



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCO COELHO VALE

***Caracterização epidemiológica e clínica da infeção por  
Bordetella parapertussis***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ANA CRISTINA OLIVEIRA BRETT

FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

ABRIL/2024

# **Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

## **Caracterização epidemiológica e clínica da infeção por *Bordetella parapertussis***

**Francisco Coelho Vale<sup>1</sup>, Joana Jardim<sup>2</sup>, Ana Cláudia Cavadas-Almeida<sup>2</sup>,  
Fernanda Rodrigues<sup>2,3</sup>, Ana Brett<sup>2,3</sup>**

### **Afiliação:**

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

<sup>2</sup>Serviço de Urgência Pediátrica, Hospital Pediátrico, Unidade Local de Saúde Coimbra

<sup>3</sup>Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

### **Morada Institucional do Orientador:**

Serviço de Urgência Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Unidade Local de Saúde de Coimbra

Avenida Afonso Romão, Alto da Baleia

3000-602 Coimbra

### **Endereço de correio eletrónico do orientador:**

anabrett@gmail.com

## **Índice**

Índice de Figuras .....	4
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas .....	5
Resumo .....	6
Abstract .....	8
Introdução.....	9
Materiais e Métodos .....	10
Resultados.....	11
Demografia .....	11
Manifestações clínicas.....	13
Exames complementares de diagnóstico .....	14
Deteção laboratorial.....	14
Tratamento .....	15
Internamento.....	15
Vacinação .....	16
Discussão .....	17
Conclusão.....	20
Agradecimentos.....	21
Referências .....	22

## **Índice de Figuras**

<b>Figura 1.</b> Distribuição anual do número de casos de infeção por Bpp identificados por PCR das secreções nasofaríngeas, de 2013 a 2023 (n=88).....	12
<b>Figura 2.</b> Distribuição mensal (com anos discriminados) do número de casos de infeção por Bpp identificados por PCR das secreções nasofaríngeas, de 2013 a 2023 (n=88) .....	12
<b>Figura 3.</b> Tipos de tosse nos casos de infeção por Bpp identificados por PCR das secreções nasofaríngeas, de 2013 a 2023 (n=72) .....	13
<b>Figura 4.</b> Co-deteções com Bpp identificadas pelo painel sindrómico respiratório por secreções nasofaríngeas e por PCR clássica, de 2013 a 2023 (n=82).....	14
<b>Figura 5.</b> Número de agentes identificados para além da Bpp pelo painel sindrómico respiratório por secreções nasofaríngeas em doentes com Bpp, de 2013 a 2023 (n=81) .....	15
<b>Figura 6.</b> Número de doses de vacina contra a tosse convulsa nos doentes diagnosticados com infeção por Bpp, de 2013 a 2023 (n=88) .....	16

## **Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas**

**Bp** – *Bordetella pertussis*

**Bpp** – *Bordetella parapertussis*

**EUA** – Estados Unidos da América

**HPC**– Hospital Pediátrico de Coimbra

**PCR** – *Polymerase chain reaction*

**pCr**– Proteína C-reativa

**PNV**– Programa Nacional de Vacinação

**SUP**– Serviço de Urgência Pediátrica

**VSR** – Vírus sincicial respiratório

## **Resumo**

**Introdução:** A bactéria *Bordetella parapertussis* (Bpp) pode causar uma infeção com sintomas “*pertussis-like*”, mas habitualmente menos grave ou assintomática, com <5% a apresentarem os sintomas clássicos de tosse convulsa causada pela *Bordetella pertussis* (Bp). Apesar de taxas de cobertura vacinal elevadas, não é claro se a vacina acelular contra a tosse convulsa confere proteção contra a infeção por Bpp. Este estudo tem como objetivo caracterizar a epidemiologia e manifestações clínicas da infeção por Bpp durante 11 anos (2013-2023) num hospital pediátrico terciário.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo, de carácter exploratório, de todos os casos com identificação de Bpp em contexto de infeção respiratória aguda nas secreções nasofaríngeas através de *polymerase chain reaction* (PCR) clássica (2013) ou de um painel sindrómico de PCR para infeções respiratórias (2014-2023), num serviço de urgência pediátrico.

**Resultados:** Ao longo do período de estudo foram identificados 88 casos, 70 (79,5%) entre agosto 2022 e março 2023. A mediana de idades foi 2 anos ( $\leq 1M$  n=1; 1-17M n=20;  $\geq 18M$  n=67), 45 (51,1%) do sexo feminino, 34 (38,6%) provenientes do concelho de Coimbra, a maioria sem comorbilidades. Todas as crianças estavam adequadamente vacinadas para a idade contra a tosse convulsa. A tosse foi o sintoma mais comum, com 72 doentes (81,8%), frequentemente produtiva. Houve co-deteção de outros agentes em 81 doentes, principalmente rinovírus/enterovírus (n=59, 72,8%) e adenovírus (n=50, 61,7%). Os diagnósticos mais frequentes foram: nasofaringite (n=31, 35,2%), pneumonia (n=10, 11,3%) e tosse (n=10, 11,3%), dos quais três com tosse convulsa. O tratamento com macrólido foi instituído em 54 doentes (60,2%). Foram internados 17 doentes (19,3%), com duração mediana de 2 dias. Todos tiveram boa evolução clínica.

**Discussão:** A deteção de Bpp é pouco frequente. Observou-se um surto de agosto 2022 a março 2023, em crianças com vacinação adequada, maioritariamente com mais de 18 meses, com início no verão, epidemiologia que poderá ter sido influenciada pela pandemia COVID-19. Apenas três doentes apresentaram clínica de tosse convulsa, mostrando que a infeção por Bpp é mais ligeira do que a infeção por Bp. A maioria dos doentes apresentava co-deteção com outros vírus, maioritariamente rinovírus/enterovírus, sendo difícil avaliar o papel patogénico de cada um dos agentes.

**Conclusões:** É importante monitorizar a epidemiologia de Bpp para melhor reconhecer o seu impacto e a relevância do seu tratamento. Dado a sua clínica ligeira, as infeções por Bpp têm provavelmente sido subdiagnosticadas e sua co-deteção com vírus respiratórios faz questionar o seu significado clínico.

**Palavras-chave:** *Bordetella parapertussis*, Tosse Convulsa, Epidemiologia, Vacinação;

## **Abstract**

**Introduction:** *Bordetella parapertussis* (Bpp) can cause a pertussis-like illness, but less severe or asymptomatic, with <5% presenting with the classic disease symptoms of whooping cough caused by *Bordetella pertussis* (Bp). Despite high vaccination coverage rates, it is unclear whether acellular pertussis vaccines provide any protection against Bpp infection. This study aims to characterise the cases and epidemiology of Bpp infection during an 11-year period (2013-2023) in a tertiary paediatric centre.

**Methods:** Retrospective, descriptive, exploratory study, including all cases with Bpp detection in the context of respiratory infection in nasopharyngeal samples by classic polymerase chain reaction (PCR) (2013) or by a PCR respiratory panel (2014-2023), in a paediatric emergency service.

**Results:** During the study period there were 88 Bpp cases, 70 cases (79.5%) diagnosed from August 2022 until March 2023. The mean age of infection was 2 years ( $\leq 1M$  n=1; 1-17M n=20;  $\geq 18M$  n=67), 45 (51.1%) were female, 34 (38.6%) from Coimbra County, most with no comorbidities. All children were appropriately vaccinated for pertussis for their age. Cough was the most common symptom, in 72 patients (81.8%), mainly productive. Co-detection with other agents occurred in 81 patients, mainly rhinovirus/enterovirus (n=59, 72.8%) and adenovirus (n=50, 61.7%). The most frequent diagnoses were: nasopharyngitis (n=31, 35.2%), pneumonia (n=10, 11.3%) and cough (n=10, 11.3%), three with whooping cough. Treatment with macrolides was started in 54 patients (60.2%). Seventeen patients (19.3%) were admitted to hospital, with a mean hospital stay of 2 days. All had good outcome.

**Discussion:** Bpp detection is rare. An outbreak of Bpp infection was observed from August 2022 until March 2023, in appropriately vaccinated children, most above 18 months of age, starting in the summer, epidemiology that might have been influenced by the COVID-19 pandemic. Only three patients presented with whooping cough, showing that Bpp infection is less severe than Bp infection. Most patients had viral co-detection, mainly rhinovirus/enterovirus, making it difficult to assess the pathogenic role of each agent.

**Conclusions:** Monitoring Bpp epidemiology is important, to better understand its impact and the relevance of treatment. Due to its mild course, Bpp infections have likely been underdiagnosed and their co-detection with other respiratory viruses questions its clinical significance.

**Keywords:** *Bordetella parapertussis*, Whooping Cough, Epidemiology, Vaccination.



## Introdução

A tosse convulsa é uma infecção do trato respiratório causada principalmente pela bactéria *Bordetella pertussis* (Bp), mas também pela *B. parapertussis* (Bpp). A Bpp é um cocobacilo aeróbio gram-negativo, não móvel, sendo responsável por cerca de 2-20% dos diagnósticos.<sup>1</sup> Foi isolada pela primeira vez em 1938,<sup>2,3</sup> e tem como principal via de transmissão as gotículas respiratórias, com um período de incubação de 7 a 10 dias.<sup>4</sup> Tal como a Bp, a Bpp apresenta-se como uma doença aparentemente cíclica, com ciclos de 3-5 anos, sem sazonalidade.<sup>5-7</sup>

A vacinação contra a tosse convulsa encontra-se no Programa Nacional de Vacinação (PNV) desde 1965, sendo a cobertura vacinal em crianças superior a 95%. A vacinação materna foi introduzida no PNV em 2017, com cobertura vacinal superior a 80%.<sup>8</sup> Não é claro se a vacinação contra a tosse convulsa confere algum tipo de proteção contra a infecção por Bpp.<sup>6</sup>

A infecção por Bpp pode causar uma síndrome “*pertussis-like*”, mas habitualmente com manifestações clínicas menos graves, podendo mesmo ser assintomática. A clínica pode variar conforme a idade e o estado imunitário (dependente da vacinação e infecções prévias). A sintomatologia clássica de tosse convulsa, consistindo em tosse súbita com gemido inspiratório e tosse emetizante, está presente em <5% dos casos.<sup>5</sup> A progressão natural da doença pode ser dividida em 3 estádios:<sup>5</sup> catarral (uma a duas semanas), paroxístico (duas a seis semanas) e convalescente (duas a seis semanas). A primeira fase cursa com sintomas do trato respiratório superior com tosse produtiva e febre baixa. A fase paroxística caracteriza-se por um agravamento progressivo dos episódios de tosse, que podem culminar com guincho inspiratório e tosse emetizante. A última fase, caracteriza-se por ataques de tosse recorrentes que se podem prolongar por vários meses.<sup>5</sup>

Em crianças com menos de 12 meses, em particular aquelas com menos de quatro meses, a apresentação clínica pode incluir tosse paroxística acompanhada de vômitos, cianose e, mais raramente, apneia, convulsões, insuficiência respiratória, pneumonia, hipertensão pulmonar, hipotensão/choque, falência renal e morte.<sup>5</sup> Em crianças mais velhas, as manifestações clínicas tendem a ser mais indolentes, com tosse mais ligeira e nem sempre paroxística.

A co-infecção de Bp e Bpp foi associada a uma clínica menos grave do que a infecção por Bp, e sem a linfocitose habitualmente presente nos casos de infecção por Bp.<sup>2</sup>

A introdução de técnicas de biologia molecular na prática clínica tem permitido a identificação e co-deteção rápida de vários agentes microbiológicos em infeções respiratórias em idade pediátrica. Estes métodos, nomeadamente a *polymerase chain reaction* (PCR) nas secreções nasofaríngeas, são o *gold standard* para o diagnóstico da tosse convulsa, dado serem métodos rápidos e sensíveis, cada vez mais disponíveis nos hospitais.<sup>9</sup>

Este estudo tem como objetivo caracterizar a epidemiologia e manifestações clínicas dos casos de infeção por Bpp ao longo de um período de 11 anos (2013-2023) num hospital pediátrico terciário, em Portugal.

## **Materiais e Métodos**

Foi realizado um estudo retrospectivo, descritivo, de carácter exploratório, de todos os casos de identificação de Bpp por biologia molecular nas secreções nasofaríngeas entre os anos de 2013 e 2023.

O Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) é um hospital de nível III da região Centro de Portugal, com uma área de influência que abrange cerca de 2 800 000 habitantes. Serve atualmente uma população de 263.438 crianças e jovens (até aos 18 anos) correspondendo a 11,8% da população desta faixa etária (Fonte: Censos 2021, Instituto Nacional de Estatística). Apresenta uma média anual de mais de 65 000 observações no Serviço de Urgência Pediátrica (SUP) e cerca de 4000 internamentos.

A identificação dos casos com deteção de Bpp foi realizada a partir dos resultados de biologia molecular fornecidos pelo Laboratório de Patologia Clínica do CHUC. O laboratório tem a técnica de PCR disponível desde 2011, inicialmente através da PCR clássica, realizada apenas durante os dias úteis. Em 2014, a pesquisa e identificação de Bpp passou a integrar um painel sindrómico de biologia molecular e a partir de janeiro de 2017 o mesmo passou a estar disponível 24 horas por dia, todos os dias da semana. O painel sindrómico de biologia molecular específico para infeções respiratórias (teste comercial Biofire® Filmarray® *Respiratory Panel*) permite a pesquisa simultânea de 22 microrganismos, englobando vírus e bactérias: adenovírus, vírus sincicial respiratório (VSR), vírus influenza, vírus parainfluenza, metapneumovírus humano, diferentes coronavírus incluindo o SARS-CoV2, rinovírus/enterovírus, Bp, Bpp, *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Necessita de uma colheita por zaragatoa das secreções da nasofaringe, colocada em meio de transporte próprio, sendo o processamento das amostras simples e rápido, com os resultados disponíveis em

menos de duas horas. A decisão da realização do teste é feita pelo médico que observou o doente, em contexto de infeção respiratória aguda.

Para cada doente foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, concelho de residência, dia de observação, sintomatologia (tosse, sinais de dificuldade respiratória, presença de temperatura axilar  $>38^{\circ}\text{C}$  e valor máximo), comorbilidades, número de doses de vacina contra a tosse convulsa, necessidade de internamento e sua duração. Foram também avaliados os exames complementares de diagnóstico (hemograma, proteína C-reativa – pCr – , radiografia torácica), co-deteção no painel síndromico de biologia molecular e tratamento instituído (antibioticoterapia e terapêutica adjuvante).

Foram analisados dois grupos: o grupo A, com crianças de idade  $<18$  meses que inclui as crianças sem vacinação completa (dose de reforço) com a vacina contra a tosse convulsa e o grupo B com crianças com idade  $\geq 18$  meses.

Os dados foram introduzidos e analisados numa base Excel, versão 16.82. Para analisar as variáveis quantitativas foram utilizadas medidas de tendência central e de dispersão. As variáveis qualitativas foram analisadas através de frequências absolutas e relativas.

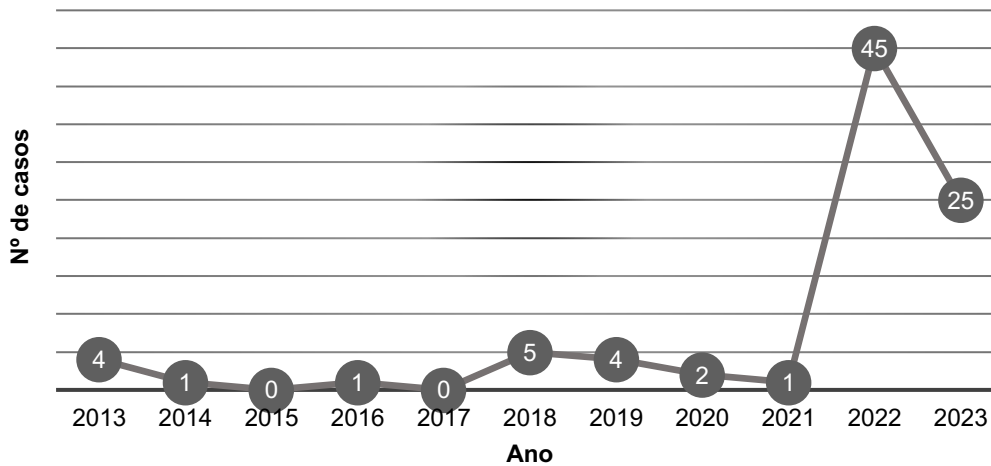
O projeto de investigação foi submetido à Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com o número de referência interna OBS.SF.215/202.

## **Resultados**

### **Demografia**

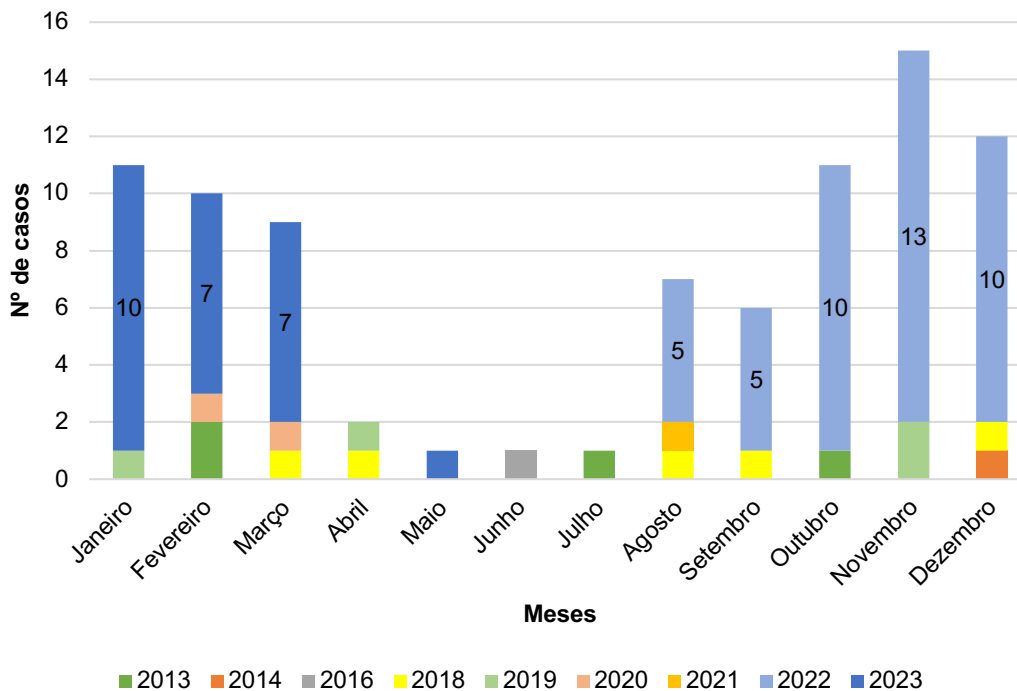
Ao longo dos 11 anos do estudo foram identificados 88 casos de infeção respiratória por Bpp através da PCR nas secreções nasofaríngeas no SUP.

Observou-se um número de casos muito baixo até 2021, seguido de um pico em 2022 e 2023, com 45 e 25 casos, respetivamente.(Figura 1).



**Figura 1.** Distribuição anual do número de casos de infeção por Bpp identificados por PCR das secreções nasofaríngeas, de 2013 a 2023 (n=88)

A maioria dos casos ocorreu no inverno e outono. A figura 2 mostra a distribuição mensal do número de casos, por ano. Em 2022, os casos tiveram início em agosto, mantendo-se até ao final do ano, com maior número de casos no mês de novembro (n=13). Em 2023, detetaram-se casos até março, com registo de apenas um caso posterior a este mês.



**Figura 2.** Distribuição mensal (com anos discriminados) do número de casos de infeção por Bpp identificados por PCR das secreções nasofaríngeas, de 2013 a 2023 (n=88)

Dos 88 casos, 45 eram do sexo feminino (51,1%). A mediana de idades foi de 2 anos com o mínimo de 26 dias e o máximo de 12 anos. Quanto à distribuição por faixa etária, um doente (1,1%) era recém-nascido, 30 (34,1%) eram lactentes, 45 (51,1%) crianças tinham idade inferior a 6 anos, 10 (11,4%) tinham idade entre 6 e 10 anos e dois (2,3%) eram adolescentes. No grupo A (idade <18 meses) incluem-se 21 crianças (23,9%) e no grupo B (idade ≥18 meses) 67 crianças (76,1%).

Eram provenientes do concelho de Coimbra 34 (38,6%) casos. Não se verificou um predomínio de outro concelho.

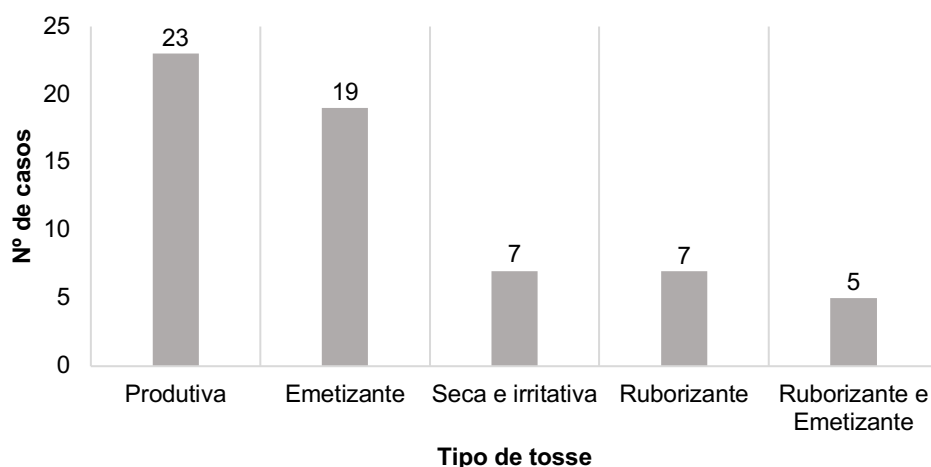
A maioria das crianças (n=55, 68,2%) não apresentou comorbilidades. As principais comorbilidades identificadas foram asma e patologia cardíaca (cardiopatia, arritmias).

### Manifestações clínicas

A tosse, descrita em 72 doentes (81,8%), foi a manifestação clínica mais comum. A figura 3 descreve os diferentes tipos de tosse, sendo a forma produtiva a mais frequente.

No grupo A, a tosse esteve presente em 20 doentes (95,2%), mais frequente emetizante. No grupo B, 52 doentes tiveram tosse (77,6%), mais frequentemente o subtipo produtivo com 19 doentes (36,5%).

Foi descrita dispneia em 14 doentes (15,9%).



**Figura 3.** Tipos de tosse nos casos de infeção por Bpp identificados por PCR das secreções nasofaríngeas, de 2013 a 2023 (n=72)

A febre esteve presente em 63 doentes (71,6%), com mediana de temperatura de 38,5°C, com um máximo de 40,5°C.

## Exames complementares de diagnóstico

Foi realizada investigação analítica em 26 crianças (29,5%). A mediana de leucócitos foi de 11500/ $\mu$ L (mínimo 3700/ $\mu$ L, máximo 18500/ $\mu$ L). Em relação aos neutrófilos a mediana foi de 7540/ $\mu$ L (mínimo 880/ $\mu$ L, máximo 13830/ $\mu$ L). A mediana de linfócitos foi de 2850/ $\mu$ L (mínimo 1140/ $\mu$ L, máximo 7350/ $\mu$ L).

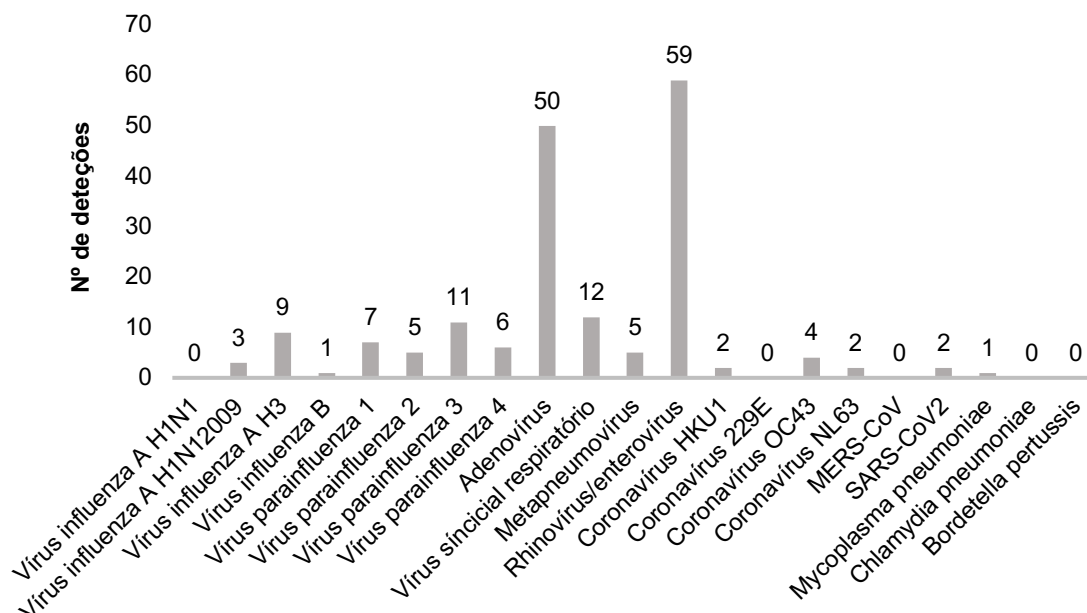
A mediana da pCr foi de 3,22 mg/dL, com um mínimo de 0,16mg/dL e máximo de 13,63mg/dL.

Em 32 doentes foi realizada radiografia torácica (36,4%), sendo que em 15 não foram descritas alterações. As restantes 17 apresentavam infiltrado intersticial bilateral, não tendo sido descritos focos de condensação.

## Deteção laboratorial

Em cinco doentes foi realizada apenas a PCR clássica para bactérias atípicas (Bp, Bpp, *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae*). Destes cinco, um apresentou co-deteção com *M. pneumoniae*.

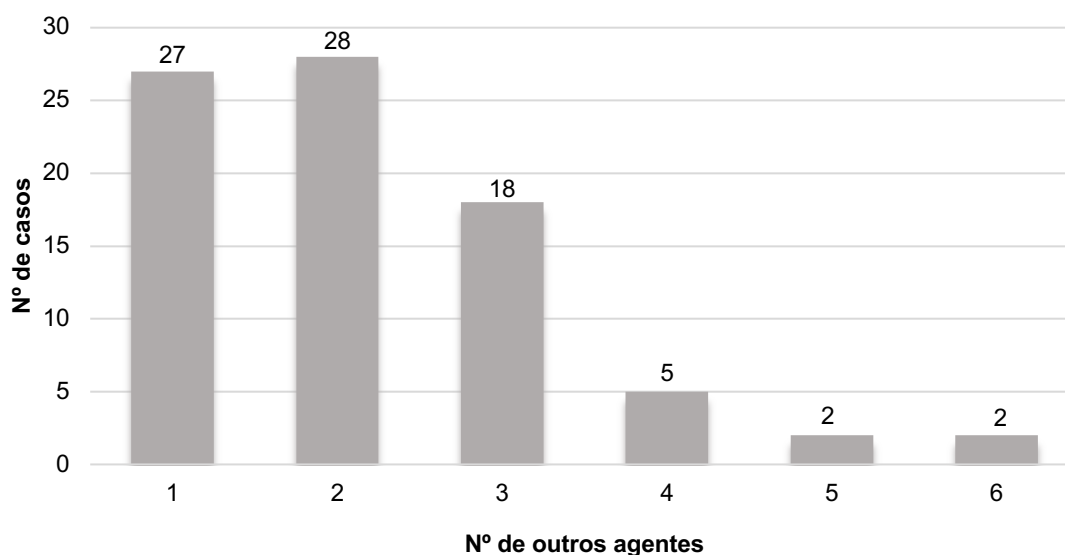
O painel sindrómico respiratório foi realizado nos restantes 83 doentes, dos quais 81 apresentaram co-deteção (97,5%), sendo a mais comum com rinovírus/enterovírus, em 59 doentes (72,8%), seguido de 50 casos de co-deteção com adenovírus (61,7%) (Figura 4).



**Figura 4.** Co-deteções com Bpp identificadas pelo painel sindrómico respiratório por secreções nasofaríngeas e por PCR clássica, de 2013 a 2023 (n=82)

Os diagnósticos mais frequentes foram: 31 casos de nasofaringite aguda (35,2%), seguido de 11 casos de pneumonia (11,3%), 11 casos de tosse (11,3%) e cinco casos de bronquiolite (5,7%). Três diagnósticos de tosse tiveram clínica de tosse convulsa.

Na figura 5, é apresentado o número de agentes detetados para além da Bpp, em cada criança co-infetada.



**Figura 5.** Número de agentes identificados para além da Bpp pelo painel sindrômico respiratório por secreções nasofaríngeas em doentes com Bpp, de 2013 a 2023 (n=81)

## Tratamento

A antibioticoterapia com macrólido foi realizada em 54 doentes (61,4%), dos quais 29 com claritromicina (53,7%) e 25 com azitromicina (46,3%).

Como terapêutica adjuvante, foram realizados broncodilatadores, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteróides em 19 (21,6%), 44 (50%) e sete (8%) doentes, respetivamente.

No grupo A foi prescrito macrólido em 17 doentes (80,9%), sendo o mais escolhido a claritromicina, em 11 doentes (64,7%). Já no grupo B, 37 doentes foram medicados com macrólido (55,2%), tendo sido 19 medicados com azitromicina (51,4%).

## Internamento

Foram internadas 17 crianças. A mediana do tempo de internamento foi de dois dias, com um mínimo de um dia e máximo de sete dias (numa criança com patologia cardíaca crónica).

Nove das 21 crianças do grupo A (42,9%) foram internadas, com uma mediana de tempo de internamento de um dia (mínimo um dia, máximo sete dias). A mediana da idade de internamento foi de 7 meses (mínimo 26 dias, máximo 14 meses).

No grupo B, das 67 crianças, oito (11,9%) foram internadas, com mediana de tempo de internamento de dois dias (mínimo um dia, máximo três dias). A mediana da idade de internamento foi de 2,5 anos (mínimo 1,5 anos, máximo 5 anos).

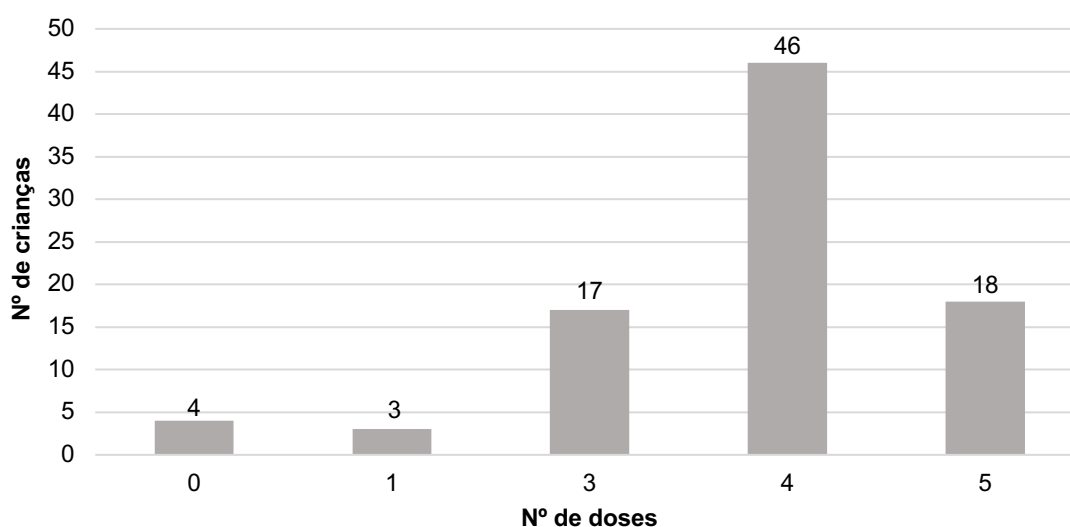
Em relação a antibioticoterapia, sete crianças (77,8%) do grupo A receberam macrólido durante o internamento. Em relação ao grupo B, cinco doentes (62,5%) receberam antibiótico.

Das crianças internadas, apenas uma do grupo A não apresentava co-infecção. A co-infecção mais comum no grupo A foi com rinovírus/enterovírus (n=6), seguido de adenovírus e VSR (n=3 cada).

Todas no grupo B (n=8) apresentavam co-infecção com rinovirus/enterovirus, e cinco co-infecção com adenovírus.

## Vacinação

Todas as crianças estavam adequadamente vacinadas para a sua idade contra a tosse convulsa. Quatro crianças não eram vacinadas por apresentarem idade inferior a dois meses. A distribuição do número de doses de vacina está representada na figura 6.



**Figura 6.** Número de doses de vacina contra a tosse convulsa nos doentes diagnosticados com infeção por Bpp, de 2013 a 2023 (n=88)



## **Discussão**

Nesta análise retrospectiva foram avaliadas crianças com infecção do trato respiratório com identificação de Bpp por PCR nas secreções nasofaríngeas durante um período de 11 anos, englobando um total de 88 crianças, descrevendo um surto em 2022-23, com início no verão, com sintomatologia majoritariamente ligeira em crianças adequadamente vacinadas.

Neste estudo, não houve diferença no género dos doentes, semelhante a dois estudos dos Estados Unidos da América (EUA), ambos com 56% de casos do sexo masculino.<sup>7,10</sup> Cerca de 51% dos casos ocorreram em crianças com idade inferior a 6 anos, semelhante ao relatado nos estados de Wisconsin (43% <5 anos) e Minnesota (mediana de idade 5,9 anos).<sup>7,10</sup>

Foi verificada uma tendência sazonal, nomeadamente nos meses mais frios (inverno e outono), ao contrário de outros estudos em que a maior incidência de casos terá sido de abril a julho.<sup>11,12</sup>

Neste estudo, o maior número de casos foi em 2022 e 2023, durante um período de 8 meses, totalizando 79,5% dos casos nos 11 anos avaliados. Este surto poderá estar em relação com a pandemia COVID-19. A pandemia foi declarada a 11 de março de 2020 e levou à implementação de um conjunto de medidas não farmacológicas (medidas de distanciamento social, etiqueta respiratória, uso de máscara, higiene das mãos, medidas de confinamento), que tiveram impacto não só no controlo da infecção por SARS-CoV-2 mas também noutras infeções. À medida que as restrições foram sendo levantadas, observou-se o ressurgimento progressivo de outras infeções, o que poderá ter contribuído para este surto de Bpp com início no verão de 2022, em números muito superiores àqueles verificados em anos anteriores. No entanto, não estão descritos outros surtos na literatura durante este período. Contudo, houve um grande número de infeções por Bpp nos EUA, nos anos de 2012 e 2014.<sup>7,10</sup>

Um estudo dos Países Baixos reportou um pseudosurto, com 12 casos detetados durante a pandemia COVID-19, em período de distanciamento social e uso de máscara. Foi apurado que este pseudosurto terá sido devido à contaminação das zaragatoas por uma sequência de DNA específica da Bpp, mostrando a importância de avaliar criteriosamente o aumento de casos de infecção por Bpp em circunstâncias improváveis, nomeadamente num período de maior controlo de infecção.<sup>13</sup> No HPC, perante o aumento significativo no número de identificações de Bpp em 2022 e 2023, foi realizado duplo controlo de algumas amostras utilizando a PCR clássica, que foi sempre

concordante com os resultados obtidos pelo painel sindrómico de biologia molecular específico para infeções respiratórias.

A tosse foi a manifestação clínica mais frequente (82%), à semelhança de outros estudos que descrevem como uma das manifestações mais típicas.<sup>5,7,10,11</sup> Contudo, o subtipo mais frequente neste estudo foi a tosse produtiva, não concordante com a descrição mais frequente de tosse emetizante.<sup>4,5,7,10</sup> Nesta casuística, apenas três doentes apresentaram a sintomatologia típica de tosse convulsa.

A febre foi descrita em 71% dos doentes, não coincidente com outros estudos em que foi observada em 0%<sup>7</sup> e 25%<sup>10</sup> dos doentes. No entanto, a febre é descrita como um sintoma de infeção por Bpp, apesar de não serem tipicamente febres altas.<sup>5</sup> Contudo, neste estudo, foi registada uma mediana de temperatura de 38,5°C, com um máximo de 40,5°C. Dado a percentagem elevada de coinfeções, é difícil avaliar qual o agente predominante a condicionar a clínica do doente.

A dispneia foi descrita em 16% dos doentes, porém, visto que não foi utilizada como variável nos estudos revistos, não é possível a sua comparação, podendo também ser atribuída aos agentes em coinfeção.

Vários autores relatam que a sintomatologia causada pela infeção por Bpp é de menor gravidade que aquela causada por Bp,<sup>1,11</sup> e está, além disso, associada a clínica com menor duração.<sup>2,6</sup> Neste estudo, todos os doentes tiveram boa evolução clínica.

Em relação ao estudo analítico, observou-se uma mediana de leucócitos, neutrófilos e linfócitos de 11500/mm<sup>3</sup>, 7540/mm<sup>3</sup> e 2850/mm<sup>3</sup> respetivamente. Estes resultados estão de acordo com outros estudos, que afirmam que apesar de ocorrer linfocitose, esta não é tão exuberante como no caso de infeção por Bp, sendo a mediana de linfócitos congruentes com outros trabalhos já publicados.<sup>2,4</sup> Estes valores, menos elevados do que na infeção por Bp, devem-se ao facto de a Bpp não produzir a toxina *pertussis*, que estimula a produção de linfócitos.<sup>4,14</sup>

Em relação à pCr, os valores obtidos neste estudo foram muito variáveis, podendo ser resultado da co-infeção, sendo difícil a sua interpretação no contexto de infeção por Bpp. Já as alterações descritas nas radiografias torácicas de infiltrado intersticial bilateral são o achado radiológico mais descrito na literatura.<sup>15</sup>

A utilização de PCR é, atualmente, o *gold-standard* na deteção de Bpp, pela rapidez e acuidade de deteção em comparação com os métodos serológicos ou de cultura previamente utilizados.<sup>12</sup> O painel utilizado pelo HP-CHUC é o BioFire RP2.1®. Este tem uma rapidez de deteção de 45 min, sendo que deteta 18 vírus causadores de infeção respiratória e 4 bactérias, uma delas a Bpp. Tem uma especificidade de 99,3% e uma sensibilidade de 97,1%,<sup>16</sup> tendo sido verificada a sua especificidade quando foi realizada a verificação por PCR clássica dos resultados obtidos.

Como referido, houve um maior número de diagnósticos entre agosto de 2022 e março de 2023. Este aumento no número de casos poderá estar relacionado com o levantamento das medidas não farmacológicas no seguimento da pandemia COVID-19. A utilização dos painéis sindrómicos, que incluem vários vírus e as bactérias atípicas, permitiu a deteção deste surto de Bpp, uma vez que a maioria dos doentes não apresentava clínica típica de tosse convulsa, mas sim, clínica respiratória inespecífica. Um estudo realizado nos EUA também afirma que a implementação do painel sindrómico respiratório nos hospitais americanos contribuiu para o aumento da deteção da infeção por Bpp.<sup>10</sup>

A sazonalidade de 3 a 5 anos, descrita para a Bpp, não foi observada nos 11 anos do estudo, havendo apenas um surto no pós-pandemia, sendo interessante avaliar se, no futuro, é observada alguma periodicidade.<sup>6,10,17</sup>

Foi utilizada antibioticoterapia em 54 doentes, com recurso a macrólidos (azitromicina e claritromicina), sendo esta a antibioticoterapia recomendada no tratamento da Bpp, bactéria sem parede celular.<sup>2,17,18</sup> Está descrito que o início precoce, nos primeiros seis dias de doença, pode encurtar a sua duração.<sup>10</sup> Contudo, não foi possível analisar essa resposta neste estudo.

De notar que tem sido reportada um aumento das resistências aos macrólidos,<sup>18</sup> sendo importante a vigilância epidemiológica e da evolução clínica, uma vez que a grande maioria dos resultados são por PCR, sem conhecimento de antibiograma.

Apenas um dos estudos, do estado de Winsconsin, refere o benefício da profilaxia no contacto com Bpp, mas com indicação apenas em lactentes com menos de seis meses.<sup>10</sup> As orientações inglesas mais recentes, recomendam o uso de profilaxia na tosse convulsa apenas em famílias com contactos vulneráveis (lactentes com menos de seis meses, grávidas), em que o risco de complicações graves e/ou de transmissão são elevados, pela baixa eficácia em prevenir transmissão secundária em contactos saudáveis, uma vez que frequentemente o diagnóstico do caso index é tardio. Estas orientações podem potencialmente ser utilizadas para casos de infeção com Bpp.<sup>19</sup>

Neste estudo, 42,9% das crianças do grupo A e 11,9% do grupo B foram internadas. Estes dados parecem indicar maior número de internamentos em crianças mais jovens e com menos doses de vacina. No entanto, outros fatores, como os agentes de co-infeção, podem ter um papel no internamento, tendo-se verificado um número importante de co-infeções por adenovírus nos doentes internados, tanto nos que têm <18 meses como acima desta idade.

No surto descrito neste estudo, com 70 doentes, 21,4% teriam vacinação completa (5 doses) e todos tinham vacinação adequada para a idade.

Os estudos não são concordantes quanto à eficácia da vacina contra a tosse convulsa na infeção por Bpp. Dois estudos, realizados nos EUA, referem a eficácia da vacina acelular na mitigação da sintomatologia e incidência da infeção por Bpp.<sup>3,20</sup> No entanto, outros estudos dos EUA, Suíça e Itália referem a falta de eficácia da vacinação contra a tosse convulsa na infeção por Bpp.<sup>7,11,21</sup>

A infeção por Bpp em Portugal, não é de notificação obrigatória, sendo difícil reconhecer o impacto do número de casos na população e nos cuidados de saúde pediátricos.

Este estudo apresenta algumas limitações. Como é um estudo retrospectivo, alguma informação clínica pode não estar facilmente disponível. Também, a avaliação das manifestações clínicas e orientação dos doentes fica condicionada pelo facto de a grande maioria apresentar co-deteção com outros agentes.

## **Conclusão**

Houve um aumento no número de identificação de Bpp por biologia molecular nas secreções nasofaríngeas, na região Centro de Portugal, de agosto de 2022 a março de 2023. A doença causada por Bpp parece causar uma sintomatologia mais ligeira do que a infeção por Bp, com apenas três doentes com sintomatologia típica. O número de co-infeções detetadas foi muito importante, o que condiciona significativamente uma avaliação dirigida à infeção por Bpp, sendo importante determinar o benefício do seu tratamento, uma vez que os dados sobre a vantagem em tratar são escassos. Dado o número reduzido de casos na literatura, não é fácil determinar o impacto da vacinação contra a tosse convulsa nestes doentes.

É importante monitorizar a epidemiologia desta bactéria, reconhecer o seu impacto nos cuidados de saúde, e otimizar o seu tratamento e orientação, bem como avaliar de forma mais aprofundada o impacto da vacinação na prevenção desta infeção.

## **Agradecimentos**

Não podia terminar este trabalho, sem agradecer a todos os que o tornaram possível.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Ana Brett, pela exímia orientação neste trabalho, desde o momento da sua sugestão ao momento da sua concretização. Muito grato pela amabilidade, paciência, permanente disponibilidade, conhecimento, espírito crítico e incentivo que foram decisivos na elaboração deste trabalho. Obrigado por me ter mantido motivado, e por ter ajudado a que eu me superasse na realização deste trabalho.

Agradeço à minha co-orientadora, Prof. Doutora Fernanda Rodrigues, pela generosidade e rigor com que acompanhou este trabalho, e pela pertinência das sugestões.

Agradeço à Dra. Joana Jardim e Ana Cláudia Cavadas-Almeida pela ajuda na recolha de dados e sua interpretação.

Aos responsáveis técnicos do laboratório de Patologia Clínica do HP-CHUC pela disponibilização dos resultados da PCR.

Aos meus pais, a minha enorme gratidão pelo apoio, amor incondicional, paciência e por sempre me incentivarem e permitirem seguir os meus sonhos. À minha irmã, que apesar de andarmos sempre às turras faço tudo para a tornar orgulhosa. Aos meus avós, pelo amor incondicional e pela contribuição na minha educação, por me verem crescer. Às minhas tias e tios, por todo o amor e apoio que proporcionaram durante este percurso. À minha madrinha, pelo apoio, conselhos e paciência. À minha avó que não teve oportunidade de me ver neste curso, mas sei que estaria certamente radiante.

Aos meus amigos continentais, por mesmo quando estou longe de casa, fazerem sentir-me em casa.

Aos meus amigos micaelenses, que cresceram comigo e contribuíram para a pessoa que sou hoje.

À Maria, pela paciência e por ter tornado esta caminhada, apesar de tortuosa, bonita.

## Referências

1. Toubiana J, Azarnoush S, Bouchez V, Landier A, Guillot S, Matczak S, et al. *Bordetella parapertussis* bacteremia: Clinical expression and bacterial genomics. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Apr 1;6:ofz122.
2. 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.
3. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Do pertussis vaccines protect against *Bordetella parapertussis*? *Clin Infect Dis*. 2017;64:1795-7.
4. Watanabe M, Nagai M. Whooping cough due to *Bordetella parapertussis*: an unresolved problem. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2:447-54.
5. Sylvia Yeh Mink CAM. Pertussis infection in infants and children: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [updated Jun 05, 2023, cited 2024 march 4].
6. Bouchez V, Guiso N. *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, vaccines and cycles of whooping cough. *Pathog Dis*. 2015;73:ftv055.
7. Karalius VP, Rucinski SL, Mandrekar JN, Patel R. *Bordetella parapertussis* outbreak in Southeastern Minnesota and the United States, 2014. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6730.
8. Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde/Coordenação do Programa Nacional de Vacinação. Boletim: Programa Nacional de Vacinação. Portugal, Direção-Geral da Saúde, nº5, abril 2022.
9. Kaczmarek M, Carstairs C, Qiushui P, Barkoff AM, Mertsola J. European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory diagnosis and molecular surveillance of *Bordetella pertussis* - Stockholm: ECDC; 2022.
10. Koepke R, Bartholomew ML, Eickhoff JC, Ayele RA, Rodd D, Kuennen J, et al. Widespread *Bordetella parapertussis* infections - Wisconsin, 2011-2012: clinical and epidemiologic features and antibiotic use for treatment and prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1421-31.
11. Mastrantonio P, Stefanelli P, Giuliano M, Herreas Rojas Y, Ciofi degli Atti M, Anemona A, et al. *Bordetella parapertussis* infection in children: epidemiology, clinical symptoms, and molecular characteristics of isolates. *J Clin Microbiol*. 1998;36:999-1002.
12. Valero-Rello A, Henares D, Acosta L, Jane M, Jordan I, Godoy P, et al. Validation and implementation of a diagnostic algorithm for DNA detection of *Bordetella*

- pertussis*, *B. parapertussis*, and *B. holmesii* in a Pediatric Referral Hospital in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2019 Jan 1;57 :e01231-18.
13. Flipse J, Tromp AT, Bosman J, ten Hove C, Beks H, Kortbeek T, et al. Pseudo-outbreak of *Bordetella parapertussis* caused by contaminated swabs in the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:890–2.
  14. Heininger U, Stehr K, Schmitt-Grohé S, Lorenz C, Rost R, Christenson PD, et al. Clinical characteristics of illness caused by *Bordetella parapertussis* compared with illness caused by *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:306-9.
  15. Bellamy EA, Johnston ID, Wilson AG. The chest radiograph in whooping cough. *Clin Radiol*. 1987;38:39-43.
  16. Biomérieux. Respiratory Pathogen Panel Test | BioFire Diagnostics [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.biofiredx.com/products/the-filmarray-panels/filmarrayrp/>
  17. Cherry JD, Seaton BL. Patterns of *Bordetella parapertussis* respiratory illnesses: 2008-2010. *Clin Infect Dis*. 2012;54:534-7.
  18. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:449-86.
  19. Immunisation Department Public Health England. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England [Internet]. 2018. [cited 2024 Mar 14]. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c0a856aed915d0c1bc0d51e/Guidelines\\_for\\_the\\_Public\\_Health\\_management\\_of\\_Pertussis\\_in\\_England.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5c0a856aed915d0c1bc0d51e/Guidelines_for_the_Public_Health_management_of_Pertussis_in_England.pdf)
  20. Heininger U, Stehr K, Christenson P, Cherry JD. Evidence of efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine but not the Lederle whole-cell component diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine against *Bordetella parapertussis* infection. *Clin Infect Dis*. 1999;28:602–4.
  21. Bergfors E, Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Sundh V, Zackrisson G. Parapertussis and pertussis: differences and similarities in incidence, clinical course, and antibody responses. *Int J Infect Dis*. 1999;3:140–6.