.....	25
6. METODOLOGIA.....	26
6.1 DELINEAMENTO.....	26
6.2 AMOSTRA.....	26
6.3 COLETA DE DADOS.....	26
6.4 ANÁLISE DOS DADOS E ÉTICA.....	26
7. RESULTADOS.....	28
8. REFERÊNCIAS.....	29
APÊNDICE.....	33
APÊNDICE 1. TUTORIAL DE ACESSO AO DATASUS.....	34
ANEXOS.....	35
ANEXO 1. APROVAÇÃO SIPESQ-PUCRS.....	36
ANEXO 2. ARTIGO ORIGINAL.....	37
ANEXO 3. PRÊMIO MELHOR TRABALHO SBPT 2018.....	56

## 1. Introdução

A introdução de novas vacinas no sistema de saúde pública atual caracteriza-se como um avanço considerável da ciência moderna para o controle de doenças imunopreveníveis. Essas medidas influenciam notavelmente nos índices de morbidade e mortalidade, impactando em vários setores da saúde de forma direta e/ou indireta, sendo determinante na eficiência de notificações de agravos patológicos (1).

A implementação de uma nova vacina tem como princípio básico as doenças que por ela podem ser prevenidas, com isso o Programa Nacional de Imunizações (PNI) em associação com o Ministério da Saúde (MS), realiza análise sobre as novas vacinas dispostas no mercado internacional com enfoque no cenário epidemiológico, na viabilidade operacional e no efeito econômico-financeiro para saúde pública (2).

Na atualidade se torna essencial reconhecer a vacinação como uma ação associada à atenção básica em saúde, deste modo o PNI vem contribuindo para a redução da morbimortalidade causada pelas doenças imunopreveníveis em nosso país, promovendo e mantendo mudanças profundas no cenário epidemiológico (3).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 2 a 3 milhões de mortes no mundo são evitadas todos os anos como resultado dos esquemas vacinais existentes, adicionalmente, se a cobertura de vacinação melhorasse, cerca de 1,5 milhões de mortes poderiam ser evitadas (4), entretanto estima-se que cerca de 18,7 milhões de crianças, quase 1 em cada 5 em todo o mundo ainda estão sem imunização de rotina para doenças imunopreveníveis (5). Aproximadamente 116 milhões de crianças ao redor do planeta recebem as vacinas básicas e junto com elas proteção contra grande número de doenças infectocontagiosas (6). No Brasil, o PNI inclui 15 vacinas para crianças, disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Tabela 1) (7).

**Tabela 1.** Vacinas disponíveis para crianças no Programa Nacional de Imunizações. \*Vacinas poliomielite esquema sequencial (VIP e VOP). 1ª e 2ª doses (VIP), 3ª dose e reforço (VOP).

<b>BCG</b>
<b>Hepatite B (dose ao nascer)</b>
<b>Penta (DTP/Hib/HepB)</b>
<b>VIP (Vacina inativada poliomielite) *</b>
<b>VOP (Vacina oral poliomielite) *</b>
<b>VORH (Vacina oral rotavírus humano)</b>
<b>Pneumocócica 10 valente</b>
<b>Febre amarela</b>
<b>Tríplice viral (Sarampo, caxumba e rubéola)</b>
<b>DTP (Tríplice bacteriana) – difteria, tétano e coqueluche</b>
<b>Meningocócica C (conjugada)</b>
<b>Influenza (campanha anual) 6 meses a &lt; 5 anos</b>
<b>Tetraviral (Sarampo, caxumba, rubéola e varicela)</b>
<b>Hepatite A</b>
<b>Papilomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – HPV</b>

Fonte: Ministério da Saúde.

Em 2011 o número mundial de óbitos registrados entre crianças menores de cinco anos de idade foi de 6,9 milhões. Neste período o Brasil ocupava o 107º lugar no ranking internacional com 44 mil mortes nesta faixa etária, perdendo apenas para países como Uruguai, Argentina e Chile. Contudo, cabe destacar que apesar desse elevado índice, a incidência de mortalidade por mil nascidos vivos passou de 58 para 16 de 1990 para 2011 (8).

Desse modo, a imunização reflete numa população menos doente, com conseqüente redução no número de hospitalizações e emergências médicas. Atualmente, pesquisas tem demonstrado o relevante impacto que as vacinas têm na diminuição da resistência aos antibióticos que, no caso da gripe, chegou a reduzir em 64% os casos registrados (9).

O PNI é considerado como um dos mais completos dentre os países em desenvolvimento, tendo como política a busca constante de inovação tecnológica, possibilitando a concretização de parcerias que permitam a construção de novos laboratórios e transferência de tecnologia para produção de imunobiológicos em nível nacional. A resposta dessa política está refletida na diminuição das notificações por doenças imunopreveníveis (10).

O impacto das novas vacinas pode ser avaliado pela identificação, predição e análise de mudanças esperadas nos riscos à saúde. A sua avaliação, como método preventivo e modo de controle da saúde populacional tem como principal objetivo nortear o processo de tomada de decisões relacionadas as políticas públicas. Esses registros, possibilitam que os dados possam ser utilizados em estudos de efetividade, com vantagens metodológicas sobre estudos observacionais tradicionais (11).

Considerando as doenças evitáveis por vacina, a coqueluche está entre as doenças bacterianas mais prevalentes em vários países, inclusive no Brasil (12). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima 63.000 mortes em crianças menores de 5 anos por ano. A doença é altamente contagiosa e é causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. O quadro clínico é caracterizado por tosse intensa, embora os recém-nascidos possam apresentar apenas episódios de apneia e/ou cianose. Afeta todas as faixas etárias, sendo mais grave naqueles com menos de seis meses (13,14).

O Programa Nacional de Imunização do Brasil fornece a vacina de célula inteira associada à difteria e tétano (vacina tripla bacteriana DTP - dTpa) desde sua introdução em 1973, que levou à queda de 40.000 casos anuais para 15.000 casos registrados em 1990, com uma incidência de 10,6/100.000/ano (15). Quando a cobertura vacinal se aproximou de 95-100% nos anos de 1998-2000, a incidência no Brasil diminuiu para 0,9/100.000/ano, chegando a 0,32/100.000/ano em 2010. Após esse período, o número de casos confirmados tem mudado gradualmente desde 2011, apesar da manutenção de alta cobertura vacinal (16). Foi hipotetizado que o aumento na incidência resulta de uma combinação de aumento da capacidade de detecção através de técnicas de biologia molecular, menor duração da imunidade da vacina devido ao aumento do uso de vacina acelular e possivelmente mutações genéticas em *bordetella pertussis* (17, 18).

A vacinação com dTpa em mulheres grávidas estimula a produção de anticorpos contra coqueluche, que atravessam a placenta levando à proteção direta do bebê e consiste em uma estratégia recentemente introduzida em vários países com o objetivo de reduzir o impacto do ressurgimento da doença em bebês jovens (19-21).

## 2. Referencial Teórico

### 2.1 Coqueluche

Trata-se de uma doença infecciosa aguda de distribuição universal, de elevada transmissibilidade tornando-se um importante causador de morbimortalidade infantil, principalmente em crianças pequenas. Seu agente etiológico é a *Bordetella pertussis*, um cocobacilo gram-negativo que causa infecção nas células epiteliais ciliadas do sistema respiratório, afetando traqueia e brônquios, acarretando em edema local e consequentes sintomas respiratórios, além de absorção da toxina pertussis podendo levar a manifestações de caráter sistêmico (22, 23).

A coqueluche é particularmente grave em crianças com menos de três meses de idade, e o ressurgimento da doença na última década levou à adoção de medidas que poderiam reduzir a morbidade e a mortalidade nessa população. Além da vacinação dos contatos, a imunização da gestante pode ser uma estratégia importante pela possível transferência de anticorpos maternos para o recém-nascido (24, 25, 26). A possibilidade de proteção através da vacinação da mãe foi investigada nas décadas de 1930 e 1940, mas apenas recentemente estudos em animais e humanos foram conduzidos. A vacina dTpa utilizada pela gestante estimula o desenvolvimento de anticorpos anti-coqueluche capazes de superar a barreira placentária, proporcionando proteção ao recém-nascido e ao período puerperal, reduzindo o risco de infecção (27).

### 2.2 Vacinas

A imunização por meio de vacinas é uma das estratégias mais imponentes para prevenção contra doenças infecciosas no mundo. Essa medida visa defender o corpo humano contra os diversos vírus e bactérias que provocam diferentes tipos de doenças agressivas que podem afetar seriamente a saúde das pessoas (12). As vacinas são produzidas com base em organismos enfraquecidos, mortos e/ou alguns de seus componentes, podendo ser aplicadas por meio de injeção ou via oral. Uma vez que um sujeito é vacinado, seu corpo detecta a substância da vacina e produz mecanismos de defesa, denominados anticorpos. Esses mecanismos

permanecem no organismo e previnem que a doença apareça ou até mesmo progrida em alguns casos (13).

Trata-se de uma ferramenta extremamente importante para o controle das doenças de caráter infeccioso. De acordo com a OMS, a vacinação reduziu largamente os registros dessas doenças em todo o mundo (14), sendo destacada como uma das principais influentes para queda das disparidades de saúde tanto dentro como entre os países no último século (15).

Essa medida minimizou significativamente o surgimento e/ou ressurgimento de doenças que já foram generalizadas e muitas vezes fatais. Nos últimos tempos, um número maior de pessoas vem se beneficiando de vacinas seguras e eficazes, bem como o número de doenças que podem ser prevenidas continua a crescer com consequente diminuição dos gastos com cuidados de pacientes pelo sistema de saúde. O investimento em novas tecnologias parece ser de fundamental importância para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes para suprir as necessidades médicas não atendidas (16).

Em relação aos gastos oportunos com a disponibilização de vacinas e com campanhas de adesão aos esquemas propostos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (CDC) sinaliza que a prevenção a morbidade e/ou mortalidade reflete numa economia de milhões de dólares ao ano em custos diretos e indiretos para o sistema de saúde público (17). Os registros de doenças preveníveis por vacinação não são apenas prejudiciais à saúde das pessoas, elas possuem custos elevados, em 2008, no sul da Califórnia ocorreu um surto de sarampo que acarretou em 839 pessoas expostas à doença, combater a sua progressão custou ao estado cerca de \$10.376 por caso (18).

A elaboração de novas tecnologias de vacinação auxilia no manejo das doenças infecciosas que antes não eram fáceis de controlar. Essa estratégia provou ser uma maneira extremamente eficaz de prevenir a morbidade e a mortalidade associadas a doenças infecciosas. A vigilância epidemiológica do CDC demonstra reduções de até 99% a 100% em várias doenças infecciosas com risco de vida nos EUA (Figura 1) (19).

### The Impact of Vaccines on Infectious Disease Morbidity in the United States

	Pre-vaccine Era Estimated Annual Morbidity in the US*	Most Recent Reports of Cases in the US†	% Decrease
Diphtheria	21,053	0 <sup>†</sup>	100%
H. Influenzae	20,000	243 <sup>†</sup>	99%
Hepatitis A	117,333	11,049 <sup>†</sup>	91%
Hepatitis B	66,232	11,269 <sup>†</sup>	83%
Measles	530,217	61 <sup>†</sup>	99%
Mumps	162,344	982 <sup>†</sup>	99%
Pertussis	200,752	13,506 <sup>†</sup>	93%
Pneumococcal Disease	16,069	4,167 <sup>†</sup>	74%
Polio	16,316	0 <sup>†</sup>	100%
Rubella	47,745	4 <sup>†</sup>	99%
Congenital Rubella	152	1 <sup>†</sup>	99%
Smallpox	29,005	0 <sup>†</sup>	100%
Tetanus	580	14 <sup>†</sup>	98%
Varicella	4,085,120	449,363 <sup>†</sup>	89%

**Figura 1.** O impacto das vacinas na morbidade de doenças infecciosas nos Estados Unidos. Fonte: CDC. *JAMA*, Novembro 14, 2007; 298(18):2155–63; CDC. *MMWR*, Janeiro 8, 2010; 58(51,52):1458–68; 2008 estimates, *S. pneumoniae* estimates from Active Bacterial Core Surveillance.

### 2.3 Vacinação Infantil

É considerada um dos maiores avanços em saúde pública, tendo em vista as bem-sucedidas implementações dos programas de vacinação infantil, os registros de doenças preveníveis por meio do método encontram-se em um número menor, nas Américas, por exemplo, poliomielite e sarampo tornaram-se doenças controladas (20).

A vacinação de crianças contra doenças da infância não apenas traz benefícios médicos, mas também econômicos, além de inúmeros efeitos sociais indiretos e, muitas vezes, de grande proporção (21). Trata-se de uma medida preventiva recomendada em todo mundo, seus calendários variam entre os países, no entanto, todos estabelecem uma série de vacinas determinadas essenciais para que uma criança possa se desenvolver com saúde plena e tornar-se um adulto saudável (22).

Entretanto, cabe ressaltar que alguns de seus programas passam por dificuldades relacionadas ao aumento das doenças imunopreveníveis acompanharem as descobertas da biotecnologia sobre os benefícios da vacina, tendo em vista que quanto mais eficaz e aplicável

for a vacina, maior será o desafio de disponibiliza-la em larga escala e mais elevados se tornam os seus custos (23).

Nos dias de hoje existem diversas dúvidas e preocupações quanto a segurança dos programas, principalmente em crianças, o que acaba dificultando manter escalas altas de cobertura vacinal, em contrapartida sabe-se que as vacinas disponibilizadas nunca foram tão seguras como na atualidade (28). O grande desafio é manter a oferta das vacinas recomendadas, nos Estados Unidos, cerca de nove doenças preveníveis por vacina perderam um número relevante de materiais nos últimos tempos. Uma das medidas adotadas atualmente seria a preservação dos seus estoques e a padronização das suas práticas regulatórias, afim de otimizar a comunicação e embasar as questões de confiabilidade das vacinas (29).

Contudo, a facilidade de acesso as novas vacinas têm representado um forte impacto na redução da mortalidade, principalmente em crianças pequenas. A introdução de novas vacinas contra infecções por rotavírus, pneumococo e meningocócico C, alargou a disponibilidade de imunobiológicos para as crianças e pôde ser observado seus efeitos na diminuição de doenças ocasionadas por estes agentes em diversos países sul-americanos (30).

Nos últimos anos ocorreu um decréscimo significativo no número de óbitos em crianças menores de cinco anos (Figura 2), uma redução de 42,5 mortes/1.000 nascidos vivos para 14,7 mortes por 1.000 nascidos vivos foi evidenciada entre os anos de 1990 e 2016 nas Américas (26), no mesmo período ocorreram reduções relevantes de cerca de 60% dos casos nos países da América do Sul (31).



**Figura 2.** Índice de mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade por 1000nasc vivos.

Recentemente, alguns estudos têm sido desenvolvidos com objetivo de avaliar o impacto de determinadas vacinas nas taxas de hospitalizações em crianças no Brasil. No ano de 2018, um estudo foi conduzido para relatar as tendências na incidência de internações hospitalares infantis relacionadas à varicela e zoster de 2003 a 2016, os autores observaram um decréscimo de 27,33 para 14,33 por 100.000 habitantes ao ano, o que corresponde a uma redução de 47,6% na incidência de internações em crianças menores de quatro anos (32).

Ainda no Brasil, outra pesquisa foi desenvolvida para relatar as tendências nacionais da incidência de internações hospitalares por pneumonia no período de 2002 a 2012 em crianças menores de 4 anos de idade antes e após dois anos da introdução de uma nova vacina conjugada contra o pneumococo (PCV10). Seus achados demonstraram uma diminuição de 12,65% nos registros de hospitalização quando comparado o período pré vacina com o pós vacina conjugada em todo o país (29). Noutro estudo que analisou as taxas de hospitalização por pneumonia antes e após a introdução da PCV10 entre crianças de 2 a 24 meses de idade também encontrou declínios significativos nas hospitalizações, especificamente nas cidades de Belo Horizonte (28,7%), Curitiba (23,3%) e Recife (27,4%), o mesmo não ocorreu em São Paulo e Porto Alegre (33).

Em 2013, um estudo buscou avaliar a prevalência e a circulação dos genótipos de rotavírus, antes e após a introdução da vacina oral contra rotavírus humano em crianças com idade inferior a 5 anos, seus resultados detectaram 9,35% (107/1.144) das amostras infectadas pelo vírus, com prevalências variando de 11,12% (90/809) no período pré-vacinal a 5,07% (17/335) no pós-vacinal. Observou-se também uma redução significativa no número de casos de rotavirose em crianças de 0 a 36 meses após a introdução da vacina (34).

Uma pesquisa foi realizada com objetivo de apresentar tendências demográficas, características microbiológicas e padrões de sazonalidade dos casos de meningite bacteriana no Brasil de 2000 a 2010, seus autores observaram uma diminuição significativa de 3.1/100.000 habitantes em 2000-2002 para 2,14/100.000 em 2009-2010, período de implementação da vacina PCV10 (35).

A elaboração de estudos com a utilização do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (DATASUS) destaca-se por sua abrangência e capacidade de subsidiar análises de impacto sobre as internações hospitalares no Brasil. A ampliação da sua cobertura, e utilização tornou possível o acesso a um banco de dados com representatividade nacional (36).

## 2.4 Linha de Pesquisa e Contribuições da Proposta

O Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto, Dr. Marcus Herbert Jones, Dr. Marcelo C. Scotta e o mestrando Frederico Orlando Friedrich tem uma linha de pesquisa focada em doenças pulmonares obstrutivas da infância e infecções respiratórias (ex. Bronquiolite Viral Aguda, Pneumonias e Asma). Apesar da linha de pesquisa ser relativamente nova para os pesquisadores, temos obtido bons resultados em termos de resultados e publicações recentes. Esse projeto pode contribuir para consolidar uma linha de pesquisa nova e promissora que utiliza a base de dados do DATASUS para avaliar o impacto de novas intervenções para população brasileira. Publicações recentes do grupo na linha de pesquisa citada:

1. **M.C Scotta**, R. Paternina-de la Ossa, M.S Lumertz, **M.H Jones**, R. Mattiello, **L.A Pinto**. Early impact of universal varicella vaccination on childhood varicella and herpes zoster hospitalizations in Brazil. *Vaccine*, 2018 36(2), 280-284.
2. Caballero MT, **Pinto LA** et al. TLR4 genotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization. *The Journal of Clinical Investigation* 2015.
3. **Pinto LA**. Educação para controle da asma. *Scientia medica (Porto Alegre. Online)* 2014.
4. **Scotta MC**, **Pinto LA**. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine* 2014.
5. **Pinto LA**, Kabesch M. Polymorphisms In The IRF-4 Gene, Asthma And Recurrent Bronchitis In Children. *Clinical and Experimental Allergy* 2013.
6. Costa SO, **Pinto LA**. Impacto das crises de sibilância em crianças de 0 a 3 anos de uma área de baixa renda no sul do Brasil. *Scientia Medica (Porto Alegre. Online)*, v. 23, p. 239, 2013.
7. Raedler D, **Pinto LA**; Schaub B. IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012.
8. Luisi F, **Pinto LA** et al. Persistent pulmonary function impairment in children and adolescents with asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2012.
9. Veras TN, **Pinto LA**. Viabilidade da realização de espirometria em pré-escolares. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2011.
10. Comaru T, **Friedrich FO**, **Pinto LA**. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil. *Respiratory medicine* 121 (2016) 21 e 25.

### **3. Justificativa**

Em um contexto global, a imunização é um dos pilares centrais da cobertura universal de saúde, proporcionando o desenvolvimento de sistemas eficazes e equitativos. Por meio desta integração, a imunização pode contribuir para a segurança sanitária global e a batalha contra a resistência antimicrobiana (37). Portanto, torna-se necessária a elaboração de estudos que busquem avaliar o impacto da introdução de novas vacinas, bem como a epidemiologia das diversas doenças por ela preveníveis e/ou até mesmo a segurança de sua aplicabilidade. As crianças somente poderão usufruir dos benefícios potenciais das vacinas através de programas de vacinação fundamentados em evidências científicas. A divulgação dos dados existentes pode contribuir para a adesão dos serviços de pré-natal com a intenção de reduzir a coqueluche em crianças ainda não vacinadas.

#### **4. Objetivo geral**

- Avaliar as tendências nacionais na incidência de internações e casos confirmados de coqueluche em menores de 1 ano no Brasil.

##### 4.1 Objetivo Específico

- Avaliar o impacto da introdução da vacina materna dTpa em crianças menores de 1 mês.

## **5. Hipótese**

Nossa hipótese é de que a introdução da vacina dTpa para gestantes no calendário nacional de imunização reduza o número de casos confirmados e/ou hospitalizações por coqueluche no Brasil.

## 6. Metodologia

### 6.1 Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo ecológico, de caráter observacional, retrospectivo com abordagem quantitativa.

### 6.2 Amostra

Foram analisados os registros de internações hospitalares e casos confirmados de coqueluche ocorridos no período 2007-2016, com a faixa etária de < 1 ano de idade e ambos os sexos no banco de dados do DATASUS (<http://datasus.saude.gov.br/>). A identificação e notificação de casos confirmados é baseada em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (38).

### 6.3 Coleta de Dados

Os casos notificados foram obtidos por meio dos links Informações de Saúde (DATASUS TABNET) - Epidemiológicas e Morbidade - Doenças Notificadas - Tosse convulsa, sendo finalmente selecionados casos confirmados por faixa etária e ano do primeiro sintoma. No que se refere aos dados de internação, as Informações de Saúde (TABNET) links - Epidemiológicas e Morbidade - Morbidade Hospitalar, Lista de Morbidade CID-10 (Coqueluche - A37 .0) foram utilizados para o período 2007-2016. Mais informações sobre o DATASUS estão descritas em outro lugar (39).

Para acessar dados relacionados às vacinações foi consultado o Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) (40).

### 6.4 Análise dos Dados e Ética

Para o cálculo da incidência de casos confirmados e internações, utilizou-se a seguinte fórmula: número total de casos confirmados de coqueluche ou internações relacionadas à coqueluche / número de população por idade sem plano de saúde (por ano e local [Brasil-

IBGE]) x 100.000 habitantes), dividindo por doze a população com menos de um ano de idade (41). Para avaliar o efeito da inclusão da vacina dTpa em gestantes na redução de casos de coqueluche, a redução simples absoluta e relativa foi calculada a partir da implementação dos períodos pré (2011-2013) e pós (2015-2016). Os principais desfechos foram incidência de casos confirmados e hospitalizações por coqueluche em pacientes com idade inferior a 1 mês, que é o limite de idade disponível do DATASUS em crianças muito jovens para a vacinação. Os desfechos secundários foram as mesmas incidências descritas acima em crianças menores de 1 ano. As admissões não respiratórias foram usadas como comparação (todas as CID 10, excluindo o capítulo X: de J00 a J99), durante o mesmo período de tempo. A diferença nas taxas de incidência e nas *odds ratio* da diferença entre os períodos pré e pós foi utilizada para avaliar a significância estatística, considerando um intervalo de confiança de 95%.

Todos os dados foram revisados pelo autor e por mais dois pesquisadores independentemente, para garantir sua qualidade.

Considerando que o DATASUS não possui dados pessoais, foi realizada uma consulta e este modelo de trabalho não necessita de avaliação pelo comitê de ética institucional da PUCRS. Esse projeto foi reconhecido e aprovado pelo Sistema de Pesquisa da PUCRS – SIPESQ código 8984 (Anexo 1).

## 7. Resultados

Um dos resultados desse projeto está apresentado em formato de artigo, disponibilizado como Anexo 2. Artigo - “Impacto da vacinação materna com dTpa sobre a incidência de coqueluche em lactentes jovens no Brasil”. Anexo 3 – Comprovante de submissão do artigo para a revista *Plos One*.

O trabalho intitulado “Impacto da imunização com vacina tríplice bacterina acelular (dTpa) em gestantes sobre a incidência da coqueluche em recém-nascidos e lactentes no Brasil”, cod. - 6593 - foi premiado como estudo destaque na modalidade comunicação oral no XXXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia e XV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória 2018 (Anexo 4).

## 8. Referências

1. Organização Pan-Americana da Saúde – Ministério da Saúde. Avaliação de impacto na saúde das ações de saneamento: marco conceitual e estratégia metodológica. Brasília: Ministério da Saúde / Representação da OPAS/OMS no Brasil, 2004.
2. Itria, A. Análise e determinação de custos específicos e consequências econômico – sociais na incorporação da vacina meningite e doenças meningocócica C conjugada na rotina do Programa Nacional de Imunização / PNI. 2011. São Paulo. Tese de doutorado FMUSP.
3. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.498, de 19 de julho de 2013. Redefine o Calendário Nacional de Vacinação, o Calendário Nacional de Vacinação dos Povos Indígenas e as Campanhas Nacionais de Vacinação, no âmbito do Programa Nacional de Imunizações (PNI), em todo o território nacional. Disponível em: Acesso em: 20 jun. 2018.
4. World Health Organization (OMS). Immunization Coverage. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>. Acessado dia 24/05/2018.
5. Associação de Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA). Como as vacinas mudaram um país. Duplo Z Editorial, 2016.
6. Community Preventive Services Task Force. Recommendation for use of immunization information systems to increase vaccination rates. *J Public Health Manag Pract.* 2014. [Epub ahead of print]. doi:10.1097/PHH.0000000000000092.
7. Homma A, Martins RM, Leal MLF, Freire MS, Couto AR. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. *Ciência Saúde Coletiva.* 2011;16(2):445-58. doi:10.1590/S1413-81232011000200008.
8. The State of the World's Children. Basic indicators. [http://www.unicef.org/rightsite/sowc/pdfs/statistics/SOWC\\_Spec\\_Ed\\_CRC\\_TABLE%201.%20ba\\_sic%20indicators\\_en\\_111309](http://www.unicef.org/rightsite/sowc/pdfs/statistics/SOWC_Spec_Ed_CRC_TABLE%201.%20ba_sic%20indicators_en_111309) (acessado em 21/jul/2018).
9. Antonova et al. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review, *BMC Public Health* 2012, 12:968.
10. Barata RB, Ribeiro MCSA, Moraes JC, Flannery B. Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(10):934-1. doi:10.1136/jech-2011-200341.
11. Mahon BE, Shea KM, Dougherty NN, Loughlin AM. Implications for registry-based vaccine effectiveness studies from an evaluation of an immunization registry: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2008;8:160. doi:10.1186/1471-2458-8-160.

12. Kroger AT, Atkinson WL, Pickering LK. General immunization practices. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.88-112.
13. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Normas de Vacinação. 3a ed. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde; 2001. p.72.
14. United States Fund for UNICEF. (n.d.). Immunization for All Children: Think BIG. Disp.: <http://www.unicefusa.org/work/immunization/?gclid=CJbxlOK0mr0CFbBj7Aod0noAcg>
15. Van PWG, et al. (18, November 2013). Contagious Disease in the United States from 1888 to the Present. *New England Journal of medicine*, 369(22).
16. U.S. Department of Health and Human Services. (n.d.). 2020 Topics & Objectives; Immunization and Infectious Diseases. Acessado 12 Dez. 2018 Disponível em: <http://www.healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/overview.aspx?topicid=23>.
17. International Vaccine Access Center at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Vaccines Work: Key Facts and Figures. Acesso: <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/vaccine-cost-effectiveness.html>.
18. Sugarman DE et al. Measles Outbreak in a Highly Vaccinated Population, San Diego, 2008: Role of the Intentionally Undervaccinated. *Pediatrics*. 125, 747-755. doi: 10.1542/peds.2009-1653.
19. Centers for Disease Control (CDC). Immunizations and Respiratory Factsheet. Acessado em: [http://www.cdc.gov/fmo/topic/budget%20information/factsheets/IRD\\_Factsheet.pdf](http://www.cdc.gov/fmo/topic/budget%20information/factsheets/IRD_Factsheet.pdf)
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. 1999;48(12):243-248.
21. Shearley AE. The societal value of vaccination in developing countries. *Vaccine* 1999;17:S109-12. PMID:10559542 doi: 10.1016/S0264-410X(99)00303-5.
22. Pickering LK, Orenstein WA. Development of pediatric vaccine recommendations and policies. 2002;13(3):148-154.
23. Hinman AR, Orenstein WA, Rodewald L. Financing immunizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38(10):1440-1446.
24. M. Furuta, J. Sin, E. Ng, K. Wang. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women – a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17:390.
25. Loch C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66:121-33.

26. Nunes MC, Downs S, Jones S, van Niekerk N, Cutland CL, Madhi SA. Bordetella pertussis Infection in South African HIV-Infected and HIV-Uninfected Mother-Infant Dyads: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63:S174-S80.
27. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F456-F63.
28. Gangarosa EJ et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998;351(9099):356-361.
29. Santoli JM et al. National Vaccine Advisory Committee. Strengthening the supply of routinely recommended vaccines in the United States: recommendations from the National Vaccine Advisory Committee. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2003;290(23):3122-3128.
30. Global Health Observatory data. Disponível em: [http://www.who.int/gho/child\\_health/en/](http://www.who.int/gho/child_health/en/). Acessado em 15 de abril de 2018.
31. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud/Información y Análisis de Salud: Situación de Salud en las Américas: Indicadores Básicos 2016. Washington, D.C., Estados Unidos de América, 2016. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31288/IndicadoresBasicos2016-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acessado em 15 de abril de 2018.
32. Scotta MC, Ossa RP, Lumertz MS, Jones MH, Mattiello R, Pinto LA. Early impact of universal varicella vaccination on childhood varicella and herpes zoster hospitalizations in Brazil. *Vaccine*, 2018 36(2), 280-284.
33. Scotta MC et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*, 32 (2014), pp. 4495-4499, 10.1016/j.vaccine.2014.06.042.
34. Afonso ET et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013;19(4):589-97.
35. Assis AS et al. Rotavirus epidemiology before and after vaccine introduction. *J. Pediatrics (Rio J)* 2013;89(5):470-6.
36. Azevedo LC, Toscano CM, Bierrenbach AL. Bacterial meningitis in Brazil: baseline epidemiologic assessment of the decade prior to the introduction of pneumococcal and meningococcal vaccines. *PLoS One*, 8 (6) (2013), pp. e4-e6452.
37. Mello JMHP, Laurenti R, Gotlieb SLD. Avaliação dos Sistemas de Informação em Saúde no Brasil. *Caderno de Saúde Coletiva*, 2010 jan-mar;18(1):7-18.

38. Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN; 2016 [cited 2018 jun 15]. Available from: <http://sinan.saude.gov.br>.
39. Ministério da Saúde (BR). Tabnet DATASUS. Indicadores básicos para a saúde no Brasil; 2018 [cited 2018 jun 15]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br>.
40. Ministério da Saúde (BR). Programa Nacional de Imunização; 2016 [acesso 15 jun 2018]. Disponível em: [pni.datasus.gov.br](http://pni.datasus.gov.br).
41. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brazilian Institute of Geography and Statistics). Population census (database on the Internet). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brazilian Institute of Geography and Statistics); 2010. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2013/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm) (acesso 15 jun 2018).

**Apêndice**

Apêndice 1. Tutorial de Acesso ao DATASUS.

Google search for 'datasus' showing the official website link: [www.datasus.gov.br/](http://www.datasus.gov.br/). The search results include 'Início - DATASUS' and 'Mortalidade'.

DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Navigation menus include: O DATASUS, Sistemas, Interoperabilidade, Metodologias, Acesso à Informação, Multimídia, Aquisições de TIC, Segurança da Informação.

Seleção o grupo de opções:  
**Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS)**  
 Casos de Aids - Desde 1980 (SINAN) (EM MANUTENÇÃO TEMPORÁRIA)  
 Casos de Hanseníase (SINAN)  
 Casos de Tuberculose - Desde 2001 (SINAN)  
 Doenças e Agravos de Notificação - De 2007 em diante (SINAN)  
 Programa de Controle da Esquistossomose (PCE)  
 Estado Nutricional (SISVAN)  
 Hipertensão e Diabetes (HIPERDIA)  
 Câncer de colo de útero e de mama (SISCOLO/SISMAMA)

Opção selecionada: Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS)  
 Nota Técnica: Abrangência Geográfica - Seleção a opção ou clique no mapa - **Brasil por Município**

Linhas: Região, Região/Unidade da Federação, Unidade da Federação, Ano/mês processamento  
 Coluna: Região, Unidade da Federação, Ano/mês processamento  
 Conteúdo: Hospitalizadas, AHI aprovadas, Valor total, Valor serviços hospitalares

PERÍODOS DISPONÍVEIS: Fev/2018, Jan/2018, Dez/2017, Nov/2017, Out/2017, Set/2017

SELEÇÕES DISPONÍVEIS:  Região,  Unidade da Federação,  Caráter atendimento,  Regime,  Capítulo CID-10,  Lista Morb CID-10,  Faixa Etária 1,  Faixa Etária 2,  Sexo,  Cor/Raça

TOTAL	Região	Internações
1	Região Norte	75
2	Região Nordeste	295
3	Região Sudeste	406
4	Região Sul	219
5	Região Centro-Oeste	19

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)  
 Notas:  
 1. Situação da base de dados nacional em 29/04/2016.  
 2. Dados de janeiro de 2015 até março de 2016 sujeitos a retificação.

## **Anexos**

## Anexo 1. Aprovação SIPESQ-PUCRS.



# SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS

---

Código SIPESQ: 8984

Porto Alegre, 5 de novembro de 2018.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "IMPACTO DAS NOVAS VACINAS SOBRE AS TAXAS DE HOSPITALIZAÇÃO EM CRIANÇAS NO BRASIL.". Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA

## Anexo 2. Artigo Original.

**Título:** Impacto da vacinação materna com dTpa sobre a incidência de coqueluche em lactentes jovens no Brasil.

**Autores:** Frederico Friedrich<sup>a</sup>, Maria Clara da Silva Valadão<sup>a</sup>, Talitha Comaru<sup>a</sup>, Paulo Márcio Condessa Pitrez<sup>a</sup>, Marcus Herbert Jones<sup>a</sup>, Leonardo Araújo Pinto<sup>a</sup>, Marcelo Comerlato Scotta<sup>a</sup>.

**Instituição:** <sup>a</sup>Centro de Pediatria, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil. Endereço: Avenida Ipiranga 6690, 2º andar, Porto Alegre, RS, CEP: 90610-000. Fax: + 55-51-3320-3312, Telefone: + 55-51-3320-3000 código interno 2221.

**Endereço de e-mail de todos os autores:** Frederico Friedrich: fredericofriedrich@gmail.com, Maria Clara da Silva Valadão: mclaravaladao@yahoo.com.br, Talitha Comaru: talitha.comaru@pucrs.br, Paulo Márcio Condessa Pitrez: ppitrez70@gmail.com, Marcus Herbert Jones: mhjones@pucrs.br, Leonardo Araújo Pinto: leonardo.pinto@pucrs.br, Marcelo Comerlato Scotta: marcelo.scotta@pucrs.br.

**Contribuições de cada autor:** Frederico Friedrich participou da concepção e desenho do estudo, aquisição, análise e interpretação dos dados; elaborar o artigo e revisá-lo criticamente. Talitha Comaru, Paulo Márcio Condessa Pitrez, Marcus Herbert Jones, Leonardo Araújo Pinto e Marcelo Comerlato Scotta participaram da elaboração do projeto, desenho do estudo, análise e interpretação dos dados; escrevendo o artigo e revisando-o criticamente. Maria Clara da Silva Valadão participou da aquisição, análise e interpretação dos dados; redação do artigo e revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

**Autor correspondente e autor responsável pelos contatos pré-publicações:** Marcelo Comerlato Scotta, Telefone: +55-51-981118678, Fax: +55-51-3320-3312, E-mail: marcelo.scotta@pucrs.br, Endereço para correspondência: Avenida Ipiranga 6690, 2º andar, Centro Infantil, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil CEP: 90610- 000.

## RESUMO

**Introdução:** A coqueluche é um importante problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente em bebês. Em 2013, a vacina dTpa foi introduzida no calendário nacional de vacinação das mulheres grávidas. O objetivo deste estudo foi avaliar as tendências nacionais na incidência de coqueluche em menores de 1 ano no Brasil e o impacto da introdução da vacina dTpa.

**Métodos:** O número de internações e casos confirmados de coqueluche em neonatos (<1 mês) e lactentes jovens (<1 ano) foram analisados, comparando-se a incidência após coqueluche ressurgimento (2011-2013) e pós-vacinação (2015-2016). Admissões não respiratórias foram usadas como comparação, durante o mesmo período de tempo. Um banco de dados do Ministério da Saúde (DATASUS) foi utilizado para analisar casos de 2007 a 2016. Os dados de vacinação foram acessados por meio do link do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunização ([pni.datasus.gov.br](http://pni.datasus.gov.br)).

**Resultados:** Entre 2007 e 2016, foram identificadas 16.784 internações por coqueluche em crianças menores de um ano de idade no Brasil. Em crianças com menos de 1 mês de idade, a taxa média de casos confirmados por ano foi de 377,9/100.000/ano (pré-vacinação) e 172,2/100.000 /ano (pós-vacinação) [OR 0,45 (IC 0,32-0,63)]. A taxa de incidência passou de 3,9/100.000/ano em 2007 (antes do aumento da incidência) para 64,2/100.000/ano em 2014, caindo para 7,2/100.000/ano em 2016 (pós-vacinação). Com relação à incidência de casos confirmados em menores de 1 ano, um período pré-vacinal (2011-2013) e um período pós (2015-2016) mostraram uma diminuição de 47,2% [OR 0,52 (IC 0,34-0,79)] no número médio de casos por ano nessa faixa etária.

**Conclusão:** A vacinação da gestante coincide com a redução do número de casos de coqueluche em menores de 1 mês em 2015-2016. A gestante em imunização parece ter um impacto importante na prevenção da doença em lactentes jovens que não iniciaram a vacinação contra coqueluche.

**Palavras-chave:** “Bordetella pertussis”, “Criança”, “Vacina contra coqueluche”, “Gravidez”.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pertussis is an important public health problem worldwide, especially in infants. In 2013 dTpa vaccine was introduced in the national immunization schedule of pregnant women. The objective of this study was to evaluate the national trends in the incidence of pertussis in children under 1 year in Brazil and the impact of the introduction of dTpa vaccine.

**Methods:** The number of hospitalizations and confirmed cases of pertussis in neonates (<1 month) and young infants (< 1 year) were analyzed, comparing the incidence after pertussis resurgence (2011-2013) and post-vaccination period (2015-2016). Non-respiratory admissions were used as comparison, during the same time frame. A database of the Brazilian Ministry of Health (DATASUS) was used to analyze cases from 2007 to 2016. The vaccination data were accessed through the link of the Information System of the National Immunization Program ([pni.datasus.gov.br](http://pni.datasus.gov.br)).

**Results:** Between 2007 and 2016, 16,784 hospitalizations for pertussis were identified in children under 1 year of age in Brazil. In children under 1 month of age, the mean incidence confirmed cases rate per year was 377.9/100,000/y (pre-vaccination) and 172.2/100,000/y (post-vaccination) [OR 0.45 (CI 0.32-0.63)]. The incidence rate changed from 3.9/100,000/year in 2007 (before incidence increase) to 64.2/100,000/year in 2014, falling to 7.2/100,000/ year in 2016 (post-vaccination). With regard to the incidence of confirmed cases in children under 1 year, a pre-vaccination period (2011-2013) and a post (2015-2016) period showed a decrease of 47.2% [OR 0.52 (CI 0.34-0.79)] in the mean number of cases per year in this age group.

**Conclusion:** Vaccination of pregnant woman coincides with the reduction in the number of cases of pertussis in children under 1 month of age in 2015-2016. Immunization pregnant woman seems to have an important impact on the prevention of the disease in young infants who have not started the vaccination for pertussis.

**Keywords:** “Bordetella pertussis”, “Child”, “Pertussis Vaccine”, “Pregnancy”.

## 1. INTRODUÇÃO:

Considerando as doenças evitáveis por vacina, a coqueluche está entre as doenças bacterianas mais prevalentes em vários países, inclusive no Brasil [1]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima 63.000 mortes em crianças menores de 5 anos por ano. A doença é altamente contagiosa e é causada pela bactéria *Bordetella pertussis*. O quadro clínico é caracterizado por tosse intensa, embora os recém-nascidos possam apresentar apenas episódios de apneia e/ou cianose. Afeta todas as faixas etárias, sendo mais grave naqueles com menos de seis meses [2,3].

Na era pré-vacinação, a incidência da doença nos Estados Unidos da América atingiu 150 casos por 100.000 habitantes por ano. Após a introdução da vacina na década de 1940, houve uma redução gradual para 1/100.000/ano nos anos 90 [4]. Desde 2010, houve um aumento na incidência de coqueluche. Na Califórnia, EUA, atingiu 138,4/100.000 habitantes/ano [5]. Apesar da ampla cobertura vacinal, várias regiões do mundo observaram seu ressurgimento na última década. Em 2014, os EUA notificaram 28.660 casos [6].

O Programa Nacional de Imunização do Brasil fornece a vacina de célula inteira associada à difteria e tétano (vacina tripla bacteriana DTP - dTpa) desde sua introdução em 1973, que levou à queda de 40.000 casos anuais para 15.000 casos registrados em 1990, com uma incidência de 10,6/100.000/ano [7]. Quando a cobertura vacinal se aproximou de 95-100% nos anos de 1998-2000, a incidência no Brasil diminuiu para 0,9/100.000/ano, chegando a 0,32/100.000/ano em 2010. Após esse período, o número de casos confirmados tem mudado gradualmente desde 2011, apesar da manutenção de alta cobertura vacinal [8]. Foi hipotetizado que o aumento na incidência resulta de uma combinação de aumento da capacidade de detecção através de técnicas de biologia molecular, menor duração da imunidade da vacina devido ao aumento do uso de vacina acelular e possivelmente mutações genéticas em *B. pertussis* [9, 10].

A vacinação com dTpa em mulheres grávidas estimula a produção de anticorpos contra coqueluche, que atravessam a placenta levando à proteção direta do bebê e consiste em uma estratégia recentemente introduzida em vários países com o objetivo de reduzir o impacto do ressurgimento da doença em bebês jovens [11-13].

A vacina adsorvida contra difteria, tétano e coqueluche (coqueluche acelular) foi introduzida em novembro de 2013 no Calendário Nacional de Vacinação da gestante, com o objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade por coqueluche em recém-nascidos e lactentes. Desde então, no ano de sua inclusão, o programa alcançou uma cobertura de 9,3% de gestantes em 2014, com aumento da cobertura em 2015 e 2016 para 44,9% e 33,8%, respectivamente [14].

O objetivo deste estudo foi avaliar as tendências nacionais na incidência de internações e casos confirmados de coqueluche em menores de 1 ano no Brasil e o impacto da introdução da vacina materna dTpa em crianças menores de 1 mês.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS:**

Os dados das internações e casos registrados de coqueluche foram obtidos no banco de dados do DATASUS (<http://datasus.saude.gov.br/>) para o período 2007-2016. A identificação e notificação de casos confirmados é baseada em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais [15].

Os casos notificados foram obtidos através dos links Informações de Saúde (DATASUS TABNET) - Epidemiológicas e Morbidade - Doenças Notificadas - Tosse convulsa, sendo finalmente selecionados casos confirmados por faixa etária e ano do primeiro sintoma. No que se refere aos dados de internação, as Informações de Saúde (TABNET) links - Epidemiológicas e Morbidade - Morbidade Hospitalar, Lista de Morbidade CID-10 (Coqueluche - A37 .0) foram

utilizados para o período 2007-2016, com as faixas etárias <1 ano de ambos os sexos. Mais informações sobre o DATASUS estão descritas em outro lugar [16-18].

Para o cálculo da incidência de casos confirmados e internações, utilizou-se a seguinte fórmula: número total de casos confirmados de coqueluche ou internações relacionadas à coqueluche / número de população por idade sem plano de saúde (por ano e local [Brasil-IBGE]) x 100.000 habitantes), dividindo por doze a população com menos de um ano de idade [19]. Para acessar os dados relacionados à vacinação de gestantes, foi acessado o Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI) [20]. Para avaliar o efeito da inclusão da vacina dTpa em gestantes na redução de casos de coqueluche, a redução simples absoluta e relativa foi calculada a partir da implementação dos períodos pré (2011-2013) e pós (2015-2016). Os principais desfechos foram incidência de casos confirmados e hospitalizações por coqueluche em pacientes com idade inferior a 1 mês, que é o limite de idade disponível do DATASUS em crianças muito jovens para a vacinação. Os desfechos secundários foram as mesmas incidências descritas acima em crianças menores de 1 ano. As admissões não respiratórias foram usadas como comparação (todas as CID 10, excluindo o capítulo X: de J00 a J99), durante o mesmo período de tempo. A diferença nas taxas de incidência e nas *odds ratio* da diferença entre os períodos pré e pós foi utilizada para avaliar a significância estatística, considerando um intervalo de confiança de 95%.

Todos os dados foram revisados pelo autor e outros dois pesquisadores de forma independente para garantir a qualidade. Este estudo não contém dados pessoais ou individuais, por isso foi considerado isento de avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

### 3. RESULTADOS:

De janeiro de 2007 a dezembro de 2016, 1.805.336 internações por doenças respiratórias foram identificadas em crianças menores de 1 ano de idade no Brasil, e a coqueluche foi responsável por 0,92% (16.784) desses casos. Considerando a incidência de internações por coqueluche a partir de 2007, o maior número ocorreu em 2014, atingindo 199,8/100.000/ano habitantes, enquanto em 2016 caiu para 47,0/100.000/ano, representando uma queda de 76,4% no número de internações em relação ao ano de 2014. As internações por doenças não respiratórias mantiveram-se estáveis e sem diferenças consideráveis no período estudado (Tabela I).

Em crianças com menos de um mês de idade houve um aumento na incidência de coqueluche com 161,4/100.000/ano em 2011, 405,4/100.000/ano em 2012 e 567,1/100.000/ano em 2013 e 770,7/100.000/ano em 2014. O aumento do número de casos nessa faixa etária foi acompanhado por um aumento na incidência de coqueluche em menores de um ano, seguido pelo aumento geral de notificações entre 2011 e 2014, mostrando uma tendência de queda em 2015 e 2016, após a introdução da vacinação materna com dTpa (Figura I).

Entre 2007 e 2016, foram registrados 9.415 casos confirmados em menores de 1 ano de idade. Destes, aproximadamente 7.317 foram confirmados por critérios laboratoriais e 2.098 por critérios clínico-epidemiológicos. A distribuição anual mostra um aumento significativo na incidência de coqueluche de 2011 a 2014: 64,5/100.000/ano em 2011, 139/100.000/ano em 2012, 155,4/100.000/ano em 2013, atingindo o maior número em 2014, com 228,5/100.000 casos confirmados em crianças menores de 1 ano de idade. A incidência de casos em 2015 diminuiu 61,2% em relação ao ano anterior (Figura I).

No período 2011-2013, a incidência média anual de casos de coqueluche em menores de 1 ano foi de 119,6/100.000/ano e no período de 2015-2016 a média foi de 63,1/100.000/ano,

representando um decréscimo de 47,2% [ OR 0,52 (IC 0,34-0,79)]. Nos mesmos períodos, a incidência média por ano em crianças menores de 1 mês foi de 377,9/100.000/ano (2011-13) e 172,2/100.000/ano (2015-16) [OR 0,45 (0,32-0,63)] (Tabela II).

A vacina dTpa é oferecida pelo Programa Nacional de Imunização e está disponível para todas as gestantes em todo o país desde 2013. Em 2015, o programa alcançou aproximadamente 44,9% de cobertura, coincidindo com a queda da incidência de coqueluche em menores de 1 mês de idade. 2016 a 86,2/100.000/ano (Figura II).

#### **4. DISCUSSÃO:**

Este é o primeiro estudo que demonstra o impacto da vacinação de gestantes na redução da incidência de internações e casos confirmados, utilizando dados nacionais de um grande país de renda média como o Brasil. Poucos estudos usando dados de âmbito nacional estavam disponíveis anteriormente [12, 21]. Embora a cobertura vacinal tenha sido inferior a 50%, coincide com uma redução importante na incidência de coqueluche, mais pronunciada em crianças menores de um mês.

O aumento da incidência no Brasil foi demonstrado em publicações de 2014-2015, quando os dados do DATASUS também foram utilizados para os períodos de 2007-2011 e 2007-2014, respectivamente [8,22]. Dos casos confirmados, 23,1% ocorreram em crianças com menos de três doses da vacina total contra coqueluche. Dos 27 estados da federação brasileira, 18 não alcançaram 95% de cobertura com vacinas contra coqueluche por inteiro em 2012 [8].

O aumento da conscientização sobre a doença e sua notificação obrigatória no Brasil podem ter contribuído parcialmente para um maior número de casos. A substituição da vacina celular por vacinas acelulares tem sido considerada como uma possível causa, devido à sua menor resposta imunológica [23]. Esse fato pode ser discutido, uma vez que a doença também reapareceu em países que utilizavam vacinas de células inteiras, como a Argentina [21, 24, 25].

Outras causas possíveis de recidiva da doença relacionada à vacina incluem a curta duração da imunidade adaptativa após a vacina, bem como após a infecção natural, que leva à ocorrência da doença entre adolescentes e adultos, fato que pode ser uma fonte de infecção para a população pediátrica [26, 27].

Em um estudo recente no Brasil, a coqueluche foi relatada em 5% das crianças que receberam cinco doses da vacina. A análise molecular das cepas identificou dois grupos e oito clones, um dos quais foi detectado pela primeira vez em 2011 e outros dois que circularam apenas após 2009, e que podem ser diferentes da cepa usada na vacina [28]. Há evidências moleculares de que as cepas circulantes de *B. pertussis* mudaram seus fatores de virulência, particularmente a toxina pertussis e a pertactina [29].

A coqueluche é particularmente grave em crianças com menos de três meses de idade, e o ressurgimento da doença na última década levou à adoção de medidas que poderiam reduzir a morbidade e a mortalidade nessa população. Além da vacinação dos contatos, a imunização da gestante pode ser uma estratégia importante pela possível transferência de anticorpos maternos para o recém-nascido [13, 30, 31]. A possibilidade de proteção através da vacinação da mãe foi investigada nas décadas de 1930 e 1940, mas apenas recentemente estudos em animais e humanos foram conduzidos. A vacina dTpa utilizada pela gestante estimula o desenvolvimento de anticorpos anti-coqueluche capazes de superar a barreira placentária, proporcionando proteção ao recém-nascido e ao período puerperal, reduzindo o risco de infecção [32].

Em 2011, o comitê de imunização do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC/US) recomendou o uso de dTpa para gestantes não vacinadas e, em 2012, a recomendação foi estendida a todas as gestantes independentemente do estado vacinal e de cada gestação. O uso da vacina em diferentes gestações não mostrou maiores efeitos adversos quando

comparado à vacinação em mulheres não grávidas. Seu uso foi recomendado entre 26 e 36 semanas de gestação [32-36].

No mesmo período, a Inglaterra implementou o programa de vacinação de mulheres grávidas para coqueluche e, a partir de casos confirmados por critérios laboratoriais e estado de vacinação materna, a eficácia da vacina pôde ser analisada. O estudo incluiu 26.684 mulheres que deram à luz recém-nascidos vivos de outubro de 2012 a setembro de 2013. Os primeiros nove meses de 2013 mostraram uma redução de 78% nos casos confirmados [13]. Mais recentemente, estudos de caso-controle e coorte relataram reduções significativas tanto na incidência quanto na gravidade em crianças com menos de dois meses nos Estados Unidos da América e no Reino Unido [26, 37-41]. Na Argentina, estudos avaliando um único centro e análises de vigilância nacional também demonstraram reduções em bebês após a introdução da vacinação materna [21, 25, 42].

O presente estudo pode apresentar algumas limitações relacionadas às notificações que dependem do diagnóstico correto feito pelo médico assistente e da notificação adequada feita pelos serviços de vigilância epidemiológica, mas a maioria dos casos teve confirmação laboratorial. Além disso, não podemos selecionar 2 meses de idade como a idade principal cortada devido ao uso de dados secundários de um banco de dados com o corte de um mês. Esse fato nos impede de avaliar com mais detalhes metade da população com menos de dois meses, que é o principal alvo da vacinação materna. Outra limitação possível é o curto período entre o ressurgimento e 2016, que não permite uma análise da tendência secular e ajuste de sazonalidade, como feito em nossos estudos anteriores [17, 18]. No entanto, as reduções coincidem com a introdução da vacinação materna, com redução mais robusta nos neonatos.

A divulgação dos dados existentes pode contribuir para a adesão dos serviços de pré-natal com a intenção de reduzir a coqueluche em crianças ainda não vacinadas. A vacinação da gestante com dTpa a partir de 2013 e o aumento de sua cobertura em 2015 coincide com a

redução do número de casos de coqueluche em recém-nascidos com menos de 1 mês de vida em 2016. A imunização da gestante parece proteger os bebês por transferência passiva de anticorpos e demonstra ter impacto na prevenção de doenças em bebês que ainda não iniciaram a vacinação contra coqueluche. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto a longo prazo da vacinação contra a coqueluche materna.

**Declaração de conflito de interesse:**

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

**Agradecimentos:**

Os autores reconhecem as Instituições de Saúde brasileiras que desenvolveram o banco de dados do DATASUS e disponibilizaram para universidades e pesquisadores: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde e Ministério da Saúde.

**Financiamento:**

Os autores declaram que o estudo não foi financiado.

## Referências

- [1]. Vaz-de-Lima LR, Martin MD, Pawloski LC, Leite D, Rocha KC, de Brito CA, et al. Serodiagnosis as adjunct assay for pertussis infection in Sao Paulo, Brazil. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21:636-40.
- [2]. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:433-58.
- [3]. Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, Harvill ET, Merkel TJ, Quinn PC et al. Pertussis Pathogenesis: what we know and what we don't know. *J Infect Dis.* 2014;209:982-5.
- [4]. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis - United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54:1283-6.
- [5]. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA et al. Association of Childhood Pertussis With Receipt of 5 Doses of Pertussis Vaccine by Time Since Last Vaccine Dose, California, 2010. *JAMA.* 2012;308(20):2126–2132.
- [6]. Clark TA. Changing Pertussis Epidemiology: Everything Old is New Again. *J Infect Dis.* 2014; 209:978-81.
- [7]. Brasil. Programa Nacional de Imunização - 30 anos. Secretaria de Vigilância a Saúde. Ministério da Saúde; 2003.
- [8]. Guimarães LM, Carneiro ELNC, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:442-54.
- [9]. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012--the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med.* 2012;367:785-7.
- [10]. Cherry JD. The Present and Future Control of Pertussis, *Clin Infect Dis.* 2010;51:663-7.
- [11]. Cherry JD. Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis.* 2016;63:S119-S22.
- [12]. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell HH, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet.* 2014;384:1521-8.
- [13]. M. Furuta, J. Sin, E. Ng, K. Wang. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women – a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:390.

- [14]. Ministério da Saúde–Brasil [Brazilian Ministry of Health]. Imunizações—Cobertura—Brasil [Immunization Coverage in Brazil] in press [database on the Internet]; 2018, Ministério da Saúde-Brasil [Brazilian Ministry of Health]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pni/cnv/cpniuf.def>. [cited 2018 jun 15].
- [15]. Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN; 2016 [cited 2018 jun 15]. Available from: <http://sinan.saude.gov.br>.
- [16]. Ministério da Saúde (BR). Tabnet DATASUS. Indicadores básicos para a saúde no Brasil; 2018 [cited 2018 jun 15]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br>.
- [17]. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014;32:4495-9.
- [18]. Scotta MC, Paternina-de la Ossa R, Lumertz MS, Jones MH, Mattiello R, Pinto LA. Early impact of universal varicella vaccination on childhood varicella and herpes zoster hospitalizations in Brazil. *Vaccine*. 2018;36:280-284.
- [19]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Brazilian Institute of Geography and Statistics]. Population census [database on the Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Brazilian Institute of Geography and Statistics]; 2010. Available from: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2013/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm) [cited 2018 jun 15].
- [20]. Ministério da Saúde (BR). Programa Nacional de Imunização; 2016 [cited 2018 jun 15]. Available from: [pni.datasus.gov.br](http://pni.datasus.gov.br).
- [21]. Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S et al Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine*. 2016;34:6223-8.
- [22]. Fernandes EG, Sartori AMC, de Soarez PC, Carvalhanas T, Rodrigues M, Novaes HMD. Challenges of interpreting epidemiologic surveillance pertussis data with changing diagnostic and immunization practices: the case of the state of São Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2018;18:126.
- [23]. Burns DL, Meade BD, Messionnier NE. Pertussis resurgence: perspectives from the Working Group Meeting on pertussis on the causes, possible paths forward, and gaps in our knowledge. *J Infect Dis*. 2014;209 Suppl 1:S32-5.

- [24]. Hozbor D, Mooi F, Flores D, Weltman G, Bottero D, Fossati S, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. *J Infect.* 2009;59:225-31.
- [25]. Fabricius G, Martin Aispuro P, Bergero P, Bottero D, Gabrielli M, Hozbor D. Pertussis epidemiology in Argentina: TRENDS after the introduction of maternal immunisation. *Epidemiol Infect.* 2018;146:858-66..
- [26]. Skoff TH, Blain AE, Watt J, Scherzinger K, McMahon M, Zansky SM, et al. Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age: A Case-Control Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017;65:1977-83.
- [27]. Chiappini E, Stival A, Galli L, de Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis.* 2013;13:151..
- [28]. Torres RS, Santos TZ, Torres RA, Pereira VV, Favero LA, OR MF, et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:333-8.
- [29]. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, et al. Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1206-13.
- [30]. Loch C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;66:121-33.
- [31]. Nunes MC, Downs S, Jones S, van Niekerk N, Cutland CL, Madhi SA. Bordetella pertussis Infection in South African HIV-Infected and HIV-Uninfected Mother-Infant Dyads: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63:S174-S80.
- [32]. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102:F456-F63.
- [33]. Jimenez-Truque N, Edwards KM. Maternal pertussis immunization: can it help infants? *JAMA.* 2014;311:1736-7.
- [34]. Halperin SA, Langley JM, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Elsherif M, Allen VM, et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis.* 2018. doi: 10.1093/cid/ciy244.
- [35]. Moro PL, Cragan J, Tepper N, Zheteyeva Y, Museru O, Lewis P, et al. Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap)

- vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2011-2015. *Vaccine*. 2016;34:2349-53.
- [36]. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations. *JAMA*. 2015;314:1581-7.
- [37]. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. *Clin Infect Dis*. 2017;64:9-14.
- [38]. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:3-8.
- [39]. Khodr ZG, Bukowinski AT, Gumbs GR, Conlin AMS. Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination during pregnancy and reduced risk of infant acute respiratory infections. *Vaccine*. 2017;35:5603-10.
- [40]. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;60:333-7.
- [41]. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*. 2017;139.
- [42]. Gentile A, Juarez MDV, Lucion MF, Martinez AC, Romanin V, Areso S, et al. Bordetella pertussis (Bp) disease: Before (2003-2011) and after (2013-2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital. *Vaccine*. 2018;36:1375-80.

**Tabela I.** Internações por coqueluche e doenças não respiratórias no Brasil de 2007 a 2016 em menores de 1 ano de idade.

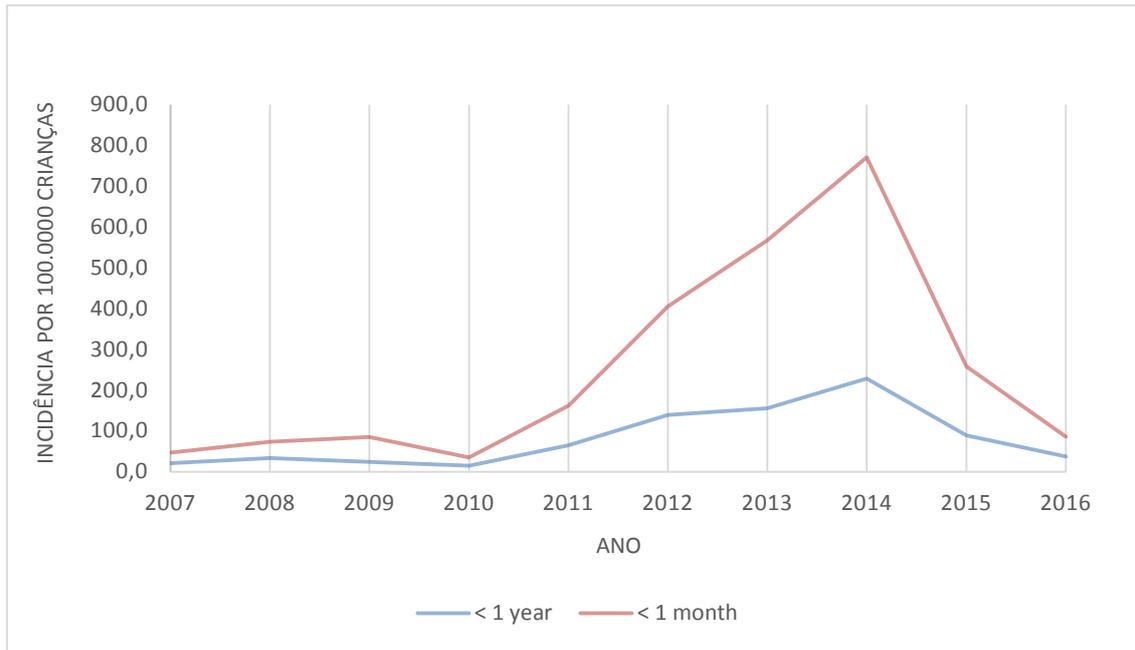
Ano	Hospitalizações por pertussis (Incidência por 100.000 crianças)	Hospitalização por doenças não respiratórias (Incidência por 100.000 crianças)
2007	719 (26.8)	384.255 (14347.96)
2008	836 (32.2)	365.350 (14087.66)
2009	604 (24.0)	371.043 (14722.28)
2010	352 (14.8)	381.933 (16057.06)
2011	1.061 (44.7)	377.257 (15905.21)
2012	2.588 (112.2)	384.768 (16686.14)
2013	3.080 (138.1)	391.366 (17547.03)
2014	4.333 (199.8)	403.803 (18616.42)
2015	2.184 (102.0)	417.932 (19515.96)
2016	1.027 (47.0)	435.358 (19916.29)
2011-2013, média	98.3	119.3
2015-2016, média	74.5	197.1
11-13/15-16, mudança (%)	23.8 (-24.2)	77.8 (65.2)
OR (IC)	0.75 (0.55-1.02)	1.65 (1.31-2.07)

OR- odds ratio; IC- Intervalo de confiança 95%.

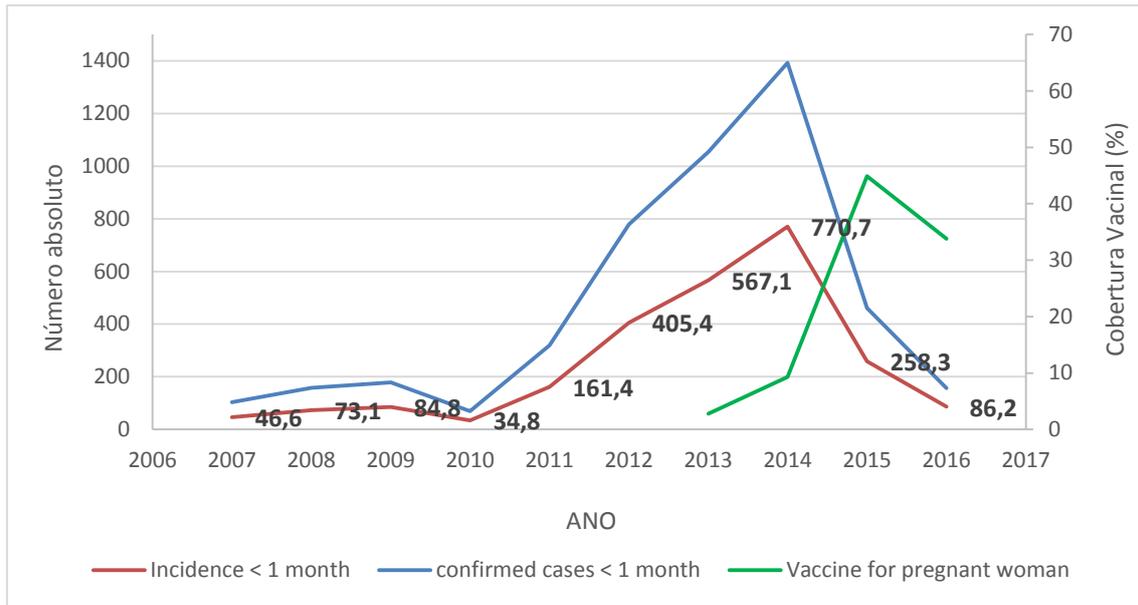
**Tabela II.** Casos confirmados de coqueluche de 2011 a 2016 em menores de 1 mês e menores de 1 ano de idade no Brasil.

Idade	2011-2013	2015-2016	Diferença absoluta <sup>a</sup> (Pré e Pós)	Diferença relativa nas taxas (Pré e Pós)	
	Número de casos confirmados (Por 100.000/crianças/ano)			%	OR (IC)
< 1 mês					
<i>Média</i>	717.3 (377.9)	309 (172.2)	-205.7	-54.4	0.45 (0.32-0.63)
<i>Total</i>	2.152 (1133.9)	618 (344.5)	-789.4	-69.6	0.30 (0.22-0.41)
< 1 ano					
<i>Média</i>	2.733 (119.6)	1.360 (63.1)	-56.5	-47.2	0.52 (0.34-0.79)
<i>Total</i>	8.201 (358.9)	2.721 (126.2)	-232.7	-64.8	0.35 (0.24-0.49)

<sup>a</sup>Taxa de casos confirmados por 100.000 crianças-ano.



**Figura I.** Incidência de casos confirmados de coqueluche no período de 2007 a 2016 em crianças menores de 1 mês e menores de 1 ano de idade no Brasil.



**Figura II.** Incidência de casos confirmados de coqueluche de 2007 a 2016 em menores de 1 mês de idade e cobertura vacinal de gestantes no Brasil.

## Anexo 3. Prêmio Melhor Trabalho SBPT 2018.



XXXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia  
XV Congresso Brasileiro de Endoscopia Respiratória  
CENTRO DE CONVENÇÕES DE GOIÂNIA/GO • 04 A 08 DE AGOSTO DE 2018

## CERTIFICADO

**Certificamos que,**  
**O trabalho intitulado**

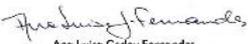
**IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO COM VACINA TRÍPLICE BACTERINA ACELULAR (DTPA) EM GESTANTES SOBRE A INCIDÊNCIA DA COQUELUCHE EM RECÉM-NASCIDOS E LACTENTES NO BRASIL.**

**Dos autores**

**FREDERICO ORLANDO FRIEDRICH; MARIA CLARA VALADÃO; DÉBORA DETTMER; TALITHA COMARU; PAULO M. PITREZ; MARCUS H. JONES; MARCELO COMERLATO SCOTTA; LEONARDO A PINTO**

Foi selecionado como um dos melhores trabalhos apresentados no XXXIX Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia e XV Congresso Brasileiro de Endoscopia ocorrido de 04 a 08 de agosto de 2018 na cidade de Goiânia – GO.

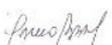
Goiânia - GO, 08 de agosto de 2018.



**Ana Luiza Godoy Fernandes**  
Líder do Comitê de SBPT



**Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren**  
Presidente do SBPT



**Marcelo Fouad Robahi**  
Presidente do CNA

