Latin American PERTUSSIS WORKSHOP SABIN VACCINE INSTITUTE

SABIN VACCINE INSTITUTE

Seminário Latino-Americano de Coqueluche de 2019

Resumo das apresentações

Buenos Aires, Argentina | 20-21 de fevereiro de 2019

Agradecimentos

Agradecemos às seguintes pessoas por suas contribuições para este relatório:

Redatora: Alison Mack
Desenho: Renée Saunders

© 2019 Sabin Vaccine Institute. Todos os direitos reservados. O material deste documento pode ser usado livremente para fins educacionais ou não comerciais, desde que seja acompanhado de um reconhecimento.

O Sabin Vaccine Institute é um dos principais defensores da expansão do acesso e aceitação de vacinas em todo o mundo, promovendo pesquisa e desenvolvimento, e ampliando o conhecimento e a inovação de vacinas. Destravando o potencial das vacinas por meio de parcerias, o Sabin construiu um ecossistema robusto de financiadores, inovadores, implementadores, prestadores de serviços de saúde, formuladores de políticas e partes interessadas do setor público, para promover sua visão de um futuro livre de doenças que possam ser prevenidas. Como uma organização sem fins lucrativos com mais de duas décadas de experiência, o Sabin está empenhado em encontrar soluções que durem e estendam todos os benefícios das vacinas para todas as pessoas, independentemente de quem sejam ou de onde vivam. No Sabin, acreditamos no poder das vacinas para mudar o mundo. Para mais informações, visite www.sabin.org e siga-nos no Twitter, @SabinVaccine.

Citação recomendada:

Sabin Vaccine Institute. Seminário latino-americano de coqueluche: Resumo das apresentações. Washington, D.C.; 2019.

Índice

Agradecimentos **2**

Introdução **5**

Fundamentação **6**

Coqueluche na América Latina **8**

Desafios persistentes 8

Estratégias atuais e próximos passos 11

Impacto do LAPP **13**

Melhorar e integrar a vigilância epidemiológica e laboratorial 13

Argentina *14*

Brasil *15*

Chile *16*

Colômbia *16*

México *17*

Peru *18*

Pesquisa de orientação e comunicação 19

Vacinação Materna para Proteger os Bebês **21**

Próximas Etapas Recomendadas **22**

Sistemas de vigilância contínua e integração expandida 22

Descentralização dos centros de diagnóstico 23

Avaliação de estratégias de vacinação 23

Expansão de cobertura vacinal 23

Buscando sustentabilidade 24

Desenvolvimento de definições de caso padronizadas 25

Fontes **26**

Bibliografia do LAPP **28**

Anexo A
Pauta: Seminário Latino-Americano de Coqueluche **29**

Anexo B
Participantes: Seminário Latino Americano de Coqueluche **31**

Latin American
PERTUSSIS
WORKSHOP
SABIN
VACCINE INSTITUTE
Latin American
PERTUSSIS
WORKSHOP
SABIN

Introdução

De 20 a 21 de fevereiro de 2019, mais de 70 líderes, especialistas técnicos e principais partes interessadas em coqueluche de 16 países se reuniram em Buenos Aires, Argentina para o Seminário Latino-Americano de Coqueluche para compartilhar achados recentes e refletir sobre as suas experiências na conclusão do Programa de Coqueluche da América Latina (Latin American Pertussis Program, LAPP) de dez anos.

Em 2009, foi estabelecido o LAPP, um esforço colaborativo entre o Sabin Vaccine Institute (Sabin), os Centros de Controle de Doenças (Centers for Disease Control, CDC) dos EUA, a Organização Pan-Americana de Saúde (Pan American Health Organization, PAHO) e os Ministérios da Saúde (MSs) da Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México e Panamá com o objetivo de ampliar a compreensão da epidemiologia da coqueluche na América Latina para informar estratégias para o controle e a prevenção da doença.[1] Os participantes do seminário incluíram representantes das três agências parceiras do LAPP, os MSs dos seis países do LAPP e de vários outros países do Caribe e da América Latina.

Através de apresentações, painéis de discussão e seções de perguntas e respostas, os participantes discutiram a situação da epidemiologia, prevenção e controle da coqueluche nas perspectivas local, nacional e global. Eles compartilharam as lições aprendidas com o envolvimento no LAPP e consideraram o impacto do projeto sobre a vacinação e estratégias de controle da coqueluche por meio de sua ênfase na criação de capacidades, treinamento e pesquisa. Apresentações dos achados da pesquisa sobre as estratégias de vacinação materna, bem como em estudos em nível molecular do patógeno *Bordetella pertussis* e espécies relacionadas, forneceram o contexto para a tomada de decisões e questionamento em andamento. O seminário foi concluído com uma discussão abrangente e aberta sobre o futuro das estratégias vacinais e pesquisa sobre coqueluche na América Latina.

Fundamentação

Coqueluche, também conhecida como tosse convulsa, é uma das doenças evitáveis através de vacinação mais mal controladas do mundo.[2] Apesar da ampla disponibilidade e aceitação de vacinas contra coqueluche, a doença continua a causar significativa mortalidade infantil. Um número estimado de 24 milhões de pessoas são infectadas com coqueluche anualmente em todo o mundo, com 160.000 crianças com menos de 5 anos de idade morrendo devido a essas infecções.[3] Doença e morte devido a coqueluche ocorrem com mais frequência em bebês, particularmente naqueles com menos de 6 meses de idade. Estimativas robustas da incidência e morte por coqueluche são limitadas pela falta de dados de vigilância confiáveis e de capacidade diagnóstica.[4]

Desde 2002, muitos países da América Latina relataram um aumento no número de casos de coqueluche.[2] No entanto, os efeitos da coqueluche na América Latina são incertos devido à limitação de dados publicados sobre mortes e hospitalizações por coqueluche, diferenças específicas de cada país em definições de caso e variabilidade nas práticas de testes de diagnóstico.[5] [6] O aumento recente de relatos de coqueluche, num cenário de relatos de incidência variada nos países da América Latina, realça a necessidade de reforçar a capacidade epidemiológica e diagnóstica em toda a região.[2]

Ao reconhecer a necessidade de melhores informações epidemiológicas para orientar as políticas de vacinação contra coqueluche e recomendações de vigilância[7], o LAPP foi criado em 2009 para fortalecer a capacidade de diagnóstico laboratorial e de vigilância epidemiológica em determinados países da América Latina.[2] O Sabin forneceu financiamento e gestão de projeto gerais, bem como apoio logístico e avaliação para as atividades do LAPP; o CDC forneceu suporte técnico da epidemiologia e diagnóstico laboratorial nos países participantes e a PAHO ofereceu o conhecimento sobre imunizações e coordenação com os MSs. Em cada país, membros das equipes nacionais de saúde pública, inclusive da equipe do departamento de vigilância da coqueluche e do laboratório de referência nacional (national reference laboratory, NRL), envolveram-se em atividades do LAPP.

Especificamente, o LAPP tentou expandir a capacidade laboratorial para identificação da *B. pertussis* de modo a fortalecer a vigilância em nível laboratorial e padronizar e melhorar a notificação de coqueluche em cada país.[2] As avaliações iniciais do sistema de vigilância da coqueluche e da capacidade laboratorial local serviram de base para treinamento, orientação e assistência técnica em epidemiologia nos centros específicos a cada país e permitiram a participação em um programa de controle de qualidade e garantia de qualidade (CQ/GQ) laboratoriais. Orientação e comunicação contínua com a equipe do laboratório e da vigilância no país foram enfatizadas durante essas atividades.

Modelo do Projeto de Coqueluche da América Latina

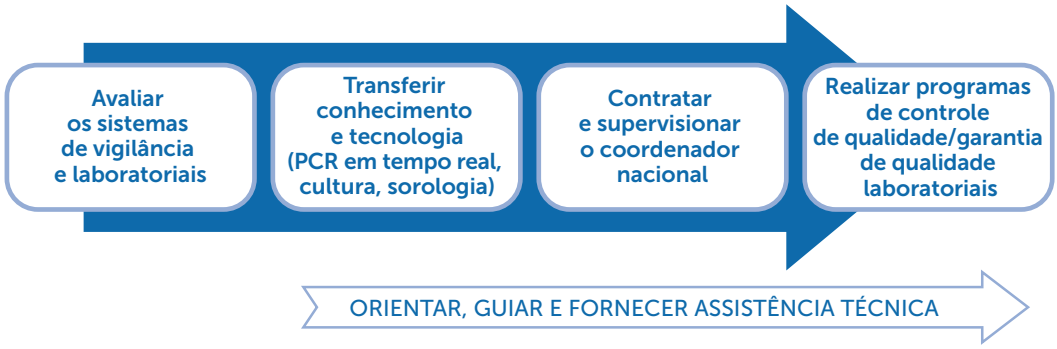


Figura 1: Modelo do Projeto de Coqueluche da América Latina para aumentar a vigilância da coqueluche atualmente em uso em seis países na América Latina.[2]

Fonte: Pinell-Mcnamara VA, Acosta AM, Pedreira MC, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella ML, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American Pertussis Project. Emerg Infect Dis. 2017 Dec; 23(Suppl 1):S94–S100.

Os países foram selecionados para inclusão no LAPP com base na carga de coqueluche relatada, potencial para integrar e manter as novas capacidades laboratoriais e solicitações à PAHO e ao CDC de suporte técnico para o país.[2] O LAPP começou em 2009 com a Argentina, México e Panamá e se expandiu para incluir o Chile e a Colômbia em 2013 e o Brasil em 2015.

Nesse importante seminário, os representantes do LAPP nos países descreveram os resultados atuais da vigilância da coqueluche e as iniciativas de prevenção e controle dentro de seus limites. Eles discutiram o impacto do projeto nas práticas de vigilância epidemiológica e laboratorial da coqueluche em seus países, bem como as maneiras em que as evidências da vigilância influenciaram as decisões nacionais sobre vacinação e estratégias de controle. Juntamente dos conselheiros do PAHO e do CDC, os representantes dos países do LAPP compartilharam conhecimento e lições aprendidas com a iniciativa. Os participantes do seminário também esperavam identificar os desafios a enfrentar, as políticas a considerar e as questões de pesquisa a responder que poderiam avançar as metas do LAPP e estender seu impacto além da parceria entre os seis países.

Certos temas que permearam as apresentações e discussões do seminário fornecem uma estrutura de interpretativa para os seguintes procedimentos. Os participantes destacaram a necessidade de aumentar a conscientização sobre a coqueluche e a importância da vigilância para demonstrar a carga da doença. Eles afirmaram que a vigilância eficaz, que integra evidências epidemiológicas e laboratoriais, provê informações para as estratégias de vacinação que melhoram a cobertura e reduzem a doença e a morte. Como exemplificado pela experiência do LAPP, eles concluíram que desenvolver programas de vigilância da coqueluche robustos requer treinamento contínuo da equipe no país, reforçado pela troca de informações em escalas regional e global entre as iniciativas direcionadas a outras doenças evitáveis através de vacinação.

Coqueluche na América Latina

Desafios persistentes

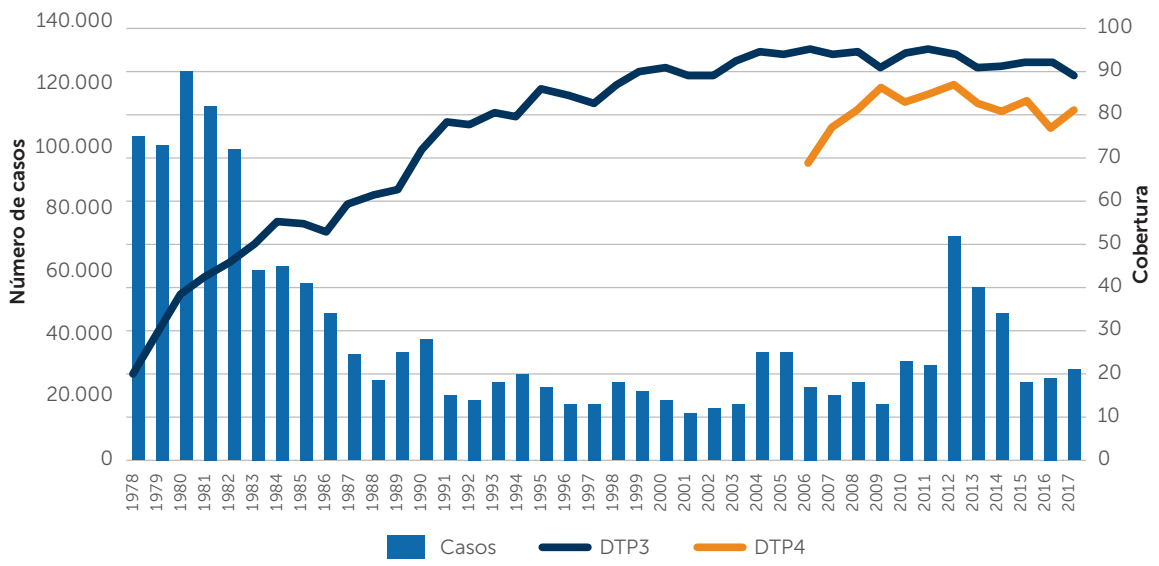


Figura 2. Slide de cortesia da PAHO.

A coqueluche, uma doença endêmica que ocorre em surtos esporádicos em todo o mundo, apresenta desafios persistentes, apesar da disponibilidade generalizada de uma vacina e da cobertura vacinal global estimada em 85 por cento.[8 9] A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda uma série primária de 3 doses da vacina difteria-tétano-coqueluche, com início a partir de 6 semanas de idade, término aos 6 meses de idade e pelo menos 4 semanas entre as doses, com uma dose de reforço para crianças com idade entre 1 e 6 anos.[10] Esse esquema mínimo é seguido nos seis países do LAPP, mas há ampla variação quanto ao momento das doses de reforço em cada um deles. Duas formas da vacina são usadas: a vacina (DTP) de célula total (wP) é relativamente barata e confere imunidade mais duradoura, mas está associada a reações adversas que aumentam com a idade e limitam o número recomendado de injeções; a vacina DTaP acelular (aP) contém toxina de *B. pertussis* purificada e inativada isoladamente ou em combinação com outros componentes antigênicos, como pertactina.[10 11] Além disso, a vacinação de mulheres grávidas com Tdap[11], considerada uma estratégia complementar com uma boa relação entre custo e eficácia para prevenir a mortalidade infantil[12] associada à coqueluche, foi adotada em todos os países do LAPP. No entanto, atualmente nem a OMS nem a PAHO recomendam a imunização rotineira de mulheres grávidas contra coqueluche, exceto em áreas afetadas por surtos.

A coqueluche é considerada muito mais contagiosa do que a poliomielite, catapora, rubéola, caxumba ou difteria.[9] A *B. pertussis* se espalha eficientemente por gotículas nas vias aéreas e frequentemente causa doença grave em bebês, especialmente naqueles muito jovens para terem recebido sua primeira dose da vacina. A proteção fornecida pela vacinação contra coqueluche ocorre dentro de um determinado período. A imunidade é estabelecida após três injeções, normalmente administradas em 2, 4 e 6 meses, e diminui aos poucos após esse ciclo; assim, na infância e, em alguns casos, durante a adolescência, são administradas doses de reforço, inclusive nos seis países do LAPP. A redução gradual da imunidade adquirida com as vacinas aP e wP desafia o controle da coqueluche, mesmo onde as taxas de cobertura de imunização de bebês e crianças são elevadas.[13] Evidências acumuladas indicam que as vacinas wP, normalmente administradas somente a bebês, oferecem proteção mais duradoura contra coqueluche do que as vacinas aP [13 14 15 16] e que os adolescentes que receberam vacinas wP na infância foram melhor protegidos durante um surto de coqueluche do que os que receberam apenas as vacinas aP.[17]

As estratégias de imunização atuais procuram reduzir a transmissão de coqueluche de adolescentes e adultos a neonatos e bebês vulneráveis.[9 18] No entanto, em contextos em que são usadas exclusivamente vacinas aP, estudos recentes sugerem que crianças são uma fonte provável de infecção neonatal.[16 19 20 21 22] Assim, o momento ideal de administração da dose de reforço para proteger bebês contra coqueluche pode variar de acordo com a situação e isso continua sendo uma importante área de investigação, juntamente dos esforços para melhorar a potência das vacinas contra coqueluche.[13 14]

O reconhecimento da coqueluche é desafiador, pois seus sintomas normalmente variam de acordo com a idade.[9] Em bebês e crianças, os sintomas da coqueluche incluem desconforto respiratório superior de leve a grave e tosse persistente e progressiva, que podem durar meses. O sintoma clássico da coqueluche — originalmente conhecida como "tosse convulsa" — é uma tosse violenta e rápida, durante a qual a rápida expulsão de ar dos pulmões força uma inalação subsequente, o que produz um ruído alto que soa como "grito". Em bebês e crianças pequenas, a coqueluche progride ao longo de três estágios sintomáticos consecutivos e distintos, alguns semelhantes a quadros de infecções virais comuns. Adolescentes e adultos geralmente apresentam sintomas mais brandos — algumas vezes indetectáveis — do que bebês e crianças.

A exatidão do diagnóstico laboratorial da coqueluche depende do momento e da qualidade da coleta de amostras.[2 23] Como indicado na Figura 3, nenhum ensaio de diagnóstico de coqueluche detecta de forma ideal a infecção em todos os estágios da doença. Diversos testes diagnósticos para coqueluche não são usados ou não estão disponíveis em toda a América Latina[2], mas equipes nos seis países do LAPP foram treinadas em reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction, PCR), cultura e sorologia, de acordo com Veronica Pinell-McNamara do CDC. A maioria dos países do LAPP já está implementando a PCR, alguns empregam cultura e poucos têm capacidade de sorologia, relatou Pinell-McNamara.

Momento ideal para testes diagnósticos para coqueluche, em semanas

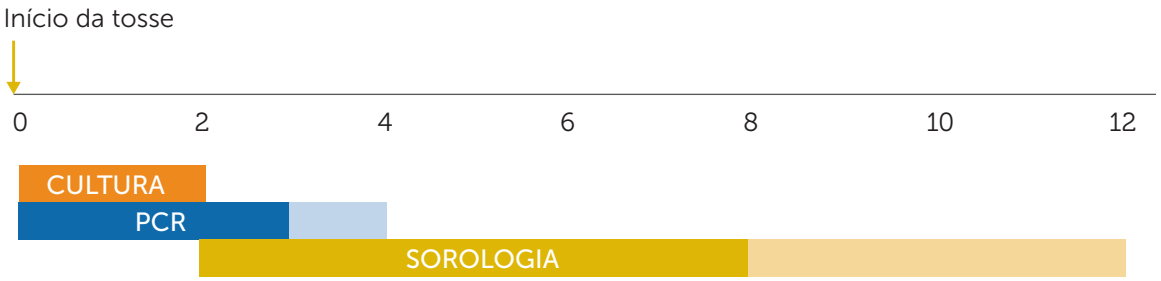


Figura 3: Momento ideal para testes diagnósticos para coqueluche, em semanas. Cores mais escuras indicam o intervalo ideal; cores mais claras indicam que os testes poderão fornecer resultados exatos durante esses períodos.[24]

Fonte: CDC. Optimal timing for diagnostic testing for pertussis (weeks) [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html.

Inconsistência diagnóstica, bem como variação dependente da idade nos sinais clínicos e sintomas da doença, dificultam a definição de caso para coqueluche, conforme observado em uma análise sistemática recente da epidemiologia da coqueluche na América Latina e Caribe.[23] Alguns participantes do seminário defenderam o desenvolvimento de uma definição de caso de coqueluche específica à idade padronizada.

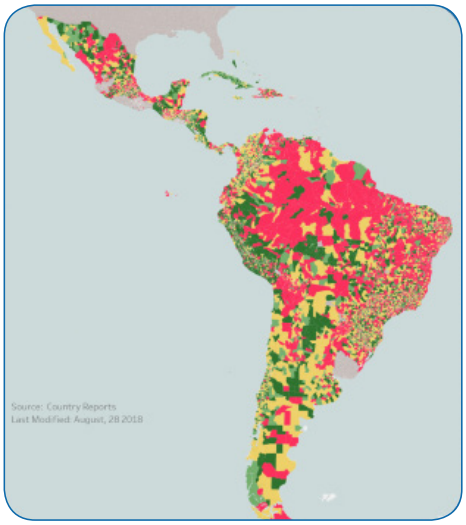
A incidência de coqueluche notificada e as taxas de fatalidade dos casos variam amplamente nos países da América Latina. Essa situação decorre, pelo menos em parte, da falta de uma elevada cobertura vacinal homogênea, bem como das diferenças no gerenciamento dos casos, infraestrutura de vigilância e identificação dos casos por profissionais da saúde.[5 23] Como resultado dos desafios que a coqueluche representa para a vigilância previamente mencionados (p.ex., falta de conhecimento sobre a doença, particularmente em adolescentes e adultos; falta de um padrão regional de definição de caso e capacidade laboratorial limitada), a notificação na América Latina tende a se concentrar nos casos de bebês ou crianças pequenas hospitalizadas, que geralmente são confirmados somente através de critérios clínicos. Esses fatores podem fazer com que a prevalência da doença seja subestimada ou superestimada.

Coqueluche em adolescentes e adultos é provavelmente sub-relatada, pois adultos e adolescentes buscam atenção médica com menos frequência para seus sintomas presumivelmente mais leves e porque tais sintomas frequentemente não são reconhecidos como coqueluche. A adoção de uma definição de caso específica à idade comum para coqueluche poderia fornecer melhores estimativas da carga da doença em adolescentes e adultos, o que, por sua vez, apoia a criação de estratégias de vacinação dependente da idade mais eficazes.

Estratégias atuais e próximos passos

Em sua apresentação geral da epidemiologia e controle da coqueluche na América Latina, Ana Elena Chévez, da PAHO, observou que a cobertura de três doses de DTP (DTP3) nas Américas aumentou de cerca de 20 por cento em 1978 para 90 por cento em 2000, com a maioria recebendo quatro doses (DTP4) após 2006 e com 80 por cento de cobertura de DTP4 em 2017.[25] Entretanto, como mostrado na Figura 4, a cobertura de DTP3 é irregular em toda América Latina e Caribe, com muitas áreas ficando bem abaixo da meta de 80 por cento e outras, como o sul do México, sem notificação.

Cobertura com DTP3. LAC. 2017



- < 80%
- 80%–94%
- 95%–100%
- ≥ 100%
- Nenhum dado

Figura 4: Cortesia da PAHO.

Fonte: EPI Tables, PAHO-WHO/UNICEF Joint Reporting Forms and country reports.

Embora tanto o número de casos da coqueluche como a proporção de risco da doença tenham diminuído de forma geral nas Américas desde 1978, esse período foi pontuado por surtos periódicos, mais recentemente entre 2012 e 2014, relatou Chévez. Durante esses anos, os casos de coqueluche em crianças e adolescentes, bem como em bebês, aumentaram dramaticamente.[25] As recomendações recentes do Grupo de consultoria técnica em doenças evitáveis através de vacinação da PAHO, resumidas na Caixa 1, coincidem com o objetivo do LAPP de consolidar a vigilância epidemiológica para guiar e melhorar a resposta aos surtos.

CAIXA 1: RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES DO GRUPO DE CONSULTORIA TÉCNICA SOBRE DOENÇAS EVITÁVEIS ATRAVÉS DE VACINAÇÃO DA PAHO, 2009-2018

1. Os países que empregam vacinas wP devem continuar com esta estratégia.
2. Os esquemas de vacinação contra difteria, tétano e coqueluche devem ser harmonizados.
3. As coberturas de imunização DTP3 e DTP4 devem ser monitoradas.
4. O sistema de vigilância da coqueluche deve ser fortalecido para melhorar o monitoramento epidemiológico e a precisão dos dados de incidência, letalidade, distribuição por faixa etária, proporção de casos confirmados e eficácia da vacina.
5. Os surtos devem ser minuciosamente investigados para melhorar o entendimento da epidemiologia atual da doença na América Latina e Caribe. Em áreas afetadas por surtos, devem ser feitos esforços para vacinar mulheres grávidas, bem como bebês a partir de 6 semanas de idade.*

*Chévez AE. Overview of pertussis in Latin America. Buenos Aires, Argentina; 2019.

Alguns países da América Latina, como a Argentina, o Brasil, o Chile, a Colômbia, o México e o Panamá, introduziram a Tdap para mulheres grávidas[23], embora a PAHO e a OMS ainda não recomendem a vacinação materna de rotina contra coqueluche, exceto durante surtos. Chévez observou que as estimativas da cobertura materna são inadequadas na América Latina. Para melhor entender o impacto das atuais estratégias de vacinação na América Latina e Caribe e melhorar sua coordenação, a PAHO convocou um grupo de especialistas da Unidade de imunização da PAHO/OMS, Emory University School of Public Health e Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria da Argentina. Esses esforços geraram o *Guia de imunização materna e neonatal para a América Latina e o Caribe.*[26]

Padrões globais de vigilância da coqueluche geradas pela OMS estão estruturadas de acordo com três diferentes objetivos: definir a carga da doença, apoiar a política de imunização e responder a surtos.[27] Atualmente um guia específico para a vigilância da coqueluche na América Latina e Caribe está sendo atualizado em um esforço liderado pela PAHO, como Chévez descreveu; ele será publicado após a análise, em julho de 2019, pelo Grupo de consultoria técnica em doenças evitáveis através de vacinação da PAHO. Chévez relatou que, em 2020, o objetivo é começar a realização de treinamento e implementação de sistemas de informação para agregação de dados e documentação de surtos nos países, conforme especificado no guia de campo.

Impacto do LAPP

Melhorar e integrar a vigilância epidemiológica e laboratorial

Os seis países selecionados para integrar o LAPP tinham em comum uma significativa carga da coqueluche, assim como o potencial para unir e sustentar as novas capacidades laboratoriais que poderiam, em última instância, melhorar as estratégias de vacinação e o controle da doença.[2] Ao mesmo tempo, cada país se deparou com desafios exclusivos na melhora da vigilância epidemiológica e laboratorial. Consequentemente, cada país recebeu uma avaliação inicial de seu sistema de vigilância da coqueluche e da capacidade laboratorial relevante por uma equipe técnica de epidemiologia e de laboratório do CDC e conselheiros dos PAHO, cujos achados definiram o subsequente treinamento local sobre laboratório e epidemiologia, orientação e assistência técnica para melhorar a vigilância.

Cada país do LAPP também participou do programa de controle de qualidade e garantia de qualidade (CQ/GQ) do laboratório em cooperação com o CDC.[2] Todos os países receberam treinamento laboratorial em cultura de B. pertussis e RT-PCR de múltiplos alvos e cinco receberam treinamento em ensaios sorológicos. O LAPP apoiou com reagentes e materiais de treinamento e, em alguns casos, instrumentos e reagentes de RT-PCR para testes em andamento. O treinamento foi reforçado e estendido através de comunicação contínua, incluindo teleconferências trimestrais sobre uma variedade de tópicos e visitas de acompanhamento por equipes técnicas. Coordenadores de vigilância nacional, que foram co-gerenciados pelo LAPP e MSs da Argentina, Panamá e Brasil, receberam treinamento e suporte técnico adicionais. Os consultores do LAPP também trabalharam com a equipe nacional do MS para melhorar os procedimentos de notificação de caso e para acompanhar e analisar os dados de vigilância da coqueluche.

No seminário, os representantes de cada país do LAPP apresentaram rápidas atualizações sobre os achados epidemiológicos e discutiram o impacto das recomendações de vigilância do LAPP sobre a vacinação contra coqueluche as estratégias de controle. Os principais pontos dessas apresentações, resumidos abaixo, revelaram desafios específicos do país abordados pela criação de capacidades, treinamento e pesquisa do LAPP. Esta seção também resume uma apresentação do seminário sobre os avanços diagnóstico no Peru — que, embora não seja um país apoiado pelo LAPP, se envolveu nas trocas de informações patrocinadas pelo programa e, inclusive, participou desse seminário.

Argentina

Quando um surto de coqueluche varreu o país de 2011 a 2012, foram necessárias decisões rápidas para lidar com a elevada mortalidade em bebês[28], observou Maria del Valle Juárez, do MS da Argentina. Valle Juárez descreveu como a assistência da vigilância fornecida pelo LAPP, na forma de recursos humanos e treinamento através de seminários, informou sobre as estratégias para proteger essa população vulnerável, inclusive a vacina Tdap em grávidas de 20 semanas.[29] Em 2012, a Argentina se tornou o primeiro país da América Latina a adotar essa medida; análise subsequente dos dados de vigilância nacional[30] e um estudo comparativo de hospitalização e taxas de mortalidade entre os casos confirmados[31] fornecem evidências de que essa estratégia reduziu a doença e morte em bebês com menos de um ano.

O LAPP também apoiou os esforços da Argentina em adotar métodos de diagnóstico molecular para coqueluche utilizando a reação em cadeia da polimerase em tempo real (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) em seus dois NRLs, afirmou Claudia Lara, da Administração Nacional de Laboratórios e Institutos de Saúde-Instituto Nacional de Doenças Infecciosas (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud-Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS-INEI) Dr. Carlos G. Malbrán. Os NRLs incorporam um protocolo de diagnóstico por PCR e uma plataforma de sistema aberto desenvolvido pelo CDC, que também forneceu reagentes e primers de extração de DNA. As informações oriundas dos treinamentos em metodologias de diagnóstico, apoiados pelo LAPP finalmente chegaram a centenas de clínicas e laboratórios em todo o país, que estão conectados por meio do sistema de vigilância nacional da Argentina.[28] A integração resultante da vigilância laboratorial e epidemiológica da coqueluche aumentou a sensibilidade e a precisão do sistema.

Brasil

Como na Argentina, a epidemia de coqueluche que se iniciou em 2011 impulsionou os esforços de redução da doença e da morte em bebês no Brasil. Antes de se unir ao LAPP em 2015, o Brasil já tinha introduzido a vacina Tdap para mulheres grávidas em 2014, revisado a definição de caso para coqueluche e introduzido novos esquemas de tratamento. Daniela Leite, do Centro de Referência Nacional para Coqueluche do Instituto Adolfo Lutz em São Paulo, Brasil, descreveu como essas iniciativas foram potencializadas através de diversas atividades do LAPP:

- Visitas técnicas, que recomendaram ações para melhorar os protocolos de vigilância e melhoraram o desempenho de exames diagnósticos;
- Treinamento na análise de dados, que permitiu a identificação de indicadores de desempenho adequados para monitorar a vigilância;
- Provisão de reagentes para detectar outras espécies de *Bordetella* por PCR;
- Provisão de reagentes e treinamento da equipe na detecção de isolados deficientes em pertactina para um estudo especial;
- Implementação de controle de qualidade externo para os diagnósticos laboratoriais; e
- Provisão de recursos financeiros e técnicos para avaliar o impacto imunológico da vacinação materna, inclusive:
    - Provisão de reagentes de ELISA para IgG anti-PT
    - Treinamento e testagem de cerca de 900 amostras de sangue materno/do cordão umbilical com um ensaio multiplex de captura de anticorpos baseado em microesferas (microsphere-based multiplex antibody capture assay, MMACA)
    - Preparação do manuscrito

Chile

Ao reconhecer os benefícios de tais atividades do LAPP, como identificar e melhorar as deficiências na vigilância epidemiológica da coqueluche, Iván Ríos Orellana, do MS do Chile, enfatizou os avanços na vigilância laboratorial, especificamente a implementação do diagnóstico por RT-PCR em cinco laboratórios regionais em todo o país. Concluída em 2015, essa iniciativa teve como objetivo aumentar o número de casos confirmados por PCR, envolvendo treinamento e transferência de tecnologia pelo CDC para cinco laboratórios públicos e três particulares. O controle de qualidade externo dos diagnósticos laboratoriais, também apoiado pelo CDC, está em andamento como um programa piloto.

Ríos Orellana ressaltou também a importância das oportunidades proporcionadas pela participação no LAPP para o compartilhamento de conhecimento e experiência com profissionais da saúde pública regionais. Tais trocas, ele comentou, são fundamentais para enfrentar os contínuos desafios apresentados pela coqueluche através do aprimoramento das definições de caso e da melhora da quimioprofilaxia, dos indicadores de vigilância e dos protocolos diagnósticos.

Colômbia

A influência do LAPP na Colômbia foi extensa e abrangeu apoio à pesquisa, transferência de tecnologia e fornecimento de vigilância epidemiológica, treinamento e controle de qualidade, de acordo com Adriana Ulloa Virgüez, do Instituto Nacional de Saúde da Colômbia. Por exemplo, na Colômbia, assim como na Argentina, Brasil e Panamá, o LAPP organizou treinamentos de mais de 300 funcionários de saúde pública em Epi-Info™, uma suíte de domínio público das ferramentas do software interoperável desenvolvido e oferecido pelo CDC (**https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html**), observou Veronica Pinell-McNamara. Esses treinamentos, juntamente do apoio subsequente no uso dessa ferramenta, permitiram a associação de dados da vigilância epidemiológica e laboratorial, análise de dados e atividades de mapeamento, relatou Pinell-McNamara .

Levando a uma resolução de 2018 que estimula os laboratórios de saúde pública da Colômbia a implementarem a confirmação de casos de coqueluche por PCR e seu relato ao NRL, o treinamento e a transferência de tecnologia em RT-PCR patrocinados pelo LAPP resultaram em um aumento do uso de PCR nos laboratórios distritais, relatou Ulloa Virgüez. O diagnóstico de coqueluche baseado em PCR ainda não está decentralizado na Colômbia como está na Argentina e no Chile, mas a capacidade foi estendida para a maioria dos laboratórios distritais da Colômbia. Manter e expandir esses ganhos será desafiador devido ao custo de equipar os laboratórios para a realização de RT-PCR, observou Ulloa Virgüez.

Reagentes disponíveis por meio da Fonte internacional de reagentes (International Reagent Resource, IRR; **https://www.internationalreagentresource.org/**) do CDC cobrem alguns desses custos.

A pesquisa apoiada pelo LAPP conduzida na Colômbia teve como objetivo melhorar o diagnóstico laboratorial e as informações epidemiológicas relacionados à coqueluche. Entre tais projetos, Ulloa Virgüez destacou uma comparação da detecção por imunofluorescência (immunofluorescence detection, IFD), sorologia e metodologias de diagnóstico por PCR, uma pesquisa de portadores sadios de *B. pertussis* em populações de incidência alta e baixa e trabalhou nos estudos de caracterização molecular da *B. pertussis*. O LAPP também apoiou o treinamento de profissionais da área médica para reconhecer a coqueluche em crianças com mais de um ano, adolescentes e adultos a fim de melhorar a compreensão da incidência da doença e fontes de infecção anteriormente não detectadas.

México

Marco Antonio Gonzáles García, do MS do México, descreveu o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, SINAVE) como um sistema robusto e sensível para vigilância da coqueluche com base em seu desempenho de indicadores, como prazos de notificação de casos e classificação, coleta e processamento da amostra. O LAPP apoiou a introdução de diagnóstico de coqueluche por PCR em 2012 e, desde então, tornou-se o principal método para confirmação de caso pelo SINAVE, relatou Gonzáles García.

A vigilância laboratorial de coqueluche avança no México em hospitais sentinela; as amostras são enviadas aos laboratórios estaduais, que isolam e caracterizam a *B. pertussis*, depois relatam seus resultados ao NRL (conhecido como InDRE), de acordo com o Dr. Luis Ángel Sapián López, do MS do México. Ele observou que o InDRE obteve benefício especial ao participar do programa de GQ/CQ patrocinado pelo LAPP e estendido a todos os países do programa, que utilizam o CDC como um laboratório de referência externo. A avaliação do programa, feita pelo LAPP, melhorou a coordenação dentro da rede pública de laboratórios do México, adicionou Sapián López.

Com o treinamento técnico e a transferência de tecnologia, apoiados pelo LAPP, o InDRE introduziu o RT-PCR em 2011 e ganhou capacidade para detectar mais três espécies de *Bordetella* e infecções duplas de *B. pertussis-parapertussis*. O LAPP forneceu aos laboratórios sentinela e ao InDRE avaliação técnica, treinamento em RT-PCR, ELISA e técnicas de cultivo, bem como controle de qualidade externo.

Peru

A participação do Peru, um país não parceiro, nesse seminário exemplificou a troca regional de conhecimento e experiência que o LAPP pretendia apoiar. Faviola Valdivia Guerrero, do Instituto Nacional de Saúde (Instituto Nacional de Salud, INS) do Peru e do NRL de infecções respiratória graves, analisou as definições de caso de coqueluche, o estabelecimento de um programa de vacinação materna e a introdução do diagnóstico de coqueluche por RT-PCR e descreveu como o monitoramento da vigilância forneceu informações estratégicas para o controle da doença no Peru.

Antes de 2012, a IFD era o principal método para confirmação laboratorial de coqueluche no Peru. Após um estudo de validação ter demonstrado a superioridade de RT-PCR, ela foi implementada no NRL, que recebe amostras de 24 laboratórios regionais de referência. Inicialmente, a coleta e o transporte de amostras foram problemáticos; por isso, foi realizado um programa de treinamento para a equipe do laboratório regional. Ao mesmo tempo, a identificação dos critérios associados ao resultado laboratorial positivo permitiu a amostragem mais eficiente. O Peru está agora regionalizando o diagnóstico laboratorial de modo a monitorar melhor a coqueluche em áreas de elevada incidência e está pesquisando um diagnóstico rápido por PCR para reduzir o número de amostras que necessitam de transporte, relatou Guerrero.

Pesquisa de orientação e comunicação

Entre as lições aprendidas durante os primeiros anos do LAPP, Pinell-McNamara e coautores[2] observam que, embora o aconselhamento tenha apoiado o sucesso na adoção de novas tecnologias, manter essas inovações demandou um compromisso regional para apoiá-las materialmente. Não foi surpresa esses pontos terem sido levantados na discussão aberta após as apresentações do LAPP nos países, durante as quais vários participantes mencionaram o poder dos diagnósticos por RT-PCR e a dificuldade de obtenção de reagentes e suprimentos necessários para seu uso de rotina na vigilância da coqueluche. Alguns caracterizaram esse dilema como um ciclo de avanço, necessário para demonstrar que novas tecnologias melhoram o monitoramento de vigilância para garantir financiamento ao seu uso. O LAPP tem, até certo ponto, propagado esse ciclo, mas os participantes reconheceram que eles precisarão lutar de forma eficaz para manter as melhoras obtidas através de sua participação no LAPP. Ao mesmo tempo, os participantes creditaram ao LAPP o fortalecimento de conexões regionais entre os profissionais envolvidos na epidemiologia e no controle da coqueluche de formas que validam seu trabalho e aumentam a conscientização sobre a carga da doença associada à coqueluche.

O aconselhamento do LAPP apoiou estudos de avaliação das estratégias de controle da coqueluche, como a imunização materna (discutida em detalhe na seção seguinte deste resumo). De forma mais ampla, as teleconferências, reuniões e oficinas do LAPP promoveram a troca de ideias e experiência entre os líderes, especialistas técnicos e as principais partes interessadas da região da América Latina. Este seminário, por exemplo, incluiu uma sessão de caracterização molecular e análise fenotípica de espécies de *Bordetella* (consulte a barra lateral, "Coqueluche em nível molecular").

Vários participantes do seminário mencionaram que as informações e experiências compartilhadas nas reuniões e comunicados do LAPP contribuíram para a melhor compreensão da vigilância e das estratégias de vacinação na região.

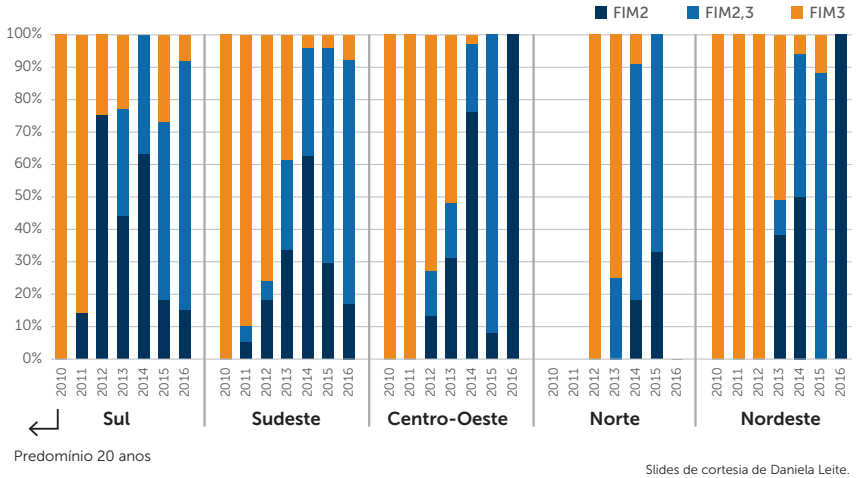
COQUELUCHE NO NÍVEL MOLECULAR

Três apresentações de seminários exploraram as variações genéticas de *B. pertussis* que poderiam afetar a sensibilidade de cepas circulantes à imunidade de vacinas contra coqueluche. *Cepas de B. pertussis* cuja produção de proteínas antigênicas difere da de cepas envolvidas na produção de vacina poderiam contribuir para o ressurgimento da coqueluche, mesmo em países onde a cobertura vacinal é alta.

Lucia Pawloski, do CDC, discutiu as perdas e alterações nas proteínas antigênicas produzidas pelas cepas de *B. pertussis* circulantes nos EUA. Uma triagem retrospectiva da coleta de isolados pelo CDC revelou uma deficiência de pertactina amplamente disseminada que, anteriormente, havia sido associada ao uso da vacina aP a partir de 2010.[1 2] Foram identificadas mais de 16 diferentes mutações responsáveis por deficiências de pertactina e, embora essa deficiência não tenha reduzido a eficácia da vacina, Pawloski reforçou a importância da vigilância contínua das cepas de *B. pertussis* circulantes em países que usam vacinas wP e aP.[1 3]

Daniela Leite, do Instituto Adolfo Lutz no Brasil, descreveu uma pesquisa com 555 amostras de *B. pertussis* coletadas entre 2010 e 2016 de cinco regiões geográficas do Brasil, que continuam a utilizar a vacina wP. Em contraste com os EUA, conforme descrito por Pawloski, os pesquisadores brasileiros encontraram apenas três isolados com deficiência de pertactina. No entanto, eles descobriram que outra proteína antigênica, conhecida como Fim, havia sofrido alterações genéticas significativas ano após ano que permanecem inexplicadas. A tipagem molecular dos isolados revelou 110 perfis distintos, entre os quais as proporções dos seis tipos predominantes também variaram amplamente durante o período da pesquisa.

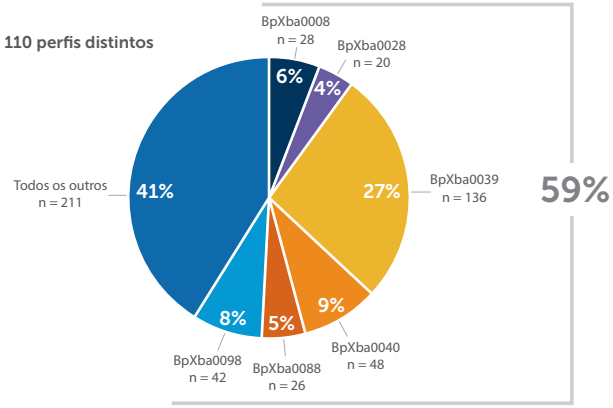
Sorotipos circulantes nas regiões geográficas, Brasil, 2010-2016



Slides de cortesia de Daniela Leite.

Daniela Hozbor, da Universidad Nacional del La Plata, Argentina, descreveu a caracterização molecular de 391 isolados clínicos de coqueluche *B. pertussis* coletados na Argentina entre 1997 e 2017. Do total dos isolados caracterizados, apenas dois foram detectados como isolados negativos para pertactina. No Brasil, outro país com vacinação wP primária contra coqueluche, foi detectada uma prevalência muito baixa de isolados deficientes em pertactina. Foi detectada evidência de divergência antigênica entre as bactérias de *B. pertussis* e as cepas circulantes usadas na produção da vacina — particularmente em cepas adaptadas em laboratório e os isolados clínicos. Devem ser apoiados mais estudos para determinar o impacto sobre essa divergência na carga da coqueluche para melhor informar o controle da coqueluche na América Latina.

Pulsotipos predominantes de 555 isolados de *B. pertussis*, Brasil, 2010-2016



Uma quarta apresentação, de Pam Cassiday do CDC, discutiu a resistência bacteriana aos macrolídeos, a principal classe de antibióticos utilizada para tratar a coqueluche. Ao mesmo tempo que alguns isolados de *B. pertussis* resistente aos macrolídeos foram descobertos, a caracterização de isolados coletados na China e na França revelou uma mutação comum que conferiu resistência. Cassiday observou que aumentaram os relatos de isolados resistentes a macrolídeos e espécimes na China e, portanto, o monitoramento contínuo da resistência é crucial.

---

[1]Pawloski LC, Queenan AM, Cassiday PK, Lynch AS, Harrison MJ, Shang W, et al. Prevalence and molecular characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in the United States. Clin Vaccine Immunol. 2014 Feb;21(2):119–125. doi:10.1128/CVI.00717-13

[2]Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. Clin Infect Dis. 2015 Jan 15;60(2):223-7. doi:10.1093/cid/ciu788

[3]Breakwell L, Kelso P, Finley C, Schoenfeld S, Goode B, Misegades LK, et al. Pertussis vaccine effectiveness in the setting of pertactin-deficient pertussis. Pediatrics. 2016 May;137(5). doi:10.1542/peds.2015-3973

Vacinação Materna para Proteger os Bebês

Em grande medida, a carga da doença associada à coqueluche surge a partir de uma combinação de três fatores: contagiosidade, doença infantil grave e declínio da imunidade (após a vacinação ou infecção). Entre várias estratégias propostas para reduzir esse ônus, a vacinação materna foi a mais amplamente estudada, implementada e aceita, de acordo com a palestrante Helen Petousis-Harris, da University of Auckland, Nova Zelândia; no entanto, segundo ela, mais estudo e aprimoramento são necessários para otimizar sua eficácia. Diversos países na América Latina e Caribe, inclusive os seis países parceiros do LAPP, vacinam mulheres grávidas contra coqueluche.

Anticorpos maternos contra coqueluche demonstraram oferecer proteção de curta duração contra a doença letal durante as primeiras semanas de vida, explicou Petousis-Harris, e os programas de vacinação materna com Tdap na Nova Zelândia, Reino Unido e EUA reduziram os números de casos, hospitalizações e mortes, particularmente em recém-nascidos. O estudo conduzido na Argentina patrocinado pelo LAPP — o primeiro desse tipo na América Latina — examinou a eficácia da vacinação materna com Tpa na prevenção de coqueluche em bebês com menos de dois meses.[32] Viviana Romanin, que coordenou o estudo, relatou que ele produziu evidências de eficácia dessa medida em um país de renda intermediária onde são usadas vacinas wP (celulares). Observou-se que a vacinação materna durante o terceiro trimestre é ligeiramente, mas não significativamente, mais eficaz (83 por cento) na prevenção de coqueluche em bebês do que durante o segundo trimestre (78 por cento), mencionou Romanin. Os pesquisadores planejam realizar uma análise similar em bebês com dois a cinco meses de idade. Observando mais especificamente a resposta imunológica materna à vacina Tdap em mães e bebês, outro estudo apoiado pelo LAPP no Brasil indicou que os níveis de toxina de IgG anticoqueluche em bebês nascidos de mães vacinadas eram cinco a seis vezes maiores em comparação com pessoas não vacinadas.[33]

Determinar o momento ideal da dose inicial da vacina contra coqueluche em um bebê, em conjunto com a vacinação materna, exigirá pesquisa adicional, disse Petousis-Harris. Ela observou que diversos estudos em recém-nascidos após a vacinação com vacina Tdap encontram evidências de interferência imune, mas nenhum deles tinha demonstrado que resultou em consequências clínicas.[34] [35] [36]

Próximas Etapas Recomendadas

O último painel de discussão do seminário sobre o futuro das estratégias de vacinação contra coqueluche e pesquisa na América Latina e a sessão aberta de comentários que ocorreu em seguida serviram para reforçar e expandir as ideias expressas em sessões anteriores. Resumidos aqui, esses temas emergentes oferecem orientação para a próxima fase do avanço estratégico contra a coqueluche na América Latina.

Sistemas de vigilância contínua e integração expandida

Stacey Knobler, do Sabin, mencionou que integrar os relatos clínicos e laboratoriais e os sistemas de coleta de dados não apenas apoia a estratégia eficaz de vacinação, mas também ressalta áreas em que permanecem dúvidas e que são necessários dados para melhorar a vacinação e resultados na saúde. Deve-se considerar usar esses sistemas de informação para melhor estabelecer o conjunto de prioridades e alocação de recursos no ecossistema da imunização. Knobler observou também que, enquanto a vigilância integrada é frequentemente divulgada como um modelo, ela não é amplamente praticada e aconselhou que sua implementação bem-sucedida, como descrito por vários países do LAPP, seja destacada e compartilhada.

Conferencistas propuseram também que a prática de integração seja expandida para incorporar os sistemas privados de saúde, profissionais da saúde individuais e sociedades de

Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute, Estados Unidos da América

profissionais que atuam como seus representantes. Foi sugerido que as sociedades científicas sejam incluídas na tomada de decisão por meio de grupos de consultoria técnica relativas a definições padronizadas de caso de coqueluche e que os médicos recebam treinamento para melhorar a precisão e a consistência de suas notificações de casos suspeitos, inclusive casos de pacientes que não necessitam hospitalização.

Descentralização dos centros de diagnóstico

Lucia Tondella, do CDC, mencionou que, embora o treinamento técnico do LAPP tenha se concentrado nos NRLs, é importante expandir os conhecimentos de diagnóstico de laboratórios regionais. A palestrante reconheceu que a coleta de espécimes e isolados de pontos decentralizados é cara e demorada e que, portanto, melhorar o transporte é essencial. "É factível", ela observou. "O Brasil recebe isolados em todo o país." Da mesma forma, a Argentina consolidou pontos clínicos e laboratoriais ao longo de uma década; a vigilância laboratorial é decentralizada desde 2011.

Avaliação de estratégias de vacinação

Angela Gentile, do Hospital de Niños R. Gutierrez, na Argentina, defendeu estabelecer um cenário de prioridade com base em evidências em função dos recursos limitados para ampliar a cobertura vacinal. Ela destacou as evidências existentes da Argentina para apoiar a vacinação materna universal. Similarmente, um membro da plateia do Paraguai sugeriu a necessidade de compreender melhor a relação entre custo e eficácia do país da política de vacinação de adolescentes e profissionais da saúde, de modo a manter o suporte para tais estratégias. Foi destacado que a continuação da avaliação de estratégias atuais e futuras exigirá abordagens sustentadas e sistemáticas para a geração de dados e análise para melhor informar a tomada de decisões.

Expansão de cobertura vacinal

Notificação consistente e melhor monitoramento da aceitação da vacina são necessários para identificar e explicar as lacunas geográficas na cobertura, assegurou Chévez. "Precisamos entender porque as pessoas não se vacinam," Gentile concordou, observando que superar essas barreiras é essencial para todas as doenças evitáveis através de vacinação. Da mesma forma, foi observado que a combinação da vacinação de adolescentes contra coqueluche com outras imunizações necessárias poderia melhorar a viabilidade econômica de aumento da cobertura vacinal em várias doenças evitáveis por vacina. Para atingir essas estratégias, especialistas em coqueluche foram incentivados a se envolver com as redes e programas que abordam outras doenças evitáveis por vacina. Campanhas de informação pública, similares às que promoveram a conscientização sobre o sarampo, também foram recomendadas para coqueluche.

Buscando sustentabilidade

Ao reconhecer que os benefícios do treinamento fornecido pelo LAPP se estendem além dos laboratórios nacionais, Knobler sugeriu que os ganhos poderiam ser mantidos e fortalecidos através de parcerias subnacionais e regionais que oferecem treinamento baseado nesses métodos estabelecidos. Afirmando que "as instituições são menos importantes que as pessoas", um participante sugeriu que treinar mais pessoas para permitir a coleta de dados epidemiológicos disseminada melhoraria a vigilância. Na mesma linha, Chévez aconselhou cada país do LAPP a definir uma pessoa de contato responsável para a troca de informações de vigilância através e uma rede regional de informações sobre coqueluche.

Muitos participantes do seminário mencionaram a importância da troca de informações para a manutenção e obtenção de ganhos associados à vigilância da coqueluche. O conhecimento e a experiência dos seis países do LAPP estão agora sendo disseminados para toda a América Latina, observou Anna Acosta do CDC. Sua opinião foi reforçada por um membro da plateia da República Dominicana, que expressou seu compromisso em implementar as estratégias discutidas no seminário — inclusive a confirmação de casos e a vacinação materna — para enfrentar um surto de coqueluche no momento em seu país.

Conforme observado anteriormente, manter a transição apoiada pelo LAPP para diagnóstico de coqueluche independente da cultura já provou ser mais desafiador na maioria dos países parceiros do LAPP. Demonstrar o impacto dessas tecnologias sobre a carga da doença apresenta uma via mais segura para suporte sustentado no país, observaram os participantes. Com essa meta em mente, eles aconselharam a participação nos programas de controle de qualidade para melhorar a relação custo-eficácia do laboratório, treinamento para otimizar a coleta, manuseio e distribuição das amostras, bem como amparo persistente para obter a atenção de funcionários do governo.

Desenvolvimento de definições de caso padronizadas

Um acordo sobre as definições de caso padronizadas para coqueluche na América Latina iria ajudar-nos a obter ganhos da vigilância por meio do LAPP permitindo uma interpretação precisa das informações epidemiológicas na região e através da cadeia, conectando pacientes, médicos, epidemiologistas, analisadores de diagnóstico e desenvolvedores de políticas de saúde. Os participantes aconselharam que as definições de caso de coqueluche sejam específicas à idade, inclusivas e flexíveis, além de sugerirem a necessidade de que haja "concordância, não perfeição", nas palavras de um palestrante.

A PAHO está liderando o desenvolvimento de definições de casos de coqueluche padronizadas como parte de seu guia de vigilância da coqueluche revisado. Chévez, expressando a esperança de que o guia promova melhoras na vigilância da coqueluche na América Latina, revelou outra ambição: capturar a atenção de autoridades reguladoras e obter mais recursos para vigilância da coqueluche. "Uma equipe composta por vários países pode fazer ainda mais pressão," observou.

Para concluir o seminário, Chévez considerou a experiência adquirida pelos países parceiros do LAPP na última década e fez uma previsão do próximo estágio do seu progresso contra a coqueluche. Como crianças em fase de crescimento, os projetos precisam de tipos diferentes de apoio à medida que se desenvolvem. Desse modo, Chévez concluiu, quando o LAPP terminar, os esforços para entender e controlar a coqueluche na América Latina terão entrado em um novo estágio.

Fontes

1. CDC. Latin American Pertussis Project. 2017. https://www.cdc.gov/pertussis/countries/lapp.html

2. Pinell-Mcnamara VA, Acosta AM, Pedreira MC, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella ML, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American Pertussis Project. Emerg Infect Dis. 2017 Dec; 23(Suppl 1):S94–S100. doi:10.3201/eid2313.170457

3. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2017 Sep;17(9):974-980. doi:10.1016/S1473-3099(17)30390-0

4. von Koenig CHW, Guiso N. Global burden of pertussis: signs of hope but need for accurate data. Lancet Infect Dis. 2017 Sep;17(9):889-890. doi:10.1016/S1473-3099(17)30357-2

5. Falleiros Arlant LH, De Colsa A, Flores D, Brea J, Avila Aguero ML, Hozbor DF. Pertussis in Latin America: Epidemiology and control strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014 Oct;12(10):1265-75. doi:10.1586/14787210.2014.948846

6. Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML. Pertussis in Latin America: Current situation and future vaccination challenges. Expert Rev Vaccines. 2008 Dec;7(10):1569-80. doi:10.1586/14760584.7.10.1569

7. PAHO. Immunization: prioritizing vulnerable populations. XVIII Meeting of the Technical Advisory Group on Vaccine-preventable Diseases (TAG), San José, Costa Rica, 24-26 August 2009 [Internet]. 2009. Available from: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/tag18_2009_Final%20Report_Eng.pdf

8. WHO. Global Immunization 1980-2017: Global coverage from 3 dose of DTP containing vaccines at 85% in 2017 [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 26]. Available from: https://www.who.int/gho/immunization/immunization_005.png?ua=1

9. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, disease, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev. 2016 Jul;29(3):449-86. doi:10.1128/CMR.00083-15

10. WHO. Weekly epidemiological record: position paper on pertussis vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2015.

11. WHO. Pertussis [Internet]. [cited 2019 Apr 29]. Available from: https://www.who.int/biologicals/vaccines/pertussis/en/

12. PAHO. PAHO Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases XXII Meeting. 2014.

13. Cherry JD. The present and future control of pertussis. Clin Infect Dis 2010;51:663-667. doi:10.1086/655826

14. Ausiello CM, Cassone A. Acellular pertussis vaccines and pertussis resurgence: Revise or replace? mBio. 2014;5(3):e01339-14. doi:10.1128/mBio.01339-14

15. Wu Y, Gao Y, Zhu B, Zhou H, Shi Z, Wang J, Wang H, Shao Z. 2014. Antitoxins for diphtheria and tetanus decline more slowly after vaccination with DTwP than with DTaP: a study in a Chinese population. Vaccine. 2014 May 7;32(22):2570-3. doi:10.1016/j.vaccine.2014.03.052

16. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. N Engl J Med. 2012 Sept 13;367:1012-1019. doi:10.1056/NEJMoa1200850

17. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. (2013). Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. Pediatrics. 2013 Jun;131(6):e1716-22. doi:10.1542/peds.2012-3836

18. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013.

19. 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. doi:10.1001/jama.2012.14939

20. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. Pediatrics. 2015 Oct;136(4):635-41. doi:10.1542/peds.2015-1120

21. Bertilone C, Wallace T, Selvey LA. Finding the "who" in whooping cough: vaccinated siblings are important pertussis sources in infants 6 months of age and under. Commun Dis Intell Q Rep. 2014 Sep 30;38(3):E195-200.

22. Kara EO, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Litt D, Eletu S, et al. Survey of household contacts of infants with laboratory-confirmed pertussis infection during a national pertussis outbreak in England and Wales. Pediatr Infect Dis J. 2017 Feb;36(2):140-145. doi:10.1097/INF.0000000000001378

23. Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere EC. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980-2015. Rev Panam Salud Publica. 2017;41:e102. doi:10.26633/RPSP.2017.102

24. CDC. Optimal timing for diagnostic testing for pertussis (weeks) [Internet]. Available from: **https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html**

25. Chévez AE. Overview of pertussis in Latin America. Buenos Aires, Argentina; 2019.

26. PAHO. Maternal and Neonatal Immunization Field Guide for Latin America and the Caribbean [Internet]. 2017. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34150

27. WHO. Vaccine-preventable diseases surveillance standards: pertussis [Internet]. 2018. Available from: **https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/**

28. Romanin V, Agustinho V, Califano G, Sagradini S, Aquino A, Juárez M del V, et al. Epidemiological situation of pertussis and strategies to control it. Argentina, 2002-2011. Arch Argent Pediatr. 2014 Oct;112(5):413-20. doi:10.1590/S0325-00752014000500005

29. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, Perez Carrega ME, Aquino A, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. Vaccine. 2015 Nov 25;33(47):6413-9. doi:10.1016/j.vaccine.2015.07.109

30. Vizzotti C, Juárez 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 Dec 7;34(50):6223-6228. doi:10.1016/j.vaccine.2016.10.081

31. Gentile A, Juárez MDV, Lucion MF, Martínez 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. Mar 7;36(11):1375-1380. doi:10.1016/j.vaccine.2018.01.091

32. Romanin V, Acosta AM, Juárez MDV, Briere E, Sanchez SM, Cordoba BL, et al. Maternal vaccination in Argentina: Tdap vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants less than 2 months of age. Clin Infect Dis. 2019 Mar 16. pii: ciz217. doi:10.1093/cid/ciz217

33. Vaz-de-Lima LRA, Sato HK, Fernandes EG, Sato AS, Pawloski LC, Tondella ML, et al. Association between the timing of maternal vaccination and newborns' anti-pertussis toxin antibody levels. Vaccine. *In press*.

34. Barug D, Pronk I, van Houten MA, Versteegh FGA, Knol MJ, van de Kassteele J, et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2019 Apr;19(4):392-401. doi:10.1016/S1473-3099(18)30717-5

35. Maertens K, Burbidge P, Van Damme P, Goldblatt D, Leuridan E. Pneumococcal immune response in infants whose mothers received tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination during pregnancy. Pediatr Infect Dis J. 2017 Dec;36(12):1186-1192. doi:10.1097/INF.0000000000001601

36. 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;67(7):1063–71. doi:10.1093/cid/ciy244

Bibliografia do LAPP

1. Bottero D, Griffith MM, Lara C, Flores D, Pianciola L, Gaillard ME, et al. Bordetella holmesii in children suspected of pertussis in Argentina. Epidemiol Infect. 2013 Apr;141(4):714-7. doi:10.1017/S095026881200132X

2. Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere EC. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980–2015. Rev Panam Salud Publica. 2017;41:e102. doi:10.26633/RPSP.2017.102

3. Gentile A, Romanin VS, Juárez MV, Lución MF, Marques ML, Mistchenko AS. Epidemiology of Bordetella pertussis in a children's hospital. Arch Argent Pediatr. 2014 Feb;112(1):26-32. doi:10.1590/S0325-00752014000100006

4. Ochoa-Perez U, Hernández-Sierra JF, Escalante-Padrón FJ, Contreras-Vidales S, Berman-Puente AM, Hernandez-Maldonado F, et al. Epidemiology of Bordetella pertussis in San Luis Potosi, Mexico. Pediatr Infect Dis J. 2014 May;33(5):540-2. doi:10.1097/INF.0000000000000205

5. Pinell-McNamara VA, Acosta AM, Pedreira M, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella M, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America Countries through the Latin American Pertussis Project. Emerg Infect Dis. 2017 Dec; 23(Suppl 1):S94–S100. doi:10.3201/eid2313.170457

6. Romanin V, Acosta AM, Juárez MDV, Briere E, Sanchez SM, Cordoba BL, et al. Maternal vaccination in Argentina: Tdap vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants less than 2 months of age. Clin Infect Dis. 2019 Mar 16. pii: ciz217. doi:10.1093/cid/ciz217

7. Romanin V, Agustinho V, Califano G, Sagradini S, Aquino A, Juárez MV, et al. Epidemiological situation of pertussis and strategies to control it: Argentina, 2002-2011. Arch Argent Pediatr. 2014 Oct;112(5):413-20. doi:10.1590/S0325-00752014000500005

8. Vaz-de-Lima LRA, Sato HK, Fernandes EG, Sato AS, Pawloski LC, Tondella ML, et al. Association between the timing of maternal vaccination and newborns' anti-pertussis toxin antibody levels. Vaccine. In press.

9. Villarreal-Perez J, Ramírez-Aranda JM, Rodríguez-Rodríguez I, Perales-Dávila J, García-Elizondo FJ, Gómez-Gómez C, et al. Absence of antibodies against Bordetella pertussis in pregnant women and newborns in the state of Nuevo Leon. J Perinat Med. 2014 Sep;42(5):649-54. doi:10.1515/jpm-2013-0263

Anexo A
Pauta: Seminário Latino-Americano de Coqueluche

20 de fevereiro de 2019

08h30 às 09h00	Inscrição	
Sessão I – Projeto Latino-Americano de Pertussis (Latin American Pertussis Project, LAPP): observações de introdução e perspectivas de parceria Moderada por Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute		
09h00 às 09h10	Boas-vindas e perspectiva de parceria do Sabin Vaccine Institute	Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute
09h10 às 09h20	Perspectiva de parceria da Organização Pan-Americana da Saúde	Ana Elena Chévez, Organização Pan-Americana da Saúde
09h20 às 09h30	Perspectiva de parceira dos U.S. Centers for Disease Control and Prevention	M. Lucia Tondella, U.S. Centers for Disease Control and Prevention
09h30 às 09h45	Observações do Ministério da Saúde, Argentina	

Sessão II – Painéis de discussão: atualizações sobre epidemiologia nos países do LAPP e o impacto das recomendações de vigilância informadas pelo LAPP Moderada por Anna Acosta, U.S. Centers for Disease Control and Prevention	
09h45 às 10h45	O impacto do LAPP na capacitação, no treinamento e na pesquisa sobre a vacinação contra coqueluche e estratégias de controle: Apresentações de 20 minutos dos países representantes do LAPP, incluindo definições de caso, diagnósticos/controle de qualidade, relatórios de surtos, mortalidade e tendências relacionadas à idade: Argentina, Brasil e Chile
10h45 às 11h00	**INTERVALO**
11h00 às 12h00	O impacto do LAPP na capacitação, no treinamento e na pesquisa sobre a vacinação contra coqueluche e estratégias de controle: Apresentações de 20 minutos dos países representantes do LAPP, incluindo definições de caso, diagnósticos/controle de qualidade, relatórios de surtos, mortalidade e tendências relacionadas à idade: Colômbia, México e Panamá
12h00 às 12h45	O impacto da evidência do LAPP e a geração de dados em tomadas de decisões programáticas e políticas
12h45 às 13h45	**ALMOÇO**

Sessão III – Epidemiologia da coqueluche e impacto das estratégias de controle na América Latina e no mundo Moderada por Ana Elena Chévez, Organização Pan-Americana da Saúde		
13h45 às 14h05	Apresentação geral da coqueluche na América Latina	Ana Elena Chévez, Organização Pan-Americana da Saúde
14h05 às 14h25	Epidemiologia e avanços no diagnóstico da coqueluche no Peru	Faviola Valdivia Guerrero, Instituto Nacional de Salud
14h25 às 14h45	Vacinação materna na Argentina: Eficácia da vacina Tdap durante a gravidez	Viviana Romanin, consultora

14h45 às 15h05	Vacinação materna e infantil contra a coqueluche: descobrindo o ponto estratégico	Helen Petousis-Harris, University of Auckland
15h05 às 15h30	Discussão	
15h30 às 15h45	**INTERVALO**	

Sessão IV – Caracterização molecular e análise fenotípica da espécie *Bordetella*
Moderada por Daniela Hozbor, Universidad Nacional de La Plata

15h45 às 16h05	Deficiência imunogênica da vacina nos Estados Unidos	Lucia Pawloski, U.S. Centers for Disease Control and Prevention
16h05 às 16h25	Pesquisa e caracterização genética da circulação de cepas de *Bordetella pertussis* no Brasil. Há novas variantes no país?	Daniela Leite, Instituto Adolfo Lutz
16h25 às 16h50	Cepas de *Bordetella pertussis* pertactina-negativas raramente são detectadas na Argentina, um país que usa a vacina de célula inteira para doses principais	Daniela Hozbor, Universidad Nacional de La Plata
16h50 às 17h10	Suscetibilidade ao antibiótico	Pam Cassiday, U.S. Centers for Disease Control and Prevention
17h10 às 17h30	Discussão	
17h30 às 18h30	**RECEPÇÃO DE BOAS-VINDAS**	

21 de fevereiro de 2019

Sessão V – Boas-vindas

09h00 às 09h15	Recapitulação do primeiro dia	Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute

Sessão VI – Painel de discussão: o futuro das estratégias e pesquisas da vacina contra coqueluche na América Latina
Moderada por Angela Gentile, Hospital de Niños Ricardo Gutièrrez

09h15 às 11h15	Assuntos de discussão: • estratégias e novos desenvolvimentos de controle da coqueluche: regulação de wP-aP, imunização materna, reformulação de vacinas e novas vacinas • aplicação e capacidade para genômica independente de cultura • necessidades/esforços para melhorar a vigilância da doença
11h15 às 11h30	Resumo e observações de encerramento para as sessões abertas
11h30 às 13h00	**ALMOÇO**

Este workshop e o relatório do encontro foram parcialmente apoiados por um subsídio educacional da Sanofi Pasteur, que não teve influência ou envolvimento no conteúdo, organização ou preparação de quaisquer atividades.

Anexo B
Participantes: Seminário Latino Americano de Coqueluche

1. Aarón Aguero, Ministério da Saúde, Costa Rica
2. Adriana Paola Ulloa, Instituto Nacional de Saúde, Colômbia
3. Aida Delgado, Gerenciamento Distrital da Saúde N09D02, Equador
4. Aida Lucia Vargas Rosario, Ministério da Saúde, República Dominicana
5. Alejandro Lepetic, GSK Vacinas, Argentina
6. Alison Mack, Escritor consultor, Estados Unidos da América
7. Ana Barquero Uriarte, Ministério da Saúde, Costa Rica
8. Ana Elena Chévez, PAHO, Estados Unidos da América
9. Andrea Verónica Müller, INPB-ANLIS "Dr. Carlos G Malbrán", Argentina
10. Andrés Montilla, Instituto Nacional de Saúde, Colômbia
11. Ángela Gentile, Hospital Pediátrico R. Gutierrez, Argentina
12. Anna Acosta, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Estados Unidos da América
13. Beatriz Graciela Lopez, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G Malbrán", Argentina
14. Carmen Lucía Contreras, Universidade da Guatemala, Guatemala
15. Cecilia González, MINSAL, Chile
16. Claudia Lara, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
17. Claudia Perandones, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
18. Cristina Mariño, Hospital Militar Central, Colômbia
19. Cristina Pedreira, Conselheiro em imunização, consultor, Brasil
20. Daniel Curcio, Pfizer, Argentina
21. Daniel Ibáñez, Instituto de Saúde Pública do Chile, Chile
22. Daniela Hozbor, UNLP, Argentina
23. Daniela Leite, Instituto Adolfo Lutz, Brasil
24. Darío Di Biase, INPB-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
25. Dilcia Araceli Castellanos Ardón, Ministério da Saúde, Honduras
26. Dulcelina Concepción Urbina Ruíz, Ministério da Saúde, Honduras
27. Eitan Berezin, Hospital da Universidade Santa Casa, Brasil
28. Faviola Valdivia, Instituto Nacional de Saúde, Peru
29. Gabriela Aguilar Carrada, Secretaria de Saúde, México
30. Gabriela García Gabarrot, Ministério da Saúde, Uruguai
31. Gloria Rey, PAHO, Estados Unidos da América
32. Gloriela de Villarreal, Instituto Gorgas, Panamá
33. Grettel Chanto, INCIENSA, Costa Rica
34. Guadalupe Viveros Terrazas, Secretaria de Saúde, México
35. Gustavo Gagliano, Ministério da Saúde, Uruguai
36. Helen Petousis-Harris, Universidade de Auckland, Nova Zelândia

37. Hugo Dibarboure, Sanofi, Uruguai
38. Ileana Moya, Ministério da Saúde, Honduras
39. Iván Ríos, MINSAL, Chile
40. Jonathan Zintgraff, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
41. Karen Virginia Ovalles Olivares, Ministério da Saúde, República Dominicana
42. Lucia Pawloski, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Estados Unidos da América
43. Lucila Torres, Ministério da Saúde, El Salvador
44. Luis Ángel Sapián López, Secretaria de Saúde, México
45. Luisa Osiela González Blandón, Ministério da Saúde, Nicarágua
46. Marco Antonio Gonzáles García, Secretaria de Saúde, México
47. María Andrea Uboldi, Ministério da Saúde de Santa Fe, Argentina
48. María del Valle Juárez, Ministério Nacional da Saúde e Desenvolvimento Social., Argentina
49. María Laura Bello, Pfizer, Argentina
50. Maria Lucia Tondella, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Estados Unidos da América
51. María Seoane, GSK, Argentina
52. Mariano Tristán, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
53. Marina Kosacoff, Sanofi, Argentina
54. Martha Ligia Orozco Solórzano, Ministério da Saúde, Nicarágua
55. Mayra Fredesvinda Canario Céspedes, Ministério da Saúde, República Dominicana
56. Mirta Lescano, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina
57. Nathalia Katz, Ministério da Saúde, Argentina
58. Noelia Speranza, Ministério da Saúde, Uruguai
59. Pablo Bianculli, Sanofi, Argentina
60. Pamela Cassiday, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Estados Unidos da América
61. Reynaldo Javier Hernández Mendoza, Ministério da Saúde, Nicarágua
62. Ricardo Saldaña, Instituto Gorgas, Panamá
63. Roque López, Secretaria de Saúde, Honduras
64. Rubén Ramos, Instituto Gorgas, Panamá
65. Sandra Besada-Lombana, Sanofi Pasteur, Colômbia
66. Silvina Neyro, Ministério Nacional da Saúde, Argentina
67. Sonia Arza, Ministério da Saúde, Paraguai
68. Stacey Knobler, Sabin Vaccine Institute, Estados Unidos da América
69. Susan Hariri, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Estados Unidos da América
70. Veronica Pinell-McNamara, Centros de Controle e Prevenção de Doenças, Estados Unidos da América
71. Viviana Romanin, Consultor, Argentina
72. Wendy Castillo, Instituto Gorgas, Panamá