

COQUELUCHE GRAVE NA INFÂNCIA: ATUALIZAÇÃO E CONTROVÉRSIAS – REVISÃO SISTEMÁTICA

Severe pertussis in childhood: update and controversy – systematic review

Márcia Borges Machado^{a,*} , Saulo Duarte Passos^a 

RESUMO

Objetivo: Rever os conceitos de coqueluche grave, atualizar epidemiologia, fisiopatologia e apresentação clínica, verificar as recomendações de antibioticoterapia e conhecer opções terapêuticas auxiliares na sintomatologia e complicações, por meio de revisão sistemática.

Fontes de dados: Foram pesquisados trabalhos publicados nos últimos 30 anos nas bases US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane e Google Scholar, bem como protocolos do Ministério da Saúde e recomendações do Centers for Disease Control and Prevention, relacionados à coqueluche na infância, com ênfase na forma grave. A pesquisa baseou-se em palavras-chave derivadas dos termos “coqueluche”, “azitromicina”, “antitussígenos” e “redução de leucócitos”, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos estudos em duplicata ou texto integral indisponíveis.

Síntese dos dados: Dos 556 registros encontrados, foram selecionados 54 para análise. A coqueluche, como doença reemergente, tem acometido todas as faixas etárias, evidenciando a imunidade transitória conferida pela infecção e pela vacinação. Quadros graves ocorrem em neonatos e lactentes, com complicações virais e bacterianas secundárias e *pertussis* maligna, com hiperleucocitose, insuficiência respiratória e choque refratário. Os macrolídeos continuam como antibióticos de escolha. Os sintomáticos da tosse não demonstraram eficácia. O suporte precoce em Unidade de Terapia Intensiva melhorou o prognóstico dos casos graves e a exsanguineotransfusão se mostrou a mais promissora entre os procedimentos para leucorredução.

Conclusões: A abordagem da coqueluche grave na infância segue como desafio diagnóstico e terapêutico. As opções terapêuticas disponíveis ainda são insatisfatórias. Espera-se que as estratégias de prevenção reduzam a ocorrência de casos graves e que novos estudos confirmem o papel das terapias adjuvantes.

Palavras-chave: *Bordetella pertussis*; Coqueluche; Macrolídeos; Antitussígenos; Leucocitose; Tomada de decisões.

ABSTRACT

Objective: Through a systematic review, this essay aimed at revising the concepts of severe *pertussis*, updating the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, antibiotic therapy and auxiliary therapeutic options for symptomatology and complications.

Data sources: This review considered publications from the last 30 years in the databases US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane, Google Scholar, as well as protocols of the Ministry of Health and recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention, related to childhood *pertussis* (whooping cough), with emphasis on its severe form. This research was based on keywords derived from the terms “*pertussis*”, “azithromycin”, “antitussives”, “leukocyte reduction” in Portuguese and English. Duplicate studies and those with unavailable full-text were excluded.

Data synthesis: Among 556 records found, 54 were selected for analysis. *Pertussis*, as a reemerging disease, has affected all age groups, evidencing the transient immunity conferred by infection and vaccination. Severe cases occur in neonates and infants, with secondary viral and bacterial complications and malignant *pertussis*, alongside hyperleukocytosis, respiratory failure and shock. Macrolides continue to be the chosen antibiotics, while antitussives for coughing remain without efficacy. The prompt treatment in Intensive Care Units improved the prognostic in severe cases, and transfusion was promising among procedures for leukoreduction.

Conclusions: Approaching severe pertussis in childhood remains a challenge for diagnostic and therapy, as the available therapeutic options are still unsatisfactory. Strategies of prevention are expected to reduce the occurrence of severe cases, while new studies should confirm the role of auxiliary therapies.

Keywords: *Bordetella pertussis*; Whooping cough; Macrolides; Antitussives agents; Leukocytosis; Decision making.

*Autor correspondente. E-mail: marcianathalia@gmail.com (M.B. Machado)

^aFaculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí, SP, Brasil.

Recebido em 31 de outubro de 2017; aprovado em 29 de abril de 2018; disponível on-line em 10 de maio de 2019.

INTRODUÇÃO

A coqueluche é uma doença comum, que afeta todas as faixas etárias. Crianças pequenas podem desenvolver complicações graves como apneia, cianose, pneumonia, hipertensão pulmonar, insuficiência respiratória e convulsões.^{1,2} Na última década, o Brasil e o mundo foram surpreendidos pelo aumento da incidência, especialmente em lactentes não vacinados.^{1,3} Nos adolescentes e nos adultos, a coqueluche passou a ter apresentações clínicas atípicas, sendo as mães infectadas a principal fonte de transmissão.^{2,4} Desafiadora para profissionais de saúde, a coqueluche sofreu mudanças no perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento.^{2,3,5} As formas graves têm recebido atenção especial, com incentivo de pesquisas sobre suporte precoce em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e tratamentos complementares, como exsanguinotransfusão e terapias potenciais em experimentação; imunossuppressores e moduladores aniônicos, ainda sem consenso.^{6,7} Assim, este artigo teve como objetivos rever conceitos de coqueluche grave, atualizar a epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico, antibioticoterapia, opções terapêuticas sintomáticas e complicações, por meio de revisão sistemática.

MÉTODO

Foi realizada revisão sistemática da literatura pela estratégia PICO, Conceitos historicamente definidos e abordagens terapêuticas antigas

e atuais da coqueluche foram utilizados como perguntas norteadoras para a busca bibliográfica, que foi realizada por dois pesquisadores independentes. O descritor “Coqueluche/*Whooping Cough/pertussis*” [All Fields] foi utilizado para a busca de publicações relevantes, em menores de 18 anos, nos últimos 30 anos, nas bases de dados US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane e Google Scholar. Foram incluídos estudos com níveis de evidência 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B e 4, escritos em português e inglês, protocolos do Ministério da Saúde (MS) e recomendações do Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Inicialmente, foram selecionados 556 trabalhos. Os critérios de inclusão foram: estudos com informações epidemiológicas, métodos diagnósticos, tratamentos específicos e de suporte, letalidade ou prevenção. Após exclusão de registros em duplicata e leitura do texto integral, e conforme a concordância dos revisores, permaneceram 54 artigos, dos quais foram extraídos os pontos relevantes para análise (Figura 1).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos epidemiológicos

A coqueluche é uma doença de distribuição mundial, com ciclos epidêmicos a cada três ou cinco anos.^{1,5,8} Estima-se incidência

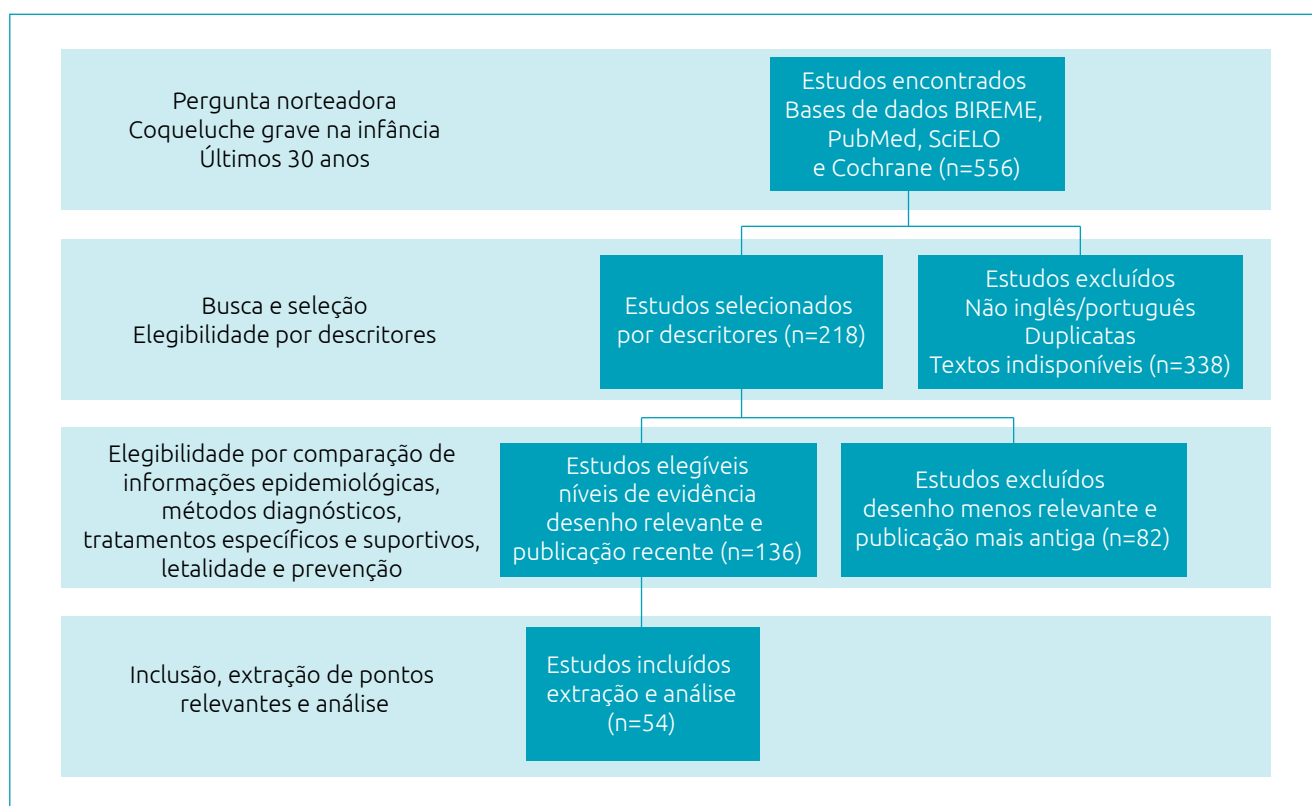


Figura 1 Fluxograma do método e dos critérios de seleção dos estudos incluídos.

global de 16 milhões de casos anuais e cerca de 200 mil óbitos, ocupando o quinto lugar entre as causas de morte por doenças imunopreveníveis em menores de cinco anos.^{2,6,8,9} O período de incubação dura de cinco a 10 dias e o período de transmissibilidade inicia-se 5–7 dias após o contato, persistindo por três semanas, quando não tratada.^{2,10} Com antibioticoterapia adequada, a transmissão interrompe-se após 5–7 dias.¹¹ A infecção é adquirida pelo contato com secreções de nasofaringe de pessoas infectadas.^{3,8,12} Portadores assintomáticos são raros e sem importância na cadeia epidemiológica.^{6,12,13} Altamente contagiosa, a coqueluche apresenta taxa de ataque secundário de até 90% nos contatos intradomiciliares suscetíveis.^{5,6,8}

Na segunda metade do século XX, a imunização de crianças com vacina tríplice bacteriana de células inteiras, combinada com os toxoides tetânico e diftérico (DPT), permitiu o controle da doença, determinando queda drástica nas taxas de incidência, de 200 casos antes de 1940 para 0,5 caso/100 mil habitantes em 2000.^{2-4,6} No Brasil, houve redução semelhante de incidência, especialmente a partir da década de 1990.^{1,6,12,14,15}

Embora segura, a vacina DPT causa efeitos adversos indesejáveis. Essa reatogenicidade impulsionou a busca por novas vacinas, que surgiram na década de 1990: DTPa (tríplice bacteriana acelular) e dTpa (tríplice bacteriana acelular para uso em adolescentes e adultos), que passaram a ser utilizadas em países desenvolvidos.^{14,16} A imunidade vacinal diminui com o tempo, sendo de 5–14 anos para vacina DPT e de 4–7 anos para DTPa, a depender da idade de vacinação.^{4,8,14} No Brasil,

a vacina tríplice bacteriana de células inteiras contra difteria, coqueluche e tétano (DTP) é disponibilizada pelo Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde, e a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis acelular (DTPa), nos Centros de Referência de Imunológicos Especiais (CRIE), em situações específicas e na rede particular.^{6,10,15}

A partir de 2000, foi registrada reemergência da doença com perfil epidemiológico modificado: adoecimento de adolescentes e adultos e apresentações clínicas atípicas, sendo as mães infectadas a principal fonte de transmissão para os próprios filhos.^{1-3,5,15,17,18} O Brasil observou fenômeno semelhante, embora mais tardio. Entre 2001 e 2010, o coeficiente de incidência se manteve abaixo de 0,5 caso/100 mil habitantes e, a partir de 2011, houve progressivo aumento de casos, chegando a 4,2 casos/100 mil habitantes em 2014, desencadeando ações de saúde pública.^{10,15,17,18} O aumento dos óbitos também foi preocupante: no Brasil, foram registrados 14 óbitos em 2010 e 127 em 2014, dos quais 97% ocorreram em crianças de até dois meses de idade.^{1,15,17,18} Essas informações estão detalhadas na Figura 2.

As causas da reemergência não estão totalmente esclarecidas, sendo sugeridos diversos fatores, tais como modificações genéticas na *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), com maior virulência e contágio; seleção de cepas não reconhecidas pelas vacinas; diminuição da imunidade vacinal, deslocamento da doença para outras faixas etárias; proteção não permanente pela infecção natural; resposta menos robusta e duradoura pela

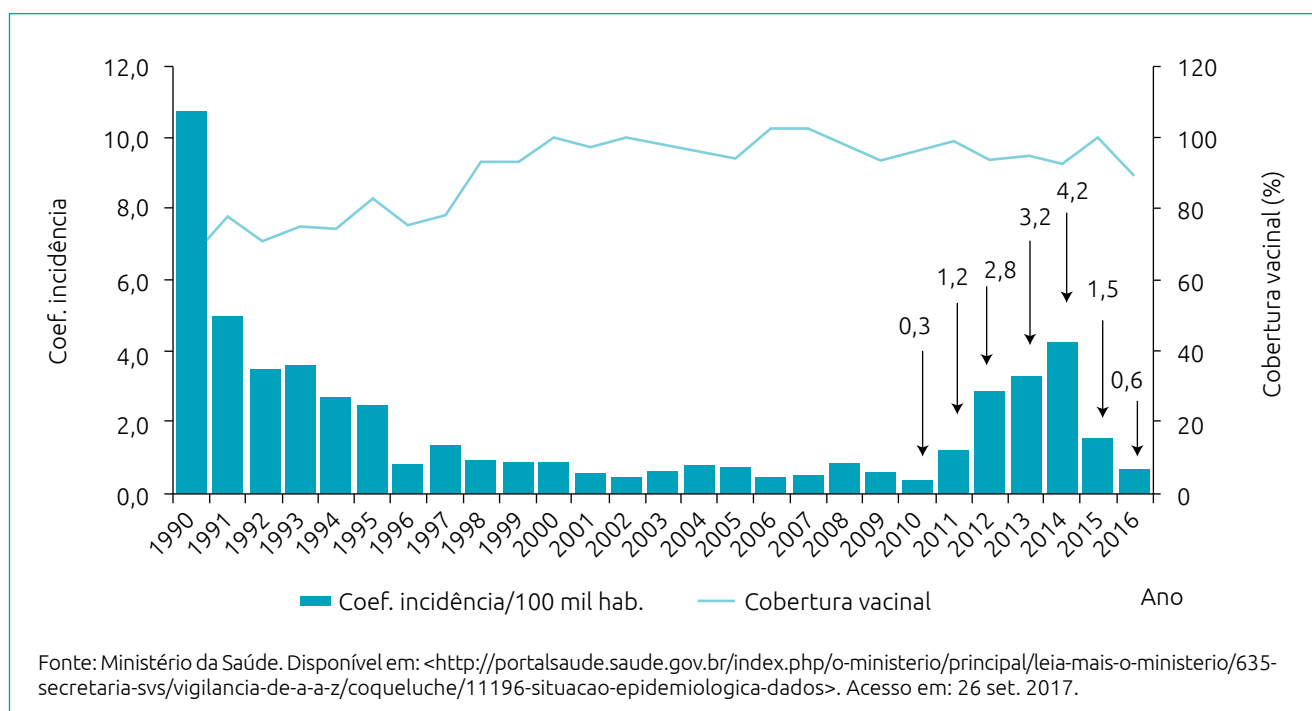


Figura 2 Coeficiente de incidência de coqueluche e cobertura vacinal. Brasil, 1990 a 2016.

vacina acelular em países que recomendam o uso dessa vacina; e introdução de métodos diagnósticos mais sensíveis.^{6,8,13,16,19-21}

Estudos investigaram o comportamento da resposta imunológica após a infecção natural e concluíram que a duração da imunidade induzida pela doença também não é permanente, mantendo-se por 4–20 anos.^{9,21} A transferência de anticorpos maternos, adquiridos a partir da infecção prévia ou da vacinação na infância, não é suficiente para proteger o concepto e tampouco a lactação protege contra a doença.^{9,21}

Considerando esse novo panorama, estratégias adicionais de prevenção foram propostas e, no Brasil, a vacina dTpa foi incorporada ao esquema vacinal de gestantes em 2014 com o objetivo de induzir a produção de altos títulos de anticorpos na gestante, possibilitando a transferência placentária de anticorpos ao feto, garantindo proteção nos primeiros meses de vida.^{6,15,16}

Já a Estratégia *Coccon*, que consiste na vacinação de adultos comunicantes do bebê, incluindo familiares, cuidadores e profissionais de saúde, formando um “casulo” protetor até que se complete a imunização, foi parcialmente implantada no Brasil em 2014, com vacinação de profissionais diretamente relacionados à assistência neonatal.^{1,6,15} Essas informações estão resumidas na Tabela 1.

Aspectos clínicos

A coqueluche é causada pela bactéria *B. pertussis*, que diferentemente de outros patógenos, não invade tecidos e corrente sanguínea.^{1,2} Os danos são localizados na árvore respiratória, decorrentes da produção de adesinas e toxinas, sendo a toxina *pertussis* a mais importante.^{2,4,6,12}

Na forma clássica, cursa com três fases, apresentando sintomas inespecíficos na primeira semana — fase catarral —, assemelhando-se à infecção viral das vias aéreas, com espirros, rinorreia, lacrimejamento, febre baixa e tosse seca discreta.^{2,8,10,12} A partir da segunda semana — fase paroxística — torna-se característica, com episódios de tosse paroxística e guinchos, que podem durar duas a seis semanas.^{4,8} Nessa fase, surge a linfocitose, acima de 20 mil leucócitos/mm³, que pode estar ausente em pacientes parcialmente imunizados ou quando ocorre infecção bacteriana secundária.^{4,8} Na terceira fase — convalescença — observa-se diminuição progressiva no número e na gravidade das crises de tosse, que se mantêm por até quatro semanas.^{2,8,16,22}

Fatores como idade, estado imunológico, virulência da cepa, condição vacinal e tempo decorrido da vacinação modificam a apresentação clínica.^{4,13,23} São comuns manifestações clínicas brandas em crianças parcialmente imunizadas e nos adolescentes e adultos com imunidade evanescente, nos quais é referida apenas tosse seca prolongada, por mais de 21 dias, levando à confusão diagnóstica com bronquite, sinusite, pneumonia atípica e alergias.^{2,8,14,23,24} Outra dificuldade diagnóstica refere-se aos recém-nascidos, cujo quadro clínico pode cursar

apenas com tosse e cianose, sem paroxismos ou guinchos.^{7,8} A sobreposição de infecções bacterianas e coinfeções virais, especialmente por Adenovírus, Vírus Respiratório Sincicial, Parainfluenza, Metapneumovírus e Bocavírus, altera a evolução clínica e laboratorial, interferindo no diagnóstico e no tratamento, aumentando o tempo de internação e complicações.^{3,5,8} As coinfeções decorrem da depressão imunológica provocada pela toxina *pertussis*, favorecendo a instalação de patógenos secundários.⁵

A coqueluche clássica, não complicada, cursa sem febre alta.^{10,16} As complicações ocorrem na fase paroxística, incluindo cianose e apneia, edema, congestão facial e petéquias decorrentes da tosse, otite média causada pela *B. pertussis* ou infecção secundária e desidratação, pelos vômitos ou pela baixa ingesta.^{14,16,25,26} Entre as complicações respiratórias estão atelectasia, pneumonia pela *B. pertussis* e superinfecção viral ou bacteriana. As complicações neurológicas são menos frequentes e incluem convulsões, cegueira e surdez.^{25,27} Kazantzi et al. descreveram características de 31 pacientes com coqueluche, internados em seis UTIs no período de 11 anos, destacando a hiponatremia (sódio sérico entre 125–133 mmol/dL) secundária à secreção inapropriada do hormônio antidiurético como fator de risco para óbito, até então não descrito.²⁸

Na década de 2000, foi desenvolvido o conceito de *pertussis* maligna, caracterizada por quadro grave e alta letalidade, definido pela presença de insuficiência respiratória aguda, hipertensão pulmonar e hiperleucocitose acima de 50 mil/mm³.^{25,29} A hiperleucocitose causa hiperviscosidade sanguínea e aumento da resistência vascular pulmonar, levando à hipertensão pulmonar e ao colapso hemodinâmico, com óbito decorrente de hipoxemia e choque refratário.^{29,30} Paddock et al. avaliaram tecidos pulmonares de 15 lactentes com óbito por coqueluche, demonstrando presença de bronquiólite necrosante, hemorragia intra-alveolar e *B. pertussis* no interior dos bronquíolos e dos alvéolos.^{26,30} Da mesma forma, Palvo et al., em 2017, mostraram, em necrópsia de seis lactentes jovens e não vacinados, espessamento das arteríolas pulmonares, hipertensão pulmonar, ressaltando a coinfeção por *B. pertussis* e Vírus Respiratório Sincicial nos mesmos tecidos.³¹ Fatores preditivos de gravidade e risco de óbito incluem idade menor que seis meses, hiperleucocitose, hipertensão pulmonar e presença de comorbidades.^{29,31-33} Palvo et al. observaram ponto de corte de 41 mil leucócitos/mm³ para prever a admissão em UTI, com sensibilidade de 65% e especificidade de 90%; e sensibilidade de 100% e especificidade de 81,6%, para prever morte.³¹

Diagnóstico

Os critérios de suspeição e confirmação de coqueluche foram atualizados pelo MS em 2014, seguindo os critérios do CDC,

Tabela 1 Categorização dos estudos sobre aspectos epidemiológicos, microbiológicos e de prevenção.

Autor País Ano	Tipo de estudo Número	Relevância para inclusão	Resultados e conclusões
Torres SL ¹ Brasil 2015	Estudo descritivo, transversal 1.209	Aspectos epidemiológicos, clínicos, óbitos e vacinação	Aumento da incidência de coqueluche e de suas complicações
Lynfield R ² EUA 2014	Editorial –	Revisão de aspectos clínicos, microbiológicos e epidemiológicos	Importante doença em saúde pública e reemergência no século XXI
Cherry JD ³ EUA 2013	Editorial –	Revisão de aspectos clínicos, prevenção e controle	Mudanças epidemiológicas da infecção e novas estratégias de prevenção
Matoo S ⁴ EUA 2005	Revisão –	Revisão de aspectos epidemiológicos, clínicos e biologia molecular	Revisão ampla do assunto, incluindo outras espécies de <i>Bordetella</i>
Belletini CV ⁵ Brasil 2014	Estudo retrospectivo de série de casos 222	Preditores clínicos, laboratoriais e radiológicos para coqueluche	Cianose e linfocitose foram preditores independentes de coqueluche em crianças de até seis meses de idade
Zlamy M ⁶ Áustria 2016	Revisão –	Fatores de virulência e estratégias de prevenção	Interação toxinas-hospedeiro define modulação imunológica vacinal e pela infecção natural
Korppi M ⁹ Finlândia 2013	Editorial –	Revisão do quadro clínico e prevenção	Abordagem da doença melhorou nos últimos 50 anos
SVS, MS ¹⁰ Brasil 2014	Protocolo de Vigilância MS, Brasil –	Protocolo oficial, com mudanças nas definições e nos critérios	Redefine critérios de casos e recomenda uso preferencial de azitromicina
SVS, MS ¹² Brasil 2016	Protocolo de Vigilância MS, Brasil –	Protocolo oficial, em uso no Brasil	Atualização de conceitos, critérios de casos e recomendações terapêuticas
Munoz FM ¹³ EUA 2016	Revisão –	Coqueluche em crianças e adolescentes: diagnóstico, tratamento e prevenção	Adolescentes e adultos e sua importância na cadeia de transmissão. Recomenda imunização destes
McGirr A ¹⁴ Canadá 2015	Revisão –	Duração da imunidade vacinal	Imunidade conferida por DTP é mais duradoura que DTPa
CGPNI, MS ¹⁵ Brasil 2014	Informe técnico –	Implantação da vacina dTpa	Critérios e recomendações de uso da vacina dTpa em adultos
CDC ¹⁶ EUA 2016	Recomendação CDC –	Estratégias de prevenção	Recomendação de vacinação da gestante com dTpa
SVS, MS ¹⁷ Brasil 2016	Boletim epidemiológico Estudo descritivo 10.487	Análise situação epidemiológica coqueluche Brasil 2015	Padrão epidemiológico não teria mudado no Brasil, continuando a acometer preferencialmente menores de um ano
SVS, MS ¹⁸ Brasil 2015	Boletim epidemiológico Estudo descritivo 72.901	Análise situação epidemiológica coqueluche Brasil 2010–2014	Aumento do número de casos no Brasil em razão do comportamento cíclico da doença
Smith AM ¹⁹ Austrália 2001	Revisão –	Fatores de virulência	Descrição detalhada dos mecanismos de virulência
Locht C ²¹ França 1999	Revisão –	Mecanismos de virulência	Descrição detalhada das toxinas, incluindo biologia molecular

CGPNI: Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunização; SVS: Secretaria de Vigilância Sanitária; MS: Ministério da Saúde; DTP: vacina tríplice bacterina de células inteiras contra difteria, coqueluche e tétano; DTPa: vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis acelular; dTpa: tríplice bacteriana acelular para uso em adolescentes e adultos; CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

modificados em 2005.^{10,16} As principais mudanças se referem à inclusão do exame RT-PCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real), à redução do tempo de tosse de 14 para 10 dias, à subdivisão em idades abaixo e acima de seis meses e à retirada da linfocitose como critério de confirmação.¹⁰ A linfocitose surge a partir da segunda semana de doença, podendo estar ausente em pacientes parcialmente imunizados.³ Além disso, infecções bacterianas intercorrentes cursam com neutrofilia, proporcionando confundimento. Portanto, a ausência de linfocitose não exclui o diagnóstico de coqueluche.^{5,10}

O diagnóstico etiológico pode ser feito por exames microbiológicos, imunológicos e moleculares.^{4,33,34} O isolamento de *B. pertussis* na cultura de secreção nasofaríngea profunda é padrão-ouro, em razão de sua elevada especificidade.^{4,12,35,36} Porém sua sensibilidade é variável (12–28%) e dependente de condições de coleta, armazenamento, transporte e incubação da amostra, fase da doença, uso prévio de antimicrobianos e número de doses de vacinas recebidas.^{36,37} O desenvolvimento de testes de RT-PCR permitiu maior sensibilidade (até 72%) e rapidez no diagnóstico da doença, sem exigir presença de bactérias viáveis, com resultados positivos após a segunda semana de doença, mesmo em indivíduos vacinados e com uso prévio de antibióticos.^{34,38,39}

Embora o diagnóstico imunológico não seja padronizado no Brasil, é usado em outros países.¹⁰ Os métodos disponíveis incluem detecção de imunoglobulina G (IgG) contra toxina filamentosa (Centers for Disease Control and Prevention — CDC Pertussis EnzymeLinked ImmunoSorbent Assay — PT-ELISA) e pesquisa de anticorpos fluorescentes (DFA). Apresentam pouca aplicação prática, pois os anticorpos são tardiamente detectáveis, e a passagem transplacentária de anticorpos e a vacinação prévia podem interferir nos resultados.³⁴ É útil na persistência de sintomas além de três semanas, analisando-se, em duas amostras com intervalo de 14 dias, o surgimento ou o aumento de IgG.³⁴ Os artigos referentes aos aspectos clínicos e diagnósticos estão resumidos na Tabela 2.

Abordagem terapêutica

Antibioticoterapia

A literatura é unânime em afirmar que pacientes com suspeita de coqueluche devem receber antibioticoterapia antes da confirmação diagnóstica.^{11,12,40,41,42} Na fase catarral, a antibioticoterapia pode reduzir a gravidade dos sintomas e a duração da doença, bem como acelerar a eliminação da bactéria na nasofaringe.^{11,12,40,41} Na fase paroxística, é indicada por reduzir a transmissibilidade, eliminando a bactéria da nasofaringe após 5–7 dias do início do tratamento.^{11,42,43} Os macrolídeos são a primeira opção terapêutica e todos os estudos encontrados

com data anterior a 1996 recomendavam o uso da eritromicina estolato na dose de 40 mg/kg/dia, de 6/6 horas durante 7–14 dias.⁴¹ A partir de 1990, estudos investigaram o tempo mínimo necessário para erradicação da *B. pertussis*, avaliando se esquemas de sete ou dez dias seriam suficientes e se o intervalo entre as doses poderia ser de 8/8 horas.^{26,42,43} Na década de 1990, foi descrita resistência da *B. pertussis* à eritromicina em alguns países, o que, associado aos efeitos adversos gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreia, levou à busca de novas opções terapêuticas.^{4,41,42} Nesta revisão, não foram encontrados estudos sobre resistência à eritromicina no Brasil e as revisões internacionais não registram motivo de preocupação.^{4,8}

Estudos posteriores a 2000 avaliaram a eficácia e a segurança da azitromicina e da claritromicina.⁴³ Estudo realizado por Langley et al., em 2004, acompanhou 477 crianças e adolescentes que receberam azitromicina por cinco dias (10 mg/kg uma vez ao dia no primeiro dia e 5 mg/kg por dia uma vez ao dia por mais quatro dias) e eritromicina estolato 40 mg/kg/dia 8/8 horas por dez dias.⁴³ Outro estudo, realizado por Lebel em 2001, acompanhou 153 crianças e adolescentes, que receberam claritromicina (7,5 mg/kg/dose, 12/12 horas, por sete dias) e eritromicina (13 mg/kg/dose, 8/8 horas, durante 14 dias).^{44,45} Ambos os estudos concluíram que os regimes terapêuticos apresentavam eficácia semelhante, com redução dos efeitos adversos gastrintestinais nos grupos que receberam azitromicina e claritromicina. A última revisão sistemática sobre antibioticoterapia na coqueluche foi publicada em 2007 e analisou 13 estudos, concluindo que tratamentos curtos com azitromicina por três a cinco dias e com claritromicina ou eritromicina por sete dias foram tão efetivos para erradicação da bactéria da nasofaringe quanto tratamentos mais longos, com menores efeitos adversos.⁴⁰ Mais recentemente, Dierig et al., em 2015, relataram que duas crianças apresentaram persistência de *B. pertussis* em nasofaringe após sete dias de tratamento com claritromicina.¹¹ Assim, o tempo mínimo ideal necessário segue sob questionamento.

No tocante à segurança, destaca-se a estenose hipertrófica de piloro como evento adverso dos macrolídeos, em lactentes menores de seis meses.⁴⁶ Em estudo multicêntrico, com 999.378 crianças expostas aos macrolídeos desde a gestação até 120 dias de vida, Lund et al., em 2014, concluíram que a exposição aos macrolídeos, especialmente à eritromicina, nas primeiras semanas de vida, aumenta em até 30 vezes a chance de estenose hipertrófica do piloro.⁴⁶ Outro aspecto controverso refere-se à resposta clínica dependente da idade, pois macrolídeos aliviam sintomas da coqueluche em lactentes, mas não em crianças mais velhas.⁹ As diferentes respostas clínicas parecem relacionadas à duração da infecção.^{8,39} Quando o diagnóstico e o tratamento são tardios, o dano já estabelecido reduz a ação do antibiótico.^{8,29,40}

Tabela 2 Categorização dos estudos selecionados, com abordagem de aspectos clínicos e diagnósticos.

Autor País Ano	Tipo de estudo Número	Relevância para inclusão	Resultados e conclusões
Heininger U ²² Alemanha 1997	Coorte 20.972	Aspectos clínicos e laboratoriais	Quadro clínico e laboratorial clássico em não vacinados. Pneumonia foi complicação mais frequente
Yildirim J ²³ Turquia 2008	Coorte 148	Aspectos clínicos e laboratoriais	Nem sempre a apresentação clínica foi típica
SVS, MS ²⁴ Brasil 2009	Protocolo de Vigilância MS, Brasil –	Protocolo oficial, com definições e critérios anteriores à atualização	Critérios de casos e recomendações terapêuticas
Elliot E ²⁷ Austrália 2004	Estudo descritivo 140	Coqueluche grave	Coqueluche como importante causa de morbimortalidade
Kazantzi M ²⁸ Grécia 2017	Estudo descritivo multicêntrico	Características e Complicações da coqueluche	Maior mortalidade em lactentes jovens. Hiperleucocitose, ventilação mecânica e hiponatremia estão associadas à maior letalidade
Bouziri A ²⁹ Tunísia 2010	Estudo descritivo 10	<i>Pertussis</i> maligna	<i>Pertussis</i> maligna é frequentemente subdiagnosticada e fatal em lactentes menores de três meses
Paddock CD ³⁰ EUA 2008	Estudo observacional Anatomopatológico 15	Coqueluche grave	Necrópsia em tecido pulmonar com hipertensão e presença de <i>B. pertussis</i> em pulmão
Palvo F ³¹ Brasil 2017	Estudo observacional Anatomopatológico 6	Coqueluche grave	Necrópsia em tecido pulmonar com hipertensão pulmonar, vírus respiratório sincicial e <i>B. pertussis</i> em pulmão e rins
Milekova ³² Canadá 2003	Estudo caso-controle 48	Coqueluche grave	Leucocitose e pneumonia foram preditores de óbito em lactentes menores de dois meses
Marshall H ³³ Austrália 2015	Coorte 120	Coqueluche grave	Presença de coinfeções, prematuridade e febre alta necessitam monitoramento rigoroso
Vaz de Lima ³⁴ Brasil 2014	Estudo experimental 503	Diagnóstico laboratorial	Sorologia como método auxiliar no diagnóstico tardio
Regan J ³⁵ Canadá 1977	Estudo experimental 3.237	Diagnóstico laboratorial	Descrição do método padrão-ouro para cultivo de <i>B. pertussis</i>
Gilligan PH ³⁶ EUA 1984	Estudo experimental 223	Diagnóstico laboratorial	Cultura se mostrou mais sensível que sorologia para o diagnóstico de <i>B. pertussis</i>
Müller FM ³⁷ Alemanha 1997	Revisão	Diagnóstico laboratorial	Revisão do método diagnóstico laboratorial. Introdução do exame PCR na rotina laboratorial
Inst. Ad. Lutz ³⁸ Brasil 2010	Manual de diagnóstico laboratorial	Diagnóstico laboratorial	Descreve normas, rotinas e recomendações do laboratório de referência nacional
Reish U ³⁹ Alemanha 2001	Estudo experimental 113	Diagnóstico laboratorial	Técnica RT-PCR mostrou alta especificidade e alto valor preditivo
Lopez MA ⁴⁸ EUA 2014	Coorte 1.012	Coqueluche grave	Neonatos e crianças com doenças crônicas são os grupos mais vulneráveis, necessitando hospitalização

SVS: Secretaria de Vigilância Sanitária; MS: Ministério da Saúde; PCR: reação em cadeia da polimerase; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real.

No Brasil, o MS passou a recomendar, a partir de 2014, a azitromicina como escolha no tratamento e na quimioprofilaxia da coqueluche.¹⁰ A claritromicina tornou-se a segunda opção, com restrição de uso em menores de um mês de idade, e a eritromicina só deve ser prescrita em caso de indisponibilidade dos outros macrolídeos.¹⁰ No mesmo protocolo, sulfametoxazol-trimetoprim permanece como opção terapêutica em situações de intolerância aos macrolídeos, continuando contraindicado em menores de dois meses de idade.¹⁰ Ampicilina, cefalosporinas e fluorquinolonas não demonstraram efetividade necessária para eliminar a *B. pertussis*.^{8,42} Os atuais esquemas recomendados pelo MS e pelo CDC estão resumidos na Figura 3.

Suporte hospitalar na coqueluche grave

Além da antibioticoterapia específica, casos graves de coqueluche exigem abordagens adicionais de suporte avançado de vida para minimizar as complicações.^{47,48} A indicação de hospitalização é determinada pelo risco de evolução grave, devendo ser considerada para recém-nascidos e lactentes jovens, pacientes com doença cardíaca, pulmonar, muscular ou neurológica, nos quais as complicações são mais frequentes.^{6,8,25,29,47,48} A hidratação adequada é essencial para fluidificação das secreções respiratórias e manutenção da volemia.^{12,48} A necessidade de oxigenioterapia se deve mais frequentemente à apneia, ao desconforto respiratório por pneumonia, infecções virais e bacterianas intercorrentes

Primeira escolha: Azitromicina	
Idade	Posologia
<6 meses	10 mg/kg em uma dose ao dia durante cinco dias. É o preferido para essa faixa etária
>6 meses	10 mg/kg (máximo de 500 mg) em uma dose no 1º dia e 5 mg/kg (máximo de 250 mg) em uma dose ao dia do 2º ao 5º dia
Adultos	500 mg em uma dose no 1º dia e 250 mg em uma dose ao dia do 2º ao 5º dia
Segunda escolha: Claritromicina	
Idade	Posologia
<1 mês	Não recomendado
1 a 24 meses	<8 kg: 7,5 mg/kg de 12 em 12 horas durante sete dias >8 kg: 62,5 mg de 12 em 12 horas durante sete dias
3 a 6 anos	125 mg de 12 em 12 horas durante sete dias
7 a 9 anos	187,5 mg de 12 em 12 horas durante sete dias
>10 anos	250 mg de 12 em 12 horas durante sete dias
Adultos	500 mg de 12 em 12 horas durante sete dias
Eritromicina (em caso de indisponibilidade dos medicamentos anteriores)	
Idade	Posologia
<1 mês	Não recomendado por conta da associação com a síndrome de hipertrofia pilórica
1 a 24 meses	250 mg de 6 em 6 horas por 7 a 14 dias
2 a 8 anos	250–500 mg de 6 em 6 horas por 7 a 14 dias
Adultos	500 mg de 6 em 6 horas por 7 a 14 dias
Sulfatoxazol-Trimetoprim (SMZ-TMP), no caso de intolerância a macrolídeo	
Idade	Posologia
<2 meses	Contraindicado
>6 semanas – 5 meses	SMZ 200 mg e TMP 40 mg de 12 em 12 horas por sete dias
6 a 12 anos	SMZ 400 mg e TMP 80 mg de 12 em 12 horas por sete dias
Adultos	SMZ 700 mg e TMP 160 mg de 12 em 12 horas por sete dias

Fontes: Brasil¹² e Tiwari et al.⁴²

Figura 3 Esquemas de antibioticoterapia e quimioprofilaxia para coqueluche.

e à hipertensão pulmonar, estando recomendada nos paroxismos e nas crises de cianose.^{8,12,47,48} Lactentes, cuja fadiga resulte em hipercapnia, têm indicação de ventilação mecânica.^{6,8,25,48}

São considerados sinais iniciais de alarme: taquipneia (frequência respiratória acima de 60 incursões respiratórias por minuto); hipoxia persistente após paroxismos; leucocitose acima de 50 mil células/mm³; e frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto.^{29,47,48} Em estudo multicêntrico prospectivo, Berger et al. correlacionaram a hiperleucocitose com risco de morte dez vezes maior.²⁵ São fatores preditivos de alta letalidade e/ou sequelas neurológicas: apneia e bradicardia durante os episódios de tosse; alteração do estado mental; convulsões; idade menor que seis meses, especialmente inferior a dois meses; pneumonia associada; presença de comorbidades; e choque, sendo a bradicardia nos episódios de tosse, as convulsões e a hipertensão pulmonar fatores preditivos isolados para óbito.^{25,30,31,47,48}

Tratamento adjuvante de pertussis maligna

O tratamento adjuvante dos casos de pertussis maligna ainda é controverso.^{49,50,51} Em relato de caso, Romano et al. descreveram sucesso no tratamento de paciente com coqueluche grave, insuficiência respiratória e hiperleucocitose, com contagem de leucócitos de 104 mil/mm³ e hipertensão pulmonar, submetido à exsanguineotransfusão, com rápida redução da massa leucocitária.⁴⁹ Porém Nieves et al., em 2013, relataram dez casos com resultados conflitantes e recomendaram cautela.⁵⁰ A terapia de leucoaférese é utilizada desde 1990 para reduzir a massa leucocitária, considerando que a hiperleucocitose e a hiperviscosidade sanguínea sejam responsáveis pelo grave comprometimento pulmonar.^{49,52} Em estudo de seguimento de 19 pacientes submetidos à leucoaférese entre 2001 e 2009, Rowlands et al. apontaram que o procedimento pode contribuir para a sobrevivência desses pacientes criticamente acometidos, entretanto seu uso é limitado pelos efeitos adversos graves e pelo alto custo.⁵⁰⁻⁵²

Estudo multicêntrico, realizado por Berger et al., avaliou 127 pacientes com coqueluche confirmada até 18 anos de idade, sendo 83% menores que três meses de idade.²⁵ Dos participantes, 43% necessitaram de ventilação mecânica e 9,4% evoluíram para óbito. Dos 16 casos (13%) com hipertensão pulmonar, todos necessitaram de ventilação mecânica e 14 receberam óxido nítrico. Dos que foram a óbito, 75% tiveram hipertensão pulmonar. A leucocitose foi mais importante entre os que necessitaram de ventilação mecânica, apresentaram hipertensão pulmonar ou morreram. Dos pacientes do estudo, 14 (11%) apresentaram hiperleucocitose, recebendo terapias para reduzir a massa leucocitária: 12 receberam exsanguineotransfusão, um, leucoaférese e o outro, os dois tratamentos.²⁵ Bouziri et al., em 2010, também concluíram que a hiperleucocitose está associada

à necessidade de ventilação mecânica, hipertensão pulmonar e maior risco de morrer, porém referem necessidade de estudos adicionais para esclarecer os reais benefícios dessas terapias, considerando seus graves efeitos adversos.²⁹

Desde 1990, outras terapias têm sido descritas, como a Extracorporeal Membrane Oxigenation (ECMO), oxigenação por circulação extracorpórea, em pacientes com insuficiência respiratória grave por coqueluche sem, contudo, haver consenso sobre sua eficácia.^{7,53} Como terapias potenciais ainda em fase experimental, Scanlon et al. usaram imunossuppressores e moduladores de canais de ânions, como Pendrina, Acetazolamida e Fingolimod, alguns destes propostos para fibrose cística, tuberculose e doenças autoimunes, que se mostraram benéficos em modelos animais.⁷ Os autores aguardam aprovação dos órgãos reguladores para testes em seres humanos.⁷

Tratamento sintomático da tosse

São conhecidos vários tratamentos sintomáticos da tosse na coqueluche, incluindo corticosteroides, salbutamol, imunoglobulina antipertussis, anti-histamínicos e inibidores de leucotrienos.^{7,12} Desde 1970, corticosteroides são usados para reduzir paroxismos, acreditando-se que poderiam alterar a gravidade e o curso da doença. A recomendação consistia no uso de hidrocortisona em dose plena por dois dias, seguida de redução progressiva, com suspensão em cinco a seis dias.^{7,8} Seu uso foi abandonado pela falta de evidências de eficácia.^{4,8} A imunoglobulina humana antipertussis foi utilizada em décadas passadas, sendo abandonada por não apresentar valor terapêutico comprovado.^{7,8} Anticonvulsivantes foram usados não apenas para tratar as convulsões, mas também como sedativos, reduzindo a intensidade dos paroxismos. Seu uso foi abandonado por falta de evidências.^{7,8,25,54} Embora sem grande eficácia, os broncodilatadores, especialmente o salbutamol, ainda são prescritos.^{7,25,54}

A última revisão da Cochrane, em 2014, sobre coqueluche avaliou efetividade e segurança das intervenções para redução dos paroxismos.⁵⁴ Foram incluídos 12 estudos, com os seguintes resultados: a difenidramina não alterou os episódios de tosse; a imunoglobulina antipertussis levou à redução do tempo de tosse em um dia, sem diminuir o tempo de internação hospitalar; a dexametasona não reduziu a internação hospitalar; o salbutamol, igualmente, não modificou o curso dos paroxismos; e o montelucaste levou à diminuição no número de acessos por dia, sem significado clínico e estatístico. Assim, os autores concluíram não existirem evidências suficientes para recomendar essas intervenções, devendo seu uso ser desestimulado.⁵⁴ Os estudos referentes à abordagem terapêutica (antibioticoterapia, suporte hospitalar, tratamento adjuvante e tratamento sintomático) da tosse estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 Categorização dos estudos relacionados à abordagem terapêutica.

Autor País Ano	Tipo de estudo Número	Relevância para inclusão	Resultados e conclusões
Scanlon KM ⁷ EUA 2015	Revisão –	Novos tratamentos potenciais para coqueluche	São necessários estudos clínicos para avaliar eficácia de Pendrina e Acetazolamida
Kilgore PE ⁸ EUA 2016	Revisão –	Revisão de microbiologia, clínica, tratamento e prevenção	Revisão ampla sobre coqueluche
Dierig A ¹¹ Suíça 2015	Relato de casos 2	Tempo de tratamento com claritromicina	Exames de PCR positivos a pós sete dias de claritromicina
Wood N ²⁰ Austrália 2008	Revisão –	Revisão de epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prevenção	Revisão ampla
Berger JT ²⁵ EUA 2013	Coorte 127	Coqueluche grave: tratamento suportivo	Hiperleucocitose reduzida por exsanguineotransusão óxido nítrico indicado para hipertensão pulmonar
Halperin SA ²⁶ Canadá 1997	Estudo clínico controlado, randomizado, duplo cego 168	Tempo de uso de eritromicina para erradicação da bactéria	Sete dias de eritromicina foram tão eficaz quanto 14 dias para a erradicação da bactéria em nasofaringe
Altunaiji S ⁴⁰ EUA 2007	Revisão sistemática 13	Tratamento e profilaxia de coqueluche	Todos os macrolídeos erradicam a bactéria, mas não alteram o curso da doença
Bass JW ⁴¹ Havaí 1986	Estudo clínico controlado, duplo cego, randomizado 50	Estudo clássico: uso de eritromicina no tratamento e prevenção	Eritromicina mais eficaz que outros antibióticos na erradicação da bactéria
Tiwari T, CDC ⁴² EUA 2005	Recomendação	Antibioticoterapia e quimioprofilaxia	Recomenda substituição de eritromicina por azitromicina
Langley JM ⁴³ Canadá 2004	Estudo clínico randomizado, duplo cego 477	Azitromicina e eritromicina erradicação da bactéria, clínica e efeitos adversos	Sete dias de azitromicina foram tão eficazes quanto 14 dias de eritromicina, com menos efeitos adversos
Korgenski ⁴⁴ EUA 1997	Estudo experimental 47	Resistência da <i>B. pertussis</i> à eritromicina	Resistência da <i>B. pertussis</i> à eritromicina foi incomum (1985 a 1997)
Lebel MH ⁴⁵ EUA 2001	Estudo clínico randomizado, simples cego 153	Claritromicina e azitromicina: eficácia e segurança	Claritromicina tão eficaz quanto eritromicina e menos efeitos adversos
Lund M ⁴⁶ EUA 2014	Estudo de coorte multicêntrico 999. 378	Estenose hipertrófica de piloro como efeito adverso dos macrolídeos	Uso de macrolídeos em neonatos aumentou o risco de estenose hipertrófica do piloro
SurrIDGE J ⁴⁷ Nova Zelândia 2007	Coorte 72	Coqueluche grave: clínica e critérios gravidade	Apneia e paroxismos precoces (menos de uma semana de sintomas) são sinais de gravidade e necessitam de UTI
Romano MJ ⁴⁹ EUA 2004	Relato de caso 1	Coqueluche grave: tratamento suportivo	Exsanguineotransusão foi eficaz na leucorredução
Nieves D ⁵⁰ Canadá 2013	Estudo descritivo 10	Coqueluche grave: tratamento suportivo	Exsanguineotransusão é eficaz se realizada precocemente, antes da falência de órgãos
Rowlands HE ⁵¹ Inglaterra 2010	Estudo descritivo 19	Coqueluche grave: tratamento suportivo	Terapias de leucorredução podem ser consideradas seguras em pacientes críticos
Grzeszczak MJ ⁵² EUA 2006	Relato de caso 1	Coqueluche grave tratamento suportivo	Houve sucesso no tratamento com leucoaférese
Halasa NB ⁵³ EUA 2003	Relato de casos 4	Coqueluche grave: tratamento suportivo	Uso de ECMO foi controverso. Todos os pacientes morreram
Wang K ⁵⁴ EUA 2014	Revisão sistemática 10	Tratamento sintomático da coqueluche	Nenhum tratamento sintomático da tosse foi eficaz

PCR: reação em cadeia da polimerase; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; ECMO: Extracorporeal Membrane Oxigenation.

CONCLUSÃO

A abordagem da coqueluche grave na infância segue como desafio. Muito se avançou nos últimos anos em relação ao diagnóstico sindrômico e etiológico da coqueluche, especialmente com a introdução do RT-PCR como método diagnóstico. Entretanto, as opções terapêuticas atualmente disponíveis ainda são insatisfatórias. A substituição da eritromicina pela azitromicina facilitou o tratamento, porém, apesar de eficaz em interromper a transmissão, a capacidade de alterar o curso da doença é tímida, especialmente quando o tratamento é tardio e permanecem dúvidas quanto ao melhor esquema terapêutico, principalmente nos casos graves. Além disso, a tosse se prolonga por meses, pois nenhum medicamento sintomático demonstrou eficácia. O tratamento de suporte em UTI melhorou o prognóstico dos pacientes com insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar, principalmente com ventilação mecânica e óxido nítrico, mas outros estudos são

necessários para determinar o papel das terapias adjuvantes. Entre os procedimentos para redução leucocitária, a plasmáfereze apresenta custo elevado e efeitos adversos graves, sendo sua indicação controversa, diferentemente da exsangüineotransfusão, que se mostrou eficaz na *pertussis* maligna. Estudos envolvendo outras terapias para modulação da resposta imune, como Acetazolamida e Pendrina, mostraram-se promissores na fase experimental, necessitando confirmação de eficácia e segurança em estudos clínicos futuros.

Financiamento

Este trabalho foi realizado sem apoio financeiro, como parte dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Torres SL, Santos TZ, Torres RA, Pereira VV, Fávero LA, Filho OR, et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:333-8.
- Lynfield R, Schaffner W. Can we conquer coqueluche? *J Infect Dis*. 2014;209 (Suppl 1):S1-3.
- Cherry JD. Pertussis: challenges today and for the future. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003418.
- Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:326-82.
- Belletini CV, Oliveira AW, Tusset C, Baethgen LF, Amantéa SL, Motta F, et al. Preditores clínicos, laboratoriais e radiográficos para infecção por *Bordetella pertussis*. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32:292-8.
- Zlamy M. Rediscovering Pertussis. *Front Pediatr*. 2016;4:52.
- Scanlon KM, Skerry C, Carbonetti NH. Novel therapies for the treatment of pertussis disease. *Pathog Dis*. 2015;73:ftv074.
- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:449-86.
- Korppi M. Whooping cough - still a challenge. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;9:89:520-2.
- Brasil. Ministério da Saúde. Coqueluche. Guia de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p.87-104.
- Dierig A, Beckmann C, Heining U. Antibiotic treatment of pertussis: are 7 days really sufficient? *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:444-5.
- Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- Munoz FM. Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17:14-9.
- McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135:331-43.
- Brasil. Ministério da Saúde. Informe técnico. Implantação da vacina adsorvida difteria, tétano e coqueluche (pertussis acelular) tipo adulto – dTpa. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Centers for Diseases Control and Prevention. [homepage on the Internet]. Pertussis (Whooping Cough) [cited 2016 Dec 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pertussis>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Coqueluche no Brasil: análise da situação epidemiológica 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Coqueluche no Brasil: análise da situação epidemiológica de 2010 a 2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- Smith AM, Guzmán CA, Walker MJ. The virulence factors of *Bordetella pertussis*: a matter of control. *FEMS Microbiol Rev*. 2001;25:309-33.
- Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9:201-11.
- Locht C. Molecular aspects of *Bordetella pertussis* pathogenesis. *Int Microbiol*. 1999;2:137-44.
- Heining U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*. 1997;100:E10.
- Yildirim I, Ceyhan M, Kalayci O, Cengiz AB, Secmeer G, Gur D, et al. Frequency of pertussis in children with prolonged cough. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:314-9.

24. Brasil. Ministério da Saúde. Coqueluche. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. p.200-2.
25. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:356-65.
26. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Miller B, Eastwood BJ. Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of *Bordetella pertussis* infections. *Pediatrics*. 1997;100:65-71.
27. Elliott E, McIntyre P, Ridley G, Morris A, Massie J, McEniery J, et al. National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:246-52.
28. Kazantzi MS, Prezerakou A, Kalamitsou SN, Ilia S, Kalabalikis PK, Papadatos J, et al. Characteristics of *Bordetella pertussis* infection among infants and children admitted to paediatric intensive care units in Greece: a multicentre, 11-year study. *J Paediatr Child Health*. 2017;53:257-62.
29. Bouziri A, Hamdi A, Khaldi A, Smaoui H, Kechrid A, Menif K, et al. Malignant pertussis: an underdiagnosed illness. *Med Trop (Mars)*. 2010;70:245-8.
30. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008;47:328-38.
31. Palvo F, Fabro AT, Cervi MC, Aragon DC, Ramalho FS, Carlotti AP. Severe pertussis infection: A clinicopathological study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8823.
32. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003;143:576-81.
33. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:339-45.
34. 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 São Paulo, Brazil. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21:636-40.
35. Regan J, Lowe F. Enrichment medium for the isolation of *Bordetella*. *J Clin Microbiol*. 1977;6:303-9.
36. Gilligan PH, Fisher MC. Importance of culture in laboratory diagnosis of *Bordetella pertussis* infections. *J Clin Microbiol*. 1984;20:891-3.
37. Müller FM, Hoppe JE, Wirsing von König CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2435-43.
38. Vaz TM, Leite D, Kinue I. Coqueluche: Manual de diagnóstico laboratorial do Instituto Adolfo Lutz. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, Centro de Bacteriologia, Laboratório de Referência Nacional para Coqueluche; 2010.
39. Reischl U, Lehn N, Sanden GN, Loeffelholz MJ. Real-time PCR assay targeting IS481 of *Bordetella pertussis* and molecular basis for detecting *Bordetella holmesii*. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1963-6.
40. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD004404.
41. Bass JW. Erythromycin for treatment and prevention of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 1986;5:154-7.
42. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis. 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-16.
43. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, Smith B, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114:e96-101.
44. Korgenski EK, Daly JA. Surveillance and detection of erythromycin resistance in *Bordetella pertussis* isolates recovered from a pediatric population in the Intermountain West region of the United States. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2989-91.
45. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1149-54.
46. Lund M, Pasternak B, Davidsen RB, Feenstra B, Krogh C, Diaz LJ, et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *BMJ*. 2014;348:g1908.
47. SurrIDGE J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child*. 2007;92:970-5.
48. Lopez MA, Cruz AT, Kowalkowski MA, Raphael JL. Trends in hospitalizations and resource utilization for pediatric pertussis. *Hosp Pediatr*. 2014;4:269-75.
49. Romano MJ, Weber MD, Weisse ME, Siu BL. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics*. 2004;114:e264-6.
50. Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, Lehman SM, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:698-9.
51. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, Karimova A, Brierley J, Cross N, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics*. 2010;126:e816-27.
52. Grzeszczak MJ, Churchwell KB, Edwards KM, Pietsch J. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:580-2.
53. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics*. 2003;112:1274-8.
54. Bettiol S, Wang K, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD003257.