



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Filipe Pereira de Medeiros Leandro de Medeiros

Impacto da Vacinação Contra a Tosse Convulsa na Grávida na Incidência de Novos Casos Desta Doença no Primeiro Ano de Vida

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
GUSTAVO JANUÁRIO (ORIENTADOR)
PATRÍCIA MAÇÃO (COORIENTADORA)

ABRIL/2022

Impacto da Vacinação Contra a Tosse Convulsa na Grávida na Incidência de Novos Casos Desta Doença no Primeiro Ano de Vida

Artigo Científico Original

Filipe Pereira de Medeiros Leandro de Medeiros¹; Patrícia Mação^{1,2}; Gustavo Januário^{1,2}.

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Contacto: medeirosfilipe1@gmail.com

Área Científica: Pediatria

Índice

Lista de siglas e abreviaturas	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Introdução	7
Materiais e métodos	9
Resultados	11
Discussão.....	15
Agradecimentos	17
Referências bibliográficas	18

Lista de siglas e abreviaturas

AI – Amplitude interquartil

Bp/Bpp – *Bordetella pertussis* e *parapertussis*

DP – Desvio-padrão

DTPa – Vacina contra a difteria, tétano e tosse convulsa acelular, doses pediátricas

EUA – Estados Unidos da América

HP-CHUC – Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

IC – Intervalo de confiança

NIP – National Immunization Program

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR BP/Bpp – Teste de deteção de *Bordetella pertussis* e *parapertussis* por *polimerase chain reaction*

PNV – Programa Nacional de Vacinação

RN – Recém-nascido

RU – Reino Unido

SPM – Serviço de Pediatria Médica

Tc – Tosse convulsa

Tdpa – Vacina combinada contra o o tétano, a difteria e a tosse convulsa, em doses reduzidas

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

Wc – Whooping Cough

WHO – World Health Organization

Resumo

Introdução: A tosse convulsa (Tc) é uma doença infecciosa do trato respiratório inferior causada pela *Bordetella pertussis* que pode afetar pessoas de todas as idades, apesar de apresentar uma maior incidência e gravidade em crianças, especialmente, no primeiro ano de vida. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a doença com maior potencial de ser prevenida através da vacinação. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da vacinação contra a tosse convulsa durante a gravidez, na incidência da doença no primeiro ano de vida, no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC), após a sua introdução no programa nacional de vacinação (PNV).

Materiais e Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de Tc em lactentes sintomáticos com idade inferior ou igual a 12 meses e com identificação de *Bordetella pertussis* e *parapertussis* (Bp/Bpp) nas secreções nasofaríngeas no HP-CHUC, entre os anos de 2013 e 2020. Foram definidos 2 grupos: pré-vacinação da grávida (2013-16) e pós-vacinação da grávida (2017-2020). Foi comparada a incidência de novos casos de Tc. A análise estatística foi realizada através dos programas Excel versão 16.0 e SPSS versão 28.0.1.1.

Resultados: Foram diagnosticados 54 casos de Tc, dos quais 37 lactentes abaixo dos 3 meses. Necessitaram de internamento 29 doentes. A maioria dos casos foi registada pré-introdução da vacinação na grávida (n=39, 72,2%). Não se verificaram diferenças significativas na percentagem de internamentos após implementação da vacina. Verificou-se uma diminuição progressiva, estatisticamente significativa, do número de casos positivos a partir de 2017. Houve aproximadamente 6 vezes maior probabilidade do resultado do teste para Tc ser negativo nos anos após a introdução da vacinação no PNV.

Discussão: Verificou-se uma diminuição significativa do número de casos de Tc em lactentes no HP-CHUC, após a implementação da vacinação na grávida reforçando a efectividade desta estratégia vacinal.

Palavras chave: Tosse convulsa; *Bordetella Pertussis*; DTPa; Vacinação; grávidas

Abstract

Introduction: Whooping cough (Wc) is an infectious disease of the lower respiratory tract caused by *Bordetella pertussis* that can affect people of all ages, despite having a higher incidence and severity in children, especially in their first year of life. According to the World Health Organization (WHO), it is the disease with the greatest potential to be prevented through vaccination. The goal of this study is to evaluate the impact of Wc vaccination during pregnancy, on the incidence of the disease in the first year of life, at the Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC), after its introduction into the national immunization program (NIP).

Materials and Methods: A retrospective analysis of cases of Wc was performed in symptomatic infants with ages under than, or equal to, 12 months with *identified Bordetella pertussis* and *parapertussis (Bp/Bpp)* in nasopharyngeal secretions at HP-CHUC, between the years of 2013 and 2020. Two groups were defined: pre-vaccination of the pregnant woman (2013-16) and post-vaccination of the pregnant woman (2017-2020). The incidence of new cases of Wc was compared. Statistical analysis was performed using Excel version 16.0 and SPSS version 28.0.1.1.

Results: 54 cases of Wc were diagnosed, in which 37 were in infants under 3 months of age. 29 patients required hospitalization. Most cases were recorded before the introduction of the vaccination in pregnant women (n=39, 72,2%). No significant differences in percentage of hospital admissions, before the introduction of the vaccine, were observed. There was a progressive, statistically significant decrease in positive cases from 2017 onwards. There was, approximately, a 6 times greater probability of the test result for Wc being negative in the years after the introduction of vaccination in the NIP.

Discussion: There was a significant decrease in the number of Wc cases in infants at HP-CHUC, after the implementation of vaccination in pregnant women, reinforcing the effectiveness of this vaccination strategy.

Key-words: Whooping cough; *Bordetella Pertussis*; DPT; Vaccination; pregnant

Introdução

A tosse convulsa (Tc) é uma doença infecciosa do trato respiratório inferior causada por um cocobacilo pleomórfico gram-negativo, *Bordetella pertussis* que, afeta pessoas de todas as idades, apesar de apresentar uma maior incidência e gravidade em crianças, especialmente, no primeiro ano de vida e sobretudo nos primeiros meses de vida¹.

A Tc tem um período de incubação entre 7 a 10 dias, podendo variar de 5 a 21 dias. O quadro clínico clássico caracteriza-se por 3 fases, a fase catarral, a fase paroxística e a fase de convalescença. A fase catarral, que dura entre 1 a 2 semanas, caracteriza-se por sintomatologia do trato respiratório superior, com tosse não produtiva persistente, febre baixa e coriza. Enquanto a fase paroxística, com duração entre 2 a 6 semanas, se apresenta com um agravamento da tosse com paroxismos, que podem ser acompanhados de cianose e de um guincho inspiratório e vômito, com maior frequência no período noturno e com agravamento com o choro e a deglutição. Na fase de convalescença, com duração entre 2 a 6 semanas, ocorre uma diminuição progressiva da intensidade e frequência dos paroxismos, com desaparecimento do guincho e dos vômitos^{2,3}.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Tc é a doença com maior potencial de ser prevenida através da vacinação⁴. A vacina contra a Tc foi criada em 1950 para administração em crianças, com diminuição acentuada da incidência da doença a nível mundial, logo após a sua implementação nos vários países. Em Portugal a Tc é uma doença de declaração obrigatória desde 1950⁵ e a vacina foi implementada no programa nacional de vacinação (PNV) desde a criação do mesmo em 1965⁶.

A vacina atualmente utilizada para a prevenção primária da Tc é a DTPa, uma vacina trivalente, contra a difteria, tétano e Tc, administrada em 5 tomas, correspondendo as 3 primeiras, aos 2, 4 e 6 meses, à primovacinação e as 2 tomas seguintes, aos 18 meses e 5 anos, a reforços⁶. É uma vacina segura, com poucas reações adversas, as quais são de gravidade reduzida, sendo as mais comuns: queixas algícas, rubor e tumefação no local da injeção⁶.

Estudos realizados noutros países, como Estados Unidos da América (EUA), Reino Unido (RU) e Alemanha, demonstraram a eficácia da vacina combinada da DTPa na diminuição da incidência de casos de Tc por ano, bem como na diminuição da morbidade e da mortalidade em crianças^{7,8}. Outros estudos mostraram ainda, que para lactentes com menos de 2 meses de idade, ou seja, antes do início da vacinação, a incidência e a morbimortalidade eram ainda elevadas^{9,10}.

Em 2012, a OMS, através do grupo de trabalho destinado à vigilância da Tc, observou e relatou um ressurgimento da Tc em Portugal, devido ao aumento do número de casos desde 2000. Padrão este observado também em outros países, nomeadamente, na Austrália, EUA, RU, País de Gales e Chile, com um aumento do número de casos em menores de 1 ano de idade. Revelando a necessidade de outro tipo de estratégias para controlo da doença, nomeadamente a vacinação da grávida com Tdpa⁵.

Segundo dados da DGS, entre os anos de 2012 e 2015, ocorreram 677 casos de Tc em Portugal, verificando-se uma maior incidência em crianças com menos de 2 meses de vida (42%), faixa etária que registou todos os óbitos neste período de tempo (8 óbitos)⁵. De referir ainda que 95% dos casos de crianças com idade inferior a 1 ano necessitaram de hospitalização⁵.

A vacinação para a Tc na grávida foi introduzida inicialmente no RU e na Argentina em 2012, seguidos da Irlanda, Bélgica, Suíça, Nova Zelândia, Israel e Espanha em 2013, e Holanda em 2015. Em Portugal, a vacinação foi incluída no PNV a 1 de janeiro de 2017, após um surto que afetou o nosso país no ano anterior⁴.

A implementação da vacinação da grávida no PNV teve como objetivo a proteção do lactente nos primeiros meses de vida⁵, através da estimulação da imunidade materna, com a passagem de anticorpos para o feto, durante a gestação, conferindo ao recém-nascido (RN) uma imunidade passiva¹¹.

A vacinação durante a gravidez deve ser administrada entre as 20 e as 36 semanas de gestação, idealmente após realização da ecografia morfológica (entre as 20 e as 22 semanas + 6 dias) e até às 32 semanas⁶. Para além disto, é de realçar que é uma vacina de toma única, independentemente da história anterior de doença e do estado vacinal prévio da grávida e que deve ser realizada em todas as gestações, uma vez que a sua administração numa gesta anterior não confere proteção nas seguintes.^{5,6}

O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da vacinação materna contra a Tc durante a gravidez na incidência da doença no primeiro ano de vida, no HP-CHUC, após a sua introdução no PNV.

Materiais e métodos

1.Desenho do estudo

Este foi um estudo retrospectivo cuja população-alvo incluiu todos os casos com o diagnóstico de Tc e teste de detecção PCR Bp e Bpp positivo no HP-CHUC, entre os anos de 2013 e 2020. Este estudo não incluiu grávidas, adultos, nem crianças com mais de 12 meses de idade.

Foram analisadas as seguintes variáveis: data do diagnóstico, idade (em meses), género, necessidade de internamento hospitalar e nos casos após 2016 o estado vacinal da grávida em relação à toma da vacina Tdpa.

Foi efetuada uma análise descritiva e posteriormente os casos foram divididos em 2 grupos, de acordo com a data do diagnóstico: um grupo pré-vacinação da grávida contra Tc, que incluiu os anos de 2013 a 2016; e outro grupo pós-vacinação, entre os anos de 2017 e 2020. Foram comparados dados e realizada uma comparação da incidência de novos casos de infeção por *Bp/Bpp* nos 2 grupos.

2.Recolha de dados

Os dados foram obtidos através de uma base de dados laboratoriais do HP-CHUC, garantindo-se as condições de anonimato e sigilo, requeridas em termos éticos.

Esta base de dados continha todos os testes realizados para *Bp/Bpp* entre os anos de 2013 e 2020, bem como os respetivos resultados.

3.Seleção dos participantes

Foram selecionados para análise todos os casos com idade igual ou inferior a 12 meses em que foi realizada a pesquisa de *Bp/Bpp* nas secreções nasofaríngeas, tendo sido incluídos 1890 casos.

4.Análise estatística

Recorreu-se ao *IBM SPSS Statistics* versão 28.0.1.1 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). A construção de tabelas e gráficos foi realizada com o *Microsoft Excel*, sendo posteriormente exportados para o *Microsoft Word*.

Os dados estão apresentados na forma de média +/- desvio-padrão e na forma de frequência relativa e absoluta para variáveis quantitativas e categóricas/nominais, respetivamente, na análise estatística descritiva.

Quanto à estatística inferencial, o teste Qui-quadrado foi usado para determinar se existiam diferenças entre o número de testes positivos antes e após a implementação da vacina contra a tosse convulsa para gestantes, dado que as regras de *Cochran* foram cumpridas. Usou-se ainda a regressão logística para cálculo do *Odds-ratio*. É de referir que estes testes são não-paramétricos, dado que as variáveis utilizadas eram nominais.

Quanto à comparação dos 2 grupos de casos positivos, antes e após a implementação da vacina, recorreu-se ao teste Qui-quadrado, ou ao teste exato de Fisher se as regras de *Cochran* não fossem cumpridas, quando comparadas variáveis nominais. Para comparação da distribuição da idade (variável contínua) entre os 2 grupos, usou-se o teste de *Mann-Whitney*.

Deste modo, não foi necessário recorrer a testes de normalidade (como o teste *Shapiro-Wilk*), pois os testes a utilizar já tinham de ser, de base, não-paramétricos.

Consideraram-se resultados estatisticamente positivos quando o valor de p obtido foi inferior a 0,05.

Resultados

1. Análise Descritiva das características da amostra

Foram incluídos 1890 casos com idade igual ou inferior a 12 meses, dos quais 54 (2,9%) com identificação de Bp/Bpp. A idade média dos doentes foi de 3,35 +/- 2,22 meses e 37 tinham menos de 3 meses (68,5%). 29 eram do sexo masculino (53,7%) e os restantes 25 do sexo feminino (46,3%).

Necessitaram de internamento hospitalar 29 casos (53,7%), dos quais sete (24,1%) em cuidados intensivos.

Quanto ao número de casos positivos por ano e a respetiva percentagem, em 2013, foi obtido um total de 13 casos (24,1%), em 2014, 1 (1,9%), em 2015, 5 (9,3%), em 2016, 20 (37%), em 2017, 9 (16,6%), em 2018, 3 (5,5%), em 2019, 2 (3,7%) e, em 2020, 1 (1,9%). Estes resultados estão ilustrados na Tabela 1.

Tabela 1: Caracterização da amostra de casos positivos

Variáveis		Análise Descritiva*
Idade (em meses)	Média +/- DP	3,35 +/- 2,22
	Mediana +/- AI	2 +/- 4
Sexo	Masculino	29 (53,7%)
	Feminino	25 (46,3%)
Número de testes por ano	2013	13 (24,1%)
	2014	1 (1,9%)
	2015	5 (9,3%)
	2016	20 (37,0%)
	2017	9 (16,6%)
	2018	3 (5,5%)
	2019	2 (3,7%)
2020		1 (1,9%)
Total de casos positivos		54

Abreviaturas: DP, Desvio-padrão; AI, Amplitude interquartil

* As variáveis nominais/ordinais estão apresentados na forma n(%); as variáveis quantitativas (idade) estão na forma média +/- desvio-padrão e na forma mediana +/- amplitude interquartil.

2. Análise comparativa dos casos positivos, antes e após implementação da vacina

Dos 54 casos positivos, 39 (72,2%) ocorreram antes da implementação da vacinação na grávida e os restantes 15 (27,8%) nos anos seguintes.

A caracterização dos casos antes e após a implementação da vacina está apresentada na Tabela 2.

Registou-se um óbito no ano de 2013, de um lactente com 2 meses de idade, do sexo feminino, após internamento em UCI.

Além disso, dos 15 casos positivos registados no período pós-vacinação, apenas 1 das grávidas tinha sido vacinada durante a gestação, 3 não tinham sido vacinadas e dos restantes 11 casos não existia informação do *status* vacinal da grávida.

Tabela 2: Caracterização dos casos antes e após a implementação da vacina.

Variáveis		Pré-vacina* (2013-16) n=39	Pós-vacina* (2017-20) n=15	<i>p</i>
Idade	Média +/- DP	2,71 +/- 2,54	4,73 +/- 4,08	0,084
	Mediana +/- AI	2,00 +/- 3,00	3,00 +/- 7,00	
Sexo	Masculino	19 (48,7%)	10 (66,7%)	0,236
	Feminino	20 (51,3%)	5 (33,3%)	
Internamentos	Internamento	20/39 (51,3%)	9/15(60,0%)	0,647
	SPM	14 (70%)	8 (88,8%)	
	UCI	6 (30%)	1 (11,1%)	

Abreviaturas: DP, Desvio-padrão; AI, Amplitude interquartil; SPM, Serviço de Pediatria Médica; UCI, Unidade de Cuidados Intensivos.

* As variáveis nominais/ordinais estão apresentados na forma n(%); as variáveis quantitativas (idade) estão na forma média +/- desvio-padrão e na forma mediana +/- amplitude interquartil.

Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à idade, sexo e internamentos entre os dois grupos, como está representado na Tabela 2.

3. Análise inferencial

No gráfico apresentado na Figura 1, apresenta-se a evolução da percentagem de casos positivos por ano, desde 2013 a 2020. Existe uma diminuição progressiva de casos positivos desde 2017 até 2020, isto é, no período após a implementação da vacina da grávida no PNV (Figura 1).

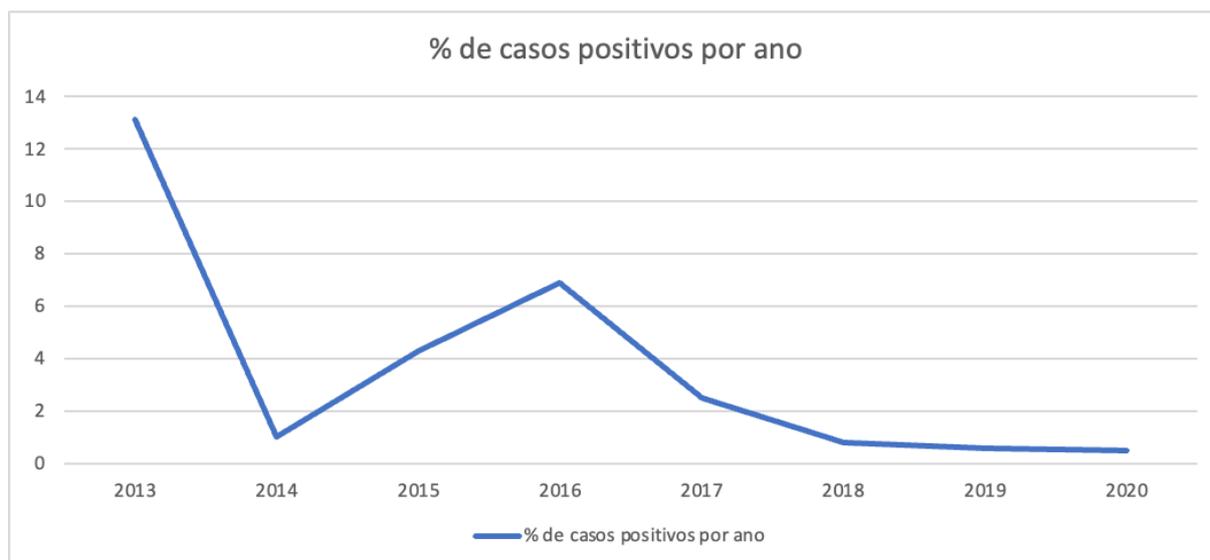


Figura 1. Evolução da porcentagem de casos positivos de Tc no HP-CHUC por ano (2013-2020).

Como se pode observar na Tabela 3, entre 2013 e 2016 foram realizados um total de 609 testes, dos quais 39 positivos (6,4%) e entre 2017 e 2020 realizou-se um total de 1281 testes, dos quais 15 positivos (1,2%).

Tabela 3: Resultado dos testes realizados antes e depois da implementação da vacina, na forma de frequência absoluta.

		Resultado dos testes		
		Positivo	Negativo	Total
Ano dos testes	Pré-Vacina (2013-16)	39 (6,4%)	570	609
	Pós-Vacina (2017-20)	15 (1,2%)	1266	1281
	Total	54	1836	1890

Após a aplicação do teste Qui-quadrado, ilustrado na Tabela 4, obtivemos um valor de $p < 0,001$, ou seja, há diferenças entre os resultados dos testes antes e após a implementação da vacina da grávida no PNV.

Tabela 4: Teste Qui-quadrado

Teste Qui-quadrado	
Valor de p	<0,001
Estatística do χ^2	40,725
Graus de liberdade	1

No seguimento do teste do qui-quadrado, dado terem-se observado diferenças significativas, procedeu-se à realização de uma regressão logística para cálculo do *odds-ratio*, concluindo-se que, nos anos após implementação da vacina, há aproximadamente 6 vezes maior probabilidade do resultado do teste ser negativo (Tabela 5).

Tabela 5: Regressão logística.

Regressão Logística	
Valor de p	<0,001
Odds ratio	5,775
IC (95%)	3,158-10,561

Abreviaturas: IC (95%), Intervalo de confiança a 95%

Discussão

A Tc pode ser uma doença grave e causa de mortalidade, principalmente, em lactentes e crianças não vacinadas. Uma vez que é uma doença passível de ser prevenida pela vacinação, esta reveste-se de elevada importância, devendo enaltecer-se a mesma e reforçar a adesão junto das famílias e no seio da comunidade. Atualmente a importância prende-se também, não apenas com o cumprimento das tomas previstas no PNV na criança, mas também na gestante, de modo a proteger os pequenos lactentes que ainda não têm idade para serem vacinados.

Em 2017, em Portugal, apenas 75% das grávidas foram vacinadas contra a Tc durante a gestação apesar da vacinação ser segura e eficaz tanto para a grávida como para o feto, e oferecer uma imunidade passiva aos recém-nascidos, antes do início da primovacinação aos 2 meses.

O presente trabalho mostrou que desde a implementação da vacinação da grávida contra a Tc no PNV, ocorreu uma diminuição significativa no número de diagnósticos de Tc em lactentes no HP-CHUC. Estatisticamente comprovou-se que há diferenças entre a probabilidade de positividade do teste antes e após a implementação da vacinação da grávida no PNV, assistindo-se a uma probabilidade 6 vezes superior do resultado do teste ser negativo após implementação desta estratégia.

Os vários estudos internacionais estão de acordo com os nossos resultados. Um estudo de 2021, realizado no Brasil, que efetuou uma análise entre outubro de 2010 e janeiro de 2019, de forma a analisar o impacto da vacinação da grávida (introduzida em 2014) na diminuição da incidência de casos de Tc em crianças com menos de 1 ano de idade, concluiu que a vacinação é um fator protetor em todas as faixas etárias abaixo de 1 ano de idade e em todas as regiões do país¹². Dois estudos que avaliaram o impacto da vacinação da gestante e a incidência de casos de Tc em pequenos lactentes com idade inferior a 2 meses, o primeiro realizado nos EUA e publicado em 2018 e o outro na Argentina, publicado em 2020, concluíram que existe elevada eficácia da vacinação da grávida na proteção de crianças nos primeiros meses de vida^{9,10}. Uma revisão sistemática que englobou os anos de 2010 a 2019 e que mostrou elevada segurança e eficácia da estratégia da vacinação da grávida, sobretudo na prevenção e na redução de hospitalizações e mortes de lactentes com Tc¹³. Um trabalho de revisão que englobou várias séries de casos nos EUA, RU, Argentina, Israel, Austrália, Suíça e Bélgica estimou a eficácia da vacina em cerca de 90% no que conta à redução do número de casos de Tc e de hospitalização, e de 95% de eficácia na diminuição da letalidade¹⁴.

Em relação à bibliografia nacional, apenas conseguimos encontrar um estudo, semelhante ao nosso, que compara a taxa de incidência de Tc no ano pré (2016) e pós a implementação da vacina na grávida no PNV (2017) na região centro e vale do Tejo, em crianças com menos de 6 meses de idade. Este comprovou a diminuição da taxa de incidência após a introdução da vacina.¹⁵

Apesar das diferenças verificadas, o mesmo não se observou para o número de internamentos, dado que, após a análise estatística, o valor de p obtido foi superior a 0,05, quando comparados os 2 grupos (antes e após implementação da vacina). Atendendo a dados bibliográficos, este resultado não foi o esperado, visto que a literatura aponta para uma diminuição do número de internamentos totais e em UCI.^{9,13}

Como limitação deste trabalho queremos apontar o reduzido número de casos positivos, o que não nos permitiu fazer uma avaliação estratificada tendo em conta as idades dos indivíduos, principalmente para a avaliação apenas do grupo nos primeiros 2 meses de vida, que como a bibliografia mostra, é a faixa etária mais afetada. Além disso, existem alguns dados omissos por ausência de informação no *SClínico*, em particular pela falta de informação acerca do *status* vacinal das grávidas.

Com o nosso trabalho, conclui-se a efetividade da implementação da vacinação da grávida contra a Tc no PNV na diminuição da percentagem de casos de Tc em lactentes no HP-CHUC.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Dr. Gustavo Januário, e à minha coorientadora Dra. Patrícia Mação pelo apoio, disponibilidade e orientação durante todo o trabalho.

Agradeço à Dra. Margarida Coucelo pela disponibilização dos dados.

Agradeço a toda a minha família, especialmente aos meus pais e irmão, bem como aos meus amigos por todo o suporte e motivação que me deram, que foram fulcrais na realização deste trabalho.

Referências bibliográficas

- 1 World Health Organization. Pertussis (document on the Internet) https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1
- 2 Correia P, Tavares M. Linhas de Orientação para Diagnóstico e Terapêutica da Tosse Convulsa. Sociedade Portuguesa de Pediatria [Internet]. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2010.
- 3 Yeshanew AG, Lankir D, Wondimu J, Solomon S. Pertussis outbreak investigation in Northwest Ethiopia: A community based study. PLoS One. 2022;17(2):e0263708. Published 2022 Feb 10. doi:10.1371/journal.pone.0263708
- 4 Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping Cough). J Infect Dis. 2021;224(12 Suppl 2):S310-S320. doi:10.1093/infdis/jiaa4694.
- 5 Direção-Geral da Saúde. Norma 002/2016 - Vacinação da grávida contra a tosse convulsa. 2016.
- 6 PNV. (2020) <https://www.ordemenfermeiros.pt/media/20070/pnv-2020-set-2020.pdf>
- 7 PLauria AM, Zabbo CP. Pertussis. [Updated 2021 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519008/>
- 8 Argondizo-Correia C, Rodrigues AKS, de Brito CA. Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies. J Immunol Res. 2019;2019:7134168. Published 2019 Feb 10. doi:10.1155/2019/7134168
- 9 Skoff TH, Blain AE, Watt J, et al. Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age: A Case-Control Evaluation. Clin Infect Dis. 2017;65(12):1977-1983. doi:10.1093/cid/cix724
- 10 Romanin V, Acosta AM, Juarez MDV, et al. Maternal Vaccination in Argentina: Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Effectiveness During Pregnancy in Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age. Clin Infect Dis. 2020;70(3):380-387. doi:10.1093/cid/ciz217
- 11 Esposito S, Bosis S, Morlacchi L, et al.. Can infants be protected by means of maternal vaccination?. Clin Microbiol Infect. 2012;18(Suppl 5):85-92. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03936>
- 12 Santana CP, Luhm KR, Shimakura SE. Impact of Tdap vaccine during pregnancy on the incidence of pertussis in children under one year in Brazil - A time series analysis. Vaccine. 2021;39(6):976-983. doi:10.1016/j.vaccine.2020.12.056

13 Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):136. Published 2020 Feb 13. doi:10.1186/s12879-020-4824-3

14 Mazzilli S, Tivoschi L, Lopalco PL. Tdap vaccination during pregnancy to protect newborns from pertussis infection. *Ann Ig.* 2018; 30:346-363. doi:10.7416/ai.2018.2226

15 Raposo S, Nunes B. Avaliação do Impacto da vacina materna contra a tosse convulsa durante a gravidez na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, um ano após a sua introdução no Programa Nacional de Vacinação. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. 2020. Available from: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/7081/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_N26_2020_artigo4.pdf