

# Tosse Convulsa: Experiência de uma Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos

## Whooping Cough: A Paediatric Intensive Care Unit Experience

Ana SC Fernandes<sup>1</sup>, Leonor Boto<sup>2</sup>, Joana Rios<sup>2</sup>, Cristina Camilo<sup>2</sup>, Francisco Abecasis<sup>2</sup>, Marisa Vieira<sup>2</sup>

Acta Pediatr Port 2018;49:144-51

DOI: 10.21069/APP.2018.10770

### Resumo

**Introdução:** Apesar de programas de vacinação bem estabelecidos, a tosse convulsa tem reemergido em vários países, particularmente em pequenos lactentes suscetíveis a doença grave. Pretende-se caracterizar os internamentos por tosse convulsa numa unidade de cuidados intensivos pediátricos.

**Métodos:** Estudo descritivo retrospectivo, por análise de processos clínicos de crianças com tosse convulsa confirmada laboratorialmente, internadas na unidade de cuidados intensivos pediátricos de um hospital de nível III entre janeiro de 2008 e julho de 2016.

**Resultados:** Registaram-se 23 internamentos, mediana de idade 40 dias, 14/23 (60,9%) do sexo feminino, 21/23 (91,3%) não imunizados para *Bordetella pertussis*. A tosse paroxística (100%) e a apneia (69,6%) foram os sintomas definidores de caso mais frequentes. Os principais motivos de internamento foram episódios de cianose e hipoxemia (22/23, 95,7%), bradicardia (17/23, 73,9%) e apneia (16/23, 69,6%). Quinze doentes (65,2%) necessitaram de suporte ventilatório, invasivo em 10. Foi utilizada hipercapnia permissiva em cinco doentes e curarização em quatro. Verificou-se leucocitose em todos os doentes (mediana 26600 células/ $\mu$ L, 15 020-103 900 células/ $\mu$ L). Não foram usadas técnicas leucorreduzidoras. Identificaram-se agentes coinfectantes em 10 doentes e imagem radiológica de pneumonia em 14, nosocomial em três. Registaram-se cinco casos de hiponatremia e um de convulsões. Não se verificaram óbitos.

**Discussão:** A taxa de complicações e morbimortalidade foi menor do que a reportada noutras séries. O rastreio atempado e tratamento da coinfeção, bem como a estratégia de ventilação utilizada, recorrendo por vezes a curarizantes para prevenir barotrauma, poderão ter contribuído para estes resultados.

**Palavras-chave:** Criança; Cuidados Críticos; Doenças Respiratórias; Infecções Bacterianas; Portugal; Tosse Convulsa; Vacina contra Difteria, Tétano e Coqueluche

### Abstract

**Introduction:** Despite well-established immunisation programmes, the incidence of pertussis is increasing in several countries, particularly affecting young infants, who are susceptible to severe disease. We aimed to characterise pertussis cases treated in a paediatric intensive care unit.

**Methods:** We performed a retrospective study based on review of the clinical charts of children with laboratory-confirmed pertussis admitted to a paediatric intensive care unit of an academic medical centre between January 2008 and July 2016.

**Results:** Twenty-three children were identified, median age 40 days, 14/23 (60.9%) female, and 21/23 (91.3%) not vaccinated for *Bordetella pertussis*. Paroxysmal cough (100%) and apnoea (69.6%) were the most fre-

quently found case-defining symptoms. Cyanosis and hypoxaemia (22/23, 95.7%), bradycardia (17/23, 73.9%) and apnoea (16/23, 69.6%) prompted most admissions. Fifteen patients (65.2%) needed respiratory support, invasive in 10 cases. Permissive hypercapnia was used in five patients and muscle relaxants in four. All patients had leukocytosis (median 26 600 cells/ $\mu$ L, 15 020-103 900 cells/ $\mu$ L). No leukoreduction techniques were used. Coinfection with other agents was identified in 10 patients and 14 had radiographic findings of pneumonia, which was healthcare-associated in three. Hyponatraemia was identified in five cases and seizures in one. There were no other complications of the disease and no deaths.

**Discussion:** Disease complications, morbidity and mortality were less frequent than reported in other studies. Both prompt coinfection screening and treatment and the ventilation strategies used, sometimes with curari-

1. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

2. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

#### Correspondência

Ana Sofia Cordeiro Fernandes dos Santos

anasfernandes@gmail.com

Hospital de Santa Maria, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal

Recebido: 30/01/2017 | Aceite: 12/11/2017

sation to prevent barotrauma, may have contributed to these results.

**Keywords:** Bacterial Infections; Child; Critical Care; Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine; Portugal; Respiratory Tract Diseases; Whooping Cough

## Introdução

A tosse convulsa é uma doença respiratória aguda de natureza infecciosa, causada pelo cocobacilo Gram-negativo *Bordetella pertussis*, facilmente transmissível. A Organização Mundial da Saúde estimou que em 2008 ocorreram cerca de 16 milhões de casos no mundo, com cerca de 195 000 mortes em idade pediátrica, 95% em países em desenvolvimento.<sup>1</sup> Mesmo em países industrializados, com programas de imunização bem estabelecidos, tem sido reportado um aumento da sua incidência,<sup>2,3</sup> sendo geralmente a doença menos controlada entre as preveníveis por vacinação.<sup>4</sup> São possíveis diversas explicações para a reemergência da doença, como a perda progressiva de imunidade conferida pela vacinação / infeção, a presença de reservatórios assintomáticos / paucissintomáticos (particularmente adolescentes e adultos) que contribuem para perpetuar a transmissão da doença, a seleção de estirpes bacterianas com polimorfismos distintos das estirpes vacinais e a melhoria dos métodos de diagnóstico e notificação da doença.

A notificação desta doença é obrigatória em Portugal desde 1950, com importante redução da sua incidência após a introdução da vacina *pertussis whole cell* (Pw) no Programa Nacional de Vacinação em 1965, substituída em 2006 pela vacina *pertussis acelular* (Pa). O esquema vacinal preconiza a imunização aos 2, 4 e 6 meses, com doses de reforço aos 18 meses e 5-6 anos.<sup>5,6</sup>

Apesar da cobertura vacinal acima de 95%,<sup>7</sup> o número de casos de tosse convulsa notificados em Portugal tem aumentado nos últimos anos, sobretudo no primeiro ano de vida.<sup>5</sup> Os pequenos lactentes, não imunizados ou com vacinação incompleta, constituem também o grupo com maior risco de doença grave, internamento em unidade de cuidados intensivos e morbimortalidade.<sup>8</sup> As principais complicações da doença são respiratórias (apneia, insuficiência respiratória, pneumonia, síndrome de fuga de ar), cardiovasculares (arritmia, bradicardia, hipertensão pulmonar, choque), neurológicas (convulsões, encefalopatia), infecciosas (sobreinfeção e sepsis), falência multiorgânica e morte.<sup>8</sup>

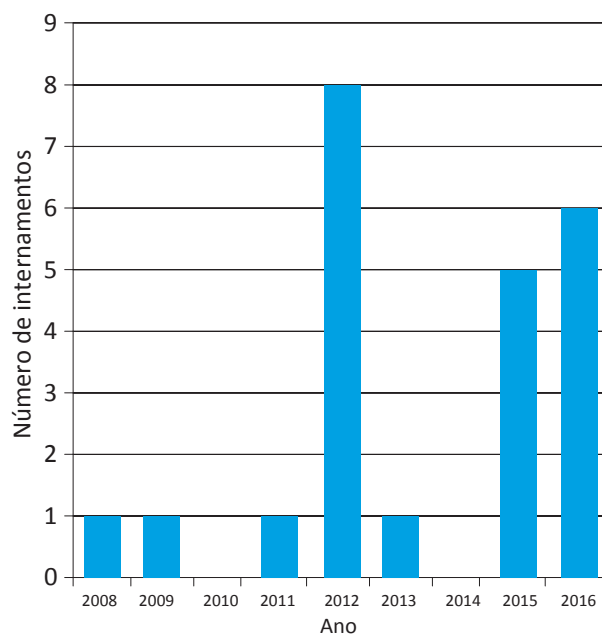
Este estudo teve como objetivo caracterizar os casos de tosse convulsa confirmada laboratorialmente, interna-

dos numa unidade de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) e apresentar estratégias que poderão contribuir para reduzir a morbimortalidade associada à doença.

## Métodos

Estudo descritivo retrospectivo de crianças (0-17 anos) com diagnóstico de tosse convulsa internadas na UCIP de um hospital de nível III entre janeiro de 2008 e julho de 2016. Incluíram-se todas as crianças com critérios clínicos de tosse convulsa de acordo com o despacho ministerial que define doenças transmissíveis de notificação obrigatória<sup>9</sup> e confirmação laboratorial por deteção de ácido desoxirribonucleico (ADN) de *Bordetella pertussis* por reação de cadeia da polimerase (RCP) no exsudado nasofaríngeo ou aspirado da nasofaringe, ou isolamento da bactéria em exame cultural.

Mediante consulta dos processos clínicos, avaliaram-se dados demográficos, epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, imagiológicos e terapêuticos (incluindo parâmetros ventilatórios, quando aplicável). As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências com contagens e percentagens e as variáveis contínuas como mediana e amplitude interquartil (Q). O tratamento dos dados foi efetuado recorrendo à aplicação Statistical Package for the Social Science®, versão 21.



**Figura 1.** Número de internamentos na unidade de cuidados intensivos pediátricos por tosse convulsa entre janeiro de 2008 e julho de 2016.

## Resultados

No período de estudo registaram-se 23 internamentos. O número anual variou entre zero (nos anos de 2010 e 2014) e um máximo de oito internamentos no ano de 2012. Nos primeiros sete meses de 2016 verificaram-se seis internamentos (Fig. 1).

Foram transferidos para UCIP após admissão no serviço de urgência do mesmo hospital 5/23 (21,7%) doentes e os restantes 78,3% foram transportados de outros hospitais pelo transporte inter-hospitalar pediátrico.

### Características demográficas e estado de imunização

Dos doentes internados 14/23 (60,9%) eram do sexo feminino, com idades compreendidas entre 18-136 dias (quatro meses) e mediana de 40 dias (Tabela 1).

Havia antecedentes de prematuridade em 4/23 (17,4%) lactentes, tendo o mais prematuro (31 semanas de idade gestacional) necessitado de ventilação invasiva no período neonatal. Quatro doentes apresentavam outras comorbilidades: um caso de hérnia diafragmática congénita esquerda corrigida cirurgicamente (doente com antecedentes de prematuridade), um de doença de refluxo gastroesofágico, um de má progressão ponderal e um de colestase de etiologia desconhecida.

A maioria dos doentes (21/23, 91,3%) ainda não iniciara a imunização para *Bordetella pertussis*, correspondendo num dos casos a atraso vacinal. Os dois doentes restantes tinham apenas a primeira dose da vacina.

Em 14/15 (93,3%) casos com informação sobre o contexto epidemiológico, verificava-se história de tosse em pelo menos um coabitante: um ou ambos os progenitores em 13/15 (86,7%) e irmãos em 6/15 (40,0%).

### Apresentação clínica

À data do internamento na UCIP, todos os lactentes apresentavam tosse paroxística, mediana do tempo

**Tabela 1. Caracterização demográfica dos lactentes admitidos na unidade de cuidados intensivos pediátricos**

Sexo feminino, n (%)	14 (60,9)
Idade (dias), mediana (Q1-Q3)	40 (32-50,5)
Prematuridade, n (%)	4 (17,4)
Outras comorbilidades, n (%)	4 (17,4)
Estado de imunização, n (%)	
Nenhuma dose	21 (91,3)
Uma dose	2 (8,7)
Coabitante com tosse, n (%)	
Sim	14 (60,9)
Não	1 (4,3)
Desconhecido	8 (34,8)

Q - quartil.

de evolução de doença de 8 dias (Q1-Q3: 7-12 dias). Considerando outros sintomas incluídos nos critérios clínicos para definição de caso, a apneia estava presente em 16/23 (69,6%), e a tosse emetizante e o guincho / silvo inspiratório verificaram-se em 8/23 cada um. A rinorreia foi um achado frequente (15/23, 65,2%), contrariamente à febre, presente em apenas um lactente.

Além da apneia, foram motivo de internamento na UCIP: episódios de cianose e dessaturação (22/23, 95,7%), bradicardia (17/23, 73,9%), convulsão (1/23, 4,3%) e paragem cardiorrespiratória (1/23, 4,3%).

Na admissão, 10/23 doentes tinham suporte ventilatório: 8/23 (34,8%) em ventilação não invasiva (VNI), 2/23 (8,7%) em ventilação invasiva (VI) e 15/23 (65,2%) necessitavam de oxigénio suplementar (Tabela 2).

### Exames complementares de diagnóstico

Na admissão, 22/23 apresentavam leucocitose, sendo a mediana da contagem leucocitária de 23 790 células/ $\mu$ L (Q1-Q3: 18 245-39 400 células/ $\mu$ L). Todos os doentes desenvolveram leucocitose, com valores máximos entre 15 020-103 900 células/ $\mu$ L (mediana 26 600 células/ $\mu$ L), e linfocitose (mediana 17 204 células/ $\mu$ L, Q1-Q3: 13139-26233 células/ $\mu$ L). Sete (30,4%) doentes tiveram leucocitose superior a 50 000 células/ $\mu$ L (Tabela 3).

A trombocitose foi um achado frequente, com valores superiores a 1 000 000 plaquetas/ $\mu$ L em 3/23 (13,0%) doentes.

**Tabela 2. Características clínicas na admissão na unidade de cuidados intensivos pediátricos**

Sintoma	n (%)
Tempo de evolução de doença	
$\leq$ 7 dias	11 (47,8)
8-14 dias	10 (43,5)
$\geq$ 15 dias	2 (8,7)
Sintomas definidores de caso	
Tosse paroxística	23 (100)
Vómito após tosse	8 (34,8)
Guincho / silvo inspiratório	8 (34,8)
Apneia (lactente < 12 meses)	16 (69,6)
Número de sintomas definidores de caso	
Um	3 (13,0)
Dois	10 (43,5)
Três	8 (34,8)
Quatro	2 (8,7)
Tosse com congestão facial	23 (100)
Episódios de cianose	22 (95,7)
Rinorreia	15 (65,2)
Febre	1 (4,3)
Convulsão	1 (4,3)

Verificou-se aumento da proteína C reativa em 16/23 doentes (mediana 1,9 mg/dL, Q1-Q3: 0,3-5,2 mg/dL), diagnosticando-se coinfeção em 11 destes. A mediana do valor de procalcitonina, avaliada em 10 doentes, foi de 0,5 ng/mL (Q1-Q3: 0,3-1,7 ng/mL).

O diagnóstico de tosse convulsa foi confirmado por RCP nos 23 doentes, e adicionalmente por exame cultural em 7/20 (35,0%) doentes testados. Num doente o exame cultural identificou a presença de *Bordetella bronchiseptica*.

Em 10 doentes foram identificados outros agentes coinfectantes. Em 7/23 identificaram-se vírus nas secreções respiratórias: *rinovírus* em três, vírus sincicial respiratório (VSR) em dois, *adenovírus* em um e *vírus influenza B* em um. Em 6/20 doentes isolaram-se outras bactérias nas secreções brônquicas: um com *Streptococcus pneumoniae*, dois com *Staphylococcus aureus* (um destes metilina-resistente), um com *Staphylococcus aureus* e *Serratia marcescens*, um com *Klebsiella oxytoca* e um com *Escherichia coli*. Realizaram-se hemoculturas em três doentes, todas negativas.

A radiografia de tórax mostrou alterações do parênquima em 14/23 doentes (60,9%), com hipotransparência localizada (condensação) em 10 e difusa em quatro. Não foram identificadas síndromes de fuga de ar.

Durante o internamento 21/23 (91,3%) doentes tiveram alteração da frequência cardíaca para a idade: 18/23 (78,3%) taquicardia sinusal em repouso (com frequência cardíaca frequentemente entre 180-210 bpm) e 19/23 (82,6%) apresentaram bradicardia nos paroxismos de tosse / apneia.

Realizou-se ecocardiograma em 8/23 doentes, identificando-se um caso de canal arterial moderado com *shunt* predominantemente esquerdo-direito, sem alterações patológicas nos restantes doentes, nomeadamente

sinais indiretos de hipertensão pulmonar (HTP).

## Medidas de suporte e tratamento

### Suporte ventilatório

Dos oito doentes admitidos em VNI, em dois esta foi desligada na admissão, mantendo-se sempre em respiração espontânea. Durante o internamento 15/23 doentes (65,2%) necessitaram de suporte ventilatório: nove em VNI, cinco em *continuous positive airway pressure* (CPAP) e quatro em *bilevel positive airway pressure* (BIPAP), um destes após período inicial em CPAP, e 10 em VI, quatro dos quais após falência de VNI. Estes quatro doentes foram intubados 8-60 horas após a admissão, por apneia em 2/4 e nos restantes por agravamento de dificuldade respiratória, taquipneia mantida (90-100 cpm) e insuficiência respiratória.

Dos doentes em VI, 4/10 tinham insuficiência respiratória hipoxémica e os restantes, insuficiência respiratória global. A mediana da duração de VI foi de 7 dias (Q1-Q3: 5-8 dias). Em metade dos casos utilizou-se o modo *pressure-regulated volume control* (PRVC) e nos restantes *pressure control* (PC). A frequência respiratória variou entre os 35-45 ciclos/minuto, o tempo inspiratório oscilou entre os 0,3-0,4 segundos, a *positive end-expiratory pressure* (PEEP) entre 4-5 cmH<sub>2</sub>O e a fração de oxigénio inspirado (FiO<sub>2</sub>) no início da ventilação entre 21% - 35%, com valores máximos de 40% - 50% em 4/10 casos. Nos cinco doentes ventilados em PC, a *peak inspiratory pressure* (PIP) inicial oscilou entre 19-30 cmH<sub>2</sub>O, com valores máximos de 24-37 cmH<sub>2</sub>O. Nos doentes ventilados em PRVC, o volume corrente inicial oscilou entre 7-8 mL/kg, com valores máximos durante a ventilação de 9 mL/kg em 2/5 doentes. Quatro dos doentes em VI necessitaram de curarização esporádica por dificuldade na ventilação nos episódios de tosse paroxística com

Tabela 3. Características clínicas dos doentes com leucocitose superior a 50 000 células/ $\mu$ L

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
Leucócitos (máximo) (células/ $\mu$ L)	54 710	60 100	70 390	73 940	86 310	103 900	57 120
Linfócitos (máximo) (células/ $\mu$ L)	19810	35 460	34 096	30 492	36 907	21 819	28 160
Proteína C reativa (máximo) (mg/dL)	7,6	0,2	2,7	21,4	10,6	12,0	2,59
Comorbilidades	Não	Não	Não	Prematuro HDC corrigida	Não	Não	Não
Pneumonia	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Coinfeção	<i>S. aureus</i>	Sem agente isolado	VSR <i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	<i>Vírus influenza B</i>	<i>Rinovirus</i>	<i>Adenovirus</i>	Sem agente isolado
Suporte ventilatório	Não	VNI	VI	VNI	VI	VNI	VI
Outras complicações	Não	Não	Hiponatremia	Hiponatremia	Não	Não	Não
Sequelas	Não	Não	Epilepsia	Não	Não	Não	Não

HDC - hérnia diafragmática congénita; *S. aureus* - *Staphylococcus aureus*; *S. marcescens* - *Serratia marcescens*; VI - ventilação invasiva; VNI - ventilação não invasiva; VSR - vírus sincicial respiratório.

dessaturação e bradicardia. Em 5/10 doentes ventilados invasivamente utilizou-se uma estratégia de hipercapnia permissiva, com valores mínimos de pH entre 7,31-7,37 e máximos de pressão parcial de CO<sub>2</sub> entre 50,5-56,6 mmHg.

### Antibioterapia

Todos os doentes cumpriram antibioterapia com macrólido, sendo a azitromicina o mais utilizado (16/23), seguida da claritromicina (4/23) e eritromicina (3/23). Catorze doentes foram medicados com outros antibióticos por coinfeção suspeita ou confirmada, sendo a amoxicilina-ácido clavulânico o mais utilizado (12/14). Num doente com pneumonia e isolamento de *Staphylococcus aureus* metilina-resistente prescreveu-se vancomicina e cefotaxima e um doente com pneumonia e isolamento de *Serratia marcescens* e *Staphylococcus aureus* foi medicado com piperacilina-tazobactam e gentamicina.

Foi feita a notificação de doença e prescrição de profilaxia antibiótica aos coabitantes em todos os casos.

### Evolução clínica

A mediana do tempo de internamento em UCIP foi de 7 dias (Q1-Q3: 5-10 dias).

Registaram-se três casos de pneumonia associada aos cuidados de saúde e cinco de hiponatremia. Não se identificaram síndromes de fuga de ar, HTP, disfunção cardiovascular com necessidade de suporte inotrópico ou sépsis. Em nenhum caso foi utilizada terapêutica leucorreduzora ou oxigenação por membrana extracorporal (ECMO).

Três doentes foram readmitidos após transferência para a enfermaria:

- Um lactente com pneumonia, com reagravamento de dificuldade respiratória três dias após a transferência e necessidade de suporte ventilatório com VNI;
- Um lactente com episódios recorrentes de apneia com bradicardia e necessidade de reanimação com ventilação por pressão positiva, reinternado dois dias após transferência;
- Um lactente reinternado três dias após transferência por episódios de convulsão. Neste lactente a ocorrência de crise convulsiva integrava o quadro clínico na primeira admissão na UCIP, sendo a convulsão inaugural associada a hiponatremia de 122 mEq/L. No reinternamento não havia hipoglicemia ou desequilíbrio hidroelectrolítico, a pesquisa de *Bordetella pertussis*, citomegalovírus e vírus herpes simplex 1 e 2 no líquor foi negativa e a ecografia transfontanelar e a ressonância magnética cranioencefálica não revelaram alterações patológicas. O doente mantém atualmente seguimento

em consulta de neuropediatria por epilepsia, estando medicado e apresenta um desenvolvimento psicomotor adequado à idade. Não se registaram outras sequelas, nem óbitos.

### Discussão

Neste estudo verificou-se um maior número de internamentos no ano 2012, concordante com os dados da Direção Geral de Saúde, que revelam um pico de notificação da doença nesse ano.<sup>5</sup> No ano de 2015 e nos primeiros sete meses de 2016, verificou-se um segundo pico de internamentos, em conformidade com o típico padrão de epidemias cíclicas a cada 2-5 anos.<sup>4</sup>

A maioria dos doentes internados na UCIP por tosse convulsa era do sexo feminino, à semelhança de outros estudos que o identificaram como fator de risco para gravidade.<sup>10</sup> Também à semelhança de estudos prévios, tratavam-se de recém-nascidos e pequenos lactentes, a maioria dos quais demasiado jovens para estar protegidos eficazmente pela imunização direta,<sup>3,11,12</sup> e em sete casos existiam comorbilidades. A antibioterapia visa essencialmente interromper a transmissão, parecendo pouco eficaz na redução dos sintomas ou duração da doença, particularmente se iniciada mais de sete dias após início da sintomatologia.<sup>3</sup>

Neste, como noutros estudos,<sup>11,12</sup> identificou-se frequentemente contexto de tosse num ou mais coabitantes. O grupo *Global Pertussis Initiative* sugeriu várias potenciais estratégias vacinais para um melhor controlo da doença, nomeadamente a administração de uma dose de reforço na adolescência ou idade adulta, vacinação de pais e contactos próximos do recém-nascido (estratégia *cocoon*), antecipação da primeira dose da vacina (nascimento a um mês de idade) e vacinação da grávida.<sup>3</sup> Das estratégias consideradas, que não se excluem mutuamente, a vacinação da grávida parece ser das mais promissoras, com segurança demonstrada, relação custo-eficácia favorável e capacidade para atingir níveis elevados de anticorpos anti-*pertussis* no lactente nos primeiros dois meses de vida,<sup>13-16</sup> tendo sido implementada em Portugal em 2017.<sup>17</sup>

A hipoxemia, a bradicardia e a apneia foram os principais motivos de internamento em UCIP, à semelhança do descrito noutros trabalhos.<sup>11,18</sup>

Apenas em 7/20 doentes testados foi isolada *Bordetella pertussis* no exame cultural e num dos casos foi identificada *Bordetella bronchiseptica*.

A técnica de RCP possui elevada sensibilidade para a identificação de *Bordetella pertussis*, superior ao exame cultural, particularmente nos casos com evolução mais

prolongada ou que já iniciaram antibioterapia. A sensibilidade do exame cultural é também limitada pelo tipo e método de colheita (melhores resultados com aspirado nasofaríngeo, efeito inibitório das zaragoas de algodão), bem como pelo atraso no transporte da amostra. Acresce o facto de a *Bordetella pertussis* ser um organismo fastidioso, podendo ser necessárias duas semanas para confirmar o resultado cultural como negativo.<sup>3,4</sup> Pelas razões apontadas, a técnica de RCP é a mais utilizada para confirmação diagnóstica e notificação. Contudo, apresenta limitações ao nível da especificidade na identificação da espécie de *Bordetella*, podendo produzir resultados falsos-positivos, nomeadamente na presença de *Bordetella holmesii* ou *Bordetella bronchiseptica*.<sup>3,4</sup>

No laboratório deste hospital a caracterização da bactéria identificada em exame cultural é feita com recurso à técnica *matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight* (MALDI-TOF), que tem resultados fidedignos na identificação de espécies *Bordetella*.<sup>19</sup>

A bactéria *Bordetella bronchiseptica* é um microrganismo conhecido de várias espécies de mamíferos. Tem sido reportada ocasionalmente em humanos como agente respiratório comensal ou patogénico, sobretudo na presença de compromisso imunológico<sup>20</sup> ou em lactentes imunocompetentes,<sup>21</sup> identificando-se, por vezes, contacto com animal infetado. A maioria dos casos corresponde a infeção respiratória, nomeadamente tosse convulsa, pneumonia, bronquite, sinusite, laringotraqueíte ou tosse prolongada, sendo raras outras apresentações, como meningite.<sup>20-25</sup>

No caso descrito, um lactente previamente saudável apresentou sintomatologia clássica de tosse convulsa, achados laboratoriais típicos, evoluindo favoravelmente sob antibioterapia com macrólido e terapêutica de suporte, sem necessidade de suporte ventilatório. Desconhece-se contacto com animal possivelmente infetado. Neste caso é difícil concluir sobre a patogenicidade da *Bordetella bronchiseptica*, não se podendo excluir uma coinfeção com *Bordetella pertussis*. A evolução favorável sob antibioterapia apenas com macrólido argumenta contra o papel patogénico da *Bordetella bronchiseptica*, geralmente descrita como resistente a macrólidos, estando reportados casos de agudizações respiratórias recorrentes até à erradicação da bactéria.<sup>20,22,23,26</sup> Não foi possível testar o padrão de sensibilidade da bactéria identificada, sendo essencial vigiar a evolução deste lactente. Os achados laboratoriais típicos de tosse convulsa, como leucocitose, linfocitose e trombocitose foram frequentes. A leucocitose superior a 50 000 células/ $\mu$ L é apontada como fator de risco independente de gravidade.<sup>8,18</sup> Dos doentes que atingiram valores acima desse

limiar, 6/7 tiveram diagnóstico de coinfeção e pneumonia, 6/7 tiveram necessidade de suporte ventilatório (três VNI e três VI), 2/7 desenvolveram hiponatremia e 1/7 teve crises convulsivas. Dois destes doentes necessitaram de reinternamento na UCIP. Registou-se um caso de hiperleucocitose (leucócitos > 100 000 células/ $\mu$ L), fator considerado preditor de mortalidade associada a HTP refratária à terapêutica convencional.<sup>27</sup> Contudo, este caso apresentou evolução favorável sob VNI.

Não foram identificados casos de HTP, mas a sua incidência poderá ter sido subestimada por não ter sido pesquisada sistematicamente. Vários fatores têm sido sugeridos como implicados no desenvolvimento de HTP na tosse convulsa, particularmente quando acompanhada de hiperleucocitose:

- Maior reatividade da vasculatura pulmonar no lactente, conduzindo a vasoconstrição marcada na presença de hipoxemia e acidose;
- Lesão endotelial mediada por citocinas e/ou toxinas;
- Leucocitose induzida pela toxina *pertussis*, com subsequente leucostase e aumento das resistências vasculares. Por sua vez, a HTP agrava a hipoxemia, podendo conduzir a disfunção cardíaca, choque e síndrome de dificuldade respiratória aguda, com agravamento adicional da hipoxia e da vasoconstrição pulmonar, resultando numa HTP refratária. O papel da leucostase no desenvolvimento de HTP na tosse convulsa sugere a possível utilidade das técnicas de leucorredução.<sup>28,29</sup> Vários estudos têm sugerido a eficácia destas técnicas, por vezes combinadas com técnicas de suporte de vida extracorporeal. Contudo, as conclusões sobre a sua eficácia são limitadas pela pequena dimensão dos estudos e pelo recurso a estas técnicas sobretudo como terapêutica de resgate. Está descrita a aplicação da leucofiltração durante o *priming* do circuito de ECMO, tendo sido proposto um algoritmo para tratamento de tosse convulsa nos lactentes com idade inferior a 90 dias, que sugere a utilização da leucofiltração e ECMO nos doentes com falência cardiorrespiratória refratária a terapêutica médica e leucocitose superior a 50 000 células/ $\mu$ L ou superior a 30 000 células/ $\mu$ L sem decréscimo rápido e de transfusão permuta de dupla volemia nos casos com leucocitose superior a 100 000 células/ $\mu$ L, ou superior a 70 000 células/ $\mu$ L com insuficiência cardiorrespiratória ou HTP com insuficiência cardíaca ou respiratória.<sup>30</sup> Registaram-se cinco casos de hiponatremia, cujo tratamento implicou restrição hídrica e utilização de diurético (furosemida). A síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética no contexto de infeção respiratória grave poderá ter estado na sua origem. Contudo, dado não terem sido avaliados sistematicamente todos os critérios de diagnóstico (nomeadamente avaliação

da natriurese, osmolalidade urinária e plasmática), esta etiologia não pode ser categoricamente afirmada.

Um destes casos correspondeu a um lactente admitido na UCIP com crise convulsiva inaugural associada a hiponatremia de 122 mEq/L, interpretada como fator etiológico da crise. Apesar de não ter tido mais crises no internamento inicial, foi readmitido por novos episódios, não associados a hiponatremia. A tosse convulsa pode cursar com convulsões e encefalopatia, cujo mecanismo fisiopatológico não está completamente esclarecido, podendo estar envolvidos<sup>31,32</sup>:

- Aumento da pressão intratorácica e intra-abdominal nos paroxismos de tosse, com aumento da pressão venosa e hemorragia do sistema nervoso central;
- Hipoxia;
- Leucostase;
- Hipoglicemia;
- Efeito neurotóxico da própria bactéria (embora não exista evidência de neurotoxicidade da bactéria e nunca tenha sido isolada no líquor).

Um estudo dinamarquês identificou um risco de epilepsia superior ao da população geral nas crianças até aos 10 anos com diagnóstico hospitalar de tosse convulsa.<sup>31</sup> A doença tem sido associada a maior gravidade no período neonatal, com internamentos mais prolongados, maior necessidade de oxigénio suplementar e de VI, comparativamente a patologia respiratória aguda de outras etiologias.<sup>33</sup> Com efeito, neste estudo, a maioria dos doentes (65,2%) necessitou de algum tipo de suporte ventilatório, tendo 10/23 (43,5%) necessitado de VI. Embora os parâmetros de ventilação não tenham sido particularmente agressivos, em quatro doentes houve necessidade de curarização por dificuldade na ventilação durante os paroxismos de tosse. Na nossa unidade não é utilizada habitualmente a curarização, mas mostrou-se muito útil nestes doentes evitando os episódios frequentes de dessaturação com bradicardia. Contrariamente ao descrito por outros autores,<sup>34</sup> a necessidade de curarização não se associou a mau prognóstico, permitindo um maior controlo ventilatório. A estratégia de hipercapnia permissiva, utilizada em metade dos doentes em VI, também poderá ter contribuído para a ausência de complicações associadas ao barotrauma.

Nos casos de tosse convulsa com necessidade de internamento em UCIP, têm sido descritas taxas de morta-

lidade de 4% - 9%,<sup>8,14</sup> atingindo valores mais elevados (12,9%) em lactentes até aos 3 meses de idade.<sup>35</sup> A ausência de casos de bacteriemia, sépsis, HTP ou disfunção cardíaca terão contribuído para a ausência de mortalidade nesta série.

Este estudo apresenta várias limitações. Tratando-se de um estudo retrospectivo, nem sempre foi possível obter dados demográficos, epidemiológicos e clínicos pormenorizados. O pedido de exames laboratoriais, o rastreio de coinfeção e a avaliação ecocardiográfica foram realizados ao critério dos clínicos responsáveis, não sendo solicitados sistematicamente a todos os doentes, pelo que a presença de coinfeção ou HTP, poderá ter sido subestimada. Também não foi possível obter informação sobre o seguimento a médio-longo prazo para a maioria dos doentes. Adicionalmente, a dimensão reduzida da amostra limita a generalização dos resultados. Não obstante, os resultados apresentados contribuem para a caracterização dos casos de tosse convulsa com necessidade de cuidados intensivos pediátricos e da sua abordagem.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- A tosse convulsa ainda é uma doença desafiante, de abordagem difícil, por vezes refratária aos tratamentos convencionais.
- O rastreio atempado e tratamento da coinfeção, bem como a estratégia de ventilação utilizada, com recurso a curarização e hipercapnia permissiva, poderão ter contribuído para taxa de complicações inferior à reportada noutras séries.
- É necessário caracterizar melhor a patogenicidade de outras espécies *Bordetella*, bem como a abordagem diagnóstica e terapêutica adequada.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Referências

1. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85:385-400.

2. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012: The resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012;367:785-7.

3. Wood N, McIntyre P. Pertussis: Review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev*

- 2008;9:201-11.
4. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006;367: 1926-36.
  5. Direção Geral da Saúde. Doenças de declaração obrigatória 2011-2014. Lisboa: DGS; 2015.
  6. Direção Geral da Saúde. Programa nacional de vacinação 2006. Lisboa: DGS; 2005.
  7. Direção Geral da Saúde. PNV – Avaliação 2015. *Bol Vacinação* 2016;10:1-2.
  8. 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.
  9. Despacho n.º 5681-A/2014. Diário da República. Suplemento 2.ª série, N.º 82, 29 de abril de 2014. Ministério da Saúde. Notificação obrigatória de doenças transmissíveis e outros riscos em saúde pública.
  10. Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:194-8.
  11. SurrIDGE J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child* 2007;92:970-5.
  12. Grenha J, Maia C, Fonseca J, Moreira D, João A. Estudo clínico-epidemiológico da infeção por *Bordetella pertussis* num hospital português de nível III. *Acta Pediatr Port* 2014;45:176-82.
  13. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1760-9.
  14. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis* 2016;62:829-36.
  15. Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: A decision analysis. *Pediatrics* 2013;131:e1748-56.
  16. van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *J Infect* 2016;73:28-37.
  17. Direção Geral da Saúde. Programa nacional de vacinação 2017. Lisboa: DGS; 2016.
  18. Marques T, Escobar C, Silvestre C, Nunes P, Abadeso C, Loureiro H, et al. Factores preditivos de gravidade e necessidade de ventilação na tosse convulsa. *Acta Pediatr Port* 2015;46:350-6.
  19. Mellmann A, Cloud J, Maier T, Keckevoet U, Ramminger I, Iwen P, et al. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry in comparison to 16S rRNA gene sequencing for species identification of nonfermenting bacteria. *J Clin Microbiol* 2008;46:1946-54.
  20. Rath BA, Register KB, Wall J, Sokol DM, Van Dyke RB. Persistent *Bordetella bronchiseptica* pneumonia in an immunocompetent infant and genetic comparison of clinical isolates with kennel cough vaccine strains. *Clin Infect Dis* 2008;46:905-8.
  21. Van den Bossche D, De Bel A, De Smet D, Heylen O, Vekens E, Vandoorslaer K, et al. Prevalence of *Bordetella holmesii* and *Bordetella bronchiseptica* in respiratory tract samples from Belgian patients with pertussis-like symptoms by sensitive culture method and mass spectrometry. *Acta Clin Belg* 2013;68:341-8.
  22. Woolfrey BF, Moody JA. Human infections associated with *Bordetella bronchiseptica*. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:243-55.
  23. de la Torre MJ, de la Fuente CG, de Alegria CR, Del Molino CP, Agüero J, Martínez-Martínez L. Recurrent respiratory infection caused by *Bordetella bronchiseptica* in an immunocompetent infant. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:981-3.
  24. García-de-la-Fuente C, Guzmán L, Cano ME, Agüero J, Sanjuán C, Rodríguez C, et al. Microbiological and clinical aspects of respiratory infections associated with *Bordetella bronchiseptica*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:20-5.
  25. Wernli D, Emonet S, Schrenzel J, Harbarth S. Evaluation of eight cases of confirmed *Bordetella bronchiseptica* infection and colonization over a 15-year period. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:201-3.
  26. 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.
  27. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000;26:1512-4.
  28. 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.
  29. Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, Kumar R, Kirton C, Brundler MA, et al. Fulminant pertussis: A multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:970-80.
  30. 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.
  31. Olsen M, Thygesen SK, Østergaard JR, Nielsen H, Henderson VW, Ehrenstein V, et al. Hospital-diagnosed pertussis infection in children and long-term risk of epilepsy. *JAMA* 2015;314:1844-9.
  32. Chin LK, Burgner D, Buttery J, Bryant PA. Pertussis encephalopathy in an infant. *Arch Dis Child* 2013;98:163.
  33. Castagnini LA, Munoz FM. Clinical characteristics and outcomes of neonatal pertussis: A comparative study. *J Pediatr* 2010;156:498-500.
  34. Gillis J, Grattan-Smith T, Kilham H. Artificial ventilation in severe pertussis. *Arch Dis Child* 1988;63:364-7.
  35. Murray EL, Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, et al. Characteristics of severe *Bordetella pertussis* infection among infants < 90 days of age admitted to pediatric intensive care units – Southern California, September 2009 – June 2011. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013;2:1-6.