



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA**

ÂNGELA MARIA BAGATTINI

**CARGA EPIDEMIOLÓGICA DA COQUELUCHE E
AVALIAÇÃO DE IMPACTO DE VACINAÇÃO DE GESTANTES
CONTRA COQUELUCHE IMPLEMENTADA NO BRASIL EM
2014**

**Goiânia
2022**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG (TECA)

29/08/2022 15:09

SEI/UFG - 3109684 - Termo de Ciência e de Autorização (TECA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

☐ Dissertação ☒ Tese ☐ Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

ÂNGELA MARIA BAGATTINI

3. Título do trabalho

CARGA EPIDEMIOLÓGICA DA COQUELUCHE E AVALIAÇÃO DE IMPACTO DE VACINAÇÃO DE GESTANTES
CONTRA COQUELUCHE IMPLEMENTADA NO BRASIL EM 2014

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);
 - b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
- O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.

Documento assinado eletronicamente por **Cristiana Maria Toscano, Professora do Magistério**



Superior, em 25/08/2022, às 09:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **ÂNGELA MARIA BAGATTINI, Discente**, em 29/08/2022, às 15:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3109684** e o código CRC **EAC970A4**.

ÂNGELA MARIA BAGATTINI

**CARGA EPIDEMIOLÓGICA DA COQUELUCHE E
AVALIAÇÃO DE IMPACTO DE VACINAÇÃO DE GESTANTES
CONTRA COQUELUCHE IMPLEMENTADA NO BRASIL EM
2014**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Área de Concentração: Ciências Básicas e Aplicadas Em Doenças Infecto-Parasitárias e Saúde Pública: Epidemiologia

Linha de Pesquisa: Avaliação de Tecnologias em Saúde

Orientadora: Cristiana Maria Toscano

Goiânia
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Bagattini, Ângela Maria
CARGA EPIDEMIOLÓGICA DA COQUELUCHE E AVALIAÇÃO DE
IMPACTO DE VACINAÇÃO DE GESTANTES CONTRA
COQUELUCHE IMPLEMENTADA NO BRASIL EM 2014 [manuscrito]
/ Ângela Maria Bagattini. - 2022.
CLXXIII, 173 f.

Orientador: Profa. Dra. Cristiana Maria Toscano.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós
Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2022.
Bibliografia. Anexos.
Inclui siglas, mapas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. coqueluche. 2. Vacina contra Difteria, Tétano e Coqueluche. 3.
Análise de Séries Temporais Interrompida. 4. Revisão sistemática. I.
Toscano, Cristiana Maria, orient. II. Título.

CDU 614



UFG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

ATA DE DEFESA DE TESE

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE ÂNGELA MARIA

BAGATTINI - Aos dez dias do mês de agosto do ano de 2022 (10/08/2022), às 09h00min, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profa. Dra. **CRISTIANA MARIA TOSCANO (UFG)**, **JOÃO BOSCO SIQUEIRA JÚNIOR (UFG)**, **OTALIBA LIBÂNIO DE MORAIS NETO (UFG)**, **RICARDO DE SOUZA KUCHENBECKER (UFRGS)** e **LARA LÍVIA SANTOS DA SILVA (UFG)** para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada por WEBCONFERÊNCIA, procederem à avaliação da defesa de tese intitulada: “**CARGA EPIDEMIOLÓGICA DA COQUELUCHE E AVALIAÇÃO DE IMPACTO DE VACINAÇÃO DE GESTANTES CONTRA COQUELUCHE IMPLEMENTADA NO BRASIL EM 2014**” em nível de DOUTORADO, área de concentração em: **CIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS EM DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS E SAÚDE PÚBLICA: EPIDEMIOLOGIA**, de autoria de **ÂNGELA MARIA BAGATTINI** - discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora Profa. Dra. **CRISTIANA MARIA TOSCANO**, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra, a seguir, foi concedida à autora da tese que, em 30 minutos, procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu a Candidata, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1481/2017 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata Aprovada ou Reprovada:

Banca Examinadora**Aprovada / Reprovada****Profa. Dra. Cristiana Maria Toscano****Aprovada****Prof. Dr. João Bosco Siqueira Júnior****Aprovada****Prof. Dr. Otaliba Libânio de Moraes Neto****Aprovada****Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker****Aprovada****Profa. Dra. Lara Lívia Santos da Silva****Aprovada**

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata **Habilitada**, (**Habilitada** ou não **Habilitada**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **DOUTORA EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **CIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS EM DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS E SAÚDE PÚBLICA: EPIDEMIOLOGIA**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 11h:35 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, **HELOÍSA DE SOUSA VIEIRA**, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **João Bosco Siqueira Júnior, Professor do Magistério Superior**, em 27/10/2022, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lara Livia Santos Da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 27/10/2022, às 15:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiana Maria Toscano, Professora do Magistério Superior**, em 27/10/2022, às 16:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Otaliba Libânio De Moraes Neto, Professor do Magistério Superior**, em 02/11/2022, às 11:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo de Souza Kuchenbecker, Usuário Externo**, em 04/11/2022, às 13:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, Informando o código verificador **3295721** e o código CRC **B183F029**.

Referência: Processo nº 23070.040408/2022-18

SEI nº 3295721

Dedico este trabalho à minha mãe, Marilene, e ao meu único irmão Rafael, pelos esforços e incentivo constante ao estudo desde minha tenra infância, apesar das dificuldades. Ao meu esposo André, pelo companheirismo, carinho e dedicação em todos os momentos.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”. **Cora Coralina**

“Devemos acreditar que é possível escavar o entulho e resgatar a bondade soterrada sob ele. Ainda há uma chance de modificar algumas opiniões e abrir aqui uma nova página. Em todo caso a nossa obrigação é continuar tentando. Não podemos desistir.”
Amóz Oz

AGRADECIMENTOS

À minha estimada orientadora, professora Cristiana Maria Toscano, minha eterna gratidão, pela generosidade em estimular a construção desse projeto e tantos outros, por compartilhar os seus conhecimentos, especialmente pelo seu carinho, sensibilidade e amizade. Uma pessoa extremamente ética, responsável e dedicada ao ensino e pesquisa.

Aos colegas e amigos que Goiânia me presenteou nesse período e que me fazem sempre ter vontade de voltar, especialmente Adriana Magalhães pela parceria nas disciplinas e na pesquisa dos melhores restaurantes de Goiânia, também Neila Teixeira Lima, Adriana Crespo e Lays Marra.

À Gabriela Policena por todo auxílio, principalmente com os dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS).

À Renata Soares e Lara Lívia Silva pela amizade, carinho e cuidado, sempre preocupadas comigo. Gratidão pelas caronas, dicas e parceria de trabalho, sempre leve ao lado de vocês.

À amiga e colega Michelle Quarti Machado, grata surpresa! Que nesse período nos aproximamos e trabalhando juntas fortalecemos uma grande amizade.

Ao PPGMTSP e aos professores Otaliba Libânio, João Bosco, Ana Paula Kipnis e Regina Maria Bringel Martins, cada um deles trouxe algo novo à minha formação como pesquisadora influenciando esse e outros trabalhos.

Aos colegas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL), especialmente Juliana Juk, pelo incentivo constante e Daniela Pachito que como colega e amiga busca fazer pesquisa com inovação, transparência e ética; e, além disso, compartilha tudo que aprende.

Aos amigos do início desse caminho na Epidemiologia, professora Luciane Cruz, orientadora do meu mestrado, pelo incentivo quando eu nem pensava que poderia seguir na pesquisa, ao Sandro Miguel, Mírian Cohen, profa. Suzi Camey, prof. Ricardo Kuchenbecker e demais colegas do Instituto de Avaliação de Tecnologias em saúde (IATS).

À primeira pessoa que me deu oportunidade na iniciação científica e hoje é uma grande amiga e comadre, Nisséia Jahn.

Ao meu companheiro André Mendes por todo apoio, pelas horas dedicadas em me ouvir apresentando ou lendo meus trabalhos e pela compreensão e incentivo.

Agradeço a cada colega e professor que compartilhou conhecimento, tempo e amizade nessa caminhada.

A cada paciente que aceitou participar das pesquisas em que atuei.

Ao DATASUS e todos os profissionais que nele atuam, desde a alimentação dos sistemas de informação até a agregação dos resultados para que fiquem abertos com acesso livre a todos.

À Fundação Bill e Melinda Gates pelo financiamento desse projeto.

À UFG e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio e concessão da bolsa de Doutorado, que continue apoiando muitos pesquisadores no futuro.

SUMÁRIO

QUADROS, TABELAS, FIGURAS E ANEXOS.....	14
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	15
RESUMO.....	16
ABSTRACT.....	18
APRESENTAÇÃO.....	20
1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA.....	21
1.1 Coqueluche – etiologia, diagnóstico e tratamento.....	21
1.2 Vigilância epidemiológica de coqueluche.....	24
1.3 Carga epidemiológica da doença no Brasil e no mundo.....	25
1.4 Vacinação contra coqueluche.....	30
1.5 Vacinação de gestantes contra coqueluche.....	35
1.6 Esquemas de vacinação e cobertura vacinal.....	37
1.7 Vacinação contra coqueluche no Brasil.....	39
2. JUSTIFICATIVA.....	42
3. OBJETIVOS.....	45
3.1 Objetivo Geral.....	45
3.2 Objetivo específicos	45
4. MÉTODOS	46
4.1 Aspectos éticos.....	46
4.2 Metodologia da etapa 1: estudo descritivo da carga da doença.....	47
4.3 Metodologia da etapa 2: estudo de série temporal interrompida.....	50
4.4 Metodologia da etapa 3: estudo de revisão sistemática sobre a proteção e a duração da imunidade da vacina contra coqueluche wP.....	53
5 RESULTADOS.....	59
5.1 Etapa 1: estudo descritivo da carga da doença.....	59
5.2 Etapa 2: estudo de série temporal interrompida.....	84
5.3 Etapa 3: estudo de revisão sistemática sobre a proteção e a duração da imunidade da vacina contra coqueluche wP.....	112
6 DISCUSSÃO.....	148

7 CONCLUSÕES.....	157
RECOMENDAÇÕES.....	158
REFERÊNCIAS.....	160
ANEXOS.....	166
Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética.....	166
Anexo 2 - Artigo 1 – The data used to build the models: Pertussis morbidity and mortality burden considering various Brazilian data sources	167
Anexo 3 - Artigo 3 – Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed pertussis wP vaccines in children.....	168

QUADROS, TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Tabela 1 –	Critério de confirmação de caso de coqueluche, Brasil.....	25
Figura 1 –	Número de casos coqueluche por região OMS. 2000-2019.....	27
Quadro 1 –	Estudos sobre carga da doença e ressurgência da coqueluche.....	29
Tabela 2 –	Tipos de vacinas contra coqueluche.....	31
Figura 2 –	Países que utilizam vacina contra coqueluche de células inteiras (wP), 2020.....	33
Figura 3 –	Vacinas contra coqueluche utilizadas no Programa Nacional de Imunizações, Brasil, 1977-2020.....	40
Anexo 1 –	Parecer do Comitê de Ética.....	166
Anexo 2 –	Artigo 1 – The data used to build the models: Pertussis morbidity and mortality burden considering various Brazilian data sources.....	167
Anexo 3 –	Artigo 3– Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed pertussis wP vaccines in children.....	168

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10 edição
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DTPa	Vacina Tríplice Bacteriana-Difteria-Tétano- <i>Pertusis</i> Acelular Infantil
DTPw	Vacina Tríplice Bacteriana-Difteria-Tétano- <i>Pertusis</i> Células Inteiras
dTpa	Vacina Tríplice Bacteriana-Difteria-Tétano- <i>Pertusis</i> Acelular Adulto
aP	Componente <i>Pertussis</i> Acelular
wP	Componente <i>Pertussis</i> Células Inteiras
Hep	Hepatite
Hib	<i>Haemophilus Influenzae</i> Tipo b
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FHA	Hemaglutinina Filamentosa
FIM	Fímbrias
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
LPS	Lipooligossacarídeo
LMIC	<i>Low- and Middle-income Countries</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SI-PNI	Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIS	Sistemas de Informação em Saúde
PRN	Pertactina
PT	Toxina <i>Pertussis</i>
RT-PCR	Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real

RESUMO

Carga epidemiológica da coqueluche e avaliação de impacto de vacinação de gestantes contra coqueluche implementada no Brasil em 2014

Introdução: A coqueluche é uma doença infecciosa aguda de transmissão respiratória, com ocorrência cíclica e endêmica no mundo todo, representa uma importante carga global, em particular em crianças menores de seis meses de idade que apresentam quadros mais graves, podendo evoluir ao óbito. Entre os anos 2010 e 2014, um aumento súbito e atípico do número de casos da doença foi observado em vários países, entre eles o Brasil. Há várias hipóteses sobre os fatores associados a este ressurgimento, incluindo ciclicidade da doença, substituição de vacinas de células inteiras por acelular, queda de coberturas vacinais em crianças e eficácia e duração da proteção de vacinas em crianças, entre outras.

Objetivos: Este estudo tem como objetivos caracterizar e estimar a situação epidemiológica da coqueluche no Brasil ao longo do tempo, avaliar o impacto da vacinação de gestantes com vacina contra coqueluche (dTpa) implementada no Brasil em 2014. Também, revisar as evidências acerca da proteção e duração da proteção conferida pela vacina de células inteiras (wP) contra coqueluche utilizada para vacinação de crianças nos Programas Nacionais de Imunização. **Métodos:** Para responder aos objetivos propostos, o estudo foi realizado em três etapas. Na primeira etapa foi realizada uma análise descritiva com análise da morbimortalidade da coqueluche no Brasil entre 2000 e 2016, por grupo de idade, tempo e região geográfica. Na segunda etapa, foi realizado um estudo ecológico de série temporal interrompida utilizando modelo ARIMA para avaliar o impacto da introdução da vacina dTpa para gestantes em 2014 nos casos e hospitalizações por coqueluche em crianças menores de cinco anos no país. Estas duas etapas utilizaram sistemas independentes de informação de dados de saúde, a saber o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações Hospitalares (SIH), Sistema de Informações sobre mortalidade (SIM) e Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização (SI-PNI). Os dados foram extraídos, limpos, agregados e avaliados por faixa etária e unidade da federação. A terceira etapa consistiu de revisão sistemática para avaliação da efetividade e duração da proteção conferida pela vacina contra coqueluche (wP) em crianças, considerando as vacinas atualmente disponíveis no mercado internacional **Resultados:** A coqueluche apresentou padrões cíclicos de carga de doença entre 2000 e 2016 no Brasil, em diferentes regiões com condições heterogêneas, com

epidemia bem definida iniciada no ano de 2011 e com pico em 2014, atingindo principalmente e de forma mais grave as crianças menores de seis meses, com 20.103 (54%) casos, 19.919 hospitalizações (79%) e 565 óbitos (93%) no período analisado. A incorporação da vacina dTpa em gestantes foi associada à significativa redução dos casos e hospitalizações por coqueluche em menores de seis meses quando a cobertura é acima de 45%. Após a introdução da dTpa estima-se que 2.124 casos e 1.439 hospitalizações por coqueluche foram evitadas em menores de seis meses nos estados com cobertura acima de 45% entre 2015 e 2016. A revisão sistemática da literatura demonstrou que há poucas evidências de efetividade e duração da imunidade e proteção para as vacinas wP atualmente em uso. Na revisão foram incluídos 12 estudos realizados entre 2007 e 2020, com qualidade metodológica variada e os resultados desses estudos sugerem que a duração da imunidade é curta, menor que cinco anos. **Conclusões:** A análise de diferentes sistemas de informação em saúde utilizados apresentou resultados consistentes ao longo do período analisado, refletindo a ciclicidade da doença e sua ressurgência a partir de 2011. A incorporação da vacinação com a dTpa em gestantes resultou em impacto na redução de hospitalizações e óbitos de crianças quando alcançadas coberturas vacinais acima de 45%. As vacinas wP em uso atualmente por crianças menores de seis anos possuem evidências escassas de duração da imunidade, mesmo sendo utilizadas em mais de 100 países, sendo a maioria países de baixa e média renda. **Relevância e Impacto:** Os resultados deste trabalho reforçam a importância de se atingir e manter cobertura vacinal de dTpa em gestantes acima de 45% para se obter impacto significativo da vacinação de gestantes na redução de hospitalizações por coqueluche em crianças. Embora a wP seja uma das vacinas mais utilizadas globalmente em crianças nos programas de imunização de países de baixa e média renda, houve uma alteração importante de produtores destas vacinas nas últimas décadas, com as grandes farmacêuticas tendo saído do mercado e sendo substituídos por produtores de países emergentes que hoje respondem pela totalidade de vacinas wP produzidas e utilizadas no mundo. Evidências sugerem que a duração da proteção conferida por estas vacinas em crianças é curta. No entanto, evidências de melhor qualidade sobre a efetividade e duração da imunidade conferida por estas vacinas são necessárias para subsidiar a definição de estratégias de vacinação mais adequadas.

Palavras-chaves: Coqueluche, Vacina contra Difteria, Tétano e Coqueluche, Vacinas contra Difteria, Tétano e Coqueluche Acelular, Análise de Séries Temporais Interrompida, Revisão sistemática.

ABSTRACT

Epidemiological burden of pertussis and impact assessment of vaccination of pregnant women against pertussis implemented in Brazil in 2014

Introduction: Pertussis is an acute infectious disease of respiratory transmission, with cyclical occurrence, it is endemic worldwide, represents an important global burden, particularly in children under one year of age who have more severe conditions and may progress to death. Between 2010 and 2014, a sudden and atypical increase in the number of cases of the disease was observed in several countries, including Brazil. There are several hypotheses about the factors associated with this resurgence, including disease cyclicity, replacement of whole-cell vaccines with acellular vaccines, falling vaccine coverage in children, and the effectiveness and duration of protection of vaccines in children, among others. **Objectives:** This study aims to characterize and estimate the epidemiological situation of pertussis in Brazil, evaluate the impact of vaccination of pregnant women with pertussis vaccine (dTpa) implemented in Brazil in 2014. Also, review the evidence about protection and duration of protection conferred by the whole cell vaccine against pertussis used for vaccination of children in the National Programs of Immunization. **Methods:** A study in three stages was carried out. The first stage described the epidemiological situation of whooping cough in morbidity and mortality in Brazil from 2000 to 2016. Next, the second stage with an interrupted time series ecological study was carried out with data adjusted by month and using the ARIMA model to assess the impact on cases and hospitalizations of children under five years of age with the introduction of the dTpa vaccine for pregnant women in 2014. The two stages used three independent health information systems, the Information System for Notifiable Diseases (SINAN), the Hospital Information System (SIH), the Mortality Information System (SIM) and the National Immunization Program Information System (SI-PNI), data were aggregated and evaluated by age group and federation unit. The third stage of the study was carried out through a systematic review to assess the effectiveness and duration of protection provided by the whole cell pertussis vaccine (DTPw) in children considering the vaccines currently available on the international market. **Results:** Pertussis showed cyclical patterns of disease burden over time between 2000 and 2016 in Brazil, in different regions with heterogeneous conditions, with a well-defined outbreak that started in 2011 and peaked in 2014, reaching mainly and more severely. children under six months, with 20,103 (54%),

19,919 hospitalizations (79%) and 565 deaths (93%). The incorporation of dTpa vaccination in pregnant women was associated with a significant reduction in pertussis cases and hospitalizations in children under six months of age when coverage is above 45%. After the introduction of dTpa, it is estimated that 2,124 cases and 1,439 hospitalizations for pertussis were avoided in children under six months of age in states with coverage above 45% between 2015 and 2016. Additionally, 12 studies with DTwP conducted between 2007 and 2020 were included for review, which have varied methodological quality and lack evidence on immunogenicity and duration of immunity indicating a short duration, less than five years. **Conclusions:** The analysis of different health information systems used showed consistent results throughout the period analyzed, reflecting the cyclicity of the disease and its resurgence from 2011. The incorporation of dTpa vaccination in pregnant women resulted in an impact on the reduction of hospitalizations and deaths of children when vaccination coverage above 45% is achieved. The wP vaccines currently in use have scant evidence of duration of immunity, even though they are used in over 100 countries, in most low- and middle-income countries. **Relevance and Impact:** The results of this work reinforce the importance of achieving and maintaining dTpa vaccination coverage in pregnant women above 45% in order to obtain a significant impact of vaccination of pregnant women in reducing hospitalizations for pertussis in children. Although wP is one of the most used vaccines globally in children in immunization programs in low- and middle-income countries, there has been an important change in the producers of these vaccines in recent decades, with large pharmaceutical companies having left the market and being replaced by producers in countries emerging technologies that today account for the totality of wP vaccines produced and used in the world. Evidence suggests that the duration of protection afforded by these vaccines in children is short. However, better quality evidence on the effectiveness and duration of immunity conferred by these vaccines is needed to support the definition of more appropriate vaccination strategies.

Keywords: Whooping cough, Vaccine against diphtheria, Tetanus and pertussis; Vaccines against diphtheria, Tetanus and acellular pertussis, Interrupt time series analysis.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho configura-se como um dos requisitos para a conclusão do doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP/UFG), área de concentração em Epidemiologia, sendo composta por três artigos.

A presente tese faz parte do projeto de amplo escopo desenvolvido entre 2015-2019, sob coordenação da Prof Cristiana Toscano do IPSTP/UFG, intitulado “Imunização materna contra coqueluche para redução de morbimortalidade em crianças”, financiado pela Fundação Bill e Melinda Gates dos EUA, que foi desenvolvido em colaboração entre a Universidade Federal de Goiás e a Universidade de Rutgers dos Estados Unidos que desenvolveu modelos estáticos e dinâmicos de transmissão da coqueluche para diferentes contextos com avaliação do custo-efetividade da estratégia de vacinação de gestantes contra coqueluche utilizando a vacina acelular.

1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

Vaccination as a deliberate attempt to protect humans against disease has a short history when measured against the thousands of years that humans have sought to rid themselves of plagues and pestilence. Only in the 20th century did the practice flower into the routine vaccination of large populations. Yet, despite its relative youth, the impact of vaccination on the health of the world's peoples is hard to exaggerate. With the exception of safe water, no other intervention, not even antibiotics, has had such a major effect on mortality reduction and population growth (PLOTKIN, 2018, p.1).

1.1. Coqueluche – etiologia, diagnóstico e tratamento

A coqueluche é uma doença infecciosa aguda de transmissão respiratória, conhecida popularmente como “tosse comprida” e que se caracteriza principalmente por paroxismos de tosse seca, podendo também ser acompanhado de febre baixa, vômito e coriza. O agravamento da doença frequentemente pode ocasionar pneumonia e, em casos raros, a ocorrência de convulsões, doenças cerebrais e morte (BRASIL, 2019; MATTOO; CHERRY, 2005).

Também denominada *pertussis* em muitos locais no mundo em função do seu agente etiológico, a doença é de alta transmissibilidade, com transmissão por meio de gotículas respiratórias eliminadas durante a fala, tosse e espirro. É endêmica no mundo todo, apresentando ciclos epidêmicos a cada 2-5 anos. Embora possa ocorrer em todas as faixas etárias, acomete principalmente crianças menores de cinco anos (PLOTKIN; PLOTKIN, 2018; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020) .

O bacilo gram-negativo aeróbio *Bordetella pertussis* foi identificado como agente etiológico da coqueluche em 1900, tendo sido isolado pela primeira vez em 1906 por Jules Bordet e Octave Gengou. O bacilo é o principal causador da doença, mas também pode ser causada por outros agentes infecciosos como a *Bordetella parapertussis* (PLOTKIN; PLOTKIN, 2018).

A fisiopatogenia da coqueluche não está completamente compreendida, mas já se identificou que a bactéria do gênero *Bordetella* expressa fatores de virulência, incluindo a hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN), fímbrias (FIM), os quais facilitam a fixação às células epiteliais, e a toxina pertussis (PT), toxina adenilato ciclase (ACT) e citotoxina traqueal (TCT); e lipooligossacarídeo (LPS) que permitem a evasão de fatores

imunes do hospedeiro e a promovem a destruição das células epiteliais humanas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

A doença apresenta um período de incubação que varia de quatro a 21 dias e as manifestações clínicas ocorrem em 3 fases (BRASIL, 2019):

- a) Fase catarral – período inicial da doença, quando ocorrem manifestações respiratórias e sintomas leves evoluindo para crises de tosse paroxísticas (duração de 1-2 semanas);
- b) Fase paroxística – nesta fase a manifestação típica são os paroxismos de tosse seca caracterizados por crise súbita, incontrollável, rápida e curta, com cerca de cinco a dez tossidas em uma única expiração. As crises podem ocasionar dificuldade de inspiração levando a congestão facial e, às vezes cianose, apneia e vômitos, seguidas de uma inspiração profunda através da glote estreitada, podendo originar o som denominado de “guincho” (duração de 2-6 semanas); e
- c) Fase convalescença – nesta fase ocorrem episódios de tosse comum que podem perdurar por um longo período (duração de 2-6 semanas, podendo se prolongar por até 3 meses).

O diagnóstico e tratamento precoce da coqueluche são de suma importância para limitar a sua gravidade e a disseminação da doença na comunidade. Nesse sentido, os sistemas de vigilância exercem um papel fundamental no diagnóstico e investigação de surtos, visto que é no período inicial da doença (fase catarral) que se observa maior taxa de transmissibilidade. A transmissão pode ocorrer do 5º dia após a exposição até a 3ª semana após o início das crises paroxísticas, em pacientes não tratados, estendendo-se até seis semanas em lactantes. A confirmação de caso pode ser definida por diagnóstico laboratorial ou por critério clínico, seguindo os critérios padronizados pela Vigilância Epidemiológica do Brasil (BRASIL, 2019; FAULKNER et al., 2015).

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado de forma direta por meio de cultura bacteriana de secreção de nasofaringe ou através de técnicas moleculares, mais especificamente a Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real (RT-PCR).

A cultura bacteriana apresenta alta especificidade (100%), porém a sensibilidade não é muito alta, variando de 12% até 60%. A maior sensibilidade é observada em crianças, sendo ainda influenciada por outros fatores, como idade e período da coleta. Para maior acurácia das culturas bacterianas, a amostra deve ser coletada nas primeiras duas

semanas do início da tosse, previamente ao início do tratamento (MATTOO; CHERRY, 2005; WHO, 2014).

O diagnóstico molecular realizado por RT-PCR é mais rápido e apresenta maior sensibilidade que a cultura, porém tem um custo maior. Além disso, em países de baixa e média renda o diagnóstico com RT-PCR não está disponível em todos os laboratórios e necessita de padronização para sua execução.

A acurácia diagnóstica de ambos os exames diagnósticos – cultura e RT-PCR, é reduzida ao longo da evolução da doença, sobretudo para a cultura bacteriana. Porém, este método diagnóstico é importante para a caracterização bacteriológica e genômica da *B. pertussis* e investigação de novas cepas circulantes.

Outro método diagnóstico baseado na detecção de anticorpos contra a doença, a sorologia, apresenta limitações decorrentes da falta de padronização. A opção desse tipo de método de diagnóstico, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é a detecção anticorpos anti-PT com *Enzyme Linked Immunono Sorbent Assays* (ELISA) no soro de indivíduos infectados colhido entre duas a três semanas após o início da tosse. No entanto, este método não deve ser usado em crianças e em vacinados até um ano antes, para não confundir doença com proteção conferida pela vacina (BRASIL, 2019; MATTOO; CHERRY, 2005; WHO, 2014).

Para o tratamento da coqueluche são utilizados antibióticos macrolídeos como primeira escolha, associados a cuidados de suporte. O tratamento, quando realizado no início da doença, pode impactar na redução da duração e gravidade da doença e também na duração do período de transmissibilidade (TIWARI; MURPHY; MORAN, 2005).

Atualmente, o antibiótico de primeira escolha é a azitromicina, incorporado ao Sistema único de Saúde (SUS) em 2015, antibiótico da classe dos macrolídeos, com esquema terapêutico que facilita a adesão (1 dose/dia por cinco dias), que pode ser usado em todas as faixas etárias. A azitromicina tem eficácia equivalente e menor ocorrência de efeitos adversos quando comparada à eritromicina, que era a primeira escolha terapêutica até o ano de 2005. A eritromicina e a claritromicina – ambos macrolídeos, não são recomendadas para menores de um mês de idade pelo risco de síndrome de hipertrofia pilórica. Para o tratamento de pessoas com contraindicação do uso de macrolídeos e com idade superior a dois meses, a alternativa terapêutica é o sulfametoxazol + trimetropin (SMZ-TMP). Para a profilaxia pós-exposição é utilizado o mesmo protocolo de tratamento de casos (BRASIL, 2019; TIWARI; MURPHY; MORAN, 2005).

1.2 Vigilância epidemiológica de coqueluche

A natureza endêmica da coqueluche no mundo todo exige controle constante com notificação e vigilância da ocorrência de casos, com o objetivo de acompanhar a doença e ocorrência de surtos (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2020). De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a falta de padronização para as definições de casos utilizadas entre os países e as diferenças nas capacidades diagnósticas (clínicas e laboratoriais) dificultam a análise epidemiológica da coqueluche na região das Américas. Visando melhorar esse quadro, em 2014 foram recomendadas ações de padronização da vigilância da coqueluche na região, que resultou em melhorias no sistema de vigilância epidemiológica e atualização das diretrizes epidemiológicas de rastreamento e controle da coqueluche nos países, entre eles o Brasil (ACOSTA et al., 2015; BRASIL, 2019; WHO, 2016).

No Brasil, a coqueluche é uma doença de notificação obrigatória nacional desde 1975. Até 2014, os casos suspeitos eram definidos como qualquer indivíduo, independentemente da idade ou estado de vacinação, com tosse há pelo menos 14 dias e com pelo menos um dos sintomas: tosse paroxística, estridor inspiratório, vômito pós-tosse, cianose, apneia ou asfixia, ou com contato com caso confirmado.

No ano de 2014, seguindo recomendações da OMS, houve atualização na definição de caso suspeito, para acrescentar maior sensibilidade na vigilância de coqueluche em crianças menores de seis meses. Neste sentido, a definição foi reformulada considerando duas faixas etárias: menores de seis meses e maiores de seis meses. A definição de caso suspeito para crianças menores de 6 meses passou a ser: criança com tosse de qualquer tipo há 10 dias ou mais associada a um ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística, estridor inspiratório, vômito pós-tosse, cianose, apneia ou asfixia. Para maiores de seis meses permanece a definição já existente previamente, ou seja, presença de tosse por 14 dias ou mais associada a um ou mais dos sintomas (BRASIL, 2009, 2014a). Em situações de surto, a definição de caso suspeito é modificada para incluir tosse de qualquer duração e as amostras devem ser coletadas apenas dos primeiros 3-10 casos para confirmar o surto (OPAS;OMS, 2019), pois a definição de tosse por pelo menos 14 dias associada a um outro sintoma pode ser pouco sensível, especialmente em períodos de surto.

A confirmação de casos suspeitos considera critério laboratorial, epidemiológico ou clínico (**Tabela 1**), sendo o critério laboratorial o de preferência para confirmação de casos (BRASIL, 2019).

Tabela 1 – Critério de confirmação de caso de coqueluche, Brasil

Critério de confirmação	Descrição
Laboratorial	Caso suspeito com confirmação por cultura ou RT-PCR de <i>B. Pertussis</i> (PCR implementado apenas em estados selecionados e para uma % dos casos pelo laboratório de referência nacional desde 2010).
Vínculo Epidemiológico	Caso suspeito com contato com caso confirmado por laboratório durante o período infeccioso (ou com um caso confirmado por vínculo epidemiológico em situações de surto).
Clínico	Presença de pelo menos 2 sintomas relacionados à coqueluche (tosse paroxística, estridor inspiratório, vômito pós-tosse, cianose, apneia ou asfixia), e: - menores de 6 meses: tosse de qualquer tipo há 10 dias ou mais. - maiores de 6 meses: tosse de qualquer tipo há 14 dias ou mais.

Fonte: elaboração própria, 2022

1.3 Carga epidemiológica da doença no Brasil e no mundo

A mortalidade infantil teve redução no mundo todo a partir da segunda metade do século XX com o processo de transição epidemiológica influenciada por medidas sanitárias, melhorias nutricionais e ampliação dos programas de vacinação, causando redução de óbitos relacionados a doenças infecciosas e parasitárias, pois as infecções são uma importante causa de mortalidade na faixa etária mais jovem (MEDRONHO et al., 2009).

A melhor estratégia de prevenção de doenças infecciosas, que estão desenvolvendo cada vez mais resistência a antimicrobianos, é a vacinação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). A imunização através da vacinação é responsável pelo controle de muitas doenças e impacta nos indicadores de saúde de vários países. Além da coqueluche, muitas doenças com carga epidemiológica importante foram e são controladas com a vacinação, como: varíola, difteria, tétano, febre amarela, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola, febre tifóide, raiva, rotavírus, hepatite B, gripe e Covid-19.

Especificamente em relação a coqueluche, os menores 6 meses são os indivíduos com maior risco de desenvolver as formas graves da doença que evoluem com pneumonia e encefalopatia. Além disso, crianças dessa faixa etária que ainda não tenham recebido o

esquema primário de vacinação contra a doença são mais propensos ao óbito por coqueluche (BRASIL, 2009; DOMENECH DE CELLÈS et al., 2016).

O registro de surtos de coqueluche data desde o século XVI, sendo a doença mais comum e maior causa de mortalidade na infância nos Estados Unidos durante a era pré-vacina, no início do século XX (PLOTKIN; PLOTKIN, 2018).

A imunização tem um grande impacto na redução da carga epidemiológica da coqueluche. Estima-se que as vacinas de células inteiras contra coqueluche possam ter evitado, a cada ano, cerca de 760 mil mortes em todo o mundo, nos últimos 40 anos (WHO, 2014). Em outra projeção da OMS, estima-se que sem a vacinação teriam ocorrido, no ano de 2001, mais de 1,3 milhões de mortes causadas pela coqueluche no mundo todo (WHO, 2016; YEUNG et al., 2017).

Mas a despeito da vacinação, o número de óbitos e internações causados pela coqueluche ainda apresentam uma carga epidemiológica importante, principalmente em crianças menores de um ano de idade. Em 2014 foi estimado um total de 24,1 milhões de casos e 160.700 mortes por coqueluche em crianças menores de 5 anos de idade em todo o mundo, sendo a maior parte dos óbitos em países de baixa e média renda (WHO, 2016; YEUNG et al., 2017).

No modelo de Yeung et al. (2017), entre os 194 países incluídos no modelo, a carga da doença se concentra especialmente em países das regiões africanas. Os países com maior carga foram a Índia representando 24% dos óbitos e 19% dos casos, seguida pela Nigéria com 23% dos óbitos e 10% dos casos ocorridos nos menores de cinco anos em 2014. A China ficou em terceiro lugar com 9% dos casos totais, mas com a proporção de óbitos baixa, representando apenas 0,2% do total.

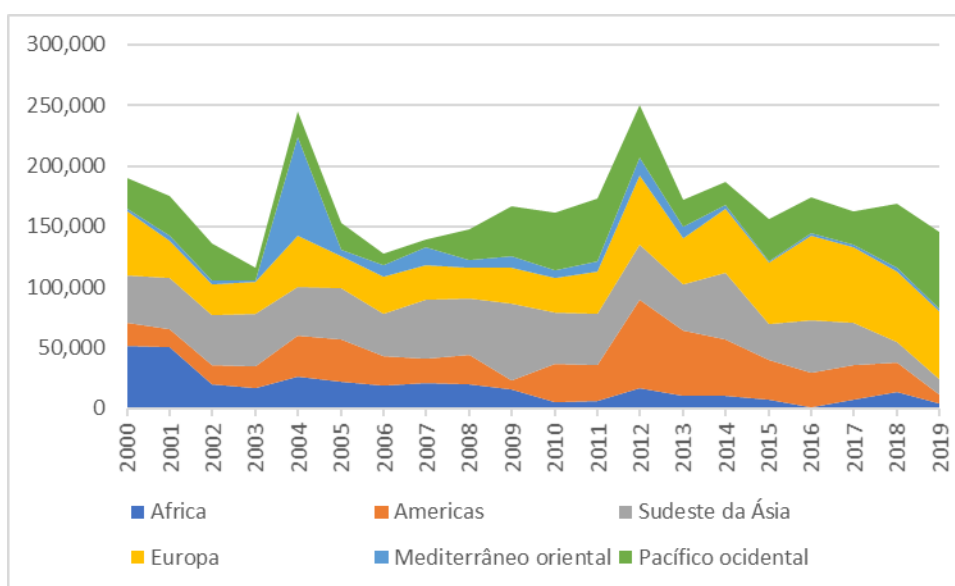
Os dados da iniciativa *Global Burden of Disease* no período entre 1990 até 2019, refletem o modelo de Yeung, demonstrando maior carga da doença atingindo os países do continente africano, que na década de 1990 apresentavam taxa de mortalidade acima de 50/100.000 passando para 35,65/100.000 óbitos em 2019. Abaixo está o continente asiático com taxa de mortalidade por coqueluche de 10,69/100.000 óbitos em 2019. No continente americano o país com maior taxa de mortalidade pela coqueluche é o Haiti (41,672/100.000 óbitos em 2019), mas a média do continente apresenta taxas abaixo de 10/100.000, com a maioria dos países abaixo de 10, e Estados Unidos e Canadá abaixo 2/100.000 óbitos em menores de cinco anos (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2019)

A carga global da coqueluche afeta na perda de tempo de vida e aumento no tempo vivido com incapacidade, que pode ser mensurado pelo DALY, que é uma medida que reflete um valor de ano de vida ajustado por incapacidade. No modelo de Luz et al (LUZ et al., 2021), para o período de 2014 até 2029, os anos de vida ajustado por incapacidade (DALY) da coqueluche totalizariam 24.772, 10.950 e 16.453 para São Paulo, Paraná e Bahia, respectivamente. No entanto, observou-se grande redução dos DALYs esperados quando incluindo a vacinação de gestantes com dTpa, no modelo, reduzindo a perda de 76%, 50% e 57% dos DALYs para São Paulo, Paraná e Bahia, respectivamente.

A carga epidemiológica da coqueluche tem se apresentado com ocorrência constante e com picos de casos de forma cíclica a cada 3-6 anos. Observando os dados de saúde global da OMS é possível visualizar a ciclicidade da doença e ocorrência de casos em cada região nas últimas duas décadas com a representação dos números absolutos agregados de casos (**figura 1**). Além disso, é possível observar a ressurgência da doença a partir de 2010, com aumento de casos além do padrão cíclico da doença nas regiões das Américas, sudeste da Ásia, Europa e Pacífico.

Várias hipóteses foram levantadas para explicar o ressurgimento, incluindo melhorias no diagnóstico laboratorial e sensibilidade dos sistemas de vigilância, eficácia da vacina variável e redução da cobertura vacinal ou atrasos na administração do esquema de vacinação primária (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Figura 1 – Número de casos de coqueluche por região OMS - 2000-2019.



Nota: dados coletados OMS, 2020 Fonte: elaboração própria, 2021

Evidências de vigilância apontam para um aumento de casos de coqueluche em vários países, sobretudo a partir de 2011, ocorrendo prioritariamente em crianças menores de 1 ano de idade, com ocorrência em diversos países, independentemente do tipo de vacina utilizada (DUCLOS; HENAO-RESTREPO; SCHUSTER, 2014; GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015; TORRES et al., 2015).

Países de alta renda que substituíram a vacina de células inteiras pela vacina acelular também apresentaram esse ressurgimento, como os Estados Unidos, que apresentaram um aumento significativo na incidência entre 2000 e 2016, variando de um mínimo de 2,7 / 100.000 em 2001 a um máximo de 15,4 / 100.000 em 2012 e o Canadá com ocorrência de surto nos anos de 2008 e 2012 (LIU et al., 2017; SKOFF; HADLER; HARIRI, 2018).

Este ressurgimento também ocorreu e foi demonstrado em vários países da América do Sul e Central, em média um número de 10 países relatam surto de coqueluche todos os anos. Os surtos abrangem todas as faixas etárias, com incidência mais alta nos grupos menores de 1 ano. Além disso, a coqueluche apresenta número de óbitos maiores que os relacionados a outras doenças preveníveis por vacinas como sarampo e difteria (OPAS-OMS, 2019).

Estudos nesta região demostram que, o alcance de altas coberturas vacinais representaram redução de casos no período anterior ao ano 2000, porém mesmo com alta cobertura vacinal, ocorreu um grande aumento de casos a partir de 2010 com picos entre 2011 e 2012 em vários países, como Peru, Argentina e Chile (BAILON et al., 2016; FOLARANMI et al., 2017; LIMA et al., 2015; PINELL-MCNAMARA et al., 2017; VIZZOTTI et al., 2016).

Assim como em outros países, em 2011, no Brasil iniciou-se um aumento súbito do número de casos da doença com pico em 2014, caracterizando o ressurgimento da doença, como demonstrado em alguns estudos como a análise descritiva do Brasil pelo estudo de Guimarães et al e a análise do estado de São Paulo por Fernandes et al, 2018)(FERNANDES et al., 2018; GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015). O **quadro 1** descreve alguns estudos que relatam a ressurgência da coqueluche.

Quadro 1 – Estudos sobre carga da doença e ressurgência da coqueluche

Autor, ano	País e Período	Delineamento e análise	Período de surto e ano de pico a partir de 2010	Vacina utilizada em crianças
GUIMARÃES, 2015	Brasil, 2007-2014	epidemiológico retrospectivo. análise de incidência e taxa de mortalidade de acordo com dados do SINAN	2011 e 2014	células inteiras (wP)
FERNANDES, 2018	Brasil, 2001-2015	epidemiológico retrospectivo. análise de incidência no estado de são paulo, de acordo com dados do SINAN e vigilância estadual	2011 e 2014	células inteiras (wP)
VIZZOTI, 2016	Argentina, 2010-2014	série temporal. dados secundários do sistema argentino de vigilância sanitária.	Pico em 2011	células inteiras (wP)
CARDONA, 2016	Colômbia, 2002-2012	epidemiológico retrospectivo, óbitos e casos registrados em menores de um ano	2010 e 2012	Não descrito
BAILON, 2016	Peru, 2009-2013	estudo transversal epidemiológico de vigilância dos casos ocorridos em 2012	2012 e 2013	células inteiras (wP)
LIU, 2017	Canadá, 2004-2015	epidemiológico retrospectivo. análise de incidência na região de alberta, de acordo com dados de casos notificados	2008 e 2012	acelular (aP)
SKOFF, 2018	Estados Unidos, 2000-2016	epidemiológico retrospectivo. análise de incidência por faixa etária, de acordo com dados de casos notificados	Pico em 2012	acelular (aP)
VAN DER MAAS, 2013	Holanda, 1996-2012	epidemiológico retrospectivo. análise de incidência por faixa etária, de acordo com dados de casos notificados e hospitalizações	2011 e 2012	acelular (aP) a partir de 2005
OLIVEIRA, 2018	Portugal, 2000-2015	observacional retrospectivo com dados do sistema de administração hospitalar. ocorrência das hospitalizações e custos	pico em 2012	Não informado
SOLANO, 2016	República Dominicana e Espanha, 2005-2014	epidemiológico retrospectivo. análise de casos, hospitalização e óbitos por faixa etária, de acordo com dados de casos notificados e hospitalizações dos dois países	Espanha- 2010 e 2011 República dominicana- 2010 e 2014	Não informado
DALBY, 2016	Dinamarca, 1995-2013	epidemiológico retrospectivo. análise de casos, por faixa etária, de acordo com dados de casos notificados	Pico em 2012	acelular (aP)

Fonte: elaboração própria, 2021

Como apresentado no **quadro 1** e **figura 1**, muitos países apresentaram o reaparecimento da coqueluche a partir do início da segunda década do século XXI. A ocorrência atingiu tanto países de baixa, média ou de alta renda, países com esquemas vacinais diferentes, com a utilização de vacinas de células inteiras ou com vacinas

acelulares, independente da capacidade de vigilância epidemiológica, e passado o tempo ainda não está claro o causador da ressurgência da coqueluche.

Um aspecto importante e que pode ter influenciado o ressurgimento da coqueluche na região das Américas foi a queda na cobertura vacinal dos menores de um ano com o esquema completo de três doses contra coqueluche. A OMS indica coberturas acima de 90% e, para região das Américas, o grupo técnico sobre doenças evitáveis por vacinas indica que os países busquem alcançar coberturas acima de 95% no esquema primário e acompanhamento da dose de reforço (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). No Brasil, a ressurgência da coqueluche parece ter ocorrido com um atraso de dois anos, em comparação aos outros países descritos. Esse atraso pode ter relação com as altas coberturas vacinais que o país mantinha na época, mas também com problemas do sistema de vigilância.

Os surtos observados e o aumento de casos e mortes de coqueluche levaram as autoridades de saúde pública a considerar novas estratégias de controle da doença, como imunização materna, imunização de adolescentes, *cocooning* e isolamento, entre outras. As análises de tais estratégias requerem dados robustos para apoiar a tomada de decisões de saúde pública, bem como modelos de impacto na saúde e custo-efetividade. Esses dados podem ser escassos em países de baixa e média renda (LMICs), onde as necessidades podem ser maiores e a maioria dos estudos realizados utilizou apenas uma fonte de dados.

O Brasil, um país de renda média, com coleta de dados de boa qualidade de uma variedade de fontes e por um longo período, conta com sistemas independentes de notificação de casos, hospitalizações e óbitos. Como muitos países, o Brasil experimentou um surto recente de coqueluche e, além de fonte de dados robustos e independentes, possui uma variação socioepidemiológica entre as diferentes regiões do país, que pode ser usada para representar a dinâmica da doença em outros países e servir de base para modelagens de intervenções que apoiem os gestores na tomada de decisão.

1.4 Vacinação contra coqueluche

A estratégia principal de vacinação contra coqueluche implementada pela maioria dos países do mundo desde a década de 1970 é a vacinação de crianças no primeiro ano de vida, que vem sendo recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) seja na versão com células inteiras (wP) ou a versão acelular para crianças (aP). Recentemente,

com o ressurgimento da doença, foram propostas estratégias adicionais, incluindo vacinação de gestantes, antecipação do calendário vacinal dos bebês, vacinação de profissionais de saúde atuantes em áreas pediátricas e *cooconing*, que é a imunização de todos os membros da família que estarão em contato próximo com o bebê após o nascimento (DUCLOS; HENAO-RESTREPO; SCHUSTER, 2014).

Entre as diferentes versões de composição da vacina, há as diferenças de acordo com as faixas etárias (**Tabela 2**), mas que desde sua primeira versão é acompanhada dos imunizantes contra tétano e difteria.

Tabela 2 – Tipos de vacinas contra coqueluche

Siglas	Vacinas*	Composição contra coqueluche	Público-alvo
DTP ou DTwP	Tríplice bacteriana contra coqueluche de células inteiras	wP ou Pw- suspensão de células de <i>B. pertussis</i> inteiras inativadas com formalina.	Crianças menores de 7 anos
DTPa	Tríplice bacteriana com componente de coqueluche acelular infantil	Pa- componentes purificados e inativados de células de <i>B. pertussis</i> .	Crianças menores de 7 anos
dTpa	Tríplice bacteriana acelular componente de coqueluche acelular do tipo adulto	pa- componentes purificados e inativados de células de <i>B. pertussis</i> . e uma quantidade reduzida de toxóide diftérico como a dT adulto.	Adolescentes e adultos (a partir de 10 anos de idade)

Legenda: *(difteria, tétano e coqueluche)

Fonte: elaboração própria, 2022

1.4.1 Vacinas de células inteiras (wP)

A primeira vacina contra coqueluche surgiu no início do século XX, foi desenvolvida com suspensão celular inativada ou mortas, ou seja, consiste em agentes inteiros inativados, células inteiras (wP). Inicialmente, a vacina produzida reduziu os números de mortalidade e a gravidade da doença entre as pessoas vacinadas e,

posteriormente, na década de 1930, Pearl Kendrick e Grace Eldering melhoraram o cultivo da vacina que passou a ser utilizada como prevenção da doença (PLOTKIN, 2011).

No final da década de 1940, várias vacinas de células inteiras inativadas estavam em uso e a primeira vacina combinada para diferentes doenças, de etiologia bacteriana, foi criada com a combinação dos toxoides purificados tetânico e diftérico que também surgiram nesse período, DTP (difteria, tétano, coqueluche). A partir dessa combinação, a tríplice bacteriana tornou-se disponível em 1948 e passou a ser utilizada em larga escala (PLOTKIN, 2011; PLOTKIN; PLOTKIN, 2018). A maioria das vacinas DTP utilizam em sua composição como adjuvante o fosfato de alumínio e como conservante o thiomersal.

As vacinas de células inteiras (wP) são usadas em crianças e fazem parte do calendário vacinal de 134 países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020) (**Figura 2**). A utilização ocorre, principalmente, em países de baixa e média renda.

Além da associação inicial com imunizante para difteria e tétano, vacinas mais recentes oferecem diferentes combinações de imunizantes para outras doenças causadas por vírus e bactérias, como exemplo a tetravalente (DTP-Hib, DTP + *H. influenzae* tipo b), pentavalente (DTP-Hib-HepB, DTP-Hib + hepatite B) e hexavalente (DTP-Hib-HepB-IPV, DTP-Hib-HepB + polio inativada) (DUCLOS; HENAO-RESTREPO; SCHUSTER, 2014).

A combinação DTwP-Hib-HepB é utilizada em mais de 120 países e são seguidos de DtaP-Hib-IPV e DtaP-Hib-HepB-IPV, mais utilizada em países da Europa e Estados Unidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Atualmente, dos 30 países com as maiores coortes de nascimento, 22 utilizam exclusivamente vacinas contendo células inteiras wP para sua imunização primária infantil.

Figura 2 – Países que utilizam vacina contra coqueluche de células inteiras (wP), 2020



Nota: dados coletados OMS, 2021 Fonte: elaboração própria, 2021

A revisão sistemática de Fulton et al. (2016) considerou as vacinas em uso até 2013 e avaliou a eficácia das vacinas em crianças menores de seis anos, com esquema primário completo da vacina (pelo menos 3 doses), com acompanhamento por até três anos depois a imunização. A metanálise com 3 imunizantes de wP (formulações das farmacêuticas Behringwerke, Pasteur / Mérieux e SmithKline Beecham) apresentaram eficácia de 94% (IC de 95%, 88%-97%), mas esses fabricantes pararam de produzir wP.

Além disso, para as vacinas de células inteiras, as revisões anteriores avaliaram a eficácia, imunidade conferida e duração da imunidade de vacinas que atualmente não são utilizadas, e esses dados são parâmetros fundamentais para planejamento de medidas de prevenção, alterações no calendário vacinal e em modelos dinâmicos (WHO, 2016).

Nos últimos anos os fabricantes originais de vacinas wP retiraram-se do mercado, e os imunizantes foram substituídos por novos fabricantes de mercados emergentes e não está clara a imunidade conferida do imunizante para esses fabricantes emergentes (DCVMN, 2018; KLEIN, 2014). De acordo com o grupo da OMS para vacinas *The Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) e a *Global Pertussis Initiative*, são necessários dados sobre eficácia e segurança no esquema vacinal de crianças das vacinas wP atualmente disponíveis (CHITKARA et al., 2020). Também não há informações sobre a duração da imunidade ao longo do tempo e após as doses de reforço. Portanto, ainda está em aberto o entendimento da resposta imune gerado pelas vacinas

contra a coqueluche e os níveis de anticorpos contra a coqueluche parecem diminuir rapidamente com o tempo (EDWARDS; BERBERS, 2014).

1.4.2 Vacinas acelulares (aP)

Após a introdução da vacina de células inteiras (wP) combinada com outros antígenos, a vacina DTP (difteria, tétano e coqueluche) passou a ser amplamente utilizada em crianças e levou a prevenção da coqueluche com eficácia comprovada entre diferentes laboratórios. Porém, a vacina era bastante reatogênica e em relação aos aspectos de segurança, a partir das décadas de 1960 e 1970, começaram a ser identificados a ocorrência de eventos adversos, em sua maioria de grau leve (reação local e febre após a aplicação da vacina). Alguns casos foram associados a eventos adversos sérios (convulsões febris, episódios hipotônicos de hiporresponsividade) e a suspeita de associação com encefalopatia, o que levou a redução na aceitação da vacina, consequentemente a quedas de cobertura vacinal e aumento de casos em vários países que suspenderam o uso, como Reino Unido, Itália, Irlanda, Austrália, Alemanha, Rússia, Japão e Suécia (KLEIN, 2014; PLOTKIN; PLOTKIN, 2018).

Para amenizar os efeitos adversos produzidos pelas vacinas celulares (wP) foram desenvolvidas vacinas acelulares (aP), menos reatogênicas com diferente quantidade de componentes (antígenos purificados) de *pertussis* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). A primeira foi desenvolvida pelos pesquisadores japoneses Yuji Sato e Hiroko Sato com base em dois dos principais antígenos protetores, a toxina *Bordetella pertussis* (PT) e hemaglutinina filamentosa (FHA), e foi licenciada em 1981 (PLOTKIN, 2011). Posteriormente, outras vacinas acelulares contra coqueluche (DTPa) foram desenvolvidas com diferente número de antígenos protetores (até cinco componentes: PT, FHA, PRN, FIM tipo 2 e 3) e variados métodos de purificação, conservantes e adjuvantes utilizados. Na década de 1990 outros países, principalmente os de alta renda, passaram a licenciar as vacinas acelulares, como os Estados Unidos, e utilizar a versão menos reatogênica na imunização infantil (KLEIN, 2014; PLOTKIN; PLOTKIN, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

A eficácia, segurança e duração da imunidade conferida pelas vacinas compostas por células inteiras e acelulares foram analisadas em algumas revisões sistemáticas, como a revisão de Jefferson et al. (2003), que demonstrou que as vacinas de células inteiras tinham

uma eficácia que variava de 37 a 92% e maior número de eventos adversos comparada a DT ou placebo. As vacinas acelulares de um e dois componentes tiveram eficácia de 67% a 70% e as vacinas com 3 ou mais componentes com eficácia de 80% a 84%) e eventos adversos sem diferença significativa comparado a DT ou placebo (JEFFERSON; RUDIN; DIPIETRANTONJ, 2003).

A revisão sistemática de Fulton et al. (2016) também avaliou a eficácia das vacinas aP em crianças menores de seis anos, com esquema primário completo da vacina (pelo menos 3 doses) com resultados agrupados na metanálise das vacinas aP com formulação de 3 ou 5 componentes teve eficácia de 84%, intervalo de confiança (IC) de 95% (81% -87%).

Sobre o aspecto de duração da imunidade, a revisão de McGirr et al. (2015) avaliou a duração da imunidade infantil com 3 ou 5 doses da DTPa e assumindo uma proteção inicial, após última dose, de 85% após 8,5 anos estimou-se que a proteção das vacinas acelulares caiu para apenas 10%, estimando que a razão de chances para a doença aumentava em 1,33 (IC 95%: 1,23-1,43) por ano adicionado após a última dose.

Porém, em relação a duração da imunidade, a revisão de McGirr et al. (2015) demonstra que a vacina acelular diminui drasticamente a imunidade conferida ao longo do tempo. Outros estudos já demonstram que, apesar da vacinação de rotina e altos níveis de cobertura, ocorreu um aumento nos casos de coqueluche e surtos, o que levou à reavaliação das vacinas acelulares que fornecem imunidade menos persistente e é uma das causas apontadas para o amplo reaparecimento da coqueluche. Novas formulações estão sendo consideradas para compor a vacina acelular, bem como o uso de reforços mais frequentes (KLEIN, 2014; PLOTKIN; PLOTKIN, 2018).

1.5 Vacinação de gestantes contra coqueluche

Como o grupo etário com maior risco para desfechos graves são os lactantes jovens, além da vacinação de crianças, seguindo a recomendação da OMS, e com a vacina dTpa licenciada para adultos a partir de 2005, diversos países implementaram nos últimos anos a estratégia de vacinação de gestantes no segundo ou terceiro trimestre de gestação, o que permite a transferência de anticorpos contra a coqueluche ao recém-nascido via placentária, protegendo o lactente até que este complete o esquema vacinal, evitando a doença ou quadros mais graves (FORSYTH et al., 2015; WHO, 2016). Na região das

Américas, 32 dos 52 países recomendam a vacinação de gestantes com dTpa (OPAS-OMS, 2019).

Os Estados Unidos (EUA) foram o primeiro país a recomendar a vacinação materna com dTpa universal durante a gravidez em 2011, seguido pelo Reino Unido e Argentina em 2012 (BROPHY; BACLIC; TUNIS, 2018; WHO, 2016). Desde então, vários países da América Latina e do Caribe introduziram a vacinação materna contra coqueluche em seus programas nacionais de vacinação de rotina, incluindo Argentina, Bahamas, Bermudas, Brasil, Ilhas Cayman, Colômbia, Costa Rica, El Salvador, México, Panamá, Paraguai e Uruguai. Outros países como Bélgica, Austrália, Suíça, Irlanda, Grécia e Espanha também introduziram programas de vacinação materna, mas diferente dos países da América Latina, esses países utilizam vacina acelular contra coqueluche no programa de imunização infantil de rotina (CAMPBELL et al., 2018; GKENTZI et al., 2017).

Os aspectos de segurança e eficácia foram avaliados em duas revisões sistemáticas que incluíram ensaios clínicos e estudos observacionais, e sugerem que a aplicação da vacina dTpa entre a 19ª e 37ª semana gestacional estão associadas a níveis significativos maiores de anticorpos no sangue de mães e de seus recém-nascidos em comparação com placebo ou nenhuma vacinação, logo após o nascimento. Demonstram segurança, sem relato de eventos adversos durante a gravidez ou parto, porém, não se pode afirmar que a introdução resulta em efetividade, com redução na incidência de coqueluche nos grupos avaliados (FURUTA et al., 2017; GKENTZI et al., 2017).

Estudo realizado no estado de São Paulo sobre a vacinação de gestantes com dTpa, demonstraram níveis de anticorpos significativamente mais altos em bebês de mães vacinadas em comparação a bebês de mães não vacinadas quando eles tinham 2 meses de idade, mas esse aumento não permaneceu significativamente mais alto no grupo de crianças quando estavam com 7 meses (VAZ-DE-LIMA et al., 2021). A revisão de Brophy, Baclic e Tunis (2018), em que as crianças receberam o esquema vacinal com DTPa de vários países, encontrou resultados semelhantes, após as primeiras doses, o grupo de crianças em que a mãe foi vacinada (dTpa) apresentou níveis de anticorpos mais baixos que o grupo controle e após receberem a 4ª dose de vacina após os 15 meses de idade, o grupo de crianças que a mãe foi vacinada não teve diferença significativa no nível de anticorpos em relação ao grupo controle.

Baxter et al. (2017), com dados de uma coorte da Califórnia, demonstraram uma efetividade alta da vacinação de gestantes com 88% antes dos bebês receberem a primeira

dose de vacina e 69% ao longo do primeiro ano de vida. Do mesmo modo, o estudo de Vizzotti et al.(2016) realizado com dados das regiões da Argentina demonstra que, nas regiões em que pelo menos 50% das gestantes receberam a vacina dTpa, houve redução de 51% no número de casos na faixa etária até 2 meses e redução de 44% no número de casos entre 3 e 6 meses no primeiro ano após a intervenção. O estudo de Vizzotti et al.(2016) foi o primeiro a demonstrar a efetividade da introdução da dTpa em gestantes em que o esquema primário das crianças é com wP.

O impacto da introdução da vacina dTpa para gestantes em países que utilizam, no calendário infantil, vacinais com combinações com wP (de mais 100 entre os 194 monitorados pela OMS) ainda possuem poucas evidências. Grande parte desses países são de baixa e média renda onde em sua maioria possuem dados escassos de farmacovigilância (CHITKARA et al., 2020). Países como o Brasil podem fornecer análises que auxiliem na tomada de decisão e identificação de ferramentas para conter os casos e agravamento da coqueluche, pois suas bases de dados são independentes, houve melhora no sistema de vigilância e conta com dados de cobertura vacinal que podem auxiliar na análise do impacto da introdução da dTpa de acordo com a região e sua cobertura vacinal.

1.6 Esquemas de vacinação e cobertura vacinal

Tendo em vista que a coqueluche ocorre principalmente em crianças, sendo 80% dos casos em menores de cinco anos e menos de 3% dos casos em maiores de 15 anos, as estratégias de vacinação são de suma importância, pois a imunização é a intervenção de saúde que atinge mais pessoas e um componente vital da atenção primária à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Dessa forma a OMS recomenda vacinação universal contra coqueluche em todas as crianças, em esquema de 3 doses. Deve-se iniciar a vacinação o mais cedo possível (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015), sendo que a primeira dose de vacina da coqueluche deve ser administrada com seis semanas de vida e no máximo oito semanas, seguida de um intervalo entre 4-8 semanas, a segunda entre 10-14 semanas, e a terceira entre 14-18 semanas, finalizando o esquema primário de três doses até os seis meses de vida.

Além do esquema primário de 3 doses, são recomendadas doses de reforço pelo menos 6 meses após a terceira dose do esquema primário, devendo ocorrer entre 1 a 6 anos

de idade e preferencialmente aos dois anos de idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; 2014).

Os esquemas vacinais utilizados entre os países variam. De acordo com a OMS, foram identificados 87 calendários vacinais de coqueluche entre 194 países membros. O esquema mais utilizado na região das Américas é realizado com três doses nos períodos de 2, 4 e 6 meses de vida, no esquema primário e muitos países oferecem uma dose de reforço entre 6 e 13 anos. São frequentes outros esquemas vacinais tanto para uso de wP quanto aP. A vacinação segue em 6, 10 e 14 semanas de vida; 2, 3 e 4 meses ou aos 3, 4 e 5 meses (OPAS-OMS, 2019; WHO, 2016).

Há calendários vacinais que utilizam aP na imunização primária e não seguem a recomendação de 3 doses primárias como indicado pela OMS. Nesses casos são aplicadas duas doses primárias seguidas de um reforço (2p + 1), com a vacina aplicada aos 3, 5 e 12 meses de vida ou aos 2, 4 e 11/12 meses de vida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Com o ressurgimento da doença nas primeiras décadas do século XXI, novas estratégias passaram a ser indicadas para o controle da doença. A principal estratégia recomendada foi a vacinação de gestantes, como descrito anteriormente, pela prevenção da doença e casos graves nos menores de um ano, população com maior carga epidemiológica e econômica com a doença (LUZ et al., 2021; VIZZOTTI et al., 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Outras estratégias possíveis, dependendo das características e situação epidemiológica de cada país/região é a vacinação dos membros da família que tem contato mais próximo ao bebê (vacinação do tipo *Cocooning*), ou a antecipação da primeira dose da vacina nas crianças e vacinação de adolescentes (DUCLOS; HENAO-RESTREPO; SCHUSTER, 2014).

Em países de alta renda, onde a maioria utiliza as vacinas aP no esquema primário, houve ocorrência da doença em adolescentes e adultos, foi recomendado uma dose de reforço com vacina aP nessa faixa etária, ou dependendo da situação epidemiológica, a vacinação de idosos. Outra estratégia avaliada foi a vacinação de profissionais de saúde, que devem ser utilizadas com finalidade de prevenir a transmissão hospitalar para bebês e também de contatos próximos das gestantes e neonatos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Além de se definir as melhores estratégias de vacinação e grupos prioritários é preciso avaliar as coberturas vacinais mínimas necessárias para que realmente a

imunização do grupo ou população ocorra. Para a vacina contra coqueluche em crianças, o principal parâmetro utilizado é a cobertura vacinal da 3ª dose de DTP (DTP3).

De acordo com a OMS, as evidências apontam que coberturas vacinais acima de 90% trazem proteção contra coqueluche para crianças abaixo de cinco anos de idade, logo a redução de cobertura leva ao aumento de casos (WHO, 2016). Especialmente para a região das Américas, coberturas acima de 95% são utilizadas como alvo, porém nos últimos cinco anos não se atingiu essa meta na região (OPAS-OMS, 2019).

O estudo de 2020 do grupo *Global Burden of Disease* (GBD) avaliou a cobertura vacinal de 204 países e territórios entre 1980 e 2019, indicando aumento da cobertura de DTP3 (cobertura do esquema primário de três doses) globalmente, que passou de 39% (37,5–42,1) na década de 1980 para 81,6% (80,4–82,7) nos anos 2000. No entanto, a partir de 2010 ocorreu uma paralização no aumento ou gerou decréscimo da cobertura entre as regiões (GALLES et al., 2021).

O repositório de dados da OMS (WHO, 2022), no período entre os anos 2000 e 2019, mostra que a cobertura vacinal de 3 doses globalmente vem aumentando entre 2000 e 2007, variando entre 72 e 79%, e, a partir de 2008, em torno de 85%. Contudo, ao observar a cobertura da região das Américas ocorreu o oposto entre 2000 e 2016, pois a cobertura era acima de 90%, e, entre 2017 e 2019, a cobertura não passou dos 88%. Para a cobertura de gestantes com dTpa, a revisão sistemática de Fernandes et al. (2019) descreve cobertura entre 57 e 96%.

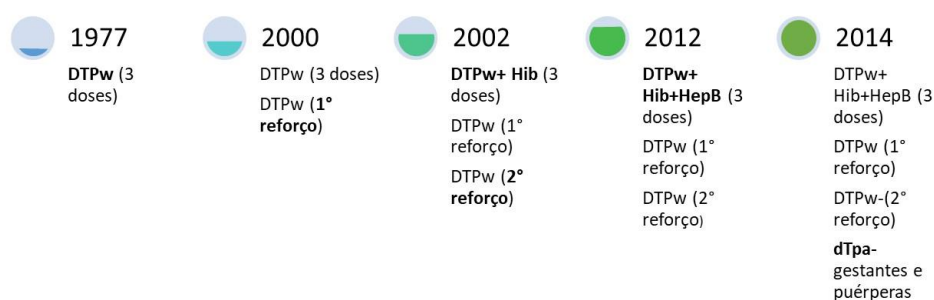
Adicionalmente, com a pandemia de Covid-19 os valores de cobertura vacinal da DTP3 caíram, a OMS estima que no ano de 2020, 23 milhões de bebês não receberam nenhuma dose de DTP ou não chegaram a completar o esquema primário com três doses. Cerca de 60% desses bebês estão concentrados em 10 países, entre eles o Brasil que desde 2019 apresenta cobertura da DTP3 abaixo de 80% (BRASIL, 2018).

1.7 Vacinação contra coqueluche no Brasil

Em 1973, foi criado, no Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), e em 1977 foi publicado o primeiro calendário nacional de vacinação de rotina que incluiu a vacina contra coqueluche em menores de um ano, na apresentação trivalente (DTwP). Como na maioria dos países, o calendário primário da vacina é administrado em crianças aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguido de 2 doses de reforço aos 15 meses e 4 anos de idade.

Em 2002, a trivalente foi substituída pela vacina tetravalente (DTP-Hib). Posteriormente em 2012, passou a ser utilizada a vacina pentavalente contendo difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinante) e *Haemophilus influenzae* tipo b (DTwP-Hib-HepB) em uso atualmente (BRASIL, 2019). Os tipos de vacinas contra coqueluche e esquemas vacinais utilizados ao longo no tempo no país estão detalhados na Figura 3.

Figura 3 – Vacinas contra coqueluche utilizadas no Programa Nacional de Imunizações, Brasil, 1977-2020



Fonte: elaboração própria, 2022

O programa de imunização também disponibiliza a vacina DTPa para crianças acometidas de alguma situação de saúde com risco aumentado de desenvolver evento grave, como convulsão, ou que tenham desenvolvido eventos graves adversos à vacina com células inteiras (BRASIL, 2019). O acesso é feito através dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) que são responsáveis pela disponibilização de vacinas com acesso especial.

Após a introdução da vacina DTP até início da década de 1990, a cobertura vacinal se manteve em torno de 70%. Observa-se redução da incidência de coqueluche a partir de 1998, quando o país passou a atingir cobertura vacinal acima 95% que se mantiveram até 2015. No entanto, a partir de 2016 a cobertura vacinal de DTP3 ficou abaixo de 90% (BRASIL, 2019) valores que podem influenciar na ocorrência de novos surtos.

Com a ressurgência da coqueluche em 2011 e pico em 2014, e a partir das recomendações da OMS, foi incorporado pelo programa de imunizações do Brasil, no segundo semestre de 2014, a vacinação de gestantes com a dTpa, a partir da 20ª semana de gestação, com reaplicação em cada nova gestação. Além disso, puérperas que não foram imunizadas durante a gestação, também recomenda-se a vacinação (BRASIL, 2019).

Estudos de avaliação de custo-efetividade realizados no período, demonstraram que a introdução da vacinação de gestantes com dTpa seria uma intervenção custo-efetiva no Brasil e resultaria em redução de óbitos e hospitalizações, mesmo em diferentes contextos socioeconômicos (SARTORI et al., 2016; LUZ et al., 2021).

Há estudos que descreveram o período após a introdução da dTpa no Brasil. O estudo de Friedrich et al. (2020) analisou crianças menores de um mês e crianças até um ano de idade entre 2007-2017, e no período pós introdução da vacinação em gestantes houve redução das hospitalizações e casos em ambos os grupos de idade. Porém a cobertura vacinal das gestantes foi menor que 50% e pela natureza cíclica da doença não é possível afirmar que a queda tem relação causal com a vacinação (FRIEDRICH et al., 2020).

Nessa perspectiva, o estudo de Santana et al. (2021) analisou, através de uma série temporal a incidência de coqueluche no período de 2010-2019, e identificou que no período pré- incorporação da vacinação das gestantes com dTpa, o grupo de idade menor de dois meses apresentava risco em relação ao grupo entre dois a seis meses (HR: 1,15; IC 95%: 1,11–1,19) e no período após a intervenção ser introduzida a relação se inverteu tornando com “efeito protetor” (HR:0,90; IC95%: 0,82–0,98) entre os menores dois meses. De qualquer forma o estudo demonstra que a incidência de coqueluche reduziu em todas as faixas etárias e todas as regiões do Brasil (SANTANA; LUHM; SHIMAKURA, 2021)

De acordo com o que foi descrito, algumas perguntas continuam sem respostas: Qual a causa para o ressurgimento da coqueluche em países em uso de vacinas de células inteiras, como o Brasil? A introdução da vacinação em gestantes gera impacto na redução da morbi-mortalidade de crianças menores de dois meses? Esse impacto tem relação com a cobertura vacinal das gestantes e puérperas? Qual a influência da introdução da dTpa no calendário brasileiro na redução de casos e hospitalizações a partir de 2015? As vacinas de células inteiras produzidas pelos laboratórios emergentes da atualidade, que são utilizadas em mais de 100 países, representam que valores de imunidade conferida e duração da imunidade?

2. JUSTIFICATIVA

A partir de 2010, muitos países identificaram um ressurgimento da coqueluche levantando algumas hipóteses para sua ocorrência. Em 2011, esse recrudesimento foi observado no Brasil, um país com grande diversidade sociodemográfica, sistemas de informação em saúde bem estabelecidos e independentes, assim com um programa nacional de vacinação bem estruturado, características que tornam um excelente local para a caracterização epidemiológica e avaliação de impacto de medidas para prevenção e controle de epidemias e ressurgimento da coqueluche.

Como estratégia para contenção do ressurgimento, muitos países passaram a vacinar as gestantes, e países de alta renda já relataram os benefícios com a incorporação da dTpa para gestantes em calendários que utilizam a vacina acelular (DTPa) no calendário vacinal infantil (SKOFF; MARTIN, 2016). O Brasil, em 2014, implementou a vacinação em gestantes com a vacina acelular (dTpa) para prevenção da ocorrência da coqueluche, com o objetivo de reduzir, principalmente, hospitalizações e óbitos nas faixas etárias menores de seis meses que não realizaram o esquema vacinal completo, e dessa forma apresentam maior vulnerabilidade para desfechos graves. Porém, diferente dos países de alta renda, o Brasil e outros países de baixa e média renda utilizam a vacina de células inteiras (wP) no esquema vacinal infantil. Até o momento, a maior parte das evidências de impacto da estratégia de vacinação materna com vacina dTpa vem de países de alta renda que utilizam vacina acelular (aP) para vacinação de crianças (BROPHY; BACLIC; TUNIS, 2018; WHO, 2016). São ainda escassas as evidências de países que, como o Brasil, utilizam vacina de células inteira (wP) para a vacinação de crianças (SANTANA; LUHM; SHIMAKURA, 2021; VIZZOTTI et al., 2016), sendo que estas avaliam o impacto em incidência de doença, e não hospitalizações e óbitos por coqueluche em lactentes.

Além disso, outra lacuna evidenciada com o ressurgimento da coqueluche está relacionada às vacinas de células inteiras contra coqueluche (wP), utilizadas há mais de 40 anos, com amplo uso em mais de 100 países de média e baixa renda como o Brasil, locais que reúnem a maior parte da população menor de cinco anos do planeta. Porém, o uso de wP no calendário infantil tem sido substituído em vários países de alta renda por vacinas infantis acelulares aP, e esses países contemplam grande parte dos produtores tradicionais (grandes farmacêuticas), que acabaram retirando-se do mercado de produção de wP na última década (MALHAME et al., 2019).

Para suprir a demanda por wP, muitos produtores de países emergentes como Índia, Iran e outros passaram a assumir a produção de wP. Contudo, a disponibilização de evidências de eficácia e efetividade desses produtores são escassas e são de suma importância, pois as formulações utilizadas diferem para cada fabricante e a imunidade conferida pela vacina é um dos parâmetros com maior impacto, quando avaliado modelos com medidas adicionais de controle da doença (YEUNG et al., 2017). Algumas publicações recentes sobre eficácia, efetividade e duração da imunidade, agregam estudos de vacinas produzidas atualmente com um grande número de estudos de vacinas que não são mais utilizadas (WILKINSON et al., 2021), ou apenas de fabricantes que não produzem mais wP (FULTON et al., 2016) dificultando o entendimento real da eficácia oferecida pelas vacinas wP atualmente utilizadas no calendário vacinal infantil.

Entendendo que a eficácia e duração da proteção das vacinas de células inteiras e vacinas acelulares em crianças diferem, e ainda, que há poucas evidências sobre a eficácia e imunogenicidade das vacinas wP disponíveis na atualidade, uma vez que a maioria dos grandes produtores internacionais de vacinas interromperam a produção de vacinas de células inteiras na última década, é de suma importância a avaliação ampla do impacto da vacinação materna num contexto de uso de vacinas de células inteiras atualmente disponíveis de pertussis para crianças.

Considerando que os sistemas de informação em saúde brasileiros obtiveram melhorias nas últimas décadas em termos de qualidade, confiabilidade, ampliação de cobertura, validade e completude (CORREIA; PADILHA, BRUNA MERTEN VASCONCELOS, 2014; LIMA et al., 2009) e temos disponíveis dados de mundo real dos sistemas de vigilância de doenças transmissíveis (SINAN), sistema de informações sobre hospitalizações (SIH) e sistema de informação sobre mortalidade (SIM), além dos dados de coberturas vacinais ao longo do tempo, temos a oportunidade única de avaliar a carga epidemiológica da doença e o impacto da estratégia de vacinação implementada em 2014 e analisar o período de 2000 até 2016 através de diferentes fontes de dados. Seguindo, também, as diretrizes de diversas agências de saúde do mundo que se utilizam cada vez mais de evidências de mundo real para tomada de decisão em saúde.

O Brasil tem investido na avaliação rigorosa dos investimentos em saúde pública e tem demandado inúmeros estudos de carga epidemiológica, carga global de doença e avaliação econômica para subsidiar gestores na tomada de decisões em saúde. Assim, é de grande relevância a avaliação da carga da doença ao longo do tempo, incluindo sua carga

epidemiológica, assim como a avaliação do impacto de estratégias de vacinação recentes no Brasil.

Este estudo se propõe a preencher estas lacunas, através da descrição da carga epidemiológica de doença durante quase duas décadas, analisando o período de ressurgência; revisar sistematicamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre eficácia e duração da imunidade oferecida pelas vacinas de células inteiras produzidas atualmente; e por fim, avaliar o impacto da introdução da vacinação de gestantes dTpa no ano de 2014 na morbi-mortalidade da coqueluche em crianças no Brasil.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar a carga epidemiológica da coqueluche e avaliar o impacto da vacinação de gestantes com vacina dTpa, implementada em 2014, na redução da morbi-mortalidade da coqueluche no Brasil.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos são :

- a) caracterizar a morbidade por coqueluche no Brasil, por faixa etária, ano e distribuição geográfica, considerando casos notificados e casos hospitalizados;
- b) caracterizar a mortalidade por coqueluche no Brasil, por faixa etária, ano e distribuição geográfica;
- c) descrever as coberturas vacinais de DTPw em crianças, por dose, ano e estado;
- d) descrever as coberturas vacinais de dTpa em gestantes, por ano e estado;
- e) avaliar o impacto da vacinação de gestantes dTpa em 2014, na carga da doença por ano, faixa etária e distribuição geográfica;
- f) caracterizar as vacinas wP para uso em crianças disponíveis comercialmente no mundo na atualidade; e
- g) revisar as evidências acerca da proteção e duração da proteção conferida pela vacina de células inteiras contra coqueluche utilizada para vacinação de crianças nos Programas Nacionais de Imunização, considerando as vacinas atualmente disponíveis no mercado internacional.

4. MÉTODOS

O presente trabalho foi executado em três etapas, cujos aspectos metodológicos são apresentados com detalhes nos resultados e resumidamente nesta seção:

- a) estudo descritivo da carga da doença: nesta etapa foram contemplados os quatro primeiros objetivos específicos da presente tese. Os números de casos, hospitalizações e óbitos causados pela coqueluche e a cobertura vacinal da imunização contra coqueluche foram descritos e analisados por faixa etária e região do país ao longo do tempo entre os anos 2000 e 2016;
- b) estudo de série temporal interrompida: para analisar o impacto da implementação, no ano de 2014, da vacinação de gestantes na redução da carga da coqueluche em crianças, foi realizado uma série temporal interrompida com dados de casos e hospitalizações em menores de cinco anos antes (2007-2013) e após a implementação (2015-2016) da imunização das gestantes. Esta etapa relaciona-se ao quinto objetivo específico; e
- c) estudo de revisão sistemática sobre a proteção e a duração da imunidade conferida pelo esquema de vacinação primário e reforços em crianças através de 3, 4 ou 5 doses da vacina contra coqueluche de células inteira: para identificar e sumarizar as evidências sobre a vacina contra coqueluche wP produzidas atualmente foi conduzida uma revisão sistemática da literatura. Esta etapa contemplou o sexto e sétimo objetivo específico.

4.1 Aspectos éticos

Para utilização e análise dos dados do DATASUS e outras bases, o projeto “Imunização materna contra coqueluche para redução de morbimortalidade em crianças”, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG) (Projeto nº CAAE: 44817015.5.0000.5083; Aprovação nº 1.098.718).

Para realização da revisão sistemática, seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras definidas pelas Resoluções CNS 466/12 e 510/16, não houve necessidade do registro ou avaliação pelo sistema CEP/CONEP. Neste sentido, considerando se tratar de uma pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica.

4.2 Metodologia etapa 1: estudo descritivo da carga da doença

4.2.1 Desenho e período do estudo

Foi realizado um estudo observacional, descritivo, incluindo todos os casos confirmados, hospitalizações e óbitos causados pela coqueluche no Brasil no período de janeiro do ano 2000 até dezembro do ano de 2016. Incluiu-se o Brasil como um todo e cada uma de suas 27 unidades federativas (UF) observando as tendências por faixa etária e local.

4.2.2 População do estudo

A população de estudo foi constituída por todos os indivíduos residentes no Brasil no período estudado. Para o estudo foi estimada a população por faixa etária e UF para todos os anos por meio de interpolação considerando-se as estimativas populacionais dos censos de 2000 e 2010 obtidas pelo IBGE. Para as análises foram estabelecidas as faixas etárias de acordo com a ocorrência da doença e estudos anteriores subdividindo em: <2 meses, 2-3 meses, 4-5 meses, 6-11 meses, 12-23 meses, 2-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-19 anos, 20-59 anos e 60 anos ou mais.

4.2.3 Sistemas de informações- fonte de dados

Foram utilizadas fontes de dados secundários, disponibilizadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS): (i) Casos confirmados registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), (ii) Hospitalizações por coqueluche registradas no Sistema de Informação de Hospitalização (SIH), (iii) óbitos registrados como causa principal a coqueluche no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), (iv) cobertura vacinal para crianças e gestantes com o

imunizante da coqueluche de acordo com o Programa Nacional de imunizações (PNI), (v) e a população obtidas do IBGE.

a) Sistema de informação de agravos de notificação- SINAN

Os dados de vigilância epidemiológica de casos de coqueluche com as informações individuais caso a caso para todos os casos suspeitos de coqueluche relatados por todos os municípios do país, para o período do estudo, sem identificadores pessoais, foi disponibilizado pela Coordenação Nacional de Vigilância das Doenças Respiratórias Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS / MS). Os dados foram agrupados apenas com os casos confirmados por qualquer critério, por faixa etária, UF, mês e ano.

Os critérios para confirmação de diagnóstico são (BRASIL, 2019):

- a) critério laboratorial: caso suspeito confirmado por cultura ou PCR;
- b) critério epidemiológico: caso suspeito que teve contato com caso confirmado por critério laboratorial, entre o início do período catarral e até 3 semanas após o início do período paroxístico da doença; e
- c) critério clínico: para maiores de seis meses apresentar tosse de qualquer tipo há 14 dias ou mais associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística, guincho inspiratório e/ou vômitos pós-tosse. Para menores de seis meses, apresentar tosse de qualquer tipo há 10 dias ou mais associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística, guincho inspiratório e/ou vômitos pós-tosse, cianose, apneia e/ou engasgo.

b) Sistema de Informações Hospitalares- SIH

A fonte de dados secundários para a identificação das hospitalizações foi o Sistema Nacional de Informações Hospitalares (SIH-SUS) (BRASIL., 2020) do Ministério da Saúde, que contabiliza todas as internações ocorridas no Sistema Único de Saúde no Brasil, que atende cerca de 75% da população do país (BRASIL., 2020; BRASIL, 2020). Foram utilizadas as informações de internações do ano de 2000 a 2016 disponibilizadas pelo DATASUS. As hospitalizações foram definidas como qualquer internação ocorrida no

SIH-SUS cujo principal diagnóstico de alta tenha sido coqueluche, conforme codificado pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª revisão (CID-10), utilizada no Brasil desde 1996 (Código CID-10: A37). O diagnóstico principal de alta é definido como causa primária de hospitalização, atribuído na alta hospitalar. Foram obtidos a data de nascimento, data de internação, local de residência e local de internação.

A extração dos bancos de dados ocorreu em abril de 2018. As bases de dados do SIH-SUS foram disponibilizadas em arquivos separados por mês, ano e UF de competência ou processamento, em extensão DBC (versão compactada do DBF). Em seguida, os arquivos foram descompactados utilizando o programa TABWIN. Por fim, as bases de dados foram unidas em um só banco, foi utilizado o software Stata v. 13.0 (Stata Corporation, Texas, EUA).

c) Sistema de Informações sobre Mortalidade- SIM

Foram utilizados dados do Sistema Nacional de Informações sobre Mortalidade (SIM) que inclui informações de nível individual sobre todos os óbitos registrados no país, incluindo causa da morte (pelo código CID) e datas de nascimento e óbito (BRASIL, [s.d.]). Foram considerados os óbitos relacionados à coqueluche definidos como qualquer óbito em que a principal causa de morte foi coqueluche, conforme codificado pela CID-10 (código CID-10: A37). Os dados de todos os óbitos por coqueluche registrados no SIM no período do estudo, sem identificador pessoal, foram disponibilizados pelo Departamento de Análise de Informações em Saúde (DASIS) do Ministério da Saúde do Brasil. Os dados foram agrupados por faixa etária, ano e UF.

d) Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações – SI-PNI

Foram acessados os dados de cobertura vacinal do Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]). Os dados obtidos para cobertura vacinal das crianças, foram a cobertura de DTP3 em crianças <1 ano de idade. Para a vacinação materna foi obtido os dados de cobertura com a vacina dTap materna, que foi introduzida no Brasil no final de 2014. O relatório de dados foi agregado por estado e ano durante o período de estudo.

e) Estimativas populacionais – IBGE

As informações sobre a população total e a idade, foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponibilizadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Para os anos de 2000 e 2010, usaram-se os dados dos censos demográficos. Para os demais, produziram-se estimativas com projeções intercensitárias. As estimativas populacionais foram calculadas através da interpolação aritmética entre dois pontos conhecidos, no nosso caso de acordo com os censos de 2000 e 2010 (IBGE, 2010). Neste estudo foi calculada a população estimada do Brasil por faixa etária e cada UF do Brasil.

4.2.4 Análise dos dados

Foi realizada uma análise descritiva apresentando a frequência absoluta e relativa de casos confirmados, hospitalizações e óbitos, estratificadas por grupo etário, para cada ano, para por região, unidade da federação e para o país como um todo. Para avaliar a morbi-mortalidade por coqueluche foram calculadas as taxas brutas anuais e estratificadas por idade (por 100.000 pessoas) calculadas pelo período de tempo. Dados numerador foram obtidos a partir dos casos do SINAN, hospitalizações obtidas do SIH e óbitos obtidos do SIM e dados do denominador de estimativas populacionais foram obtidos junto ao IBGE.

Foram descritas as taxas por UF e macrorregião do país longo ao do tempo e entre grupos de idade. Para menores de cinco anos (<2 meses, 2-5 meses, 6-11 meses, 12-23 meses e 24-59 meses de idade) foi realizada uma análise consideramos dois períodos de tempo: pré-surto (2000-2010) e surto (2011-2016). As taxas médias de incidência, hospitalização e mortalidade foram estimadas para os períodos pré-surto e surto, e comparada por período, faixas etárias e macrorregião do país.

Foram utilizados testes T para significância estatística, para comparar variáveis contínuas, e testes qui-quadrado para comparar proporções, incluindo intervalo de confiança de 95%, considerando um nível de significância de 0,05. A análise estatística foi realizada com IBM SPSS versão 23. Software Terra View 4.2.2 atualizado em 06/10/2018

foi usado para visualizar os indivíduos e a distribuição da incidência de coqueluche no espaço e tempo.

4.3 Metodologia da etapa 2: estudo de série temporal interrompida

4.3.1 Desenho e período do estudo

Para avaliar o impacto direto da introdução da imunização dTpa para gestantes nas taxas de incidência e hospitalização de crianças menores de cinco anos conduziu-se um estudo com análise de série temporal interrompida. As taxas mensais de casos e hospitalizações por coqueluche referentes ao período de janeiro de 2007 a dezembro de 2016 foram o principal desfecho.

4.3.2 População do estudo

A população de estudo foi constituída por menores de cinco residentes no Brasil no período estudado. Para o estudo foi estimada a população por faixa etária e UF para todos os anos através de interpolação considerando as estimativas populacionais dos censos de 2000 e 2010 obtidas do IBGE. Para análise foram estabelecidas as faixas etárias de acordo com a ocorrência da doença e estudos anteriores subdividindo em: <2 meses, 2-5 meses, 6-11 meses, 12-23 meses, 24-59 meses.

4.3.3 Intervenção avaliada

A intervenção estudada foi a vacina dTpa introduzida pelo PNI do Brasil, de maneira gradativa, no segundo semestre de 2014. A população alvo do PNI para a vacina foi constituída de gestantes no último trimestre de gestação. A vacina é administrada como reforço ou complementação do esquema da vacina dupla adulta (dT) em uma dose no último trimestre de gestação, preferencialmente a partir da 27ª semana de gestação até 20 dias antes da data provável do parto (BRASIL, 2019).

Considerando os dados de cobertura de dTpa materna, por estado e ano, estratificamos os estados em 3 estratos de cobertura (baixa, média e alta taxa de cobertura de imunização materna) para atribuir cada estado a uma categoria pós-intervenção. Como

os dados de cobertura no nível estadual variaram amplamente para o mesmo estado ao longo dos anos nos anos pós-vacina (2015, 2016), primeiro categorizamos os estados em quartis e, em seguida, escolhemos pontos de corte próximos aos pontos de corte do quartil (25%, 45%). Os estados foram então categorizados considerando a cobertura média em 2 anos (2015-2016) em níveis de cobertura baixa (0-25%) intermediária (26-45%) e alta (46-100 %).

4.3.4 Fonte de dados

As fontes dos dados foram as mesmas descritas no item 4.2.3. Os casos e hospitalizações foram agrupados por faixa etária, mês, ano e UF de ocorrência da doença. Os óbitos foram agrupados e descritos por faixa etária, ano e para o país todo. O período analisado foi de 2007 até 2016 e as faixas etárias estratificadas em: <2 meses, 2-5 meses, 6-11 meses e 12-59 meses.

4.3.5 Análise dos dados

O plano analítico baseia-se na divisão dos 27 estados brasileiros em três grupos de acordo com a variação em nível estadual nos níveis de cobertura de vacinação das gestantes com a dTpa após a sua introdução no país. Foram considerados como baixa cobertura < 25%, média cobertura taxa média entre 26-45% e alta cobertura >45%.

Os cálculos das taxas de incidência e hospitalização utilizaram no numerador, o total de registros de cada evento separadamente (casos ou hospitalização) segundo mês/ano e UF de residência. No denominador, foram utilizadas as estimativas da população da referida faixa etária. As taxas foram calculadas multiplicando-as por 100.000 crianças.

Os dados entre 2007-2016 foram divididos em três períodos. Os três períodos compreendem: 1) um período de referência (2007-2010) durante o qual as taxas de coqueluche permaneceram razoavelmente constantes em todo o Brasil; 2) um período de ressurgimento (2011-2014) quando as taxas de coqueluche e mortalidade relacionada começaram a aumentar; 3) a era dTpa materna (2015-2016), quando os bebês começaram a nascer de mulheres vacinadas com dTpa durante a gravidez, a partir do final de 2014.

Para mensurar a possibilidade de que quaisquer diferenças entre os três grupos de cobertura vacinal, que não seja referente a implementação da vacina dTpa, foi comparado

os casos de coqueluche e taxas de hospitalização entre os grupos durante o período de referência, 2007 -2010, examinando as tendências de tempo ao longo desses anos usando curvas LOESS e faixas de intervalo de confiança de 95%. As curvas LOESS são um método flexível para visualizar tendências em dados que variam muito ao longo do intervalo de um preditor, ajustando curvas suaves com base nos vizinhos mais próximos de cada ponto de dados.

As taxas de casos e hospitalizações foram estratificadas por idade e ajustadas aos dados mensais até 2014 usando modelos de séries temporais ARIMA. As previsões do modelo para 2015-2016 foram então comparadas com as suas contrapartes observadas. O modelo permitiu a inclusão dos componentes de periodicidade (visto que existe um padrão cíclico conhecido de coqueluche de 3 a 5 anos) e sazonalidade (se os dados tivessem granularidade temporal suficiente para avaliar esse fenômeno).

As taxas previstas pós-vacinação foram então comparadas com as taxas observadas pós-vacinação, podendo-se calcular o percentual de variação entre a média das taxas observadas e a média das taxas mensais previstas. Testamos a hipótese de que a média das taxas mensais observadas difere da média das taxas mensais previstas e calcular um intervalo de confiança de 95% para a diferença das médias.

4.4 Metodologia da etapa 3: estudo de revisão sistemática sobre a proteção e a duração da imunidade da vacina contra coqueluche wP

4.4.1 Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, seguindo as orientações do Cochrane Handbook (HIGGINS et al., 2019). Para a realização deste estudo seguimos as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses: The Prisma Statement*) para relato de revisões sistemáticas de intervenção (MOHER et al., 2009).

O protocolo do estudo foi registrado com o título “*Protection and duration of immunity conferred by the wP vaccine considering all vaccination schedules in children: a systematic review*” e pode ser acessado na plataforma online PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/index.php>) sob N° CRD42018107309.

4.4.2 Critérios de elegibilidade

Foi utilizada a estratégia PICOS para formular a questão que norteou esta revisão: “Qual é a proteção e a duração da imunidade conferida pelo esquema de vacinação primário e reforços em crianças com 3, 4 ou 5 doses da vacina wP contra pertussis?”

a. População avaliada

A população de interesse considerada foi a de crianças saudáveis vacinadas com wP, menores de 6 anos, de ambos os sexos. Foram excluídos estudos com crianças com doença ou condição que interferissem na resposta imune, como HIV, anemia falciforme e prematuridade.

b. Intervenção avaliada

Foram incluídos estudos que avaliaram a vacina wP no esquema vacinal com 3, 4, ou 5 doses. Foram excluídos estudos de vacinas retiradas do mercado, ou seja, fora de uso. Também foram excluídos estudos utilizando doses de vacinas fracionadas e estudos apenas sobre a aP.

c. Comparador

Foram considerados elegíveis os estudos sem comparador, com esquema de vacina aP ou crianças vacinadas com diferentes esquemas de dose ou combinação.

d. Desfechos de interesse

Os desfechos do estudo foram definidos *a priori*. Dessa forma, os desfechos considerados incluem:

- Diagnóstico clínico de coqueluche, definido como um quadro de coqueluche “típica” (> 14 dias de tosse com pelo menos um dos seguintes sintomas: tosse paroxística, espasmo inspiratório ou vômito pós-tosse); ou coqueluche “grave” (> 21 dias de tosse paroxística com confirmação laboratorial da infecção por *B. pertussis* ou ligação epidemiológica;

ou

- Diagnóstico laboratorial de infecção aguda por coqueluche, por meio de resultado de exame de cultura positivo ou ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR) para *B. Pertussis* positivo;

ou

- Marcadores imunológicos de imunidade, incluindo: toxina anti-pertussis (PT), fímbrias anti-pertussis (PF), anticorpo aglutinante anti-B. pertussis (Agg), hemmaglutinina anti-filamentosa (anti FHA) ou outros.

e. Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis estudos com dados primários, nos quais a proteção, imunidade e duração da imunidade conferida pela vacina wP foram avaliadas. Dessa forma, foram incluídos os desenhos de estudo do tipo ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (estudos de imunogenicidade descritiva, caso-controle, coorte e estudos transversais) e modelos de simulação que utilizassem dados primários. Nenhuma restrição de localização, data ou idioma foi aplicada.

A inclusão de estudos observacionais foi baseada na premissa de que a imunidade conferida e duração da imunidade poderia ser identificada também nesse tipo de estudo. Foram considerados inelegíveis estudos ecológicos, revisões, recomendações e diretrizes. Também não foram incluídos estudos sobre estratégias para melhorar a absorção da vacina, estudos para avaliar o custo-efetividade da vacinação contra coqueluche e estudos sobre eventos adversos após a vacinação.

4.4.3 Busca de dados

As buscas incluíram bases de dados, busca na literatura cinzenta e busca manual. Foram realizadas no período compreendido até 20 de setembro de 2021.

As buscas eletrônicas foram conduzidas nas bases de dados:

- a) *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed;
- b) Embase, via Elsevier;
- c) Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), via Wiley Cochrane Library;
- d) Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS);
- e) Estudos em andamento no ClinicalTrials.gov; e
- f) Literatura cinzenta (teses e dissertações) e por busca manual das listas de referências incluídas no estudo, além de resumos de congresso.

As estratégias de busca foram criadas por uma bibliotecária com experiência em busca de revisão sistemática. Para tanto, foram definidos descritores oficiais e sinônimos relacionados a população, intervenção e desfechos da pergunta de pesquisa e algoritmo de busca sem restrição de período e idioma. As estratégias de busca foram adaptadas de acordo com o padrão de cada base, como exemplificado abaixo para a busca no MEDLINE.

A estratégia utilizada para o MEDLINE:

1. (“Whooping Cough”[Mesh] OR Pertussis[TIAB] OR “whooping Cough”[TIAB])
2. (“Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine”[Mesh] OR “Pertussis Vaccine”[Mesh] OR Bordetella pertussis/immunology OR “pertussis vaccine”[TIAB] OR DTwP)
3. (“Vaccine Potency”[Mesh] OR “Adaptive Immunity”[Mesh] OR “Immunity, Active”[Mesh] OR “Immunization Schedule”[Mesh] OR “Immunization, Secondary”[Mesh] OR ((immunization[TIAB] OR vaccine[TIAB]) AND schedule[TIAB]) OR Booster OR dose OR immunization[TIAB])
4. (Duration OR protect* OR effect OR effectiveness OR efficacy OR immunogenicity)
5. (“infant”[MeSH Terms] OR “child”[MeSH Terms] OR “child, preschool”[MeSH Terms] OR “infant”[All Fields] OR “child”[All Fields] OR “childhood”[All Fields] OR “children”[All Fields] OR toddler[TIAB])
6. #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
7. #6 NOT (letter[PT] OR recommendation[TIAB] OR guideline[PT] OR review[PT])
8. #7 NOT Acellular[TIAB]
9. #8 AND ((whole-cell[Title/Abstract] OR "whole cell"[Title/Abstract] OR DTwP[Title/Abstract] OR DTP[Title/Abstract]))
10. #8 OR #9

4.4.4 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi executado em duas etapas e apresentado na forma de um fluxograma. Na primeira etapa, foi realizada a leitura de títulos e resumos dos artigos identificados por três avaliadores independentes (AB, MR e GP), que tiveram acesso aos títulos dos periódicos, autores ou instituições do estudo. Os artigos foram categorizados quanto ao potencial de elegibilidade ou excluído. As discordâncias entre os avaliadores foram resolvidas por discussão com um quarto pesquisador (CT), responsável pela avaliação final.

Na segunda etapa, os três avaliadores realizaram a leitura completa dos artigos elegíveis na primeira etapa e foram obtidas informações para verificar se a vacina wP usada no estudo estava atualmente disponível comercialmente. Em ambas as etapas, os pesquisadores consideraram os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos para a inclusão do artigo.

Para identificação das vacinas em uso, primeiro buscamos a lista de pré-qualificadas da OMS de 2019, seguida da lista de fabricantes de vacinas de wP da “Rede de fabricação de vacinas de países em desenvolvimento” (DCVMN) de 2018 (DCVMN, 2018), foram identificados 13 fabricantes de vacinas de wP. Destes 13, quatro (LG Chem Ltd, Panacea Biotec Ltd, Biological E. Limited e Serum Institute of India (SII) Pvt. Ltd.) também foram listados na lista da OMS como vacinas wP pré-qualificadas. Os nove produtores de wP restantes que não produzem vacinas pré-qualificadas da OMS provavelmente produzem vacinas de wP desenvolvidas para uso doméstico pelos Programas Nacionais de Imunização, que, portanto, não são comercializados ou exportados.

Para identificar melhor as vacinas wP comercialmente disponíveis não pré-qualificadas pela OMS e não produzidas pela DCVMN, foi utilizado como fonte o estudo *Global Vaccine Market* encomendado pela OMS(WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION), 2018). Este documento apresentava um mapa de produtores globais de vacinas que contêm componentes de difteria e tétano. Os produtores que não constavam das listas anteriores (OMS pré-qualificados e DCVMN) e que poderiam ser produtores de wP foram identificados a partir do mapa e posteriormente verificados por meio de buscas na internet nos sites de cada produtor. Mais três fabricantes foram identificados a partir desta fonte. No total, identificamos 18 fabricantes que produzem vacinas wP atualmente disponíveis. Todo o processo foi realizado e organizado em planilhas de Excel®.

4.4.5 Extração dos dados

Duas revisoras (AB, MQ) realizaram a extração dos dados de forma independente e as discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (CT). Foi utilizado um formulário de extração de dados padronizado e desenvolvido especificamente para esta revisão. Os dados coletados incluíam itens como: autor, país, tipo e fonte de apoio financeiro, ano de publicação, desenho do estudo, período de estudo, tamanho da amostra, informações demográficas (idade média, sexo); número de grupos de intervenção, número de casos e controles, detalhes da intervenção (vacina e fabricante, cronograma de vacinação, idade de administração de cada dose da vacina), todos os resultados relatados; definição de resultados, desfechos secundários; critérios diagnósticos e técnica estatística. Os resultados extraídos incluíam a caracterização descritiva do estudo, resultados clínicos

(relatados como casos de coqueluche e limites de confiança correspondentes quando disponíveis) e resultados sorológicos considerando qualquer tipo de anticorpo anti-coqueluche relatado, incluindo o percentual de indivíduos com soro conversão ou títulos médios geométricos de anticorpos (GMT) / concentração média geométrica (GMC).

4.4.6 Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica dos estudos foi realizada avaliada por dois revisores independentes (AB e MR), utilizando uma escala apropriada de acordo com o desenho do estudo: a) ferramenta Cochrane revisada para avaliar o risco de viés em ensaios clínicos randomizados (ROB-table) (Higgins et al., 2011), b) a ferramenta de avaliação de qualidade para estudos observacionais, *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) (STERNE et al., 2016) e c) ferramenta de avaliação crítica para estudos analíticos transversais da Joanna Briggs Institute (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2017). Discordâncias sobre a qualidade metodológica foram resolvidas consultando um terceiro revisor (CT).

4.4.7 Análise dos dados

Foi realizada uma tabela descritiva de resumo dos estudos incluídos e adicionais, explorando a heterogeneidade pelo desenho do estudo, definições dos resultados e momento de avaliação. Os resultados são apresentados como uma síntese qualitativa dos estudos incluídos. Os dados não foram combinados por meio de uma metanálise pela grande heterogeneidade entre os estudos incluídos.

5. RESULTADOS

O presente estudo foi realizado em três etapas, como descrito anteriormente e os seus resultados serão apresentados no formato de três artigos.

5.1 Etapa 1: estudo descritivo da carga da doença

Os resultados da primeira etapa foram apresentados no formato de artigo e disponibilizado abaixo.

Artigo 1 – *The data used to build the models: Pertussis morbidity and mortality burden considering various Brazilian data sources*

Autores: Angela M. Bagattini, Gabriela Policena, Ruth Minamisava, Ana Lucia S. Andrade, Sérgio de A. Nishioka , Anushua Sinha , Louise B. Russell , Cristiana M. Toscano.

Vaccine (publicado) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.007>

1. INTRODUCTION

Pertussis disease burden is significant with recent estimates pointing at 24·1 million pertussis cases and 160 700 deaths from pertussis in children younger than 5 years of age globally in 2014. Developing countries, particularly in the African region, contribute the most to this burden. Pertussis mortality is particularly important in infants younger than 1 year of age [1].

Evidence points to a recent increase in cases of pertussis in addition to the naturally occurring cyclic disease pattern. Several are the hypotheses that have been raised to explain these outbreaks including improvements of laboratory diagnosis and sensitivity of surveillance systems, variable vaccine efficacy, and reduction of vaccination coverage or delays in the administration of the primary vaccination schedule [2].

The observed outbreaks and increases in pertussis cases and deaths have led public health authorities to consider new pertussis control strategies, such as maternal immunization and cocooning, among others. Analyses of such strategies requires robust data to support public health decision making as well as health impact and cost-effectiveness models. These data may be scarce in low- and middle-income countries (LMICs), where the needs may be greatest.

Brazil, a middle-income country, has collected good-quality data from a variety of sources for a long period of time. Like many other LMICs, Brazil has experienced a recent outbreak of pertussis and uses whole cell pertussis (wP) vaccine in its routine childhood immunization program. Together with the considerable within-country variation of socio-economic and epidemiologic conditions, these facts suggest that Brazilian pertussis morbidity and mortality data, at the national and sub-national levels, can be used to represent the dynamics of the disease in other LMICs as well.

Thus, the aim of this study is to describe the burden of pertussis in a middle-income country with good-quality morbidity and mortality information systems over a long period of time and in which an outbreak of pertussis has been experienced. The data presented were used to build and calibrate a national dynamic transmission model, which was used to evaluate the cost-effectiveness of maternal immunization in Brazil and in two low-income countries[3], and three state dynamic transmission models, which tested whether a single model structure could describe pertussis in different socioeconomic settings [4]. This study describes pertussis cases, hospitalizations and deaths reported to various information systems in Brazil, from January 2000 to December 2016.

2. METHODS

2.1. Study design, period and setting

This is an observational descriptive study of pertussis trends over time, by age sub-groups and across geographical areas of the country with diverse socioeconomic conditions and vaccine coverage levels. Study period was 2000 to 2016, and included Brazil as a whole and each of its 27 federal units (herewith denominated states).

Brazil is an upper middle-income country with more than 200 million inhabitants, being thus the 6th most populous country in the world. Occupying a vast geographical area (fifth largest country in the world), it is divided in 5 macro-regions, 27 states and 5,570 municipalities [5] (Supplementary Figure 1). With a current national human development index (HDI) of 0.759 (2017), significant sub-national variation of socio-economic, demographic and development indicators are observed (Supplementary Table 1) [6]. As such, different realities can be explored, taking the advantage of available high-quality health data sources and national registries over a long period of time.

As in most developing countries in the world, wP vaccine was introduced in Brazil in the 70's. Following global recommendations to administer a 3-dose primary series initiated at 6 and no later than 8 weeks of age [2], wP is administered as a three-dose schedule at 2, 4 and 6 months of age plus 2 booster doses at 15 months and 48 months of age. Initially trivalent vaccine containing pertussis, diphtheria and tetanus antigens was administered [7]. In 2002 this vaccine was replaced by tetravalent vaccine (trivalent + *Haemophilus influenzae* type b antigen), which was in 2012 further replaced by a pentavalent vaccine (tetravalent + hepatitis B antigen). In late 2014 maternal vaccination with acellular pertussis (ap) vaccine targeting pregnant women from 27 weeks of gestation was introduced into the national routine immunization schedule by replacing the previous Td vaccine for pregnant women with Tdap.

2.2 Data Sources

We considered pertussis morbidity and mortality data obtained from the following national information systems in Brazil: the National Notifiable Disease Information System (SINAN)[8], the Hospitalization Information System (SIH-SUS)[9], and the Mortality Information System (SIM)[10], as described below in further detail [11]. These are separate data systems and thus provide independent information about trends and patterns in pertussis burden. National and state level data were analyzed.

Reported cases (SINAN)

Individual case by case information for all suspected pertussis cases reported by all municipalities in the country is available for the study period through SINAN, the Brazilian National Notifiable Disease Information System [8].

A case was defined as any individual, regardless of age or vaccination status, presenting with dry cough for at least 14 days, and either 1) one of the following symptoms: paroxysms of many, rapid coughs followed by a high-pitched “whoop” sound, inspiratory stridor, post-cough vomiting, cyanosis, apnea or asphyxia; or 2) contact with confirmed case [7]. Suspected cases can be laboratory confirmed when either a culture or real-time -polymerase chain reaction (qPCR) are positive. When samples are not collected or not adequate, cases can also be confirmed by epidemiologic criteria (suspected case who had contact with a lab-confirmed case during its infectious period), or clinical

compatibility (presence of at least 2 pertussis-related symptoms). As such, criteria for case confirmation of cases reported to the surveillance system are indicated after adequate surveillance investigation. Laboratory confirmation by qPCR was implemented, starting in 2010, only in selected states in reference laboratories and at the national reference laboratory [11]. Laboratory is the most specific criterion for case confirmation, as very few false-positive cases will be confirmed (but more false-negative cases will occur). Clinical confirmation is the most sensitive criterion as very few false-negative cases will be confirmed (but more false-positive cases will occur). In 2014, the suspected case definition for children <6 months was revised, becoming more sensitive to cough duration; at least 10 days of any type of cough replaced the previous case definition for this age group (14 days of dry cough) [13].

Case by case surveillance data on all pertussis cases reported to the National Notifiable Disease Information System (SINAN) [8] during the study period, without personal identifiers, was made available by the National Coordination of Respiratory Transmitted Diseases Surveillance at the Secretary of Health Surveillance of the Brazilian Ministry of Health (SVS/MoH). We report on all cases confirmed by any criterion. It should be noted that cases reported to the surveillance system include all cases, regardless of outcome, so in addition to pertussis outpatients, hospitalized cases and cases who died due to pertussis are also expected to be reported to this information system.

Hospitalizations (SIH-SUS)

The National Hospitalization Information System (SIH-SUS) collects individual level information on all hospitalizations occurring in the National Public Health System in Brazil, which provides services to approximately 75% of the country's population, although the percentage covered varies by state and through time [14].

Cases were defined as any hospitalization occurring in the SIH-SUS in which the main discharge diagnosis was pertussis, as coded by the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10) which has been used in Brazil since 1996 (ICD-10 code: A37). The main diagnosis is defined as a primary cause of hospitalization [15].

All pertussis hospitalizations recorded in the SIH-SUS during the study period were obtained online through the Ministry of Health DATASUS data web portal [9], by month, year, and state. Individual data files for 2000-2016, zipped in .DBC format, were

downloaded in April 2018, and unzipped using TABWIN/DATASUS. Date of birth, date of hospitalization, place of residence, place of hospitalization, and outcomes for each case were obtained.

We also obtained vaccine coverage data from the National Vaccine Coverage Information System (SI-PNI) for both children (DTP3 coverage in children <1 year of age) and maternal Tdap vaccine coverage (which was introduced in Brazil in late 2014) and report data by state and year during the study period. [16]

Extracted databases were then merged into a single file using Stata v. 13.0 (Stata Corporation, Texas, USA).

Deaths (SIM)

The National Mortality Information System (SIM) includes individual level information on all deaths registered in the country, including cause of death (by ICD code) and dates of birth and death, among others [10]. Pertussis-related deaths were defined as any death in which the main cause of death was pertussis, as coded by the ICD-10 (ICD10 code: A37). Data from all pertussis deaths recorded in SIM during the study period, without personal identifiers, were made available by the Department of Health Information Analysis (DASIS) of the Brazilian Ministry of Health.

Population (IBGE)

To calculate rates, population data from the 2000 and 2010 National population censuses for the country and each of the states were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) [17]. For the inter-census period, population by age group for the country as a whole and each of its 27 states were estimated for all years through arithmetic interpolation between the two known points - the 2000 and 2010 censuses. The following age groups were considered: < 5 years, 5-9 years, 10-14 years, 15-19 years, 20-59 years, and 60 years and older. Children under 5 years were further disaggregated by the following age subgroups: <2, 2-3, 4-5, 6-23, and 24-59 months of age.

2.3 Statistical analysis

The absolute (numbers) and relative frequency (%) of confirmed cases, hospitalizations, and deaths, for each year for the country and by age groups are reported. Age of each reported case, hospitalization, or death was calculated from the reported date of birth and the date of disease onset, hospitalization, or death, respectively. Cases for which age could not be calculated were excluded from the analysis. Annual incidence rates, hospitalizations, and pertussis deaths per 100,000 inhabitants were calculated by age and year. Geographic distribution of cases and rates by macro-region of the country and states over time and across age groups is described.

For the distribution of event over time we considered two time-periods: pre-outbreak (2000-2010), and outbreak (2011-2016) periods. Mean incidence, hospitalization and mortality rates were estimated for the pre-outbreak and outbreak periods, and compared by period, age groups, and macro-region of the country.

We used t-tests to compare continuous variables and chi-square tests to compare proportions, considering a 0.05 significance level. Statistical analysis was performed with IBM SPSS version 23. Terra View 4.2.2 software updated on 2018/10/06 was used to map the distribution of pertussis incidence in space and time [18].

2.4 Ethical aspects

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Clinical Hospital of the Federal University of Goiás (UFG) (Project # CAAE: 44817015.5.0000.5083; Approval # 1,098,718). Personal identifiers were not obtained from any data source.

3. RESULTS

Although the outcomes – pertussis cases, hospitalizations, and deaths – come from independent information systems, they all document two features: low disease burden, with periodic increases every 3-4 years during the years 2000-2010, followed by a sharp increase in events which peaked in 2014 (Figure 1), and; concentration of disease, especially its more serious outcomes, in infants (Table 1).

Pertussis burden over time

Between 1 January 2000 and 31 December 2016, a total of 38,319 confirmed pertussis cases were reported to SINAN, of which 1,020 were excluded from this analysis as we could not estimate their age, thus resulting in 37,299 cases analyzed. A total of 25,240 pertussis hospitalization reported to SIH-SUS, and a total of 601 pertussis deaths registered in SIM were analyzed. (Figure 1, panels A and B)

Annual incidence rates based on confirmed cases reported to SINAN, hospitalization rates based on pertussis cases hospitalized in the SUS, and mortality rates based on deaths due to pertussis are presented in Figure 1 (panels C and D). Rates reflect the same pattern of distribution of case counts over time, but here we can observe the cyclic pattern for mortality rates as well.

Despite its cyclic nature as observed in the time series, pertussis incidence, hospitalizations and mortality rates in the overall population increased dramatically, beginning in 2011 and peaking in 2014, well beyond prior peaks in the study period (Figure 1).

Pertussis mortality rate in 2000 was unexpectedly high (0.016/100,000 population), corresponding to an outbreak in one state (Roraima, Northern Region) which recorded 18% (n=5) of the total pertussis deaths (n=27) in the country in this year. A total of 85 cases were confirmed in the State during the outbreak, and all of the deaths occurred in children younger than 6 months. Of note, DTP3 coverage in Roraima in 1999, the year prior to the outbreak was 73%, reflecting that the outbreak occurred in a low vaccine coverage setting.

Of interest, proportion of pertussis cases confirmed by laboratory over time increased progressively over time from 5% in 2002 to 30% in 2008, and then ranging from 23-35% each year in 2010-2016 (23% in 2009, 42% in 2010, 50% in 2011, 37% in 2012, 34% in 2013, 36% in 2014, 26% in 2015, and 22% in 2016).

Pertussis burden by age group

The vast majority of confirmed cases in the study period are observed in children under 5 years of age (78%), while 92.6% of all cases recognized in individuals <20 years of age. Notably, most of the disease burden occurred in children younger than 1 year of age, especially its more serious outcomes, with 62.5% percent of cases and 87.6% percent

of hospitalizations. Deaths are concentrated in children younger than 6 months of age (94%) (Table 1).

Of interest, the number of pertussis hospitalizations reported to SIH in children younger than 2 months of age (7,860) is higher than the number of all pertussis cases reported to SINAN in this same age group (7,298). This was not expected, as SIH only reports hospitalizations occurring in the public health system (SUS) and therefore do not include hospitalizations in the private health care service sector. On the contrary, one would expect that hospitalized cases reported to SIH would capture only a fraction of the total cases hospitalized in the country. This is not the case with SINAN and SIM data as they are unrelated to the type of healthcare system providing care. This result may be related to the fact that hospitalization records are likely to be more complete as these information are used for reimbursement purposes.

When incidence rates by age groups are analyzed over time, it is possible to observe that the highest incidence is concentrated in children younger than 4 months, with much higher risk in children under 5 years of age when compared to older age groups (Figure 2). In 2011 incidence rates begin to increase in all age groups.

Beginning in 2011, incidence rates double in all age groups. It is evident that pertussis risk is higher in children younger than 5 years of age, when compared to older age groups. Of interest, distribution of rates by age group remained similar as the disease incidence increased in the outbreak period, with higher rates in children younger than 4 months of age followed by those aged 4-5 months. Children younger than 4 months are those with incomplete immunization schedule, so this is expected. Rates in children aged 6-23 and 24-59 months did not increase significantly in the outbreak period (Figure 2A).

Hospitalization rates are also higher in children under 6 months of age, particularly those younger than 4 months of age. For children aged 6-23 and 24-59 months of age, hospitalization rates did not increase significantly, as observed for incidence rates (Figure 2B).

Over the years the highest mortality rate is observed in children younger than 4 months, especially those under 2 months of age (Figure 2C). Mortality rates during the outbreak period are significantly higher in children under 2 months of age, followed by those aged 2-3 months of age, when compared to other age groups (Figure 2C). This

reinforces the fact that deaths are most likely to occur in children too young to be vaccinated, both prior and during the outbreak period.

Pertussis burden by geographical region and by outbreak period

When analyzing across geographical macro-regions in the country and comparing the pre-outbreak (2000-2010) to the outbreak (2011-2016) periods, significant increase in incidence rates was observed in all age groups in all regions except for the Northern Region, in which this increase is only significant in children <2 month of age. Pre-outbreak incidence rates were lower in the Northeastern region, in which Bahia state is located (Table 2).

When looking at the state level, pertussis incidence rates in children < 6 months of age increase dramatically in all states between 2012 and 2014. In some states the incidence levels reached higher peaks, and the year in which the incidence peaked varies from state to state (Table 6). São Paulo and Paraná states, neighboring states in the Southeast and south Region, are such states, reaching incidence rates higher than 500/100,000 children in 2013 and 2014 respectively.

A significant increase in hospitalization rates was also observed for all age sub-groups in children under 5 years in all macro-regions of the country during the outbreak period. Pre-outbreak hospitalization rates were also lower in the Northeastern region (Table 3).

Significant increase in mortality rates was observed in children <2 months and 2-3 months of age in the South Region and in these plus 4-5 months in the Southeast Region (Table 4).

When looking at the increase in pertussis incidence rates in children <6 months of age during the peak of the outbreak period (2011-2014) and considering 2000 and 2010 as baseline pre-outbreak years, we can observe that the peak of the outbreak occurred in 2014 in most states. However, variations on the magnitude of the variation, the year of increase and peak and the relationship between incidence, hospitalization and mortality rates can be observed across different states. Reported incidence does not seem to be related with reported DTP3 coverage in children in the study period. Maternal Tdap vaccination was only introduced in Brazil in late 2014 so coverages are still low in 2015 and 2016 (Table 5).

Considering concentration of pertussis hospitalization and mortality is in children <6 months of age, we focus the analysis by state level in this age group (Table 6). Highlighted below the states considered in the state level dynamic transmission models reported by Luz et al [4].

In addition to different socio-economic conditions, these 3 states present varying conditions of disease epidemiology, surveillance, and pertussis vaccine coverage in children. The two states with higher incidence rates during the outbreak period were also São Paulo and Paraná, despite higher vaccine coverages in children. On the other hand, Bahia state, located in the Northeast Region, had the lowest pre-outbreak disease burden (Table 6), and lower vaccine coverages (Table 5). Nonetheless, disease burden peaked later during the 2011-2014 outbreak, and mortality rates did not increase as much.

4. DISCUSSION

We describe the dynamics of pertussis over a long time series in Brazil, a middle income country with a strong national immunization program in which wP is routinely administered to infants. Brazil has robust national registries and health information systems which have been used to assess the impact of various immunization interventions [19][20][21]. We took the advantage of various information systems and analyzed state level data over time, considering reported cases, hospitalizations and mortality in the country as a whole and each of its 27 different states, including their features and patterns.

We present the epidemiologic data used to build the pertussis dynamic transmission model which is further described by Sun-Young[3] and Luz et al [4] in this issue, in a scenario of resurging pertussis that has become a problem in many LMICs.

Pertussis resurgence in Brazil had already been demonstrated previously in the national level [22] and in the state of São Paulo [23]. Most of the available studies on pertussis disease burden in MIC, including 2 studies conducted in Brazil, considered only a single data source [22–26]. A few studies reported in deaths and reported cases [27,28]. Considering the limitations of secondary health information data sources, by using data from a variety of information systems, we were able to have a better understanding of pertussis burden in a LMIC, including different states with varying socio-economic and epidemiologic conditions.

Data of pertussis cases reported to the national surveillance system, pertussis patients hospitalized within the public healthcare system, and deaths due to pertussis during a period of 16 years (2000-2016) demonstrate that, in addition to the periodic increases of cases due to its cyclical nature of the disease, a resurgence of cases over and above the expected occurred in 2011 peaking in 2014. This was consistently observed for outpatient cases (8,550 reported pertussis cases), hospitalized cases (4,931 pertussis hospitalizations) and pertussis deaths (133 deaths due to pertussis), obtained from three different information systems. It was also observed in the country as a whole, although some states peaked earlier. Overall disease burden was most significant in children < 1 year of age, with children younger than 6 months at higher risk for hospitalization and death. This is maintained throughout time, even during the most recent epidemic.

A systematic review on pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean Region Countries (LAC) showed that pertussis incidence estimates for the period 1980-2000 (17.8 cases/100 000 population (95% CI: 5.9–29.7)); was significantly higher than after 2000 (2.5 cases/100 000 population (95% CI: 1.8–3.2) [24]. This decline is likely attributable to the widespread introduction of pertussis vaccines during the 1980s. Initial reports of disease resurgence in developed countries using acellular pertussis (aP) such as the United States peaking in 2000 [29], Canada with outbreaks in 2008 and 2012 [30], and in the Netherlands in 2012 [31] [32] led to the hypothesis that these outbreaks were related to aP efficacy. Nonetheless, outbreaks in various developing countries using wP were also reported. Diminishing coverages have also been hypothesized to be associated to the resurgences. Nonetheless, DTP3 vaccine coverage estimates in LAC countries are reportedly increasing over the last 4 decades, with 72.4% coverage in 1980–1990 (95%CI: 64.6%–80.2%); 79% in 1991–2000 (95% CI: 66.1%–91.9%), and 90% in 2001–2015 (95% CI: 87.7%–92.3%) [24]. Although Latin American countries report high vaccine coverages, a dramatic increase in cases and deaths were reported by several countries in the Region including [33],[25], Argentina [27], and Colombia [24].

Another hypothesis has been supported by recent evidence from Peru [25], where authors have associated the increased disease burden with high prevalence two emerging genotypes of *Bordetella pertussis*.

Most studies report the most significant disease burden in children under 1 year of age, and particularly in younger than 6 months for more severe disease. When looking closer at disaggregated age groups, we observed the same pattern, corroborating the

available evidence on the importance of this age group, which was the main target population for the strategies considered in our models. However, during the outbreak, a significant increase in risk of disease in 6-23 months and 24-59 months of age was also observed. One may hypothesize that this can be related to lower vaccine coverages or even more likely, delayed vaccination of the 3rd dose of the wP primary schedule recommended at 2, 4 and 6 months of age, both of which have been reported by studies evaluation vaccine coverage in Brazil [22,23].

Brazil is large country with important socio-economic inequalities across its 27 States, with lower average per capita GDP concentrated in its Northern and Northeastern regions. The country's per capita income is GDP R\$19,7 mi, ranging from R\$ 6.9 to R\$ 58.5mi 6.8and among the various. The same is observed for HDI across the States, varying from 0.631 to HDI: 0.824 across States.

The two states with higher incidence rates during the outbreak period (São Paulo and Paraná) and one state in the Northeast Region (Bahia) with the lowest pre-outbreak disease burden, were selected for the 3-states dynamic model reported by Luz et al [4]. Differently than other Regions, in the Northeast Region (were Bahia state in located) mortality rates increased also in children aged 4-5 months. In the Southeast Region (were Parana and São Paulo state are located), significant increase in rates can be observed in both 4-5 and 6-23 months of age children. Paraná and São Paulo are also among the states with better surveillance [34]. These states were among the first ones to implement qPCR-based laboratory confirmation of pertussis cases in 2009 in São Paulo and 2014 for the state of Paraná. Furthermore, special hospital based surveillance sites were implemented in these states between 2000 and 2015, sentinel sites function to improve both the quality of the epidemiology variables and the quality of the collection and transport of specimens to the reference laboratory of the respective state, Paraná has five sentinel centers and São Paulo with 33 [34]. Variability in other aspects such social, demographic, climatic can also be observed by state and Region. In the south of the country where is the Paraná State, the weather is colder (subtropical climate) compared to other regions, but the great majority of the regions are warm, having some places with semi-arid climate in the Bahia State and others. Regarding the distribution of the population, the State of São Paulo has the biggest demographic density of the country (166.23 inhabitants / km), concentrating around 50% of the population under 5 years of the Southeast region.

As such, by using Brazilian robust data from a variety of independent sources, and stratifying further by geographical location and age groups, we could adequately model disease burden and transmission in a variety of settings representing other LMIC countries

Nonetheless, the use of these data incurred several in limitations worthwhile noting. Reported cases are likely to be under reported as many cases are sub-clinical and do not reach healthcare services. Changes in laboratory confirmation method used, improvements in the surveillance system, and changes to the SINAN database platform may also have impacted the estimates of confirmed pertussis cases reported to SINAN over time. Hospitalization records are likely to be more complete, although part of the population using private healthcare system are not reported to SIH, which required us to make assumptions, for modelling purposes, that similar rates of hospitalization would occur in both populations. Finally, despite the fact that mortality information systems has evolved in the past decades, being likely that coverage and quality of the data has improved over years, under-registration of deaths persists in some Brazilian states, mainly in the North and Northeast, where death declarations may have been underestimated.

In conclusion, as pertussis is major cause of global morbidity and mortality in young children, especially in LMICs, alternative strategies for the mitigation of its burden are being evaluated, and are mostly needed in countries with the highest burden. Such countries are less likely to have reliable data on disease burden and epidemiology, and as so, Brazil, being a large middle income country with heterogeneous conditions, with robust long-term data on pertussis morbidity and morbidity, has provided reliable data required to build and calibrate dynamic transmission models which were used to evaluate the cost-effectiveness of maternal immunization, considering low- and middle income country scenarios.

Funding

This work was supported by the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number OPP1124529]. CMT (#308010/2018–3) receive scientific productivity scholarships from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

AB is a scholar with grant from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Finance Code 001).

REFERENCES

- [1] Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:974–80. doi:10.1016/S1473-3099(17)30390-0.
- [2] World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper - August 2015. *Weely Epidemiol Rec* 2015;90:433–60. doi:10.1371/jour.
- [3] Sun-Young K, Kyung-Duk M, Sung-Mok J, Russell LB, Toscano, Cristiana M Minamisava R, Andrade, Ana Lucia S, Sanderson C, et al. Cost-effectiveness of maternal pertussis immunization: Implications of a dynamic transmission model for low- and middle-income countries. *Submitt This Spec Issue* n.d.
- [4] Luz PM, Struchiner CJ, Toscano CM, Kim S-Y, Minamisava R, Andrade, Ana Lucia S Sanderson C, et al. Modeling the cost-effectiveness of maternal acellular pertussis immunization (aP) in different socioeconomic settings: A dynamic transmission model of pertussis in three Brazilian states. *Submitt This Spec Issue* n.d.
- [5] Brasil IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: ciclos de vida- Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.
- [6] Lozano R, Fullman N, Abate D, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. 2018. doi:10.1016/S0140-6736(18)32281-5.
- [7] BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. v1 ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços.; 2017.
- [8] Brasil. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)[internet]. Portal Da Saúde n.d. <http://portalsinan.saude.gov.br/> (accessed January 14, 2018).
- [9] BRASIL. Sistema de informações hospitalares-SIH[internet]. Informações Saúde - Tabnet n.d. <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/hospitales/sihsus> (accessed May 20, 2018).
- [10] Brasil. SIM-Sistema de Informações de Mortalidade[homepage on the Internet]. Datasus n.d. <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade> (accessed May 10, 2018).
- [11] BRASIL. Ministério da Saúde. The Brazilian Experience in Health Information Systems / Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. 2nd ed. Brasília: 2009.
- [12] Pinell-Mcnamara VA, Acosta AM, Pedreira MC, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella ML, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American pertussis project. *Emerg Infect Dis* 2017;23:S94–100. doi:10.3201/eid2313.170457.
- [13] Brasil. Guia de vigilância em saúde. Minist. da Saúde, Brasília: Ministério Da Saúde: 2014.
- [14] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Saúde Suplementar (ANS). Data and indicators. Service Coverage Ratio. Rate of coverage of Health Plans. n.d. available: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/tabnet?dados/tabnet_tx.def .
- [15] Moore HC, Lehmann D, de Klerk N, Smith DW, Richmond PC, Keil AD, et al. How Accurate Are International Classification of Diseases-10 Diagnosis Codes in Detecting Influenza and Pertussis Hospitalizations in Children? *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3:255–60. doi:10.1093/jpids/pit036.

- [16] BRASIL. Ministério da Saúde. SI - PNI - Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações [Internet]. DATASUS n.d. <http://pni.datasus.gov.br/apresentacao.asp> (accessed May 10, 2018).
- [17] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). Censo Demográfico 2000 e 2010. Base de dados de informações por setor censitário. Informações em saúde. Rio Janeiro n.d. <https://www.ibge.gov.br/> (accessed September 20, 2018).
- [18] TerraView 4.22. INPE 2013. www.dpi.inpe.br/terraview (accessed May 10, 2018).
- [19] Sartori AL, Minamisava R, Bierrenbach AL, Toscano CM, Afonso ET, Morais-Neto OL, et al. Reduction in all-cause otitis media-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil. *PLoS One* 2017;12:e0179222. doi:10.1371/journal.pone.0179222.
- [20] Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: A time-series analysis. *PLoS One* 2017;12:e0184204. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0184204.
- [21] Bierrenbach AL, Minamisava R, Alencar AP, Alencar GP, Andrade AL. Combined effect of PCV10 and meningococcal C conjugate vaccination on meningitis mortality among children under five years of age in Brazil. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1138–45. doi:10.1080/21645515.2017.1391431.
- [22] Guimarães LM, Carneiro ELN da C, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis* 2015;15:442. doi:10.1186/s12879-015-1222-3.
- [23] Fernandes EG, Sartori AMC, de Soárez PC, Carvalhanas TRMP, Rodrigues M, Novaes HMD. Challenges of interpreting epidemiologic surveillance pertussis data with changing diagnostic and immunization practices: the case of the state of São Paulo, Brazil. *BMC Infect Dis* 2018;18:126. doi:10.1186/s12879-018-3004-1.
- [24] Folaranmi T, Pinell-McNamara V, Griffith M, Hao Y, Coronado F, Briere EC. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980-2015. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal* 2017;41:1–13. doi:10.26633/RPSP.2017.102.ABSTRACT.
- [25] Bailon H, León-Janampa N, Padilla C, Hozbor D. Increase in pertussis cases along with high prevalence of two emerging genotypes of *Bordetella pertussis* in Perú, 2012. *BMC Infect Dis* 2016;16:1–10. doi:10.1186/s12879-016-1700-2.
- [26] Solano R, Masa-Calles J, Garib Z, Grullón P, Santiago SL, Brache A, et al. Epidemiology of pertussis in two Ibero-American countries with different vaccination policies: lessons derived from different surveillance systems. *BMC Public Health* 2016;16:1178. doi:10.1186/s12889-016-3844-9.
- [27] Vizzotti C, Juarez M V, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 2016;34:6223–8. doi:10.1016/j.vaccine.2016.10.081.
- [28] Ulloa-Virgüez APU-V, Montilla-Escudero EA, Cardona D. Carta al editor “Tendencia de la mortalidad y la morbilidad por tos ferina en Colombia, 2002-2012.” *Biomédica* 2016;36:646. doi:10.7705/biomedica.v36i4.3699.
- [29] Skoff TH, Hadler S, Hariri S. The Epidemiology of Nationally Reported Pertussis in the United States, 2000–2016. *Clin Infect Dis* 2018;30329:1–7. doi:10.1093/cid/ciy757.
- [30] Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Fathima S, Drews SJ, et al. Epidemiology of pertussis in Alberta, Canada 2004-2015. *BMC Public Health* 2017;17:1–8. doi:10.1186/s12889-017-4468-4.

- [31] van der Maas NAT, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GAM, Spaendonck MAEC, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013;31:4541–7. doi:10.1016/j.vaccine.2013.07.060.
- [32] van Lier A, McDonald SA, Bouwknegt M, Kretzschmar ME, Havelaar AH, Mangen M-JJ, et al. Disease Burden of 32 Infectious Diseases in the Netherlands, 2007-2011. *PLoS One* 2016;11:e0153106. doi:10.1371/journal.pone.0153106.
- [33] Lima M, Estay SA, Fuentes R, Rubilar P, Broutin H, Chowell-puente G. Whooping cough dynamics in Chile (1932 – 2010): disease temporal fluctuations across a north-south gradient. *BMC Infect Dis* 2015;1–9. doi:10.1186/s12879-015-1292-2.
- [34] Acosta A, PAwloski L, Pinell-mcnamara V, Tondella ML, Pedreira MC, Samad SA. Informe del Diagnóstico del Sistema de Vigilancia. CENTROS PARA EL Control Y LA PREVENCIÓN ENFERMEDADES 2015.

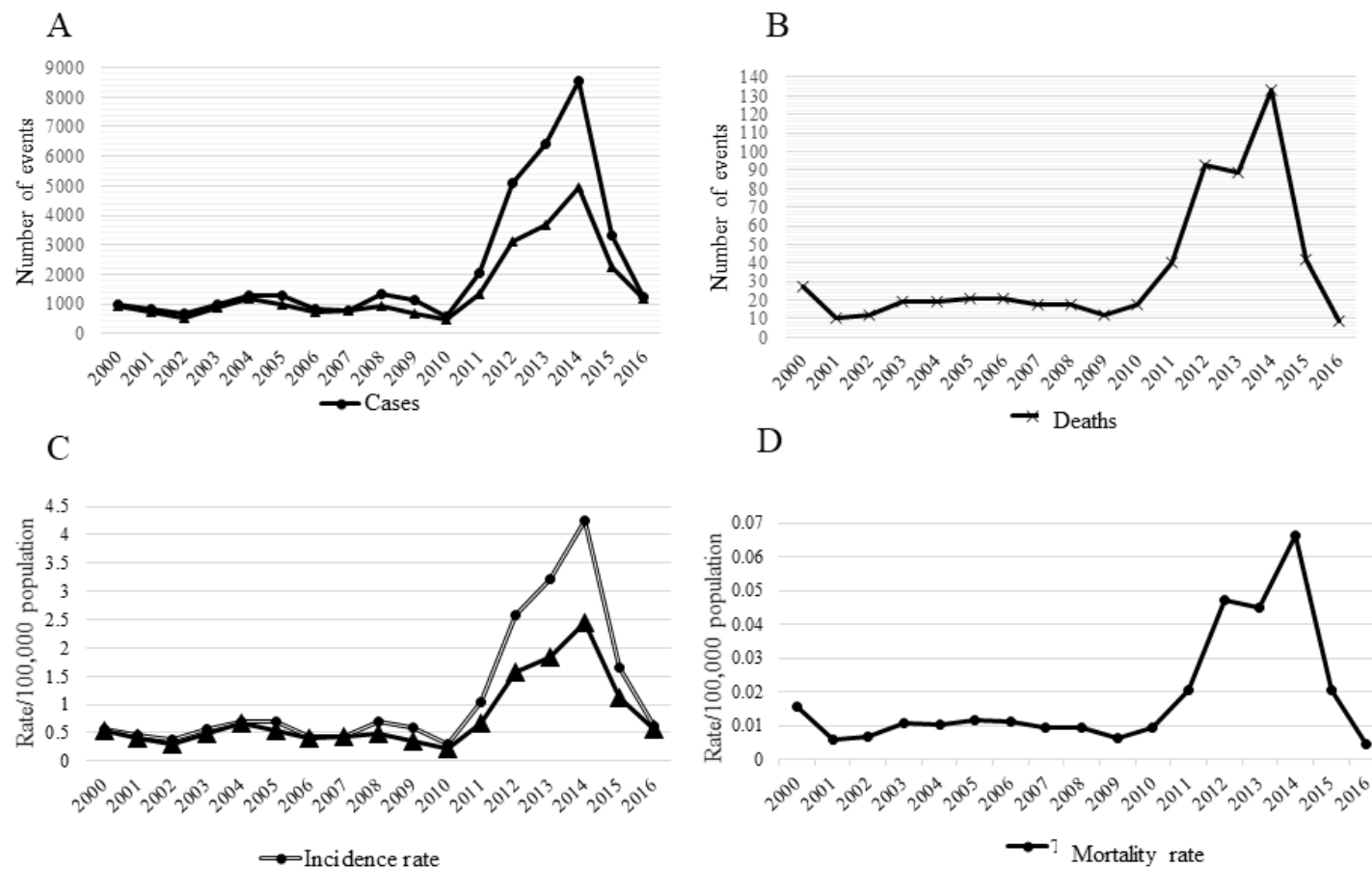
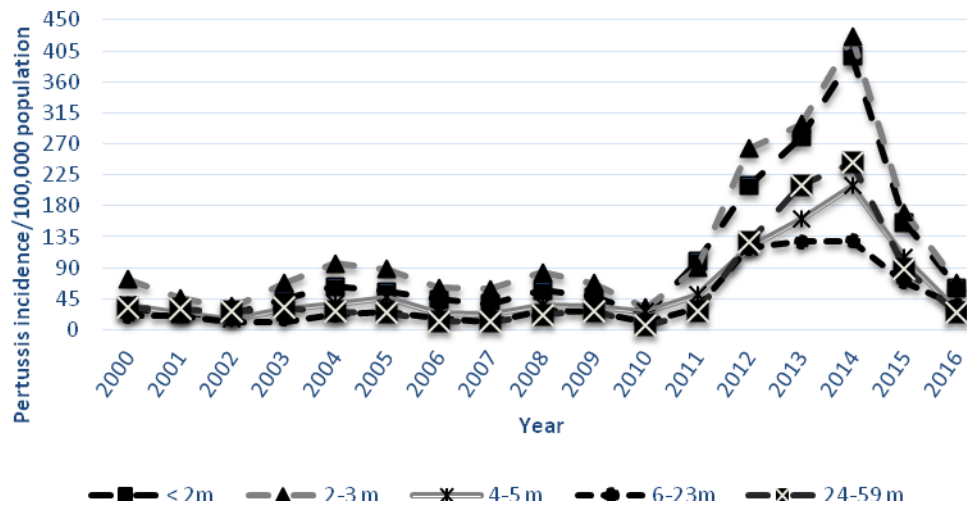


Fig. 1(A) Pertussis cases and hospitalizations over time. (B) Pertussis deaths over time. (C) Pertussis incidence and hospitalization rates per 100,000 population. (D) Pertussis mortality rate per 100,000 population. Brazil, 2000-2016.

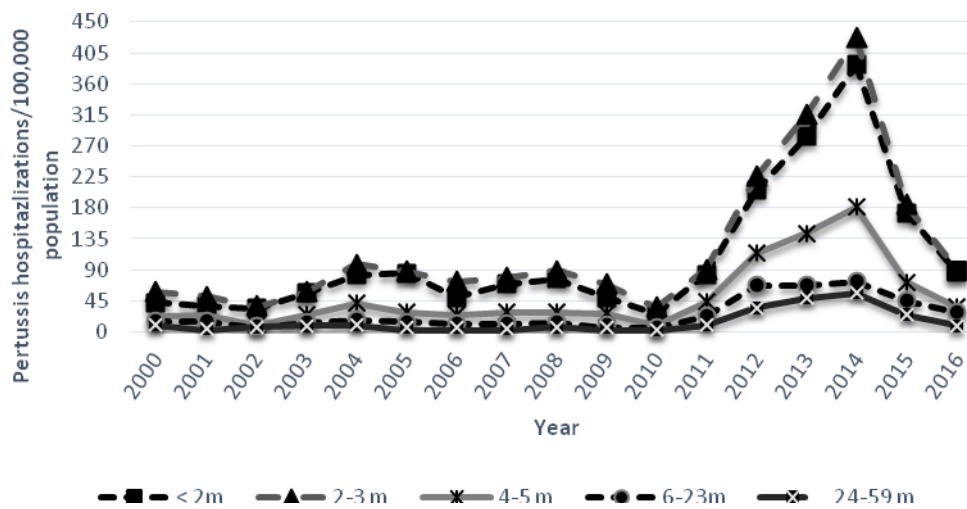
Table 1. Frequency of pertussis reported cases, hospitalizations and deaths, by age group. Brazil, 2000-2016.

Age Groups	Cases N (%)	Hospitalization N (%)	Deaths N (%)
< 2 months	7,198 (19)	7,860 (31)	290 (48)
2-3 months	8,798 (24)	8,595 (34)	237 (39)
4-5 months	4,107 (11)	3,464 (14)	38 (6)
6-11 months	3,195 (9)	2,188 (9)	21 (3)
12-23 months	2,156 (6)	1,084 (4)	7 (1)
2-4 years	3,640 (10)	951 (4)	1 (0)
5-9 years	3,145 (8)	498 (2)	0 (0)
10-14 years	1,635 (4)	210 (1)	0 (0)
15-19 years	661 (2)	66 (0)	0 (0)
20-59 years	2,650 (7)	201 (1)	2 (0)
60 + years	114 (0)	123 (0)	5 (1)
Overall	37.299 (100)	25.240 (100)	601 (100)

A



B



C

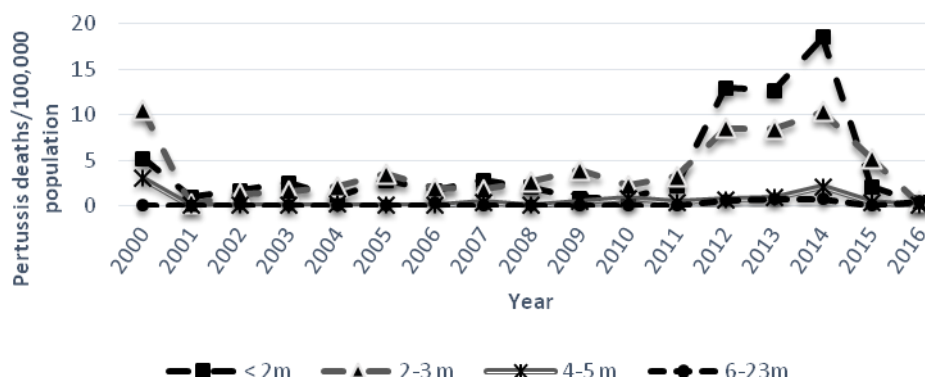


Figure 2. Pertussis rates/100,000 population by age sub-groups in children under 5 years in Brazil, 2000-2016. (A) Pertussis incidence rates by age sub-groups in children under 5 years; (B) Pertussis hospitalization rates by age sub-groups in children under 5 years; (C) Pertussis mortality rates by age sub-groups in children under 2 years. Brazil, 2000-2016.

Table 2. Pertussis incidence rates (per 100,000 population) in children under 5 years, by macro-region and age groups, during the pre-outbreak (2000-2010) and outbreak (2011-2016) periods. Brazil, 2000-2016.

Region	Age groups	2000-2010	2011-2016	p-value
Average incidence rates (95% confidence interval)				
North	<2m	27.9 (17.3-40.6)	88.8(48.9-131.6)	<0.05
	2-3m	58.2 (43.8-73.3)	102.3 (56.6-149.1)	0.32
	4-5m	34.9 (26.1-42.3)	64.1 (38.6-90.2)	0.07
	6-23m	8.2 (5.6-10.6)	11.6 (6.6-15.8)	0.21
	24-59m	3.9 (2.5-5.3)	3.5 (1.3-6.1)	0.76
Northeast	<2m	26.9 (19.6-34.3)	170.9 (89.5-298.8)	<0.05
	2-3m	35.2 (26.2-43.5)	176.4 (74.6-337.3)	<0.05
	4-5m	16.5 (12.2-21.7)	89.5 (40.8-163.1)	<0.05
	6-23m	2.4 (1.7-3.1)	11.3 (5.5-20.2)	<0.05
	24-59m	0.7 (0.4-1.0)	4.0 (1.6-7.7)	<0.05
Southeast	<2m	37.6 (28.1-47.6)	246.2 (109.9-361.2)	<0.05
	2-3m	43.2 (31.8-55.6)	276.3 (144.5-409.7)	<0.05
	4-5m	17.9 (13.8-22.3)	120.6 (65.4-173.9)	<0.05
	6-23m	1.8 (1.3-2.6)	17.9(8.3-27.9)	<0.05
	24-59m	0.4 (0.2-0.5)	6.9 (2.2-11.5)	<0.05
Midwest	<2m	52.8 (40.2-66.5)	231.3 (85.3-373.0)	<0.05
	2-3m	77.1(63.3-90.9)	217.1 (78.9-363.2)	0.10
	4-5m	33.6 (25.5-42.2)	105.8(41.9-182.1)	0.08
	6-23m	3.8 (2.6-5.1)	13.6 (5.3-23.2)	<0.05
	24-59m	0.7 (0.4-1.1)	4.2 (0.8-8.4)	0.12
South	<2m	63.9 (40.9-84.9)	293.4 (138.8-448.2)	<0.05
	2-3m	94.54 (64.8-128.2)	367.1 (184.3-571.3)	<0.05
	4-5m	46.73 (32.6-63.8)	180.9 (91.1-270.7)	<0.05
	6-23m	5.2 (3.5-6.9)	29.9 (14.4-45.9)	<0.05
	24-59m	1.1 (0.7-1.6)	8.8 (3.2-16.1)	<0.05

Table 3. Pertussis hospitalization rates (per 100,000 population) in children under 5 years, by macro-region and age groups, during the pre-outbreak (2000-2010) and outbreak (2011-2016) periods. Brazil, 2000-2016.

Region	Age groups	2000-2010	2011-2016	p-value
Average hospitalization rates (95% confidence interval)				
North	<2m	29.7 (19.3-40.3)	95.2 (44.4-148.6)	<0.05
	2-3m	41.4 (27.6-56.4)	126.1 (64.8-191.8)	<0.05
	4-5m	21.5 (13.2-30.1)	81.6 (43.6-126.1)	<0.05
	6-23m	3.0 (2.2-3.9)	9.8 (6.1-13.1)	<0.05
	24-59m	0.6 (0.4-0.8)	1.5 (0.8-2.3)	0.03
Northeast	<2m	40.3 (27.9-52.4)	194.3 (101.6-329.3)	<0.05
	2-3m	41.7 (30.8-52.3)	184.2 (77.0-336.4)	<0.05
	4-5m	17.2 (12.2-19.9)	80.6 (38.6-144.8)	<0.05
	6-23m	1.9 (1.2-2.5)	7.7(4.8-11.4)	<0.05
	24-59m	0.3 (0.2-0.3)	1.3 (0.7-2.0)	<0.05
Southeast	<2m	52.9 (43.3-63.5)	235.9 (134.6-319.0)	<0.05
	2-3m	59.6 (47.0-72.3)	225.6 (139.1-317.1)	<0.05
	4-5m	18.2 (13.4-23.2)	91.4 (56.6-126.2)	<0.05
	6-23m	1.3 (0.9-1.7)	9.8 (6.5-13.2)	<0.05
	24-59m	0.1 (0.1-0.2)	1.2 (0.5-2.1)	<0.05
Midwest	<2m	75.2 (55.8-97.5)	234.1 (112.4-361.2)	<0.05
	2-3m	80.0 (65.9-95.0)	234.8 (105.7-397.1)	<0.05
	4-5m	24.2 (17.2-30.5)	74.9 (32.3-128.1)	<0.05
	6-23m	2.4 (1.8-3.1)	8.0 (3.7-12.1)	<0.05
	24-59m	0.3 (0.1-0.4)	1.2 (0.6-1.9)	<0.05
South	<2m	78.7 (63.4-95.3)	239.5 (111.6-364.2)	<0.05
	2-3m	104.5 (84.9-122.5)	264.9 (151.7-402.5)	<0.05
	4-5m	41.3 (31.3-50.4)	135.9 (66.6-205.4)	<0.05
	6-23m	4.1 (3.3-4.9)	15.3 (7.6-23.7)	<0.05
	24-59m	0.5 (0.3-0.7)	2.4 (0.7-4.0)	0.06

Table 4. Pertussis mortality rates (per 100,000 population) in children under 2 years, by macro-region and age groups, during the pre-outbreak (2000-2010) and outbreak (2011-2016) periods. Brazil, 2000-2016.

Region	Age groups	2000-2010	2011-2016	p-value
Average mortality rates (95% confidence interval)				
North	<2m	1.6 (0.5-3.1)	6.2 (0.8-11.5)	0.14
	2-3m	4.2 (2.2-6.4)	6.8 (1.8-11.7)	0.27
	4-5m	1.0 ((0.4-1.7)	0.8 (0.00-2.0)	0.70
	6-23m	0.0 (0.0-0.1)	0.2 (0.0-0.3)	0.48
Northeast	<2m	1.7 (0.9-2.5)	5.8 (2.0-10.7)	0.11
	2-3m	1.3 (0.9-1.8)	4.1 (1.0-7.9)	0.15
	4-5m	0.3 (0.0-0.6)	1.6 (0.2-3.2)	0.05
	6-23m	0.0 (0.0-0.1)	0.1 (0.0-0.2)	0.26
Southeast	<2m	1.3 (0.7-2.0)	9.2 (3.0-14.7)	<0.05
	2-3m	1.2 (0.8-1.5)	7.1 (3.9-9.9)	<0.05
	4-5m	0.1(0.0-0.3)	0.9 (0.4-1.5)	<0.05
	6-23m	0.0 (0.0-0.0)	0.1 (0.0-0.2)	0.19
Midwest	<2m	3.0 (1.5-4.8)	14.8 (2.8-31.2)	0.10
	2-3m	1.3 (0.2-2.8)	6.5 (2.2-12.5)	0.12
	4-5m	0.2 (0.0-0.7)	0.9 (0.0-3.0)	0.36
	6-23m	0.0(0.0-0.0)	0.1 (0.0-0.2)	0.17
South	<2m	1.8 (0.8-3.0)	8.11(2.6-14.9)	0.07
	2-3m	1.8 (0.8-2.8)	5.38 (3.3-8.4)	<0.05
	4-5m	0.0 (0.0-0.0)	0.31 (0.0-1.1)	0.36
	6-23m	0.0 (0.0-0.5)	0.1 (0.0-0.2)	0.16

Table 5. Vaccine coverage in children (DTP3) and pregnant women (Tdap), by states, and selected years during the pre-outbreak (2000, 2010) and outbreak (2011-2016) periods, Brazil

State	2000	2010	2011	2012	2013	2014	2015		2016	
	DTP3 in children < 1 year	DTP3 in children < 1 year	DTP3 in children < 1 year	DTP3 in children < 1 year	DTP3 in children < 1 year	DTP3 in children < 1 year	DTP3 in children < 1 year	Maternal Tdap	DTP3 in children < 1 year	Maternal Tdap
Midwest										
Federal District	99.4	91.9	85.8	93	100.6	90.1	66.4	53.3	147.1	7.3
Goiás	96.9	102.3	102.1	83.7	100.1	87.7	94.9	21.1	94.5	10.3
Mato Grosso do Sul	98.8	100.7	98.7	95.4	111.4	122.9	117.9	43.7	105.2	50.6
Mato Grosso	101.1	97	94	90.6	94.6	92.1	101.7	43.8	104.8	40
North										
Acre	65	94.4	91.8	88.5	85.5	63.1	81.2	12.1	93.3	16.5
Amazonas	78.6	96	90.7	91.7	83	85.5	94.6	48.8	100.7	8.2
Amapá	85.7	89	85.1	83.7	87.8	71.4	84.6	49.2	106	43.2
Pará	84.7	102.8	96.6	92.6	91.2	80	73.1	7.2	78.8	3.9
Rondônia	101.7	103.8	101	102.9	99.4	101.7	104.5	65.8	111.1	58.3
Roraima	129	94.6	93	76.9	75.6	82.6	96.7	43.7	95.2	45.4
Tocantins	108.5	99.3	100.3	91.4	101.9	91.8	98.7	27.3	98.3	3.8
Northeast										
Alagoas	90.9	101.6	92.6	92.1	95.1	91.3	91.4	44.6	94.9	43
Bahia	97.4	99.2	100	97.2	96.2	94.5	93	43	81	34.1
Ceará	117.8	103.5	102.4	97.2	101.2	97.5	106.7	58.1	121.7	52.2
Maranhão	97.5	108	102.5	92.4	102.3	88.3	91.7	47.4	84.8	46.1
Paraíba	111.3	103.7	104.1	93.2	101.5	91.9	93.6	42.2	93.7	44.8
Pernambuco	94.5	106.3	108.6	100.2	97.2	97	103.6	63.7	105.9	49.9
Piauí	94.8	100	101.1	98.9	97.8	82.6	82	17.5	84	20.2
Rio Grande do Norte	88.3	97.7	98.8	97.7	90.5	87.3	90.6	43.5	85	41.2
Sergipe	100.5	102.8	103.8	100.1	101.2	93.3	93.9	44.9	91.1	17
Southeast										

Table 6. Pertussis incidence, hospitalization and mortality rates (/100.000 population) in children under 6 months, by states, and selected years during the pre-outbreak (2000, 2010) and outbreak (2011-2014) periods, Brazil

Espírito Santo	100.1	100.4	102.8	99.2	95.7	93.4	99.6	56.6	99.3	38.4
Minas Gerais	115.7	100.4	101.2	94.7	103.3	89.4	100.7	42.1	100.9	23.1
Rio de Janeiro	91.2	92.8	95.8	88.8	91.1	90	99.3	54.6	104.6	47.1
São Paulo	100.2	95.4	96.8	91.9	97.7	94.1	98.4	61.1	93.5	16.6
South										
Paraná	103.9	98.3	101.1	97.1	101.2	95.4	101.3	30.8	97.9	2.1
Rio Grande do Sul	97.5	92.4	91.9	82.4	98.7	91.9	91.3	23.9	93.3	15.2
Santa Catarina	103.1	97.7	97.6	93.2	94.7	93.7	104.8	51.5	97.1	48.5
Brazil	99.7	98.7	98.5	93.1	97.4	91.9	96.3	48.4	96.8	30.3

Inc-incidence rate in under 6 months DTP3-Coverage DTP third dose, Tdap-Coverage Tdap in pregnant

State	2000			2010			2011			2012			2013			2014		
	Incid	Hosp	Mort	Incid	Hosp	Mort	Incid	Hosp	Mort	Incid	Hosp	Mort	Incid	Hosp	Mort	Incid	Hosp	Mort
Midwest																		
Federal District	54.1	142.7	0	76.9	110.6	0	112	272.1	0	247.6	402.1	22.6	489.7	456.7	17.2	931.3	637.2	23.6
Goiás	81.3	46.1	2.2	26.2	21.3	0	9.7	21.5	2.4	107.1	97.7	0	233.6	169.6	2.5	281.7	289.8	30.1
Mato Grosso do Sul	45.7	20.5	5.3	51.4	71.9	0	135.1	67.9	5.2	286.2	202.2	5.2	380.5	406.3	26.5	451.2	519.8	15.8
Mato Grosso	8.1	16.1	4.1	0	4.3	0	0	8.5	0	63.2	63.4	0	217.9	106.3	8.8	260.6	294.2	30.3
North																		
Acre	27.7	27.1	0	0	0	13.6	152.4	152.1	0	60.9	60.1	15.2	42.5	43.5	0	304.3	202	27.3
Amazonas	34.7	16.1	5.5	6.1	6.1	3	36.7	3.1	0	274.6	199.4	22	208.6	139.4	6.4	99.1	51.1	3.2
Amapá	240.6	64.2	0	16.3	16.3	0	0	111.8	0	65.3	271.2	0	238.4	622.7	16.4	384.1	1037.3	0
Pará	34.6	16.3	4.1	18.4	9.2	1.6	17.2	15.6	1.6	28.2	42.4	1.6	31.9	73.5	1.6	96.7	163.2	11.2
Rondônia	34	34.6	0	108.5	41.6	0	163.1	60.2	0	34.8	60.4	0	214.5	240.9	18.2	374.5	310.1	18.6
Roraima	293.8	22.7	121.1	23.3	0	0	94.2	118	0	141.5	164.9	23.5	352.8	682.8	23.8	93.7	165.4	0
Tocantins	0	38.4	0	0	8.3	0	8.4	8.4	0	44.4	71.5	0	106.9	249.9	0	459.9	495.6	9.3
Northeast																		
Alagoas	23.2	23.8	0	26.4	30.4	3.8	43.3	30.9	0	63.4	75.4	11.7	309.1	231.5	8.1	462.4	291.9	8.1
Bahia	20.3	29.4	0	14.7	18.2	0.9	78.2	91.1	0	71	114.1	1.1	118.4	141.2	3.3	302.4	376	7.6
Ceará	2.6	13.1	0	11.5	9.7	1.6	23.4	23.2	3.4	49.5	42.6	1.7	33.1	96	1.8	225.4	377.3	12.5
Maranhão	22.7	14.9	0	7.4	3.7	0	36.9	18.5	0	30	13.2	1.8	43.6	77.5	7.6	197.2	225.7	5.7
Paraíba	30.1	35.8	0	10.6	3.4	3.6	10.5	10.4	0	31.9	63.8	10.7	79.6	180.3	7.2	94.7	192.8	0
Pernambuco	108.2	178.5	3.7	32.7	37.8	1.6	88.7	60.6	6.5	322.7	118.6	8.2	173.2	243.6	6.8	953.5	761	22
Piauí	14.2	3.5	0	4.4	8.8	0	0	4.5	0	23.3	4.6	0	223.2	23.7	0	568.1	92.3	0
Rio Grande do Norte	14	21.4	3.4	39.5	47.1	0	181.5	175.9	8.6	332	573.2	4.4	300.2	389	4.5	262.1	309	9.2
Sergipe	24.6	4.9	0	0	12.1	0	25.3	37.1	0	12.6	87.7	0	58.4	151.3	0	72.2	390.8	7
Southeast																		
Espírito Santo	99.6	60	12.1	44.3	10.6	0	122.9	64.4	0	1078.8	477.6	18.3	990.7	283.8	0	397	179.3	0

Minas Gerais	6.4	68.8	0	13	26	0	44	51	1.6	162.3	172	2.6	215.5	245	6.2	180.9	226.9	6.4
Rio de Janeiro	7.4	34.4	1.7	18.9	16.9	1.1	136.1	88.5	6.5	171.2	209.5	13.4	96.2	124.8	3.4	88.5	116.7	1.2
São Paulo	15.3	46.3	0.3	46.7	35.8	3.1	241.6	149	5.5	263	224.8	8	376.4	281.1	11.3	520.7	409.2	14.7
South																		
Paraná	2.4	24.7	2.4	13.8	5.5	0	141.5	45.2	2.8	322.3	116.4	11.6	403.2	162.2	11.7	750.8	281.3	12
Rio Grande do Sul	4.8	84	0	116.6	63	0	153.8	149	3.2	659.1	584.3	8.3	414	532.1	3.4	239.1	219.7	0
Santa Catarina	15.3	19.7	2.2	36.6	53.7	0	96.2	123.3	4.9	381.5	393.9	7.5	297.4	322.6	0	249.7	372	2.5

Incid= incidence rate; Hosp= hospitalization; rate Mort= mortality rate.

Supplemental File 1: Maps and table of characteristics of the Brazilian states

Figure 1. Map geopolitical division of the Brazilian territory by region. Brazil



Source: Brazilian states Abbreviations & Information: http://www.brazil-help.com/delta/brazilian_states.htm

* Brazil is composed of the union of the 26 states and the Federal District.

Table 1. Characterization epidemiological and socio-demographic characteristics by state. Brazil, 2010.

Macro-region/State	Total Population (inhabitants)*	Population density (inhab./km ²)*	Coverage .DTP 3 dose (%)*	Gini rate*	Infant Mortality Rate (under 1 year deaths per 1000 live births)*	Under-5 mortality rate (per 1,000 live births)*	HDI*	Per capita GDP (R\$)*
Midwest								
Distrito Federal (DF)	2,570,160	444.1	91.9	0.6	14.0	15.9	0.8	58,489.5
Goiás (GO)	6,003,788	17.7	102.3	0.6	14.0	16.3	0.7	16,251.7
Mato Grosso (MT)	3,035,122	3.4	97.0	0.6	16.8	20.3	0.7	19,644.1
Mato Grosso do Sul (MS)	2,449,024	6.9	100.7	0.6	18.1	21.5	0.7	17,765.7
North								
Acre (AC)	733,559	4.5	94.4	0.6	23.0	24.9	0.7	11,567.4
Amapá (AP)	669,526	4.7	89.0	0.6	15.1	16.2	0.7	12,361.5
Amazonas (AM)	3,483,985	2.2	96.0	0.7	17.0	18.2	0.7	17,173.3
Pará (PA)	7,581,051	6.1	102.8	0.6	20.3	21.9	0.6	10,259.2
Rondônia (RO)	1,562,409	6.6	103.8	0.6	18.0	19.3	0.7	15,098.1
Roraima (RR)	450,479	2.0	94.6	0.6	16.1	17.2	0.7	14,051.9
Tocantins (TO)	1,383,445	5.0	99.3	0.6	19.6	21.1	0.7	12,461.7
Northeast								
Alagoas (AL)	3,120,494	112.3	101.6	0.6	28.4	31.0	0.6	7,874.2
Bahia (BA)	14,016,906	24.8	99.2	0.6	21.7	23.5	0.7	11,007.5
Ceará (CE)	8,452,381	56.8	103.5	0.6	19.3	20.8	0.7	9,216.1
Maranhão (MA)	6,574,789	19.8	108.0	0.6	28.0	30.6	0.6	6,888.6
Paraíba (PB)	3,766,528	66.7	103.7	0.6	21.7	23.4	0.7	8,482.0
Pernambuco (PE)	8,796,448	89.6	106.3	0.6	20.4	22.0	0.7	10,821.6
Piauí (PI)	3,118,360	12.4	100.0	0.6	23.1	25.0	0.6	7,072.8
Rio Grande do Norte (RN)	3,168,027	60.0	97.7	0.6	19.7	21.2	0.7	10,207.6
Sergipe (SE)	2,068,017	94.4	102.8	0.6	22.2	24.0	0.7	11,572.4
Southeast								
Espírito Santo (ES)	3,514,952	76.3	100.4	0.6	14.2	16.3	0.7	23,378.

								7
Minas Gerais (MG)	19,597,330	33.4	100.4	0.6	15.1	17.3	0.7	17,931. 9
Rio de Janeiro (RJ)	15,989,929	365.2	92.8	0.6	14.2	16.3	0.8	25,455. 4
São Paulo (SP)	41,262,199	166.3	95.4	0.6	13.9	15.9	0.8	30,243. 2
South								
Paraná (PR)	10,444,526	52.4	98.3	0.5	13.1	15.1	0.7	20,814. 0
Rio Grande do Sul (RS)	10,693,929	39.8	92.4	0.5	12.4	14.3	0.7	23,606. 4
Santa Catarina (SC)	6,248,436	65.3	97.7	0.5	11.5	13.4	0.8	24,398. 4
Brasil	190,755,79 9	22.43	98.7	0.6	16.7	18.8	0.7	19,766. 3

GDP: Gross Domestic Product; source of variables. HDI: Human Development Index

Data from the year 2010. the year preceding the outbreak.

*Source of variables: Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE*); http://www.brazil-help.com/delta/brazilian_states.htm

** Source of variables: PNUD –United Nations Development Programme. IPEA- Institute for Applied Economic Research; João Pinheiro Foundation;. **Human Development Atlas in Brazil. 2013**; Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE*). <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/consulta/> <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/consulta/>

5.2 Etapa 2: estudo de série temporal interrompida

Os resultados da segunda etapa foram apresentados no formato de artigo e disponibilizado abaixo.

Artigo 2 – *Time series analysis of the impact of maternal aP immunization on pertussis in young infants in Brazil*

Artigo em elaboração

ABSTRACT

Background: The resurgence of pertussis morbidity and mortality has become a global problem, especially in infants who are too young to have received the first dose of pertussis vaccine. Maternal Tdap vaccination administered to pregnant women in the third trimester can transfer protective antibodies to the growing fetus. In Brazil, a program of maternal Tdap vaccination was initiated at the end of 2014. The aim of this study is to assess the impact of this augmented vaccination strategy on the pertussis disease burden in children less than 5 years of age in Brazil. **Methods:** Monthly data on pertussis, by state, for children less than 60 months old were obtained from three independent sources for the years 2007-2016: confirmed cases from the national notifiable disease system; hospitalized cases from the public health system; and deaths from the national mortality registry. The 27 Brazilian states were divided into three groups based on maternal Tdap coverage in 2015-2016. Case and hospitalization rates were stratified by age and fitted to the monthly data through 2014 using ARIMA time series models. Model forecasts for 2015-2016 were then compared to their observed counterparts. **Results:** For children aged 0-1 month and 2-5 months, observed case and hospitalization rates in 2015 were significantly lower than forecasts in the states where average maternal Tdap coverage exceeded 45%. In 2016, observed rates were again lower than forecast in these states, but statistical significance was only achieved for cases aged 2-5 months and hospitalizations aged 0-1 months. No differences between observed and forecast case and hospitalization rates were observed in areas with coverage rates lower than 45%, nor among children in older age groups. A steep drop in pertussis mortality began in 2015. **Conclusion:** Maternal Tdap coverage >45% reduced pertussis case and hospitalization rates in Brazilian infants under 6 months of age.

Keywords: Pertussis, Surveillance, Infant mortality, Time series analysis, ARIMA models, maternal Tdap vaccination

INTRODUCTION

To protect infants too young to be vaccinated against pertussis, the World Health Organization recommends vaccinating pregnant women prior to delivery with Tdap (T=tetanus d = diphtheria, ap = acellular Pertussis) to prevent disease in their newborns.¹ Tdap vaccination in pregnant women is expected to result in the transference of maternal anti-pertussis antibodies to the growing fetus - antibodies that are expected to protect a neonate from pertussis disease, or at a minimum, the most severe manifestations of it.² This protection is intended to reduce the infant's susceptibility to pertussis infection until its first dose of whole cell pertussis vaccination (wP) can be administered at 6-8 weeks.

The United States (US) was the first country to recommend universal maternal vaccination during pregnancy in 2011³, followed by the United Kingdom (UK) and Argentina in 2012.⁴ Since then, several countries in Latin America and the Caribbean have introduced maternal pertussis vaccination into their routine national immunization programs, including Argentina, Bahamas, Bermuda, Brazil, Cayman Islands, Colombia, Costa Rica, El Salvador, Mexico, Panama, Paraguay, and Uruguay.⁵ Outside of Latin America and the Caribbean, Belgium, Australia and Spain have also introduced maternal vaccination programs. Nonetheless, all of these countries have replaced whole cell to acellular pertussis vaccine in the routine childhood immunization program.⁶

Since the 1970s, Brazil has been using a standard 3 dose schedule of whole-cell vaccine in infants and children. Infants are vaccinated at 2, 4, and 6 months of age, with a booster at 15 months, following global standards.¹ In late 2014, in response to an upsurge in infant pertussis cases and mortality beginning around 2010⁷, Brazil's vaccination strategy was expanded to include prenatal maternal vaccination with Tdap.

The aim of this study is to assess the impact of this augmented vaccination strategy on the pertussis disease burden in children less than 5 years of age in Brazil. The study takes advantage of Brazil's good data systems, which provided monthly data on pertussis cases and hospitalizations for the years 2007-2016. Mortality data were available only on an annual basis.

METHODS

The analytical plan is based on dividing Brazil's 27 states into three groups, and the years 2007-2016, into three time periods. The three groups are based on state-level variation in levels of Tdap vaccination coverage (described more below). The three time

periods comprise: 1) a baseline period (2007-2010) during which pertussis rates remained fairly constant throughout Brazil; 2) a resurgence period (2011-2014) when pertussis rates and related mortality began to rise; 3) the maternal Tdap era (2015-2016) when infants began to be born to women vaccinated with Tdap during pregnancy, starting in late 2014. We also stratified our analysis by age groups: 0-1 month, 2-5 months, 6-11 months, 12-23 months and 24-59 months. These age groups are based mainly on the pertussis disease burden by age-group and are related to the age in which children receive the vaccine. The youngest age group (0-1 months) represents infants who are the most vulnerable as their first vaccination has not yet been administered. Infants aged 2-5 months are likely to have been vaccinated at most twice. In these two youngest groups, pertussis mortality and hospitalization are highest, and pertussis immunity would reflect any protective effect of prenatal maternal vaccination. By age 6-11 months, infants would have been vaccinated two or three times and should no longer exhibit immunity that has been boosted by prenatal maternal vaccination as its protective effect begins to wane by 6 months of age. By 12-23 months, most infants would have received the full complement of three anti-pertussis vaccinations. The oldest age group is 24-59 months. Thus, the three oldest age groups should show no change in the era of prenatal vaccination, these groups serve as controls in this analysis.

.Data

Pertussis case counts by age group, state, and calendar year were obtained from Brazil's National Notifiable Disease Information System (SINAN); ⁸ data on hospitalized pertussis cases (hospitalized children for whom the main discharge diagnosis was pertussis), from the Hospital Information System (SIH); ⁹ and deaths due to pertussis, from the Mortality Information System (SIM)¹⁰. Case counts considered only pertussis cases reported to SINAN confirmed either by laboratory, epidemiologic, or clinical criteria. Hospitalization counts are from the public health system, which covers 75% of the Brazilian population. For more details see Bagattini et al.⁷

Population data by state from the 2000 and 2010 censuses for three age groups (0-11 months, 12-23 months, 24-59 months) were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE).¹¹ For the inter-census period, annual populations were estimated through arithmetic interpolation for each state; exponential interpolation was used to estimate figures for the more detailed age groups (0-1 months, 2-5 months, and 6-11 months). Age-specific monthly case rates per 100,000 of population were computed as

monthly case counts divided by annual population estimates times 100,000. Similarly, age-specific rates of pertussis hospitalizations per 100,000 of population were computed from monthly hospitalization counts and population estimates.

Maternal Tdap vaccination coverage proportions by state and calendar year were obtained from the Brazilian EPI program (SI-PNI). Although Brazil's Public Health Service advocated that maternal Tdap be administered countrywide, state-specific maternal Tdap coverage rates were determined by a combination of state finances, resource allocation and competing public health activities;¹² and not by a nationally governed design. The 26 Brazilian states and one Federal District (Distrito Federal - DF) were aggregated into three groups defined by average maternal Tdap coverage over the years 2015-2016 as low (<25% of pregnant women vaccinated), medium (25-44%) and high (45% and up). Because the states in each group have different population structures, our analysis focuses on age-specific case and hospitalization rates per 100,000 population, as defined above, rather than age-specific case counts.

Statistical Analysis

To address the possibility that any differences between the three groups of states vis-à-vis the impact of prenatal vaccination could reflect differences that existed before the implementation of prenatal vaccination, we compared pertussis case and hospitalization rates across groups during the baseline period, 2007-2010, by examining time trends over those years using LOESS curves and 95% confidence bands. LOESS is a flexible method for visualizing trends in data that vary greatly over the range of a predictor, time in this case, by fitting smooth curves based on each data point's nearest neighbors.¹³ In this context, a data point's nearest neighbors are the values at months immediately preceding or following the given month. A key benefit of the LOESS approach is its capacity to generate 95% confidence bands that capture the statistical variability in average trends whereas ARIMA models can only generate prediction bands, i.e., intervals associated with observations yet to be observed.

To determine the impact of maternal immunization on case and hospitalization rates per 100,000, we estimated autoregressive integrated moving average (ARIMA) models over the years 2007-2016 for each age group and Tdap coverage group using the Box-Jenkins approach to model development.¹⁴ Briefly, an ARIMA model is a regression whose coefficients capture the extent to which an observation at a given time point depends upon observations and random errors at previous time points. In this context it

shows how the case (or hospitalization) rate in a given month depends on the case (or hospitalization) rate last month, two months ago, and so on. The Box-Jenkins approach begins by assessing whether or not the data are stationary (mean and autocorrelation function are independent of time, i.e., constant). If they are not, a derived time series is created by differencing (subtracting an observation at given time point from the observation at the subsequent time point). If stationarity can be achieved by differencing (either once or repeatedly), the identification of candidate models begins with parameters that can be estimated via maximum likelihood. Finally, diagnostics including residual analysis are deployed and the fits of alternative models can be compared using the Akaike information criterion (AIC).

We also explored the possibility of periodicity in trends in pertussis case rates in this population by adding additional terms. As a comparative study using a mathematical model estimated a periodicity range of 2 to 4.6 years overall,¹⁵ we considered terms based on lags of 24, 36, and 48 months.

After having identified and estimated models, we estimated forecasts and 95% prediction bands for the intervention years, 2015-2016, based on the models fitted to data through 2014, i.e., forecasts that would have resulted had the Tdap intervention not occurred. Comparison of the forecasts with reported cases and hospitalizations for 2015-2016 shows whether maternal immunization altered the trends that would have been expected based on data through 2014 and whether the changes occurred in the age groups that benefit from maternal immunization, 0-1 month and 2-5 months.

Counts of fatalities were too small for the age- and coverage-stratified statistical analysis of rates that characterizes the previously described methods. Age-specific annual counts of deaths due to pertussis in the years 2007-2016 in Brazil as a whole are presented using a bar chart.

All ARIMA and LOESS models were estimated using SAS Version 9.4, proc ARIMA and proc LOESS, respectively; proc sgplot was used for graphical displays. TerraView 4.2.2 was used to create the map depicted in Figure 1.

RESULTS.

Maternal Tdap coverage groups

In 2015, the first year in which women who had received maternal Tdap vaccination gave birth, the state of Pará had the lowest maternal vaccination rates: 7.2%; in 2016 the lowest rate occurred in Paraná (2.1%). In both years, the highest levels

occurred in Rondônia: 65.8% in 2015 and 58.3% in 2016. Figure 1 is a choropleth map showing the variation in levels by year and by state group. States that had low coverage levels in 2015 also had low coverage in 2016. Similarly, those with high coverage in 2015 had high coverage in 2016. Supplemental Figure 1 shows that states in the “medium” group generally had higher coverage in 2015 and lower coverage in 2016.

Baseline trends in pertussis case rates and hospitalization rates

Figure 2 depicts the 95% confidence bands of the three state-group LOESS curves for 2007-2010 for case and hospitalization rates in infants aged 0-1 months, 2-5 months and 6-11 months. (Confidence bands for older ages can be found in Supplemental Figure 2.) The curves depict the relatively stable pattern of pertussis through 2010. The overlap of the 95% confidence bands through 2010 is evidence that there were no significant differences in average age-specific pertussis case or hospitalization rates among the three groups defined by Tdap-coverage levels before the resurgence began in 2011.

Time Series Analysis

ARIMA models were estimated separately for each age group and each maternal Tdap immunization group from 2007 through 2016. After a single differencing step, case and hospitalization rates achieved stationarity, based on autocorrelation functions that showed the correlation between a given month and past (lagged) months decreasing rapidly as the number of lags increased. One lagged (autoregressive) term was found to be sufficient because model residuals were not significantly correlated after the addition of one lagged term. The addition of a moving average term decreased the AICs only modestly (by 1%) or actually increased it. Inclusion of terms coding for seasonality (24, 36 or 48 months) also did not substantially affect AIC values. For all of these reasons, we ultimately estimated AR(1, 1, 0) models (1 autoregressive term, 1 differencing step, and no moving average terms) for both case rates and hospitalization rates. As noted, the models were fitted to monthly data through 2014.

Figure 3 shows the ARIMA forecasts (solid line) for pertussis case rates for infants aged 0-1 month, 2-5 months, and 6-11 months, and 95% prediction bands (dashed lines) around the forecasts for 2015-2016, by Tdap coverage group. The observed age-specific case rates are depicted as circles on each figure.

A significant vaccine effect exists if the observed rates in 2015 and 2016 fall outside the 95% prediction bands of the forecasted rates. In the high coverage group, most of the observed rates fall below the lower bound of the 95% prediction bands for infants 0-

1 month and 2-5 months, with exceptions of outliers in the middle of 2016. For the medium and low coverage groups, the observed rates fall nearly completely within the 95% prediction bands, although toward the lower bound. For older age groups, the effect of high coverage on case rates dissipates, ultimately showing no effect for ages 12-23 months and 24-59 months. See supplemental Figure 3.

Forecasts of age-specific hospitalized case rates are shown in Figure 4. As for case rates, hospitalization rates in the high coverage group are generally lower than the lower bound of the confidence interval for ages 0-1 and 2-5 months. For ages 6-11 months, 12-23 months, and 24-59 months, there are no observed effects at any coverage level; results for 12-23 and 24-59 months are included in the supplemental materials.

Table 1 presents the number of cases and hospitalizations averted in children aged 0-1 months and 2-5 months, by year, in the states with the highest maternal Tdap coverage.

Mortality

Figure 5 depicts the steep rise in deaths nationally for the two youngest age groups (0-1 months, 2-5 months) that occurred in the years of the pertussis resurgence in Brazil, followed by a dramatic decline in the implementation years of the maternal Tdap program. As mentioned above, the number of events were too small for the time series analysis conducted.

Discussion

For each of three groups of Brazilian states defined by levels of maternal Tdap coverage in 2015-2016, we assessed differences between observed monthly pertussis case and hospitalization rates after maternal Tdap was introduced and forecasts of case and hospitalization rates based on models fitted to data prior to the intervention (2007-2014). An effect of maternal vaccination was clear in the 0-1 and 2-5 month age groups in the highest coverage group (45% or more of pregnant women vaccinated), but not in the medium (25-44%) or low intervention (<25%) groups. The 0-1 and 2-5 month age groups are precisely the age groups where the intervention was expected to have the greatest effect.¹⁶ As expected, no intervention effects were detected in older age groups. The results thus suggest that, at a minimum, maternal Tdap coverage needs to reach approximately 45% of pregnant women in order to effects to be apparent in aggregate data such as the Brazilian state data used in this analysis.

Although Brazil's income and educational achievements have been growing steadily since 1984, marked socio-economic differences, as measured by state-level Gini

coefficients,¹⁷ remain. To address the possibility that differences in other factors besides maternal Tdap coverage could explain our findings, we compared trends in pertussis case and hospitalization rates among the three coverage groups prior to the introduction of maternal pertussis immunization. We found no evidence of age-specific among-group differences in the years preceding the pertussis resurgence. Therefore, the estimated effects are unlikely to have been confounded by unmeasured group-level factors, such as differences in socioeconomic status, a known driver of health outcomes.

A parallel finding was observed in an analysis of the impact of two years of maternal Tdap immunization in Argentina, where immunization levels also exhibited extensive geographic variability across the 23 provinces and one “ciudad autónoma,” Buenos Aires.¹⁸ This study found that, in the group of states where at least 50% of pregnant women received maternal Tdap, there was a 51% reduction in the number of cases aged 0-2 months, and 44% reduction in the number of cases aged 3-6 months in the first year following the intervention. However, study findings do not clarify whether it is the case rate that dropped or only the number of cases.

In addition, the Argentinian study employed a Bayesian structural time series approach which models the observed data as a function of an unobservable hidden variable at each time t (α_t) which is in turn modelled as a function of the hidden variable at the preceding time point (α_{t-1}).¹⁹ Here, we uncovered very similar results using ARIMA modeling, a conceptually simpler approach, to estimate trends in pertussis case rates and hospitalization rates. However, neither study had access to the maternal vaccination status of each individual pertussis cases, hospitalized or not. Thus both studies are only able to estimate the indirect effects of maternal vaccination and cannot estimate vaccine effectiveness as has been done using a large administrative database in California.²⁰ Moreover, both studies did not account for the incidence of pertussis in older age groups, including adolescents, where a lack of classic, clinical features may delay diagnosis, ultimately amplifying the probability of transmission overall, and to younger children, specifically.²¹

Also worthwhile mentioning is that to our knowledge, together with the study from Argentina, these are the only available evidence of maternal aP vaccination impact in settings where whole cell pertussis vaccine (wP) is still used in the routine childhood immunization program.

Several demographic and epidemiologic features enhanced our ability to detect the effects of the maternal immunization intervention. First, Brazil has a large population (2019 population > 200 million), and the intervention was not applied uniformly across the country. By grouping states based on coverage level, and stratifying by age, we were able to approach the analysis as a natural experiment and detect an effect in the youngest age groups (0-1, 2-5 months), but only in the group of states that implemented the intervention at the highest level. If the data had been analyzed at a national level, we would have been compelled to compare the country as a whole before and after the intervention. Given the large national variation in the vaccine's implementation, this approach might have diluted the power to detect the intervention's effect. Smaller countries may not be able to perform the type of analysis that we conducted, given the number of events and ability to stratify by various age groups and coverage levels.

The conclusions of our analyses are strengthened by using data from three independent surveillance systems in Brazil: the disease notification system for reported pertussis cases, the public health system for pertussis hospitalizations, and the vital statistics system for pertussis deaths. That the case rate analysis is consonant with the hospitalization rate analysis helps validate our conclusions about the intervention's effects in the youngest age groups. Although we were not able to detect any disease cycles, we were able to show that disease incidence was similar across intervention groups before the intervention began, again strengthening our findings.

Using ARIMA methods we found reductions in pertussis cases and hospitalizations in Brazilian infants aged 0-1 and 2-5 months, but not in older age groups, in the group of states that achieved the highest maternal coverage following the introduction of maternal pertussis immunization in late 2014. Our results suggest that maternal pertussis immunization succeeded in reducing cases and hospitalizations among the youngest infants in Brazil, but that coverage of at least 45% is necessary to have a significant impact.

References

1. Pertussis vaccines: WHO position paper - August 2015. World Health Organization;2015.
2. Forsyth K, Plotkin S, Tan T, von Konig C. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics*. 2015;135
3. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1424-1426.

4. Brophy J, Baclic O, Tunis MC. Summary of the NACI Update on Immunization in Pregnancy with Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Reduced Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine. *Can Commun Dis Rep*. 2018;44(3-4):91-94.
5. Ropero Alvarez A, Jauregui B, El Omeiri N. Progress towards a comprehensive approach to maternal and neonatal immunization in the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e159.
6. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *Journal of Medical Microbiology*. 2018;67(10):1426-1456.
7. Bagattini A, Policena G, Minamisava R, et al. The data used to build the models: Pertussis morbidity and mortality burden considering various Brazilian data sources. *Vaccine*. 2019.
8. Brasil. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) [homepage on the Internet]. Portal Da Saúde n.d. <http://portalsinan.saude.gov.br>. Accessed January 14, 2018.
9. BRASIL. Sistema de informações hospitalares-SIH[homepage on the Internet]. Informações Saúde - Tabnet. <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e266 aplicativos/hospitalares/sihsus>. Accessed May 20, 2018.
10. Brasil. SIM-Sistema de Informações de Mortalidade[homepage on the Internet]. <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade> Accessed May 10, 2018.
11. Censos Demográfico 2000 e 2010 <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/>.
12. Santos N. [The Brazilian Unified Health System (SUS), State Public Policy: its institutionalized and future development and the search for solutions]. *Cien Saude Colet*. 2013;18:273-280.
13. Cleveland W. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. 10.2307/2286407. *Journal of the American Statistical Association*. 1979;74(368):829-836.
14. Box G, Jenkins W. *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. San Francisco, California:Holden-Day; 1970.
15. Broutin H, Viboud C, Grenfell B, Miller M, Rohani P. Impact of vaccination and birth rate on the epidemiology of pertussis: a comparative study in 64 countries. *Proceedings of the Royal Society B*. 2010;277:3239-3245.
16. Argondizo-Correia C, Rodrigues A, de Brito C. Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies. *Journal of Immunology Research*. 2019.
17. Lakner C, Milanovic B. Global Income Distribution: From the Fall of the Berlin Wall to the Great Recession. *The World Bank Economic Review*. 2015;30(2):203-232.
18. Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine*. 2016;34(50):6223-6228.
19. Brodersen K, Galser F, Koehler J, Remy N, Scott S. Inferring causal impact using Bayesian structural time-series models. *The Annals of Applied Statistics*. 2015;9(1):247-274.
20. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein N. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics*. 2017;139(5).
21. Bronstein D, Lewis K, Steinberg E, et al. Wheezing in children with pertussis associated with delayed pertussis diagnosis *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(4):351-354.

Table 1. Estimates of cases and hospitalizations averted by year and by age group in states with high maternal Tdap coverage.

<i>Event</i>	<i>Year</i>	<i>Age Group</i>	<i>Estimated events averted [95% Predictive Band]</i>
Cases	2015	0-1 months	312 [35, 589]
		2-5 months	627 [157, 1097]
	2016	0-1 months	382 [-83, 847]
		2-5 months	803 [5, 1601]
Hospitalization	2015	0-1 months	381 [113, 650]
		2-5 months	258 [36, 480]
	2016	0-1 months	475 [25, 925]
		2-5 months	325 [-50, 702]

Figure 1. Choropleth map of 2015-2016 average maternal TDaP coverage groups for Brazilian states and Distrito Federal. Low coverage: <25%; medium coverage: 25-44%; High coverage: $\geq$ 45%.

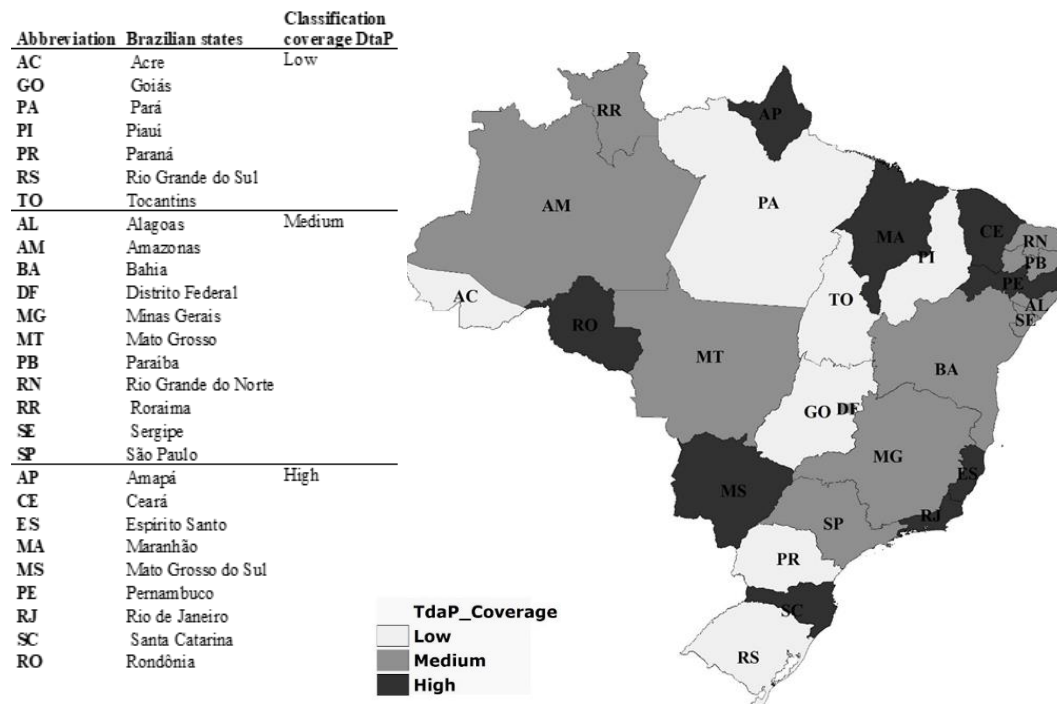


Figure 2a. Pertussis cases per 100,000: 95% confidence bands for LOESS curves by age group and maternal TDaP coverage group, January 2007 – December 2010.

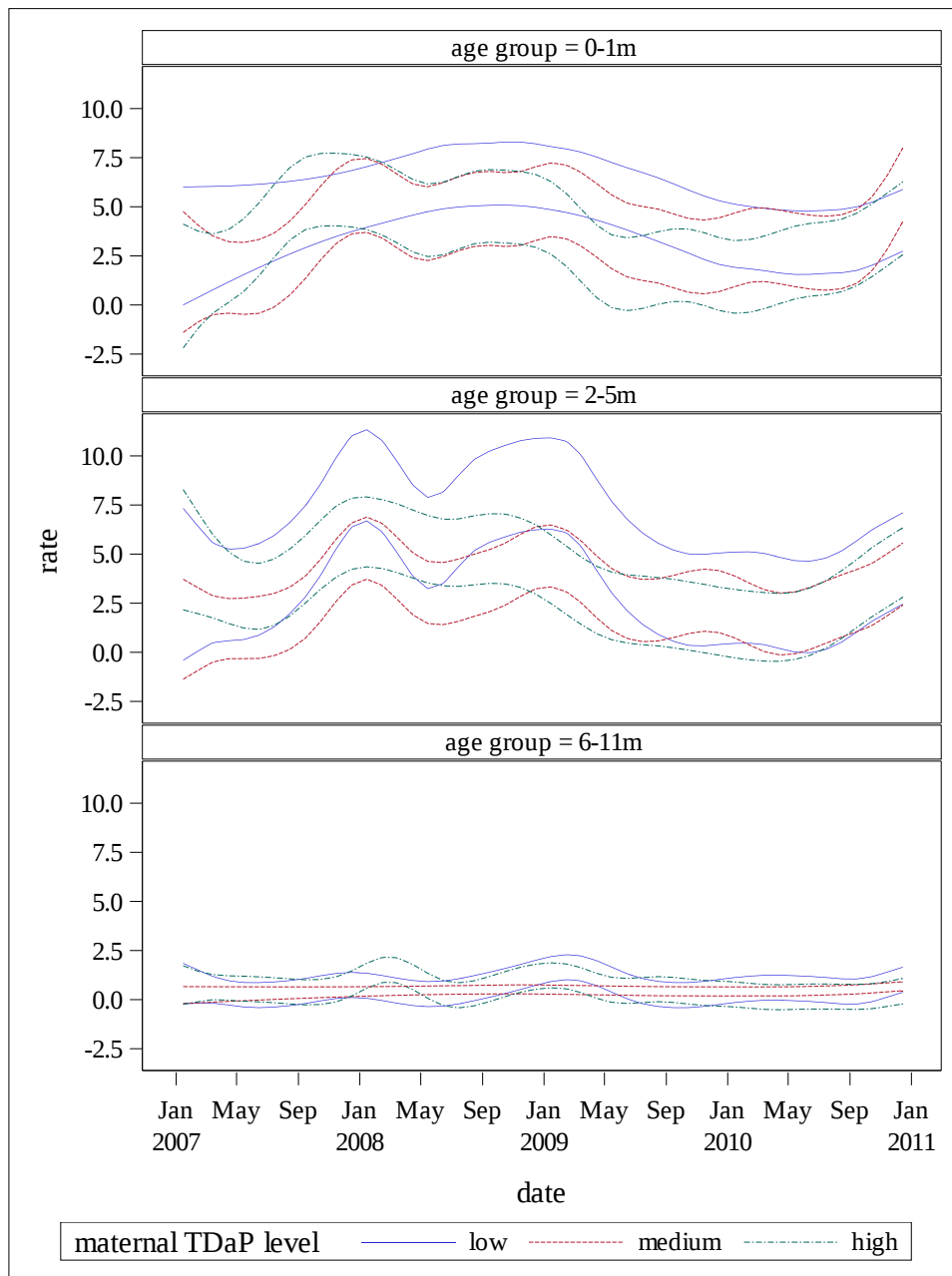


Figure 2b. Pertussis hospitalizations per 100,000 population: 95% confidence bands for LOESS curves by age group and maternal TDaP coverage group, January 2007 – December 2010.

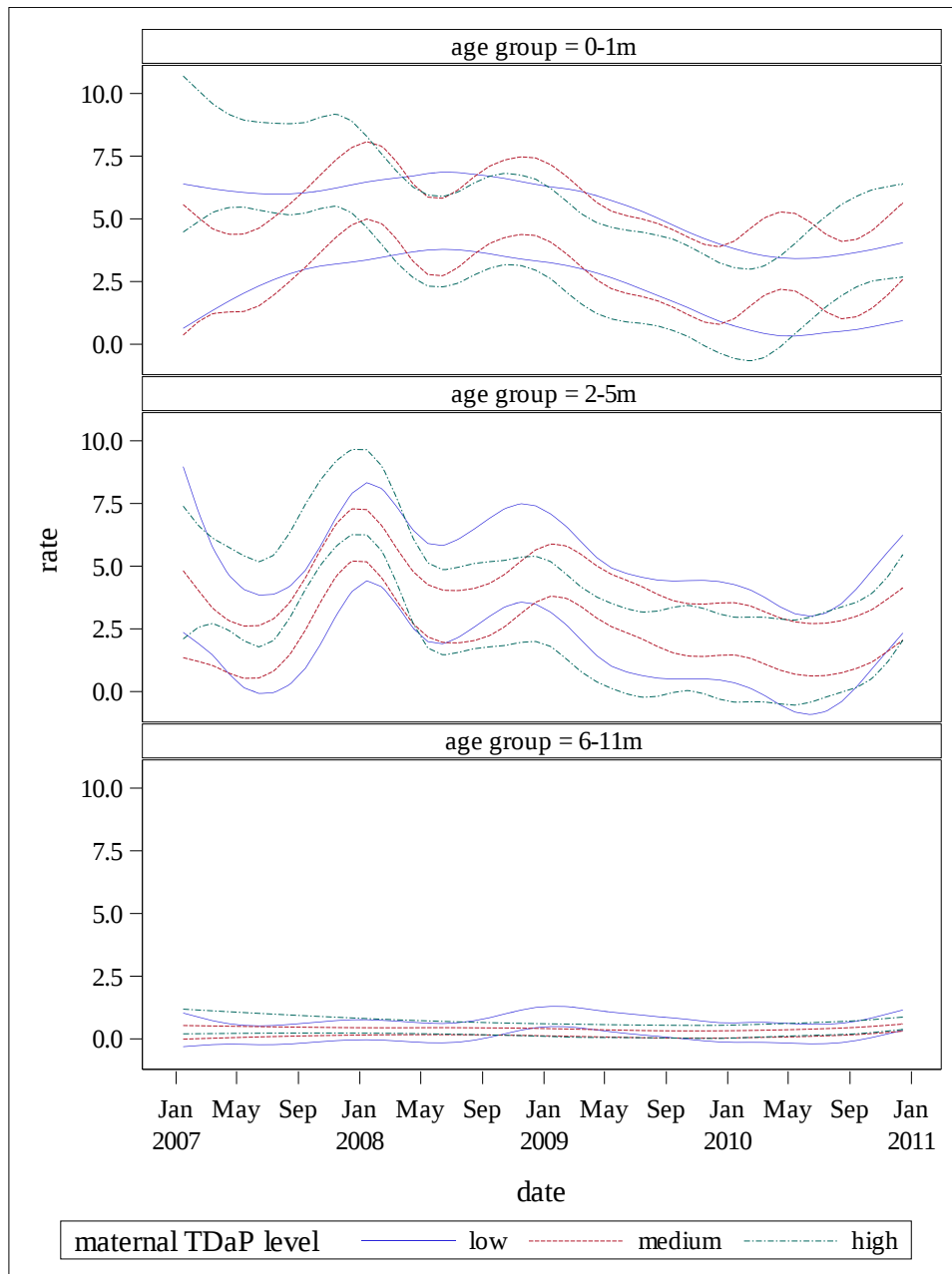
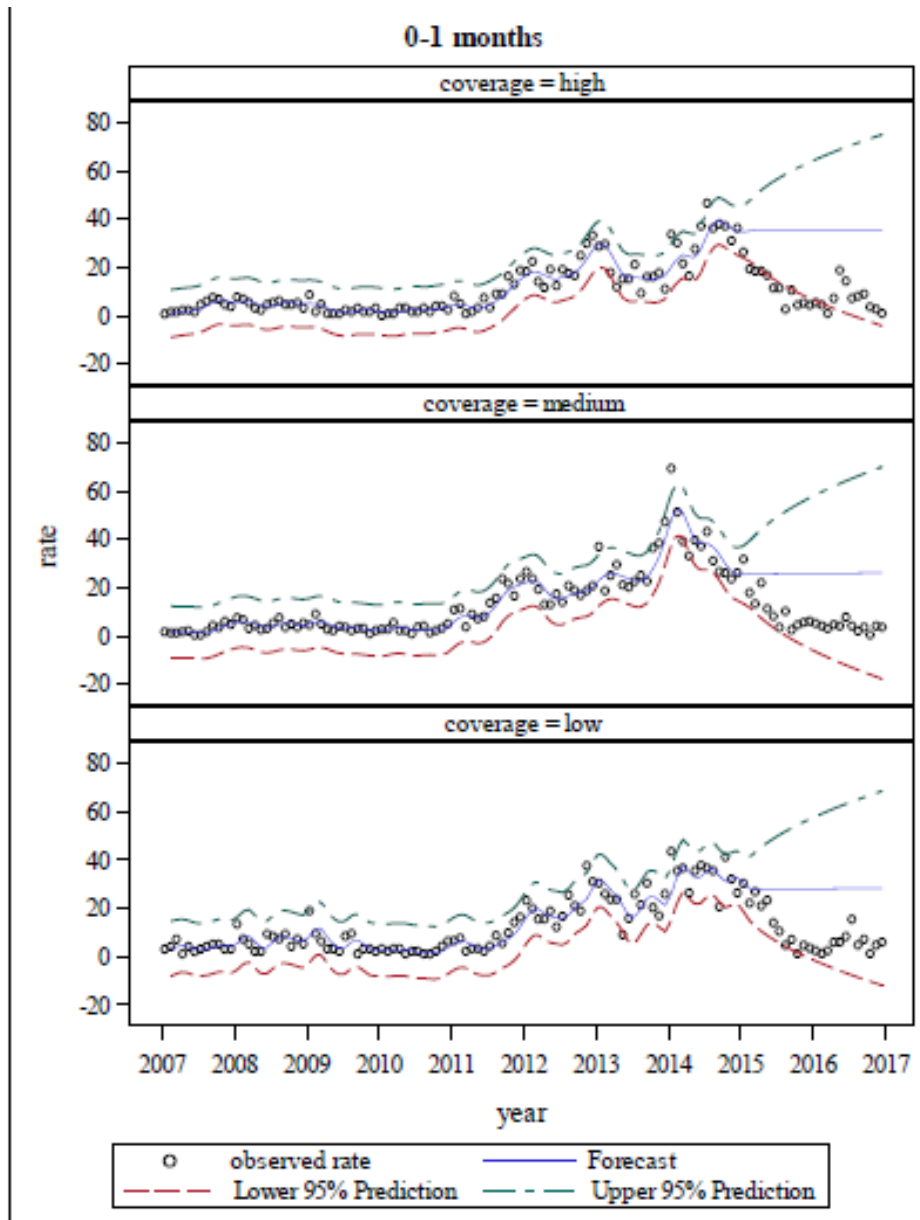
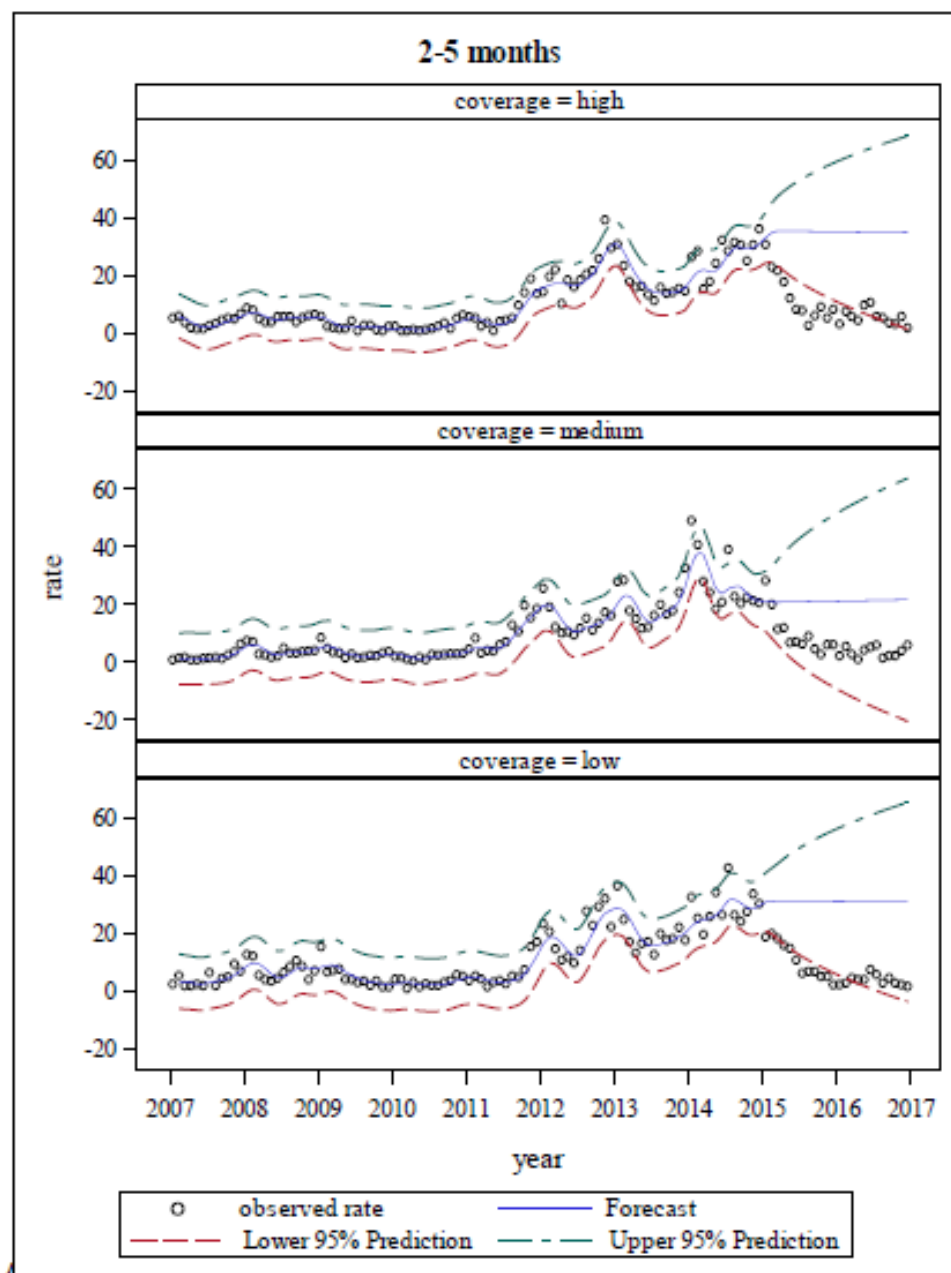


Figure 3. Pertussis cases per 100,000 population: 95% forecast interval and observed rates (circles) by year, age, and Tdap coverage group

3.a. 0-1 month



3.b. 2-5 months



3.c. 6-11 months

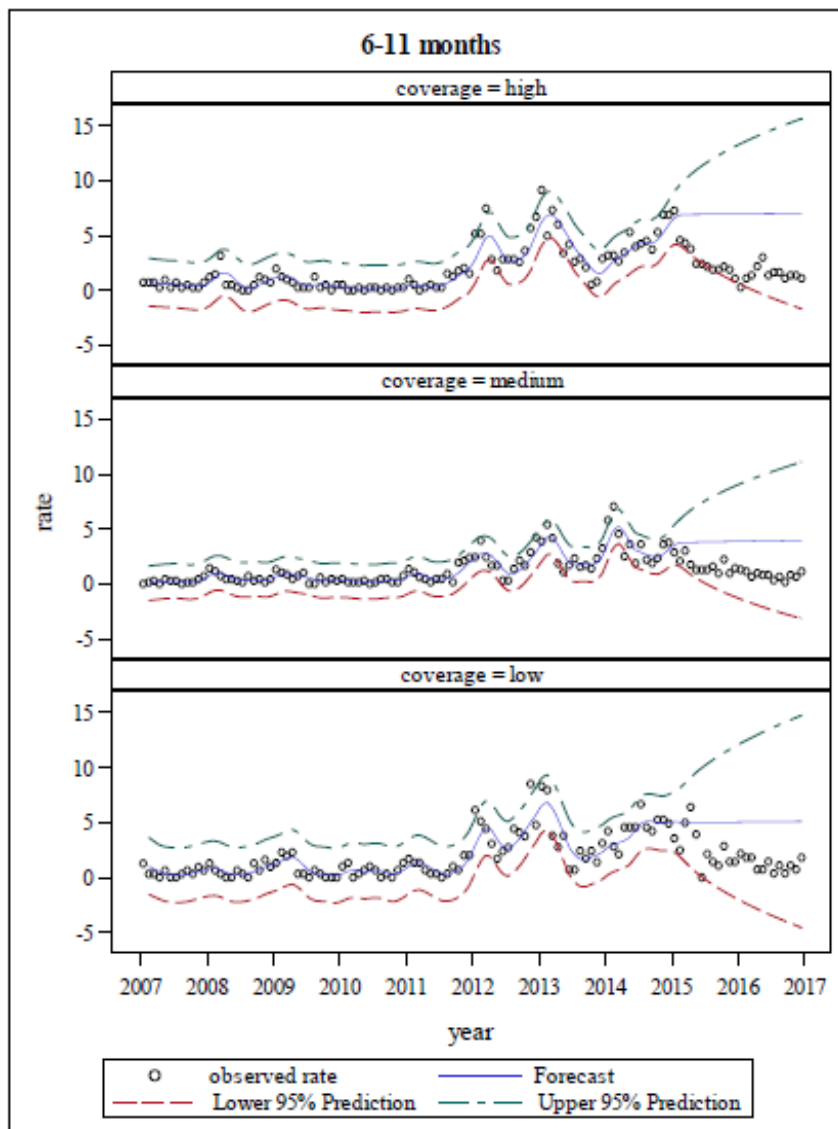
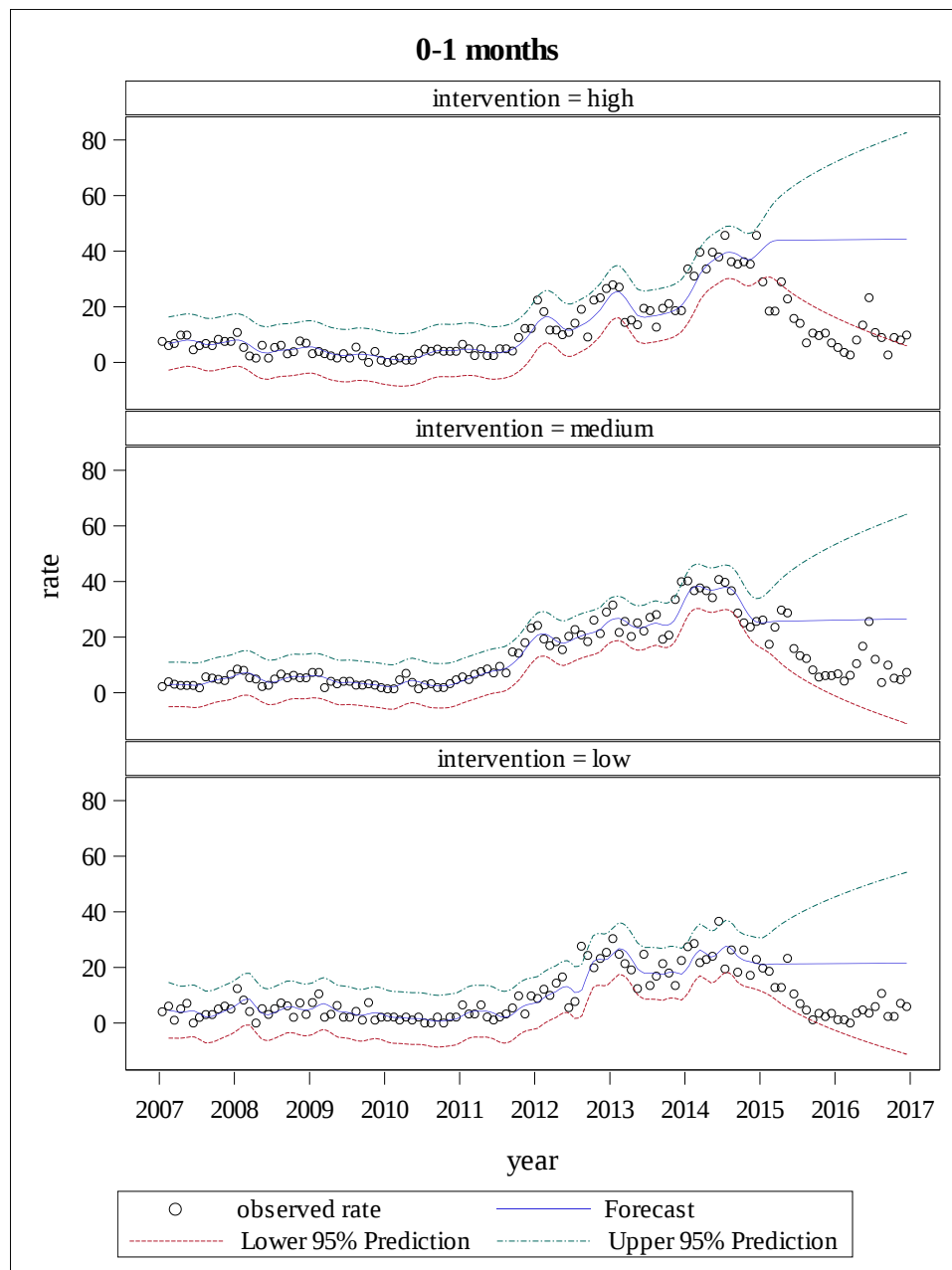
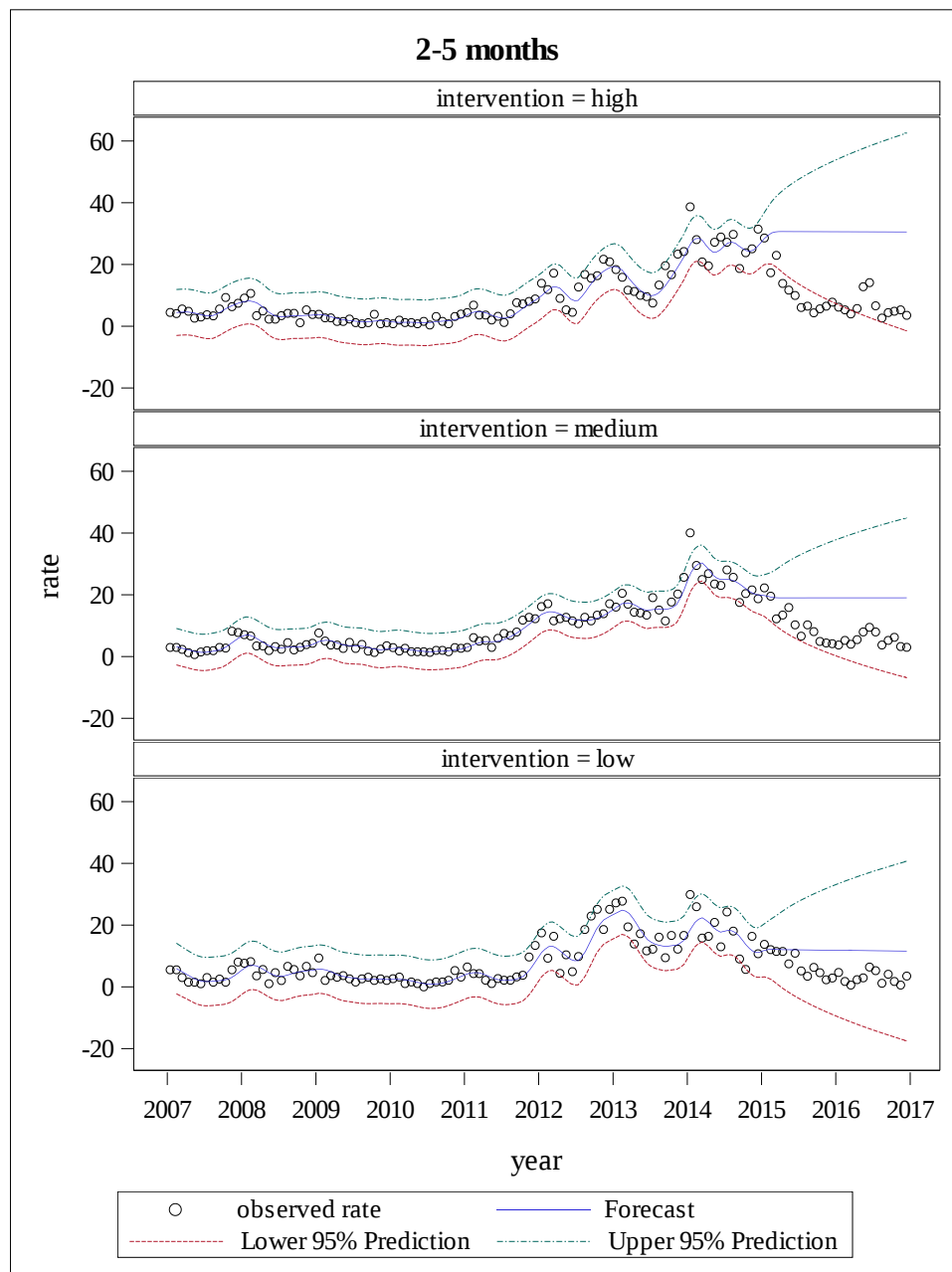


Figure 4. Pertussis hospitalization per 100,000 population: 95% forecast interval and observed rates (circles) by year, age, and coverage group.
a. 0-1 month



b. 2-5 months



c. 6-11 months

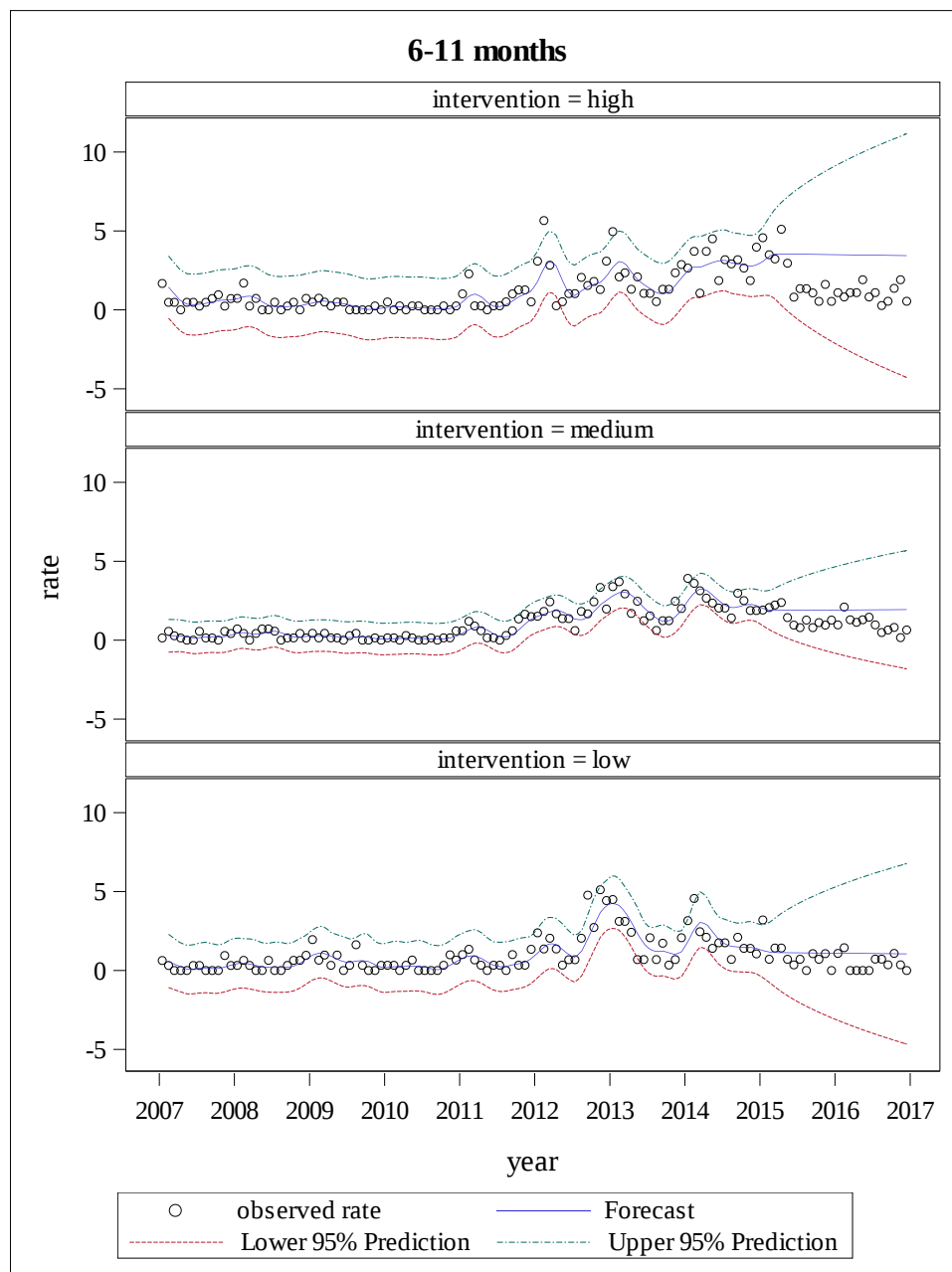
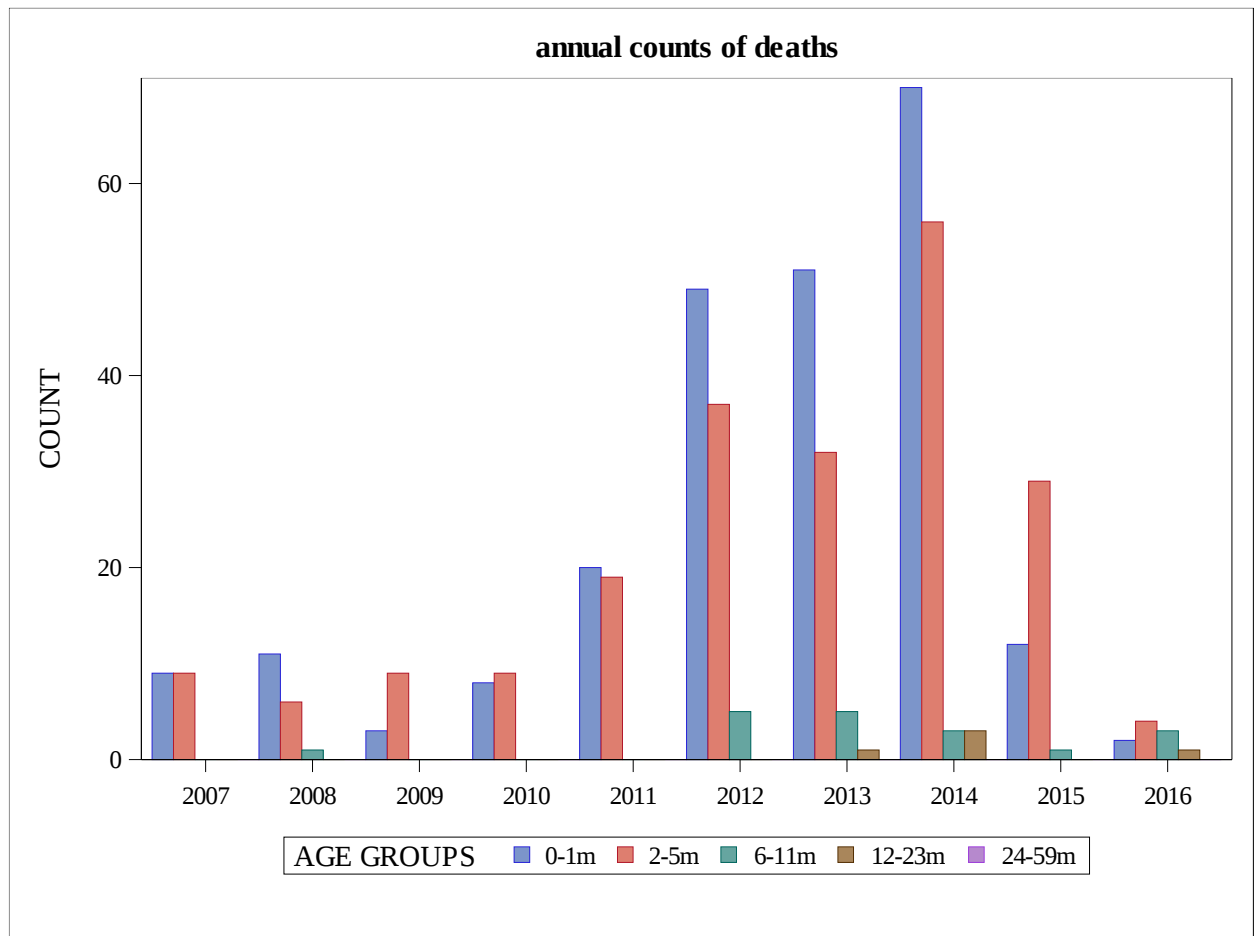
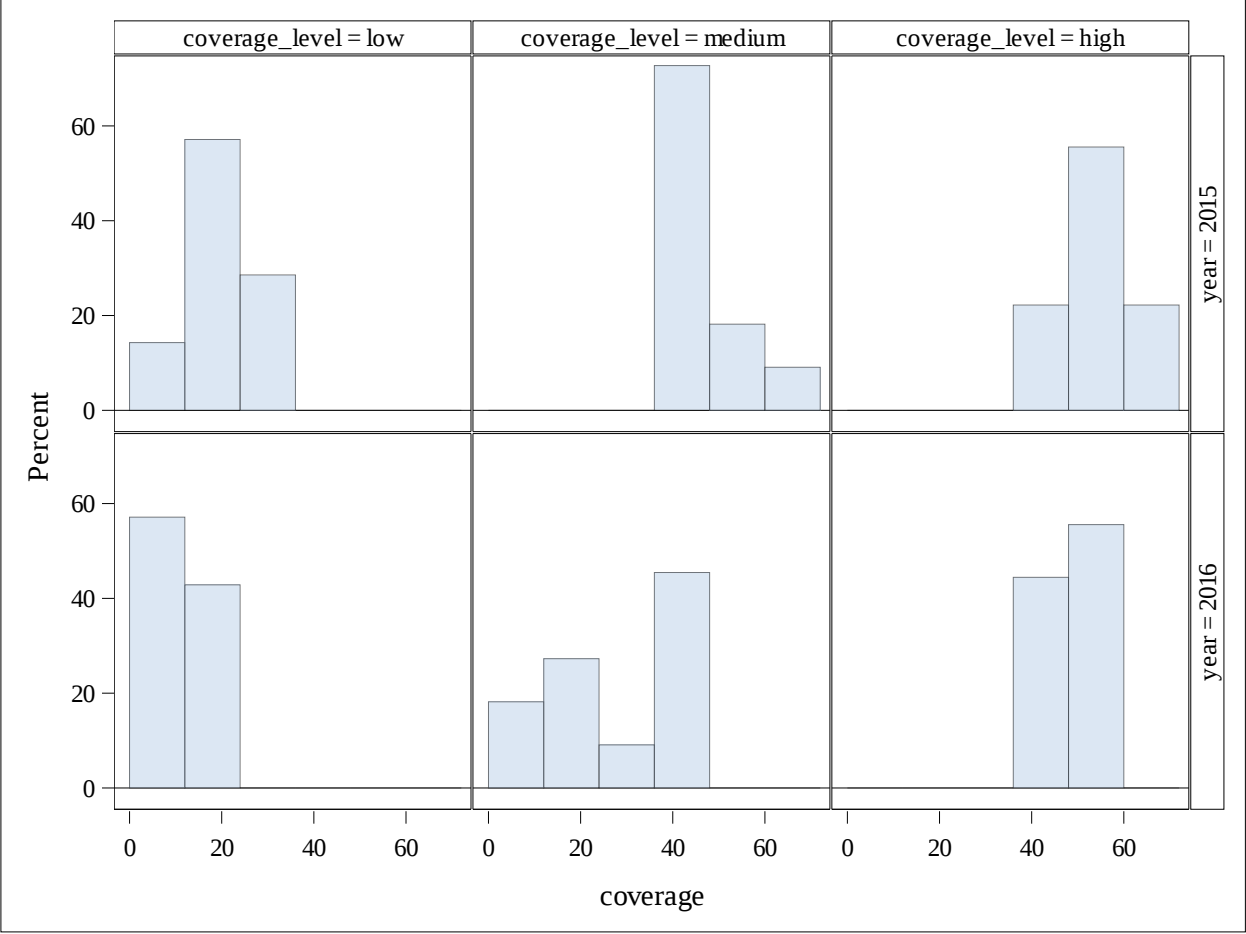


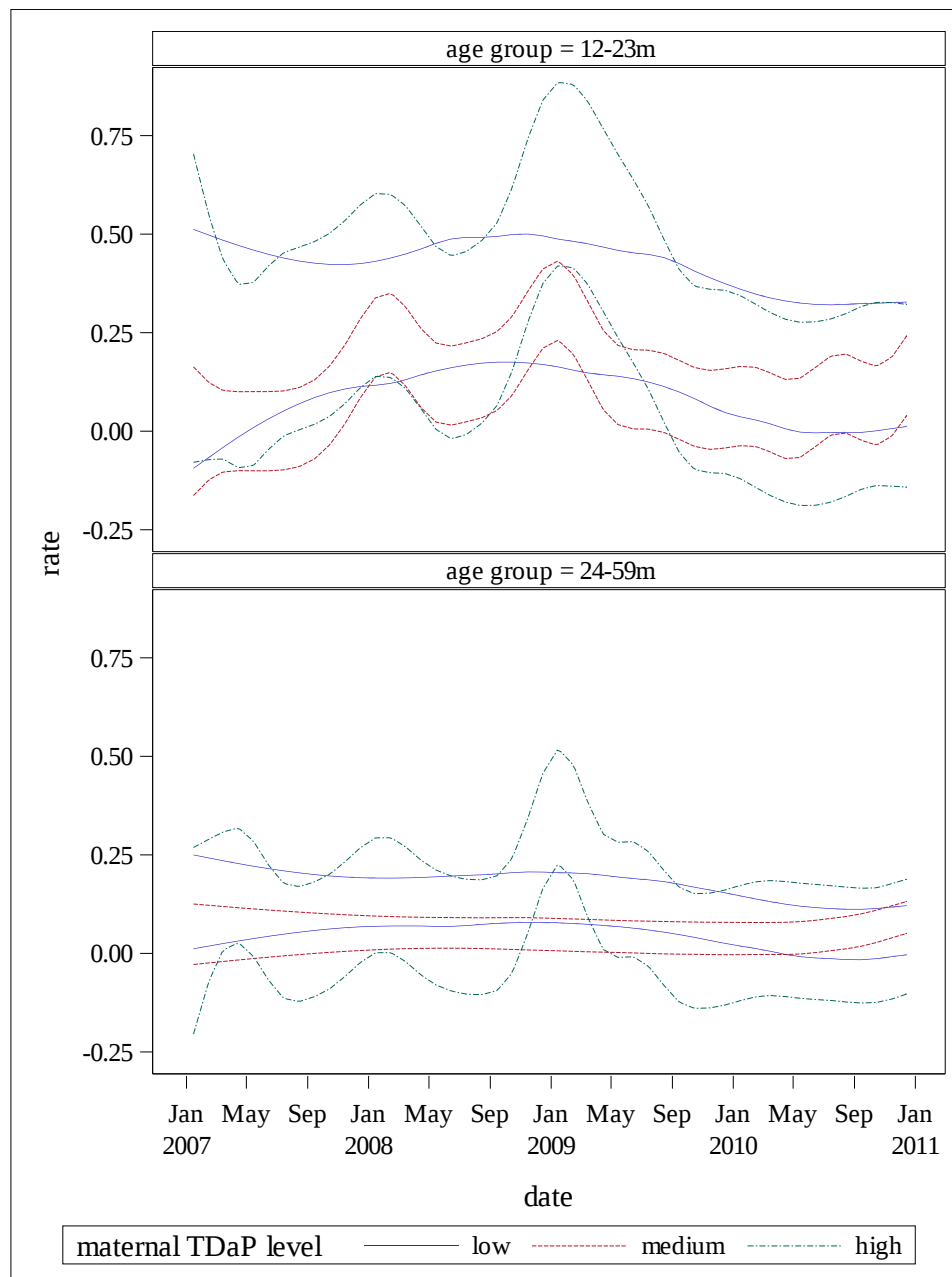
Figure 5. Annual counts of pertussis deaths by age groups, Brazil, 2007-2016.



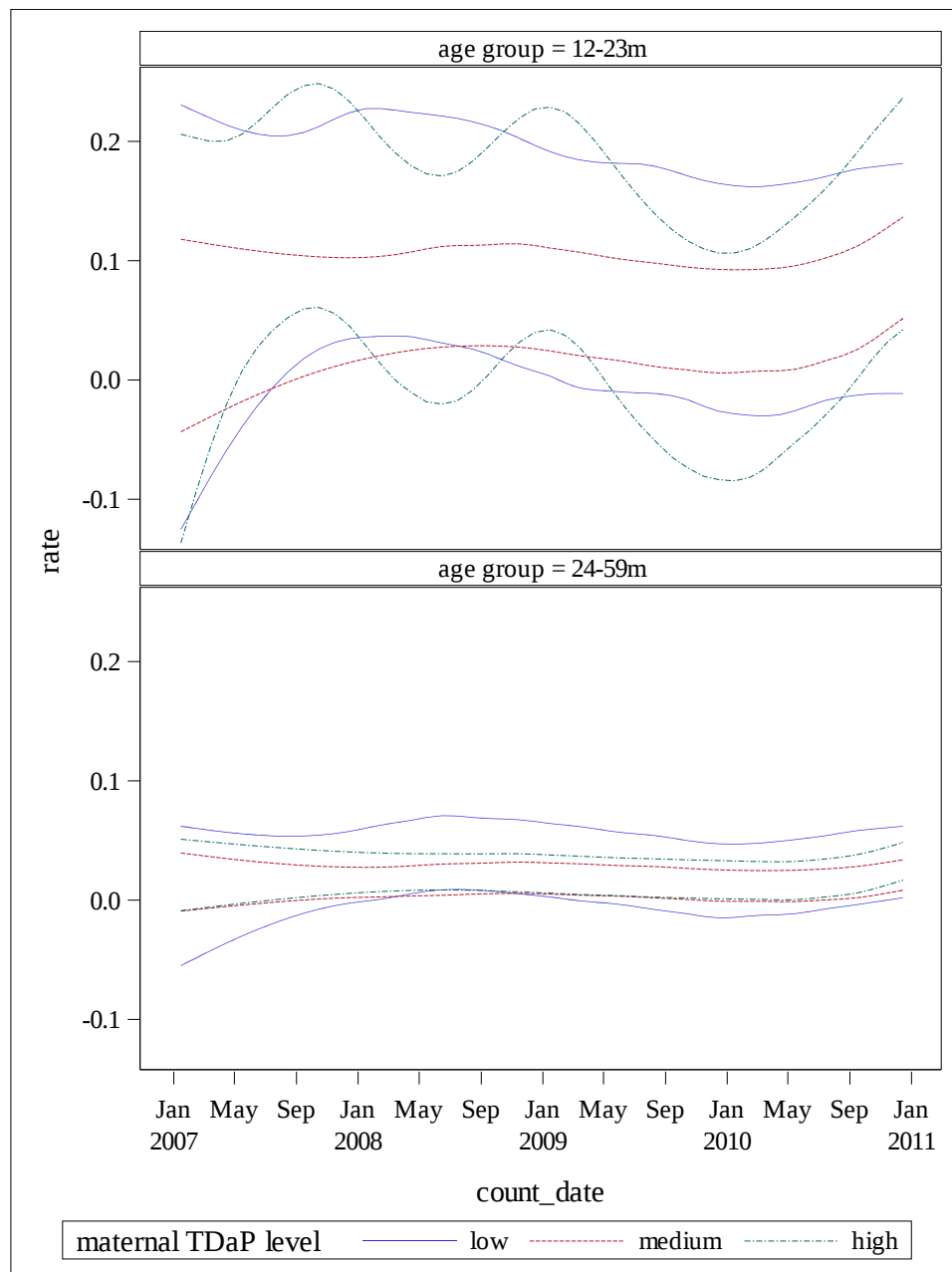
Supplemental Figure 1. Distribution of state level maternal Tdap coverage by year. States grouped by average coverage over the years 2015-2016: low (< 25%), medium (25-44%) and high ($\geq 45\%$); see methods.



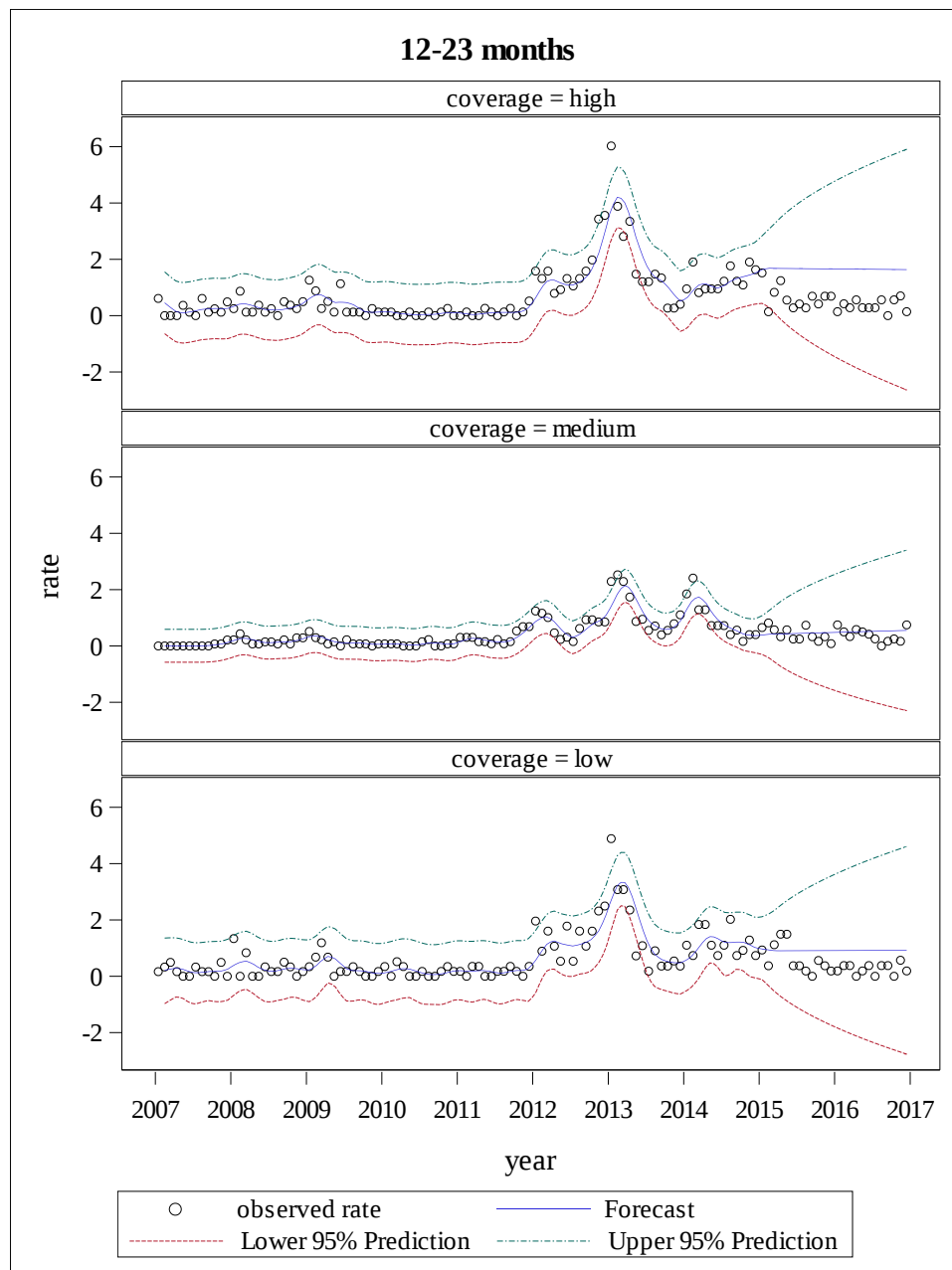
Supplemental Figure 2a. Pertussis cases per 100,000 population: 95% confidence bands for LOESS curves by age group (12-23 months, 24-59 months) and maternal Tdap coverage group, January 2007 – December 2010.



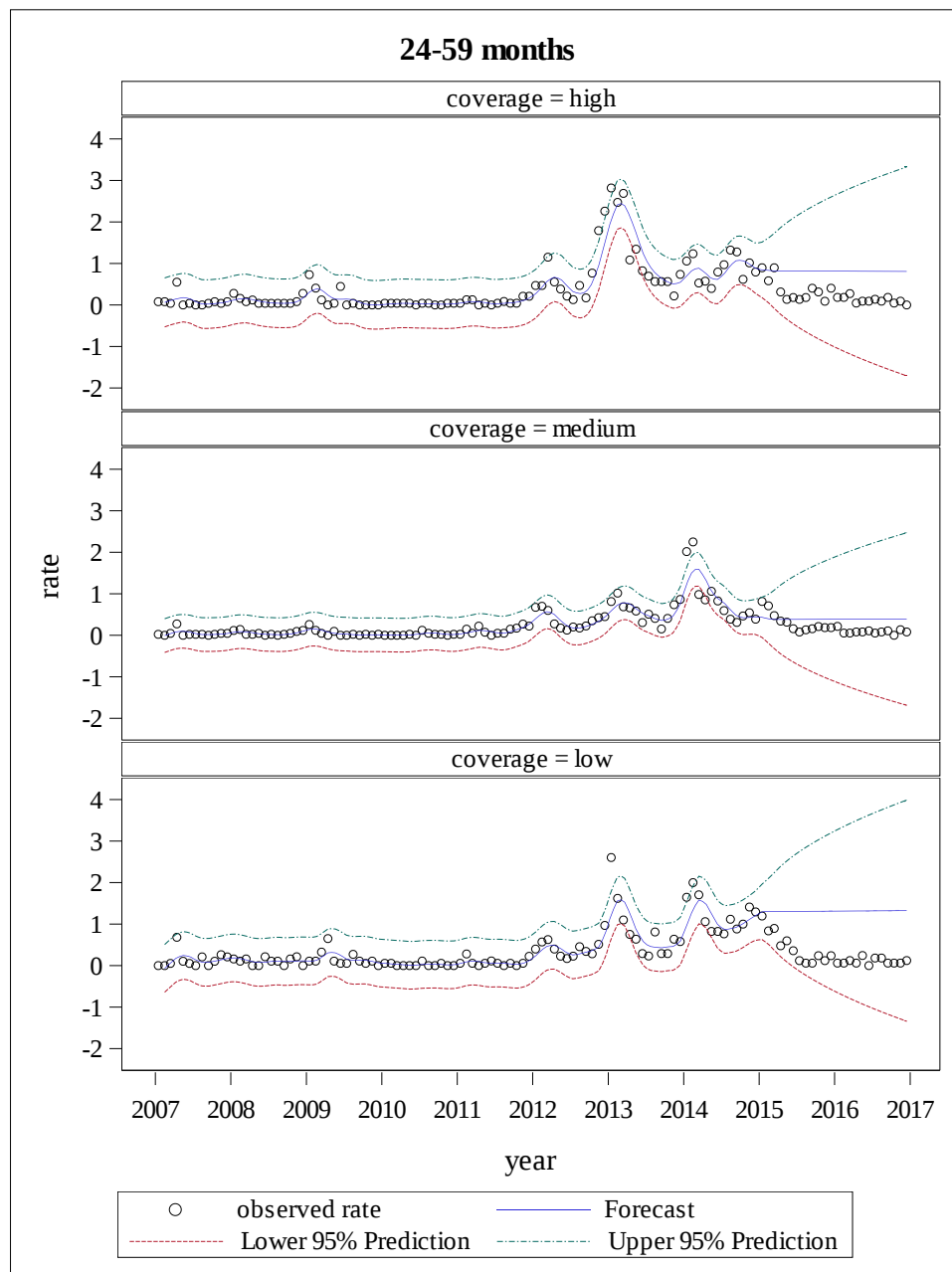
Supplemental Figure 2b. Pertussis hospitalization per 100,000 population: 95% confidence bands for LOESS curves by age group (12-23 months, 24-59 months) and maternal Tdap coverage group, January 2007 – December 2010.



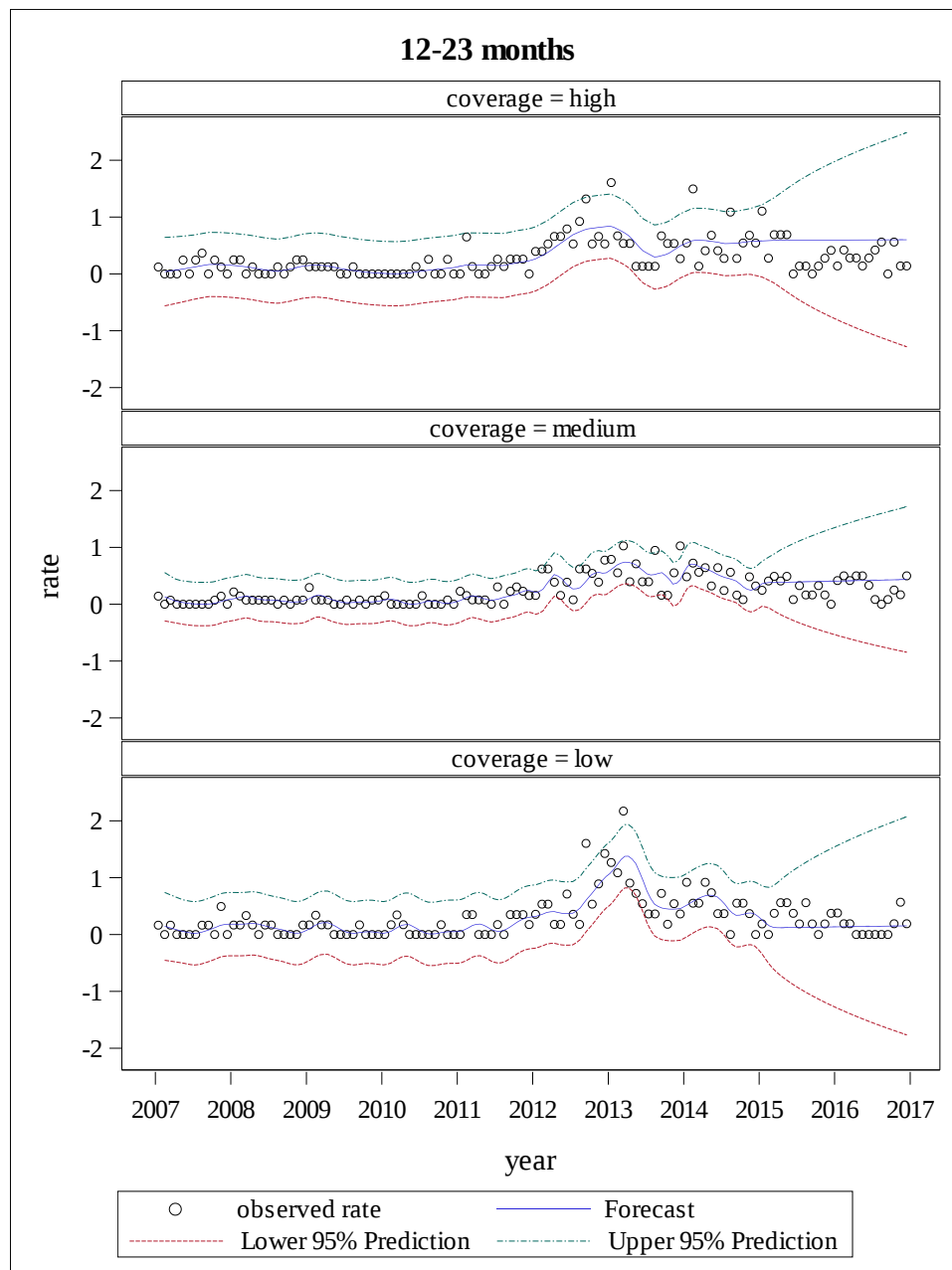
Supplemental Figure 3. Pertussis cases per 100,000 population: 95% forecast interval and observed rates (circles) by year, age, and coverage group.
a. 12-23 months



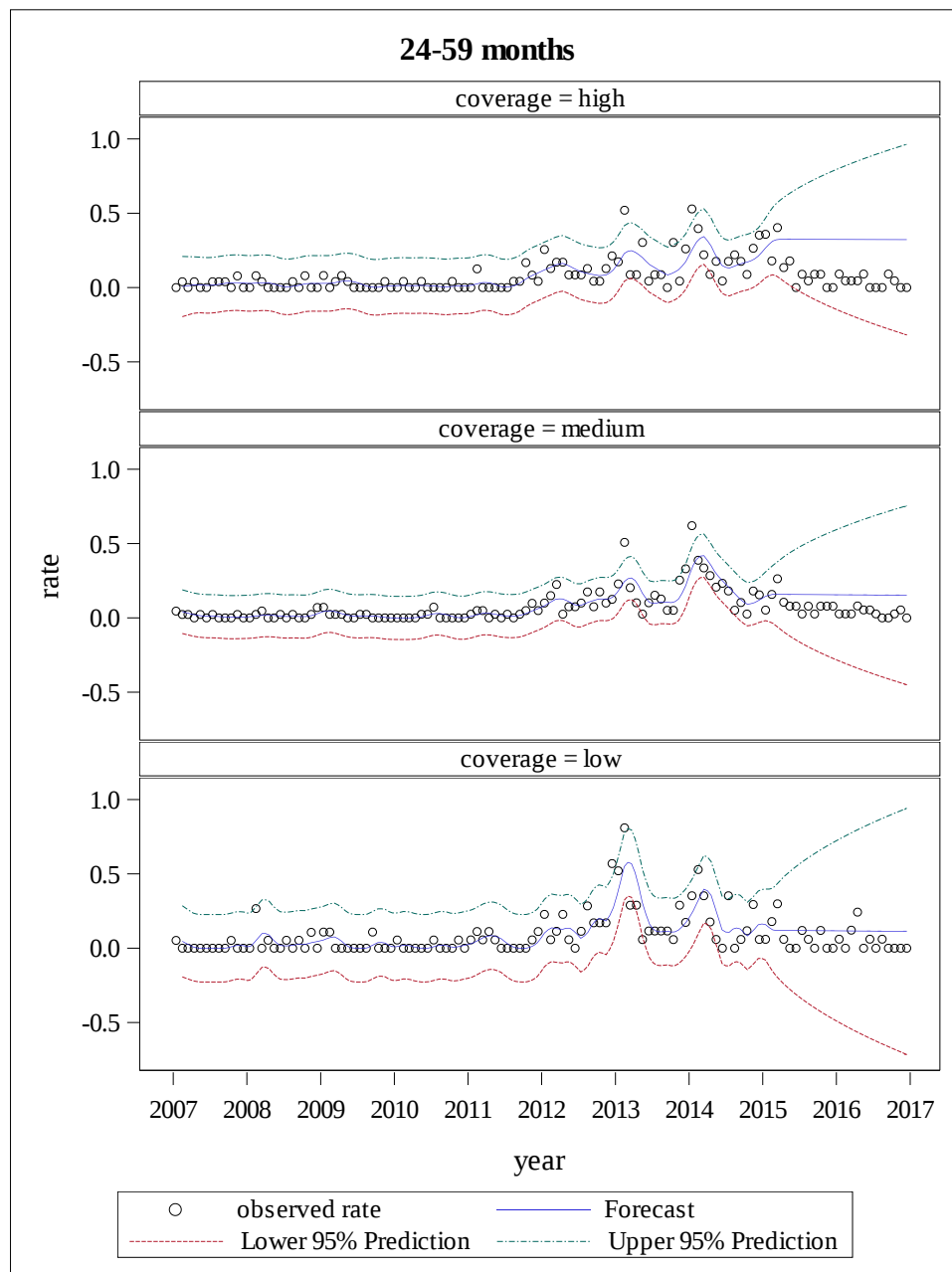
b. 24-59 months



Supplemental Figure 4. Pertussis hospitalizations per 100,000 population: 95% forecast interval and observed rates (circles) by year, age, and coverage group
a. 12-23 months



b. 24-59 months



5.3 Etapa 3: estudo de revisão sistemática sobre a proteção e a duração da imunidade da vacina wP contra coqueluche

Os resultados da terceira etapa do presente estudo foram apresentados no formato de artigo e disponibilizado abaixo.

Artigo 3– Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed pertussis wP vaccines in children

Autores: Angela M Bagattini, Michelle Quarti, Martha S Martinez-Silveira, Gabriela Policena, Lara E Coelho, Paula M. Luz, Louise B. Russel, Cristiana M Toscano
Gates Open Research (aceito em 22/07/2022)

First published: 05 Aug 2022 (<https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13661.1>)

Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed pertussis wP vaccines in children

Angela M. Bagattini^{a*}, Michelle M. Quarti^b, Martha S. Martinez-Silveira^c, Gabriela Policena^a, Lara E. Coelho^d, Paula M. Luz^d, Louise B. Russell^e, Cristiana M. Toscano^f

- Graduate Student. Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil
- Post-Doctoral Student. Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil
- Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Salvador, Bahia, Brazil
- Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.
- Adjunct Professor, University of Pennsylvania, Department of Medical Ethics and Health Policy, 423 Guardian Drive, Philadelphia PA 19104, USA, c/o Lauren Counterman.
- Professor, Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

E-mail addresses: ctoscano@ufg.br (C.M. Toscano), angelabagattini@gmail.com (A. Bagattini), michelleqmrosa@gmail.com (M. Quarti), martha.silveira@gmail.com (M.S. Martínez-Silveira), gabrielapolicena@gmail.com (G. Policena), laraesteves@gmail.com (L. Coelho), louisebrussell1983@gmail.com (L.B. Russell), luzpaulamendes@gmail.com (P.M. Luz).

*Corresponding author Angela Bagattini, E-mail address: angelabagattini@gmail.com
Federal University of Goiás - Address: IPTSP – Universidade Federal de Goiás. Sala 411, 3o andar. Rua 235, S/N - Setor Universitário -Goiânia-GO - CEP 74605-050. Brazil

Abstract

PROSPERO registration: CRD42018107309

Introduction

Pertussis (whooping cough), a respiratory infectious disease caused by *Bordetella pertussis*, and characterized by mild fever, runny nose, and paroxysmal coughing. It is most severe in infants, where the burden of disease is greatest [1]. Pertussis vaccines have been available globally for decades through national immunization programs [2]. Two types of pertussis vaccines are available: whole-cell (wP) vaccines composed of killed *B. pertussis*, and acellular (aP) vaccines based on purified *B. pertussis* antigens. Pertussis antigens are generally combined in a trivalent formulation with diphtheria and tetanus toxoids (DTP), and often, in addition, with *Haemophilus influenza* type B (Hib) and hepatitis B virus (HepBV) antigens as tetravalent or pentavalent vaccines. Although aP have replaced wP vaccines in high-income countries, most middle/low-income countries use wP in their childhood vaccine schedules. Globally, vaccine schedules vary significantly. While the majority of low/middle income countries in the Western-Pacific, African and South-East Asian regions use the six-, 10- and 14-week schedule without a booster, Latin American countries use a two-, four- and six-month schedule with boosters at 18 or/and 60 months of age. [3,4]. More than 100 countries among the 194 monitored by the World Health Organization (WHO) use vaccines that include wP for routine childhood immunization [5].

With pertussis outbreaks being reported by many countries in the last decade [6–8], additional prevention strategies have been suggested, including maternal immunization, adolescent immunization, and vaccination of close contacts to infants too young to be vaccinated (strategy *cocooning*). In order to guide decision making, studies modeling the impact and cost-effectiveness of these strategies have been published [9]. The duration of

immunity and protection conferred by childhood wP immunization, one of the parameters to which models are most sensitive, is not known, particularly for wP vaccines currently in use in the world [2]. In addition, it is still unclear what additional protection is provided by the varying number of booster doses.

Given the importance of understanding the duration of protection from a three-dose primary series, the objective of the present study was to identify, summarize and critically appraise the current evidence on the duration of immunity of currently available wP vaccines in children, for public health purposes and for modelling studies. We also assessed the additional protection conferred by fourth and fifth doses (booster doses), when compared to the three-dose primary series. A review at this time is particularly needed because, in recent years, original manufacturers of wP vaccines have withdrawn from the market and been replaced by new emerging-market manufacturers [10,11]. Thus, much of the evidence in the literature, which evaluated older products, is no longer relevant.

Methods

Study design

We first conducted a search to identify currently available wP vaccines and their manufacturers, then conducted a systematic search for published articles that assessed the duration of immunity and effect of boosters of currently available vaccines. The study protocol was registered in PROSPERO (registration number [CRD42018107309](https://www.crd42018107309)). We planned and developed the review following the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [12]. We followed the 2020 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) recommendations for reporting [13,49].

The review question, developed in accordance with the elements of the acronym PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcomes), is presented in Box 1.

P – Healthy children vaccinated with wP, under 6 years old, of both sexes.
I – Currently available wP vaccine in 3+0, 3+1 or 3+2 dosing schedules.
C –No comparator; children vaccinated with aP; or children vaccinated with different wP dosing schedules.
O – Any outcomes of clinical efficacy or effectiveness, or immunogenicity markers

Box 1.

Currently available WP vaccines

As there is no single structured source of information on wP vaccines currently in use, we first obtained the 2019 list of wP vaccines pre-qualified by the World Health Organization (WHO) [14], which listed five wP vaccine manufacturers. Vaccines from these manufacturers are likely to be used by developing countries as they are commercially available through vaccine procurement funds such as United Nations Children's Fund (UNICEF) and the Pan American Health Organization (PAHO)'s Revolving Fund [4]. We then obtained the 2018 list of wP vaccine manufacturers from the "Developing Countries Vaccine Manufacturing Network" (DCVMN) from WHO [4], which lists 13 manufacturers of wP vaccine, only three of which were also included in WHO's pre-qualified list. The remaining 10 wP manufacturers likely produce wP vaccines for domestic use by National Immunization Programs, which are thus not commercialized or exported. Finally, we used a January 2018 Global Vaccine Market study commissioned by WHO [15], which presents a map of global producers of vaccines that contain diphtheria and tetanus components. Producers that were not on the previous lists (WHO pre-qualified and DCVMN) and could be producers of wP were identified from the map and further verified through internet

searches on the websites of each producer. Three more manufacturers were identified from this source.

Inclusion and exclusion criteria

We included all studies reporting primary data, in which the protection, immunity or duration of immunity conferred by a currently available wP vaccine was assessed. In keeping with the goals of the review, only studies in which immunological markers in a group of individuals were assessed over time after the primary series, or which compared three doses with four or five doses, were included.

Randomized controlled trials (RCTs) and observational studies were included. We categorized observational studies as case-control, cohort (including controlled and uncontrolled cohort studies), and cross-sectional study designs. To be eligible for review, studies had to target healthy children of either sex who had received wP vaccination by the age of six years, and also evaluate a primary schedule of three doses administered by six months of age and/or any additional booster doses. Eligible studies could have compared children vaccinated with wP to unvaccinated children, to children vaccinated with aP, to children vaccinated with different wP dosing schedules, or have no comparator.

The outcomes measured in the study could be clinical efficacy/effectiveness or immunogenicity levels, including seroconversion (% of individuals who seroconverted at a given threshold value), antibody levels (reported as described by the authors as geometric mean antibody concentrations/titers (GMC/GMT)), and/or serological measurements of antibody levels over time. Immunologic markers included anti-pertussis toxin (PT), anti-pertussis fimbriae (anti-PF), anti-pertussis agglutinating antibody (anti-Agg), and anti-filamentous hemagglutinin (anti-FHA).

Studies were excluded if they: assessed children with underlying disease; used fractionated vaccine doses; evaluated only acellular pertussis (aP) vaccine; evaluated only 1 or 2 doses; or had only one immunogenicity assessment after the 3rd primary dose, without any later assessment to evaluate the decay of antibody titers. We also excluded

ecological and modelling studies, letters to the editor, recommendations, guidelines, and reviews.

Literature search

Electronic searches were conducted in Medline (PubMed), Embase, Web of Science, Lilacs, and Central. A complementary search was conducted in the electronic library SciELO. Additionally, reference lists of selected articles and reviews were screened. No date, location, or language limits were placed on the searches which included publications between 30 April, 2019 and updated in September 21, 2021. Search strategies for each database are presented in Supplementary Table 1 (*Extended data*[49]).

Study selection

The procedure for screening and selecting studies was carried out in two phases. In the first phase, three reviewers (AB, MQ and GP) independently screened all titles and abstracts for duplication and inclusion criteria. Then, screened articles were categorized as potentially eligible, unclear, or excluded. Citations on which the reviewers disagreed were discussed or assessed by a fourth reviewer (CT). In the second phase, two reviewers (AB and MQ) independently screened studies obtained for full reading to confirm that they met the eligibility criteria.

Data collection

Data extraction, done by two independent reviewers, using abstraction forms developed for this review with Microsoft Excel (Microsoft Inc.), included country, funding source, study design, intervention details (vaccine and manufacturer, vaccination schedule, age of administration of each dose), study setting and period, measure of outcome including case definition and diagnostic criteria, baseline information on study population, methods for data analysis, and main results. Results extracted included descriptive study

characterization, clinical results (absolute numbers or rates of pertussis cases), and serological results considering any anti-pertussis antibody type, including percentage of individuals who seroconverted and/or antibody GMT/GMC. Finally, information on pertussis vaccines and schedules in use in the country where each study was conducted was also obtained in WHO-reported immunization schedules by vaccine, by country [16].

Quality assessment

The methodological quality of studies was assessed using: a) the revised Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized trials (Cochrane Risk of Bias tool) [17], b) the Quality Assessment Tool for cohort or case-control, non-randomized trials studies with: The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) [18], and c) the Critical Appraisal tools for use in Systematic Reviews Checklist for Analytical Cross Sectional Studies from Joanna Briggs Institute [19]. For the latter, considering the eight items in the checklist, we categorized the studies as presenting low risk (when scoring 7 or 8), moderate risk (scoring 6 or 5), or high risk (scoring 4 or lower).

Two authors performed the methodological assessments independently, and disagreements between reviewers were assessed and sources of divergence discussed until agreement was reached. When disagreement was not resolved, a third reviewer was used as an arbitrator.

Data analysis

We conducted descriptive analyses of manufacturers and vaccines identified and of published study characteristics including design, country, study period, population, vaccine and schedule used, endpoints considered, number of children enrolled and assessed, and study follow-up period.

For studies reporting immunological outcomes, we originally planned to conduct a meta-analysis to pool results from similar studies presenting antibody titers or seroconversion rates at similar points in time in relation to primary series and each additional booster dose. The meta-analysis was precluded; however, as the included studies were very heterogeneous in terms of the immunological markers and indicators considered, points in time in which they were assessed, and study designs. Thus, we have restricted our findings to a qualitative descriptive synthesis of the results reported by each study.

Results are presented by type of outcome. For efficacy or effectiveness, for studies with clinical endpoints, the main measure of interest is the vaccine's effect in reducing pertussis, reported as number of events in each study group and absolute risk between vaccinated and unvaccinated as calculated by the review authors. For immunogenicity studies, results are presented either as GMT or GMC of anti-PT, anti-FHA, and/or as percent of individuals who seroconverted given a threshold as reported in the original study. All results are presented by dose of vaccine and timing of measurement of immune response, considering point in time after the primary vaccine series.

Results

Vaccines currently in use

In total, we identified 18 manufacturers producing the currently available wP vaccines (Table 1). Seven are located in India, and no other country reports more than one manufacturer; with South Korea being the only high-income country represented. Five of these manufacturers are in WHO's pre-qualification list – four in India and one in South Korea. Although the WHO list included wP vaccine Quinvaxem, produced by Janssen Vaccines Corp. since 2011, the manufacturer discontinued its production in 2017 and the

latest expiry date of batches supplied was December 2019. As this vaccine is currently no longer in use, we did not include it in our analysis.

Articles identified for the systematic review

A total of 2,648 non-duplicate references were identified, and, after screening based on titles and abstracts (first phase), 517 were retained for further assessment. Although the searches were done without language restriction, seven articles had to be excluded because they were written in languages not read by the authors (two Chinese [20,21], two German [22,23], one Russian [24] and two in Uzbek [25,26]). After full texts were assessed (second phase), a total of 12 studies [27–38] met the inclusion criteria. We present the complete PRISMA flow diagram in Figure 1. The complete list of excluded articles and reasons for exclusion is available upon request.

Study characteristics

The included 12 studies report on research conducted in 2007–2020. They evaluated 13 vaccines from only six of the 18 vaccine manufacturers we identified as producing vaccines currently in use. The majority of the included studies (n=8) presented data from vaccines manufactured by Serum Institute of India Ltd (Table 2, Supplementary Table 2, *Extended data* [49]). Study designs included three RCT [27,28,31], two uncontrolled prospective cohort [32,33], and seven cross-sectional studies [29,30,34–38]. The studies were conducted in seven countries, none of which had introduced maternal pertussis vaccination at the time of study completion (Table 2).

Detailed characteristics of the included studies are presented in Table 3. Only two studies assessed clinical outcomes [34,35], whereas the other studies assessed immunogenicity levels as main study outcomes. For studies that presented individual data

over time (all except cross-sectional studies), most had a follow-up time of only one month after a given vaccine dose. Two of the RCT [27,28] assessed the first booster dose (equivalent to fourth dose), reporting immunogenicity levels one month later. Three studies [33,34,38] assessed children who received a second booster dose (equivalent to fifth dose).

Methodological assessment of studies

Methodological quality assessment of the included studies and reasons for judgement are presented in Supplementary Tables 3, 4 and 5 [49]. The quality of the 12 included studies varied significantly.

The two uncontrolled prospective cohort studies had serious [32] or critical [33] quality issues on Robins-I quality assessment tool (Supplementary Table 3) [49]. Of the seven cross-sectional studies, two studies reporting clinical outcomes were assessed as of moderate overall quality [34,35]. Cross-sectional studies reporting immunogenicity outcomes had heterogeneous quality assessments, with one of high risk [36], three moderate risk [30,37,38], and two low risk [29] based on the Joanna Briggs' Institute checklist (Supplementary Table 4) [49]. The 3 randomized controlled trials all had an overall high risk of bias (Supplementary Table 5) [49].

Study results

All the RCTs and uncontrolled prospective cohort studies had short follow-up periods [27,28,31–33], with a maximum of six weeks post-completion of the primary schedule (third wP dose). Five [29,30,36–38] cross-sectional studies included children of older ages (six years of age and older), and only one of these [38] evaluated children of 72 months of age who received a second booster dose (Table 3).

We report study results separately for the 10 studies that reported immunogenicity outcomes and the two that reported clinical outcomes (Table 4, panels A and B, respectively). For studies reporting on immunogenicity outcomes, GMC levels (EU/mL; 95% confidence interval [CI] or mean $\pm$ standard deviation [SD]), and seroconversion percentages (and 95% CI) at each timepoint are described in Table 4 (Panel A). One study [32] evaluated two independent cohorts of individuals separately: although both cohorts received the same wP vaccine as the first booster dose, each cohort received a different vaccine in the primary series. We thus report results for these two cohorts separately, resulting in 13 sets of results in total.

We analyzed outcomes at five separate time points: up to 30 days post-third dose (primary series); pre-fourth dose/first booster (usually measured at 15-18 months); up to 30 days post-fourth dose; pre-fifth dose/second booster (usually measured at four-six years of age); and post-fifth dose, as depicted in Table 5.

The data show that immunogenicity levels, reported as mean GMT, were low right before the fourth (first booster) with all studies reporting levels below 11 EU/mL [32,36,38], with three reporting values reaching above 40 EU/mL one month after the fourth-dose studies [28,32] (Figure 2). Similarly, low levels of GMT were reported prior to the fifth dose [33,36–38], with the single study evaluating pre and post-fifth dose reporting levels of 8.4 EU/mL prior, and 30.2 EU/mL 30 days post booster [33].

When looking at seroconversion rates (Figure 3), higher (over 75%) seroconversion was observed after completion of the three-dose primary regimen, after the first booster [27,28,32], and after the second booster [33]. The only two studies that reported low levels of seroconversion rates post-fourth dose [29,30] are those that evaluated seroconversion post

second booster later in time (at least one year after the booster), at three-five years of age [29] , and one to two years after the booster [30].

The results viewed in combination suggest that immunogenicity may wane substantially after the primary series and between booster doses.

How immunogenicity correlates with clinical outcomes is not totally clear. In the two cross-sectional studies reporting clinical outcomes (Table 4, Panel B), infection rate of PCR-confirmed pertussis in children was heterogeneous, with 7.6% (6/79) post-third dose and 8.8% (8/91) post-fourth reported by Bailon *et al.* [34], and 37.5% (3/8) post-3rd dose and 50% (7/14) post-fourth reported by Dumaidi *et al.* [35].

Discussion

We conducted a systematic review of the published literature on the effectiveness of whole-cell pertussis (wP) vaccines currently used in childhood vaccination programs to address two related issues: the duration of immunity conferred by currently available wP vaccines and the efficacy of booster doses. These issues are especially important as much of the evidence in the literature evaluated older and no longer available vaccines. Many traditional manufacturers have withdrawn from the market and new vaccines from emerging-market manufacturers of wP vaccines have entered in their place [11,39].

We identified 18 manufacturers that provide wP vaccines currently in use and 12 studies that evaluated the efficacy of some of those vaccines. The first important result to highlight is that there is thus no published information about many of the vaccines currently in use worldwide.

Current pre-qualification and registration requirements request only that pre-licensure studies of combination vaccines demonstrate non-inferiority to existing vaccines

over a short follow-up period (usually 30 days). Longer-term studies of the duration of immunity are not required by licensing authorities and are no longer routinely conducted [3]. For the vaccine products for which we identified published studies included in this review, many did not directly address duration of immunity, due to the current pre-qualification and registration requirements described above [3]. We attempted to glean some information about duration of immunity by examining the pattern of outcomes just before and after booster doses. Serological measures indicated low immunity just before administration of booster doses, and high immunity in the 30 days after they were administered, suggesting that the duration of immunity after the three-dose primary series may not be long, perhaps only a few years. This conclusion is, however, only suggestive because of the short follow-up periods in these studies, and the fact that the majority of them presented with high or moderate risk of bias.

It has been thought for some time that anti-pertussis antibody levels rapidly wane over time [40] and the pattern in these 12 studies supports this hypothesis, as demonstrated by high GMC and seroconversion rates observed shortly after vaccination, but lowering levels over time. Three published meta-analyses reported on the clinical efficacy and effectiveness of wP and aP vaccines, reaching similar conclusions [41–43]. Fulton *et al.* conducted a meta-analysis to evaluate the clinical efficacy or effectiveness over three years of childhood vaccination of a primary series of then-available vaccine formulations (wP and aP), reporting an overall effectiveness of 94% for both aP and wP vaccines. The protective effect was lower for aP when compared to wP vaccines [41]. McGirr *et al.* evaluated and compared the duration of protective immunity from childhood immunization series with three or five doses of then-available diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines [43]. McGirr estimated that protection from aP vaccines dropped to only 10% after 8.5 years of the last dose received. A recently systematic review of Wilkinson *et*

al. [44] evaluated the effectiveness and duration of protection from both aP and wP, concluding that pertussis vaccines confer protection in the short term against disease, with protection waning rapidly for aP vaccine. This review included 22 studies reporting on wP vaccine and reported an overall effectiveness against disease of 79% ($I^2 = 93\%$) in metaanalysis. However, this study included many vaccines no longer available, and as opposed to our study, did not limit the analyses to vaccines currently in use.

Duration of immunity is key to establishing optimal vaccination strategies and one of the parameters to which dynamic models of pertussis are most sensitive. Models have used values varying from 10 to 75 years to represent the duration of immunity from wP [45]. This wide range of assumptions clearly show a lack of consensus with regards to this estimate, likely resulting from a lack of good evidence in the literature. Though models can explore a wide range of assumptions and thus suggest how this uncertainty may impact the study findings, it nevertheless highlights how the projection of the consequences of vaccination strategies is impaired by lack of robust evidence on the duration of immunity.

Accurate estimates are more challenging to identify for pertussis vaccines as there is no established immunological correlation between protection against pertussis [46] and immunogenicity data, which is the outcome reported in 10 of the 12 studies included in our analysis. Different wP vaccines may have different antigenic content, leading to variations in post-vaccination immune response. However, as pointed out by the WHO's Strategic Advisory Group of Experts (WHO SAGE) working group on pertussis vaccine, patterns of immune response may contribute insights on vaccine effectiveness [47], and despite the lack of serological correlates for protection, the United Kingdom Medical Research Council suggested a correlation between high agglutinin titers and clinical protection [48]. Furthermore, epidemiological observations also suggest that the protection of pertussis

vaccine is high only for a limited period and falls gradually with time after immunization [3]. Our study of currently available wP vaccines corroborates those observations.

Our study has several limitations. First, identifying all currently available vaccines was difficult because of the market changes over time and the merging and incorporation of vaccine manufacturers globally in this period [48]. Second, due to current licensure and pre-qualification requirements, most studies were not randomized clinical trials nor prospective cohorts of immunized children, but rather cross-sectional or immunogenicity studies, the former with no follow-up and the latter with very short follow-up. In cross-sectional studies, groups of children at various ages are assessed at one timepoint; interpretation of antibody titers and their relation to vaccine doses is difficult since natural infection also influences antibody titers.

Taken together, our results and the limitations highlighted above suggest that the way current wP vaccines are assessed hinders the adequate evaluation of the duration of immunity and protection over time. The scant evidence available from this and other studies suggests that the immunity conferred by currently available wP vaccines may be relatively short, perhaps only a few years, but that suggestion is based on studies of short duration and poor design that used an unreliable measure of immunity. Considering that wP vaccine formulations are widely used globally, to protect millions of children each year, careful consideration and planning needs to be given to alternative approaches for monitoring duration of immunity and for developing reliable correlates of protection. Thus for researchers, alternative strategies for evaluating the duration of wP protection and immunity are needed; they may involve developing new ways of using epidemiological observation studies and surveillance systems to track pertussis outbreaks, guide vaccination efforts, and promote the development of vaccines with more durable effects.

Data availability*Underlying data*

All data underlying the results are available as part of the article and no additional source data are required.

Extended data

Harvard Dataverse[49]: " Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed wP vaccines in children" <https://doi.org/10.7910/DVN/XFRXG>

Reporting guidelines

Harvard Dataverse[49]: PRISMA flowchart and checklist for " Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed wP vaccines in children" <https://doi.org/10.7910/DVN/XFRXGA>

Data are available under the terms of the Creative Commons Zero "No rights reserved" data waiver (CC0 1.0 Public domain dedication).

Competing interests

No competing interests were disclosed.

Grant information

Funding: Bill & Melinda Gates Foundation Grant OPP1124529.

AB was financed in part by the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES), Brazil

Acknowledgments

The authors are grateful to Gabriel Cardozo Muller, who prepared the forest plot figures.

References

- [1] Plotkin SA. History of vaccine development. Philadelphia, PA: Springer Science; 2011. doi:10.1007/978-1-4419-1339-5.
- [2] World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015—Recommendations. *Vaccine*. 2016;34:1423-5. doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.136.
- [3] World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis, update 2017. Geneve: WHO; 2017 [cited 2022 Jun 30]. Available from:
- [4] World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. *Glob Summ* 2020 [cited 2021 May 10]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules

- [5] Chitkara AJ, Pujadas Ferrer M, Forsyth K, Guiso N, Heininger U, Hozbor DF, et al. Pertussis vaccination in mixed markets: recommendations from the Global Pertussis Initiative. *Int J Infect Dis.* 2020;96:482–8. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.081.
- [6] Guimarães LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis.* 2015;15:442. doi:10.1186/s12879-015-1222-3.
- [7] Skoff TH, Hadler S, Hariri S. The Epidemiology of nationally reported pertussis in the United States, 2000–2016. *Clin Infect Dis.* 2018;30329:1–7. doi:10.1093/cid/ciy757.
- [8] Pinell-Mcnamara VA, Acosta AM, Pedreira MC, Carvalho AF, Pawloski L, Tondella ML, et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American pertussis project. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:S94–100. doi:10.3201/eid2313.170457.
- [9] Luz PM, Struchiner CJ, Toscano CM, Kim S-Y, Minamisava R, Andrade, Ana Lucia S Sanderson C, et al. Modeling the cost-effectiveness of maternal acellular pertussis immunization (aP) in different socioeconomic settings: a dynamic transmission model of pertussis in three Brazilian states. *Vaccine.* 2021 39:125-136. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.008
- [10] Developing Countries Vaccine Manufacturers Network. List of vaccines from DCVMN corporate members. 2018 [cited 2019 March 10]. Available from: <https://www.dcvmn.org/-Vaccines>
- [11] Klein NP. Licensed pertussis vaccines in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:2684–90. doi:10.4161/hv.29576.
- [12] Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6. Cochrane, 2019 [cited 2019 March 10]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>

- [13] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg* 2021;88. doi:10.1016/j.ijsu.2021.105906.
- [14] World Health Organization. List of prequalified vaccines 2018. Geneva: WHO, 2018 [cited 2018 Oct 10]. Available from: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/
- [15] World Health Organization. Global market study. Diphtheria & tetanus containing vaccine. Work Doc. May 2019:5 [cited 2019 May 10]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/dt_market_study_public_summary-may2019.pdf?sfvrsn=ddfb81b8_6&download=true
- [16] World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals. reported immunization schedules by vaccine-vaccination schedule for pertussis. WHO/UNICEF n.d.[cited 2020 Nov 10]. Available from: https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/pertussis.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=
- [17] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:1–9. doi:10.1136/bmj.d5928.
- [18] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355. doi:10.1136/bmj.i4919.
- [19] Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools for use in JBI systematic reviews. Checklist for analytical cross sectional studies. 2017 [cited 2019 Aug 12]. Available from:

https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-%0AChecklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies2017_0.pdf

- [20] Jing X, Lu M. The seroepidemiology of anti-Bordetella pertussis toxin IgG antibodies among children in Shanghai. *Chinese J Infect Chemother*. 2018;18:585–91. doi:10.16718/j.1009-7708.2018.06.005.
- [21] Tang X, Ma X, Deng X, Yin Z, Ma Y, Li Y, et al. Safety and immunogenicity of co-immunization with varicella vaccine and the triple vaccine against diphtheria, pertussis and tetanus. *Chinese J Microbiol Immunol*. 2016;36:202–6. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2016.03.008.
- [22] Stehr K. Compatibility and immunogenicity of a 3-component acellular pertussis vaccine (DTPa) in comparison with the classical DTPg vaccine. *Monschr Kinderheilkd*. 1996;144:947–947.
- [23] Wiersbitzky S, Bock HL, Bruns R, Clemens R, Graul G, Koditz H, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a three-component acellular pertussis DTPa vaccine compared to the conventional whole-cell DTPg vaccine. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1996;144:159–66.
- [24] Basov AA, Tsvirkun OV, Gerasimova AG, Zekoreeva AK. The problem of pertussis in some regions of the world. *Russ J Infect Immun*. 2019;9:354–62. doi:10.15789/2220-7619-2019-2-354-362.
- [25] Kharit SM, Iosefovich OV, Fridman IV, Nacharova, E.P. Tikhomirova K. Whooping cough vaccination: problems, possible solutions. *J Infektologii*. 2020;12:50–7. doi:10.22625/2072-6732-2020-12-2-50-57.
- [26] Mikheeva IV, Fomkina NN, Mikheeva M. Modern epidemiological and economic characteristics of whooping cough in Moscow. *J Infektologii* 2019;11:84–91. doi:10.22625/2072-6732-2019-11-1-84-91.

- [27] Gandhi D, Dhaded S, Ravi M, Dubey A, Kundu R, Lalwani S, et al. Safety, immune lot-to-lot consistency and non-inferiority of a fully liquid pentavalent DTwp-HepB-Hib vaccine in healthy Indian toddlers and infants. *Iran J Immunol*. 2016;31:444–7. doi:10.1080/23744235.2017.1306101.
- [28] Sharma HJ, Yadav S, Lalwani SK, Kapre S V., Jadhav SS, Chakravarty A, et al. Immunogenicity and safety of an indigenously manufactured reconstituted pentavalent (DTwP-HBV+Hib) vaccine in comparison with a foreign competitor following primary and booster immunization in Indian children. *Hum Vaccin*. 2011;7. doi:10.4161/hv.7.4.14208.
- [29] Ben Fraj I, Zghal M, Hsairi M, Kechrid A, Smaoui H. Seroprevalence of Bordetella pertussis toxin antibodies in children and adolescents in Tunis, Tunisia. *Epidemiol Infect*. 2019;147:1–5. doi:10.1017/S0950268819000840.
- [30] Noel I, Farzad B, Vajihe NS, Seyed M, Yoann M. Transversal sero-epidemiological study of Bordetella pertussis in Tehran, Iran. *PLoS One*. 2020;15:e0238398. doi:10.1371/journal.pone.0238398
- [31] Susarla SK, Gupta M, Mantan M, Dhongade R, Bhav S, Das RK, et al. Immunogenicity and safety of a liquid pentavalent (DTwP-Hb-Hib) combination vaccine manufactured by Human Biologicals Institute in 6–8 weeks old healthy infants: a phase III, randomized, single blind, non-inferiority study. *Vaccine*. 2019;37:5452–9. doi:10.1016/j.vaccine.2019.06.067.
- [32] Sharma H, Yadav S, Lalwani S, Kapre S, Jadhav S, Parekh S, et al. Antibody persistence of two pentavalent DTwP-HB-Hib vaccines to the age of 15-18 months, and response to the booster dose of quadrivalent DTwP-Hib vaccine. *Vaccine*. 2013;31:444–7. doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.038.

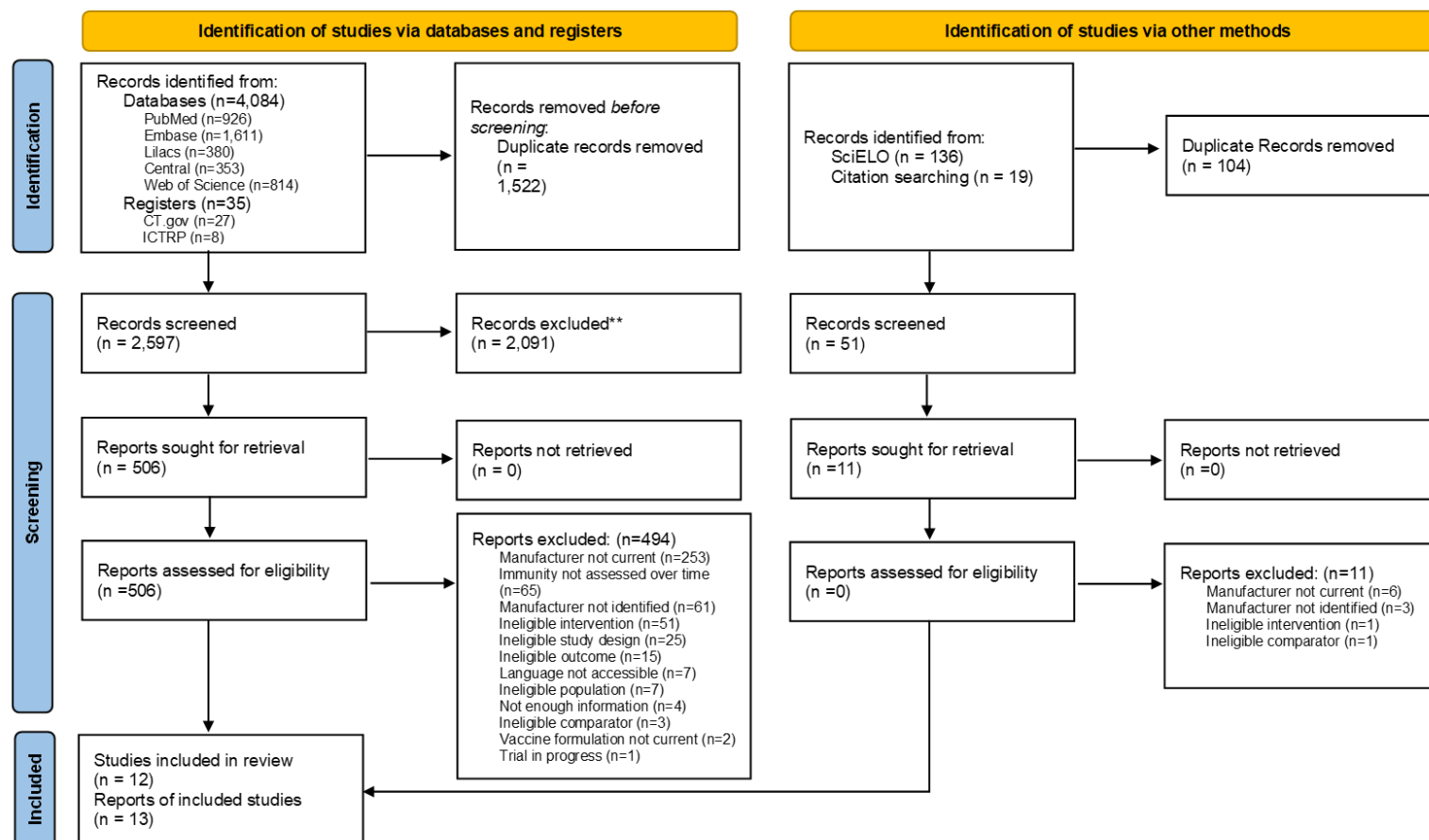
- [33] Zarei S, Jeddi-Tehrani M, Akhondi MM, Zeraati H, Kheirkhah T, Ghazanfari M, et al. Immunogenicity of a triple diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine in Iranian preschool children. *Iran J Immunol*. 2007;4:101–9.
- [34] Bailon H, León-Janampa N, Padilla C, Hozbor D. Increase in pertussis cases along with high prevalence of two emerging genotypes of *Bordetella pertussis* in Perú, 2012. *BMC Infect Dis*. 2016;16:1–10. doi:10.1186/s12879-016-1700-2.
- [35] Dumaidi K, Al-Jawabreh A. The prevalence of PCR-confirmed pertussis cases in Palestine from archived nasopharyngeal samples. *Arch Iran Med*. 2018;21:208–12.
- [36] Khramtsov P, Bochkova M, Timganova V, Zamorina S, Rayev M. Comparison of anti-pertussis toxin ELISA and agglutination assays to assess immune responses to pertussis. *Infect Dis (Auckl)*. 2017;49:594–600. doi:10.1080/23744235.2017.1306101.
- [37] Cevik M, Beyazova U, Aral AL, Duyan Camurdan A, Ozkan S, Sahin F, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against *Bordetella pertussis* in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:388–90. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01926.x.
- [38] Dashti AS, Karimi A, Arjmand R, Moghadami M, Kheirkhah T, Shiva F, et al. Serologic evidence of pertussis infection in vaccinated Iranian children. *Iran J Med Sci*. 2012;37:260–5.
- [39] Malhame M, Baker E, Gandhi G, Jones A, Kalpaxis P, Iqbal R, et al. Shaping markets to benefit global health: a 15-year history and lessons learned from the pentavalent vaccine market. *Vaccine X*. 2019;2:100033. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2019.100033.
- [40] Edwards KM, Berbers GAM. Immune Responses to Pertussis Vaccines and Disease. *J Infect Dis*. 2014;209:S10–5. doi:10.1093/infdis/jit560.

- [41] Fulton TR, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of contemporary pertussis vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1100–10. doi:10.1093/cid/ciw051.
- [42] Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*. 2003;21:2012–23. doi:10.1016/S0264-410X(02)00770-3.
- [43] Mcgirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: a meta-analysis. *Indian J Pract Pediatr*. 2015;17:15. doi:10.1542/peds.2014-1729.
- [44] Wilkinson K, Righolt CH, Elliott LJ, Fanella S, Mahmud SM. Pertussis vaccine effectiveness and duration of protection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39:3120–30. doi:10.1016/j.vaccine.2021.04.032.
- [45] Sun-Young K, Kyung-Duk M, Sung-Mok J, Russell LB, Toscano, Cristiana M Minamisava R, Andrade, Ana Lucia S, Sanderson C, et al. Cost-effectiveness of maternal pertussis immunization: Implications of a dynamic transmission model for low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2021;39:147–57. doi:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.012.
- [46] Chen Z, He Q. Immune persistence after pertussis vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:744–56. doi:10.1080/21645515.2016.1259780.
- [47] World Health Organization. Whole cell pertussis vaccines: summary of evidence relevant to schedules. Who 2019 [cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/pertussis>
- [48] Medical Research Council (Great Britain)). Vaccination against whooping cough: the final report to the Whooping Cough Immunization Committee of the Medical Research Council and to the Medical Officers of Health for Battersea and Wandsworth, Bradford,

Liverpool, and Newcastle. Br Med J. 1959 [cited 2022 Jun 30]; 1:994-1000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1993205/#fn1>

[49] Bagattini, AM, Quarti M, Martinez-Silveira MS, et al. Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed wP vaccines in children-Supplementary Files. Harvard Dataverse, V2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7910/DVN/XFRXGA>

1 **Figure 1 PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources**



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools. From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

1 **Table 1 Currently available wP vaccines as of 2019.**

Vaccine manufacturer	Commercial name	Country of origin (Source of information)	Vaccine Composition	Other vaccine components
The tBio Farma-PT (Persero)	DTP-HB-Hib (Pentabio)	Indonesia (WHO-PQ)	Each 0.5 ml dose contained: 20 Lf purified diphtheria toxoid, 7.5 Lf purified tetanus 12 OU inactivated whole-cell B. pertussis	0.10% thiomersal
Biological E. Limited (GPO)	TRIPVAC HB and ComBE Five	India (WHO-PQ, DCVMN)	Each 0.5 ml dose contained: 25 Lf(>30UI) purified diphtheria toxoid, 8.8 Lf(>60UI) purified tetanus 16IOU inactivated whole-cell B. pertussis, 12.5 Mg rHBsAg 10 Mg H. influenzae type b (PRP)	0.10% Thiomersal, Aluminium (Al) <1.25 mg
LG Chem Ltd	Eupenta TM Inj., Euforvac-Hib TM Inj.	South Korea (WHO-PQ, DCVMN)	Each dose contained: Diphtheria Toxoid 15 Lf Tetanus Toxoid 10 Lf Inactivated w-B. pertussis>4 IU HBsAg 10 mcg H. influenzae type b conjugated to Tetanus Toxoid 30-50 mcg	Aluminium (Al) 0.39 mg, Thiomersal as preservative 0.10% mg/dose
Panacea Biotec Ltd.	EasySix, Easyfive-TT and Easyfour-TT, Ecovac4	India (WHO-PQ, DCVMN)	Each dose of 0.5 ml contained: Diphtheria Toxoid* 20 Lf (30 IU) Tetanus Toxoid* 7.5 Lf (60 IU) Inactivated w-B. pertussis* 12 OU (4 IU) HBsAg 10 mcg H. influenzae type b (PRP) conjugated to Tetanus Toxoid 10 mcg	Aluminium (Al) 0.25 mg, Thiomersal as preservative 0.025 mg/dose
Shantha Biotechnics Private Limited (A Sanofi Company)	Shan-5	India (WHO-PQ)	Each dose vaccine contained: diphtheria toxoid (≥ 30 IU), tetanus toxoid (≥ 60 IU), whole cell Bordetella pertussis (≥ 4 IU), HBV surface antigen (10 mcg), Hib polysaccharide conjugated with tetanus toxoid (10 mcg)	Adsorbed on Aluminum Phosphate (0.625 mg) as adjuvant, Thiomersal as preservative (0.050 mg) along with sodium chloride (4.5 mg) and the volume was made 0.5 mL with water for injection

Serum Institute of India (SII) Pvt. Ltd.	Pentavalent, Quadravax and Q-Vac	India (WHO-PQ, DCVMN)	Each dose Pentavalent contained: a combination vaccine containing the <u>diphtheric</u> and tetanic toxoids, inactivated cells of <u>B. pertussis</u> bacteria, a conjugated polysaccharide of <u>Haemophilus influenzae</u> B type, and the surface antigen of Hepatitis-B virus Each dose <u>Quadravax</u> contains: Diphtheria Toxoid 25 Lf (30 IU) Tetanus Toxoid 5 Lf (40 IU) B. pertussis 16 OU (4 IU) Purified Capsular Polysaccharide (PRP) 10 mcg	Adsorbed on <u>Aluminium Phosphate</u> , Al 1.25 mg Preservative: Thiomersal 0.005%
Bharat Biotech International Limited	ComVac3, ComVac 4-HB and ComVac5	India (DCVMN)	Each dose contained: Com Vac 3: Diphtheria Toxoid 20 - 25 Lf Tetanus Toxoid 5.0 - 7.5 Lf B. Pertussis whole cell inactivated 15 OU - 20 OU Comvac4: add Hepatitis B Surface Antigen (rDNA) 10mcg ComVac5 Diphtheria Toxoid ≥ 20 Lf to ≤ 30 Lf (≥ 30 IU) Tetanus Toxoid ≥ 5 Lf to ≤ 25 Lf (≥ 60 IU) B. pertussis (Whole Cell Inactivated) ≥ 4 IU Hepatitis B surface Antigen (HBsAg) $\geq 10\mu\text{g}$ Hib PRP-TT Conjugate $\geq 10\mu\text{g}$	Comvac3 and 4: <u>Aluminium</u> (Al) 0.3 mg Thiomersal I.P. (as Preservative) 0.025 mg Com Vac5: <u>Aluminium</u> (Al) 0.3mg
Bio Manguinhos	<u>DTPHib</u>	Brazil (DCVMN)	Not reported	Not reported
<u>BulBIO</u>	<u>Diftetkok/</u> <u>Diftetkok</u>	Bulgaria (GVM)	Each dose contained: <u>Vaccinum</u> diphtheria, tetani and pertussis <u>adsorbatum</u>	Not reported
DTP vaccine- Vacsera	DTP vaccine	Egypt (DCVMN)	Not reported	Not reported
Finlay Intitute	DTP vax	Cuba (DCVMN)	Each 0.5 ml dose contained: 25 Lf purified diphtheria toxoid, 10 Lf purified tetanus 16 OU inactivated whole-cell B. pertussis	Thiomersal, 0.05 mg <u>Aluminium</u> 1 mg
HLL Biotech Limited	PENTAHIL	India (DCVMN)	Each dose contained: Diphtheria, Tetanus, Pertussis (Whole Cell), Hepatitis B (rDNA) and <u>Haemophilus</u> Type b Conjugate Vaccine (Adsorbed) I.P.	
Indian Immunological	Vantar-5 e Abhay TAG	India (DCVMN)	Each dose of 0.5 mL contained: Diphtheria toxoid: ≥ 30 IU (≥ 20 Lf to ≤ 30 Lf) Tetanus toxoid: ≥ 60 IU (≥ 5 Lf to ≤ 25 Lf) Inactivated whole cell B. pertussis: ≥ 4 IU HBsAg (rDNA): $\geq 10\mu\text{g}$	Al content (as AlPO ₄ gel): ≤ 1.25 mg Thiomersal (as preservative): $\leq 0.01\%$ w/v

			Hib Polysaccharide covalently bound to TT (PRP-TT): $\geq 10 \mu\text{g}$	
Instituto Rafael Rangel Caracas	Triple DPT	Venezuela (GVM)	Not reported	Not reported
Institute of vaccine e medical biologicals-IVAC	DTP vaccine	Vietnam (DCVMN)	Each 0.5 ml dose contained ≥ 30 IU purified diphtheria toxoid, ≥ 60 IU purified tetanus toxoid, ≥ 4 IU inactivated whole-cell B. pertussis suspension, $10 \mu\text{g}$ Hib oligosaccharide conjugated to approximately 25 μg	Thiomersal, 0.05 mg <u>Aluminium 3 mg</u>
Torlak	<u>Aldipete - T</u>	Serbia (GVM)	Each dose vaccine contained: Concentrated and purified <u>diphtheria</u> toxoid (not less than 30 IU); concentrated and purified tetanus toxoid (not less than 40 IU) and Bordetella pertussis, inactivated (not less than 4 IU).	Aluminum Phosphate (up to 2.0mg), Thiomersal 0.050mg sodium chloride, 4.5 mg sodium hydroxide, sodium hydrogen carbonate and water for injection
Microgen	<u>wDTP</u>	Russia (DCVMN)	Each dose of 0.5 ml <u>DTwP</u> contained: 15 Lf diphtheria toxoid, 5 Lf tetanus toxoid, 4 IU inactivated Bordetella pertussis bacterial cells,	0.25–0.55mg <u>aluminium</u> hydroxide and 0.05 mg/ml <u>merthiolate</u> .
Razi Vaccine & Serum Research Institute	Trivalent DTP, <u>Razi-DTwP</u>	Iran (DCVMN)(GVM)	Each dose of a 0.5 ml of <u>Razi-DTwP</u> vaccine contained 15 Lf diphtheria toxoid, 10 Lf tetanus toxoid, 16 IU inactivated Bordetella pertussis bacterial cells	0.3 to 0.6 mg aluminum phosphate (metal ion) and 0.01% <u>merthiolate</u>
Note. WHO-PQ: World Health Organization's list of pre-qualified vaccines. DCVMN: Developing Countries Vaccine Manufacturing Network. GVM: Global Vaccine Market study.				

Table 1 Summary characteristics of the studies included in the Systematic Review

Characteristic	Number of studies n (%)
Manufacturer*	
Bio Farma - PT	1 (8)
Microgen Company	1 (8)
Panacea Biotec	1 (8)
Razi Vaccine & Serum Research Institute	1 (8)
Serum Institute of India Ltd	8 (67)
Shantha Biotechnics	1 (8)
Study design	
Randomized Clinical Trial	3 (25)
Cross-sectional	7 (58)
Uncontrolled Prospective Cohort	2 (17)
Publication Year	
2007	1 (8)
2008	1 (8)
2011	1 (8)
2012	1 (8)
2013	1 (8)
2016	2 (17)
2017	1 (8)
2018	1 (8)
2019	2 (17)
2020	1 (8)
Outcome	
Clinical	2 (17)
Immunological	10 (83)
Country of study	
India	4 (34)
Iran	3 (25)
Palestine	1 (8)
Peru	1 (8)
Russia	1 (8)
Tunisia	1 (8)
Turkey	1 (8)

* Sharma H, 2013[32] assessed 2 different vaccine manufacturers

Table 3 Main characteristics of the studies included in the Systematic Review

Study, year	Study design	Country	Study period	Population	Doses (vaccine schedule)	Main outcome assessed	wP vaccine (manufacturer, combination)	Number of children enrolled	Children assessed at end of study	Time of follow-up (months)
Sharma HJ, 2011 [28]	Randomized Clinical Trial	India	2006-2008	Healthy infants aged 6–8 weeks at the time of first immunization	4, NI*	Serological, anti-pertussis toxin (PT)	Serum Institute of India Ltd., DTwP-HepB-Hib	373	304	1m after booster
Gandhi DJ, 2016 [27]	Randomized Clinical Trial	India	2012	Healthy toddlers aged 15-18 months based upon their primary immunization profile	4, NI	Serological, anti-pertussis toxin (PT)	Shantha Biotechnics Private Limited, DTwP-HepB-Hib	15	15	1m after booster
Susarla SK, 2019[31]	Randomized Clinical Trial	India	2016	Infants aged 6–8 weeks with a history of being born after normal gestational period (36–42 weeks) with a birth weight $\geq$ 2.5 kg and having received birth dose of Hepatitis B vaccine	3(6-10-14w primary series)	anti- pertussis antibody levels	Serum Institute of India Ltd, Primary series: DTwP-HepB-Hib	405	387	4-6 weeks after third dose of vaccination
Zarei S, 2007 [33]	Uncontrolled Prospective Cohort	Iran	2006	Healthy 4–6 years old children, who had received four doses of DTwP vaccine according to the national vaccination schedule	5 (2-4-6 primary series and boosters at 18 and 48-72mo)	Serological, anti-pertussis toxin (PT)	Razi Vaccine & Serum Research Institute, Razi-DTwP	350	337	1m after booster
Sharma H, 2013 [32]	Uncontrolled Prospective Cohort	India	NI	Children aged 15-18 months who had completed their primary immunization schedule	4 (6-10-14wk primary series and booster at 15-18mo)	Serological, anti-pertussis toxin (PT)	Primary series: Serum Institute of India Ltd, DTwP-HepB-Hib / Booster: Serum Institute of India Ltd, DTwP-Hib	121	118	1m after booster
							Primary series: Panacea Biotec, DTwP-HepB-Hib / Booster: Serum Institute of India Ltd, DTwP-Hib	108	106	1m after booster
Cevik, M, 2008 [37]	Cross-sectional	Turkey	2006	Healthy 4-24 years individuals who had received four doses of DTwP vaccine according to the national vaccination schedule	4 (2-4-6 primary series and booster at 18mo)	Serological, anti-pertussis toxin (PT) + filamentous haemagglutinin (FHA)	Serum Institute of India Ltd	550	550	NA
Dashti AS, 2012 [38]	Cross-sectional	Iran	NI	Healthy children aged 2, 4, 6, 12, 18 and 72 months with a valid vaccination record (card), referring to centers for DTwP vaccination	5 (2-4-6 primary series and boosters at 18-72mo)	Serological, anti-pertussis toxin (PT)	Serum Institute of India Ltd., DTwP	725	284**	NA

Bailon, H, 2016 [34]	Cross-sectional	Peru	2012	Patients of all ages hospitalized or receiving care due to suspected pertussis, or contacts of suspected cases of pertussis	5 (2-4-6 primary series and boosters at 18 and 48mo)	Clinical	Serum Institute of India Ltd., DTwP-Hib-HepB / Booster: DTwP	840	191 PCR positive (649 PCR negative)	NA
Khrantsov P, 2017 [36]	Cross-sectional	Perm, Russia	NI	Children aged of 2 weeks to 17 years vaccinated according to the National immunization schedule	4 (3-4-5-6mo primary series and booster at 18mo)	Serological, anti-pertussis toxin (PT)	Microgen Company, DTwP	135	135	NA
Dumaidi K, 2018 [35]	Cross-sectional	Palestine	2004-2008	Infants and children hospitalized with clinically suspected pertussis	4 (2-4-6mo primary series and booster at 12mo)	Clinical	Primary series: Serum Institute of India Ltd, DTwP-HepB-Hib / Booster: Bio farma, DTwP	267	130 PCR positive (137 PCR negative)	NA
Fraj I, 2019 [29]	Cross-sectional	Tunisia	2018	Children aged 3–18 years, not having current respiratory infection and visiting the Hospital for check-up.	4 (2, 3 and 6 mo primary series and booster at 18mo)	Serological, anti-pertussis toxin (PT)	Serum Institute of India Ltd, Primary series: DTwP-HepB-Hib/ Booster: DTwP	304	304	NA
Noel, 2020 [30]	Cross-sectional	Iran	2016-2017	Children at 3 to 15 years, having completed pertussis primary immunization (3 first injections) and with detailed information about history of pertussis immunization in schools	4 (2, 4 and 6 mo primary series and booster at 18mo)	Serological, anti-pertussis toxin (PT)	Serum Institute of India Ltd, Primary series: DTwP-HepB-Hib/ Booster: DTwP	1047	1047	NA

DTwP: Diphtheria, Tetanus, whole-cell Pertussis
Hib: Haemophilus influenzae type b
HepB: Hepatitis B
NA: Not applicable
NI: No information
*we only considered children aged 4-6 in the study
**estimated by the authors

Table 4 Main results from the studies included in the Systematic Review, by study outcome
Panel A: Results from studies presenting immunogenicity levels

Study, Year	IgG cutoff value considered (EU/ml)	Baseline/ time of evaluation	GMC (EU/mL; 95%CI or mean $\pm$ SD)	Number of individuals assessed	Seroconversion N (%; 95%CI)	Follow up time of evaluation	GMC (EU/mL; 95%CI or mean $\pm$ SD)	Number of individuals assessed	Seroconversion N (%; 95%CI)	Follow up/ time of evaluation	GMC (EU/mL; 95%CI or mean $\pm$ SD)	Number of individuals assessed	Seroconversion N (%; 95%CI)
Time 1 after primary immunization						Time 2 after primary immunization				Time 3 after primary immunization			
Randomized Clinical Trial													
Sharma HJ, 2011 [28]	22	1 mo post-3rd dose	50.87* (45.88 - 56.38)	152	146* (96.06; 91.61-98.54)	1 mo post-1 st booster	42.40 (31.40 - 57.25)	52	43* (82.7; 69.67 - 91.77)	NA	NA	NA	NA
Gandhi DJ, 2016 [27]	>11 NTU	1 mo post-1 st booster	21.8 NTU	10	8 (80; 44.4 - 97.5)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Susarla SK, 2019[31]	any rise in titre post vaccination in comparison with pre vaccination	4-6 wk post-3rd dose	9.06 (8.09 – 10.16)	257	238 (92.61,89-96)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Uncontrolled Prospective Cohort													
Zarei S, 2007 [33]	16	pre-2 nd booster (children aged 4-6y)	8.41* (NI)	337	85* (25.2; NI)	2-4 wk post-2 nd booster	30.2* (NI)	337	237* (70.3; NI)	NA	NA	NA	NA
Sharma H, 2013 [32]	> 22	pre-1 st booster (children aged 15-18mo)	9 (NI)	118	64* (53.8; NI)	1 mo post-1 st booster (children aged 15-18mo)	42.08 (NI)	118	93* (78.8; NI)	NA	NA	NA	NA

			10.3 (NI)	106	52* (49.3; NI)	1 mo post booster (children aged 15-18mo)	41.77 (NI)	106	83* (78.3; NI)	NA	NA	NA	NA
Cross-sectional													
Cevik, M, 2008 [37]	>24	post-1 st booster (children aged 4-6y)	15.38 ^{&@} (0.5-48.9)	87	33 (38; NI)	Children aged 7-12y	67.85 ^{&@} (21.4-127.2)	162	119 (73.4; NI)	Children aged 13-18y	81.61 ^{&@} (40.32-134.08)	156	132 (84; NI)
Dashti AS, 2012 [38]	up to mean+2SD	12 mo of age (post primary series)	8.58 ±1.08	72*	NI	18 mo of age (pre 1 st booster)	7.35 (1.11)	85*	NI	72mo of age (pre 2 nd booster)	14.4 ± 1.06	127*	NI
Khramtsov P, 2017 [36]	≥ 100 IU/ml	6-18 mo of age	4.7 ^{&} (1.1-8.4)	15	NI	1-1.5y after 1 st booster (children aged 2.5-3y)	3.2 ^{&} (0.8-5.6)	28	NI	5-6 y after 1 st booster (children aged 6-7y)	3.5 ^{&} (1.4 - 8.5)	27	NI
Fraj I, 2019 [29]	≥ 40 IU/ml	post-1 st booster 3-5 years	11±3.3	55	12 (21.8;10.9-32.7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Noel, 2020 [30]	≥ 40 IU/ml	post-1 st booster 1-2 years after	NI	42	1 (2.4; NI)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Panel B: Results from the studies presenting clinical outcomes

Panel B. Results from the studies presenting clinical outcomes									
	Study, year	Case definition	Laboratorial technique	N of PCR positive individuals (after 3 doses)	N of PCR negative individuals (after 3 doses)	N of PCR positive individuals (after 4 doses)	N of PCR negative individuals (after 4 doses)	N of PCR positive individuals (after 5 doses)	N of PCR negative individuals (after 5 doses)
Cross-sectional study	Bailon, H, 2016 [34]	Laboratory confirmed cases	Real-time PCR	6	73	8	83	0	29
	Dumaidi K, 2018 [35]	Laboratory confirmed cases	Real-time PCR	3	5	7	7	NA	NA

EU: Elisa units; GMC: Geometric Mean Concentration; GMT: Geometric Mean Titers; NI: Not informed; NA: Not applicable; Anti-PT: anti-pertussis; AB: Antibody; CI: confidence interval; RP: Prevalence Ratio; mo: months, wk: weeks;

* Estimated by the reviewers

& Results reported as Geometric Mean Titer, IU/mL

+ This study reports serological evaluation in 4 points in time, 3 of which are reported in the table. Results for time 4 after primary immunization (19-24 years of age) = GMT median 77.31 EU/mL (interquartile range 30-263.12).

& Median and interquartile range reported

‡ This study reports serological evaluation in 5 points in time, 3 of which are reported in the table. Results for time 4 after primary immunization (10-11 y after booster) = GMC 33.9 EU/mL (95%CI 10.3–57.5); 23 assessed. Results for time 5 after primary immunization (15-16 y after booster) = GMC 22.3 EU/mL (95%CI 6.6–38.1); 22 assessed.

Table 5 Timepoints assessed and outcomes reported by studies reporting on immunogenicity

Study, Year	Post 3rd dose (end of primary series)		Prior to 4th dose/1st booster		Post 4th dose/1st booster		4-6 years of age (before 5 th dose/2nd booster)		Post 5th dose ^{ab} (after 2nd booster)	
	GMT	Seroconversion	GMT	Seroconversion	GMT	Seroconversion	GMT	Seroconversion	GMT	Seroconversion
Sharma, 2013a ^a [32]			X [*]	X	X [*]	X				
Sharma, 2013b ^a [32]			X [*]	X	X [*]	X				
Gandhi, 2016 [27]					X [*]	X				
Zarei, 2007 [33]							X [*]	X	X [*]	X
Sharma, 2011 [28]	X	X			X	X				
Cevik, 2008 [37]							X	X		
Khramtsov, 2017 [36]			X (at 6-18m)	NI	X (at 2.5-3 yrs)	NI	X (at 6-7 yrs)			
Dashti, 2012 [38]	X (at 12m)	NI	X				X (at 6 yrs)			
Fraj I, 2019 [29]					X	X (at 3-5 yrs of age)				
Susarla SK, 2019 [31]	X	X								
Noel, 2020 [30]						X (1-2yrs after)				

^a Sharma H. et al. (2013) [32] assessed 2 cohorts of children. We thus report on each cohort individually.

^{*} GMT measures available but no SD or 95%CI.

NI: Not informed

Figure 2 Forest plot presenting immunogenicity study results for different timepoints assessed and outcome reported, including Geometric Mean Titers (GMT)

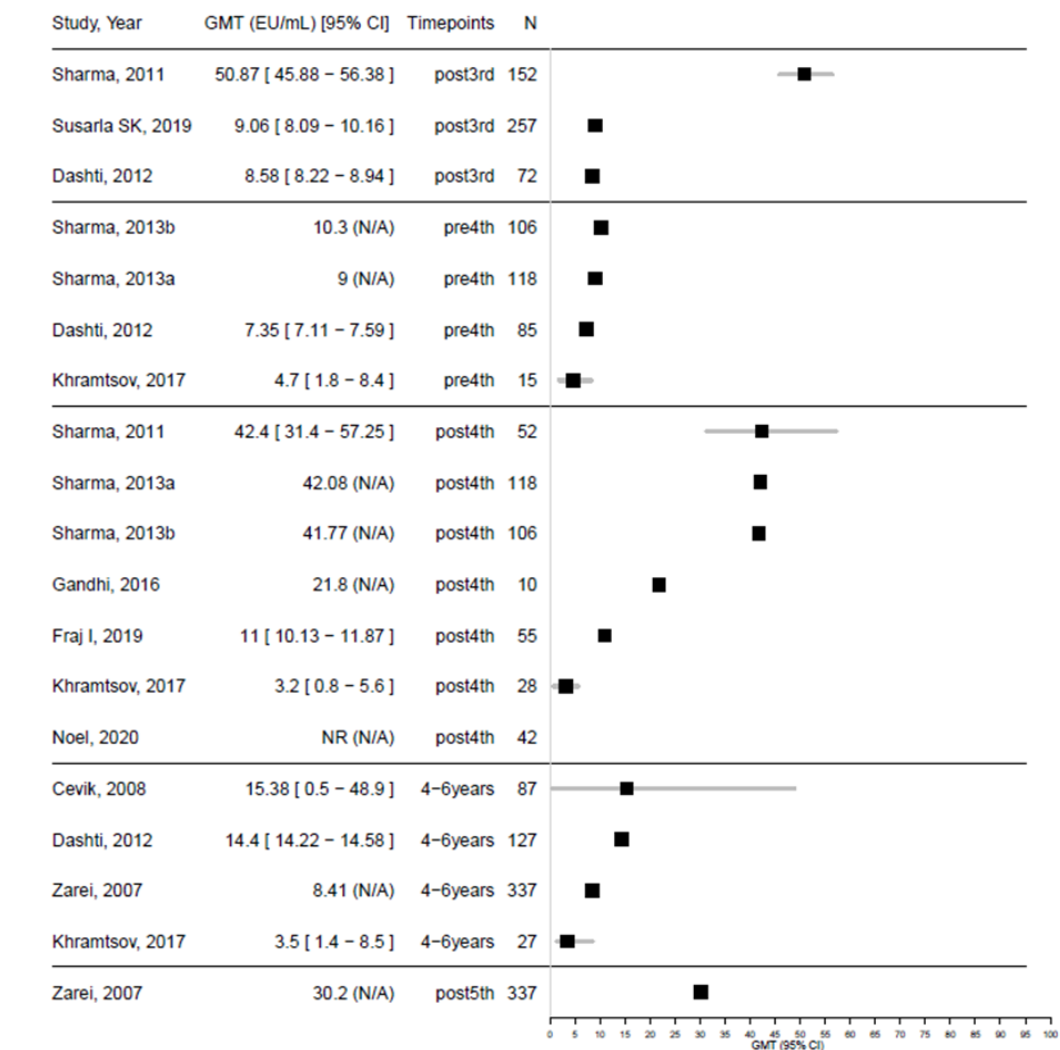
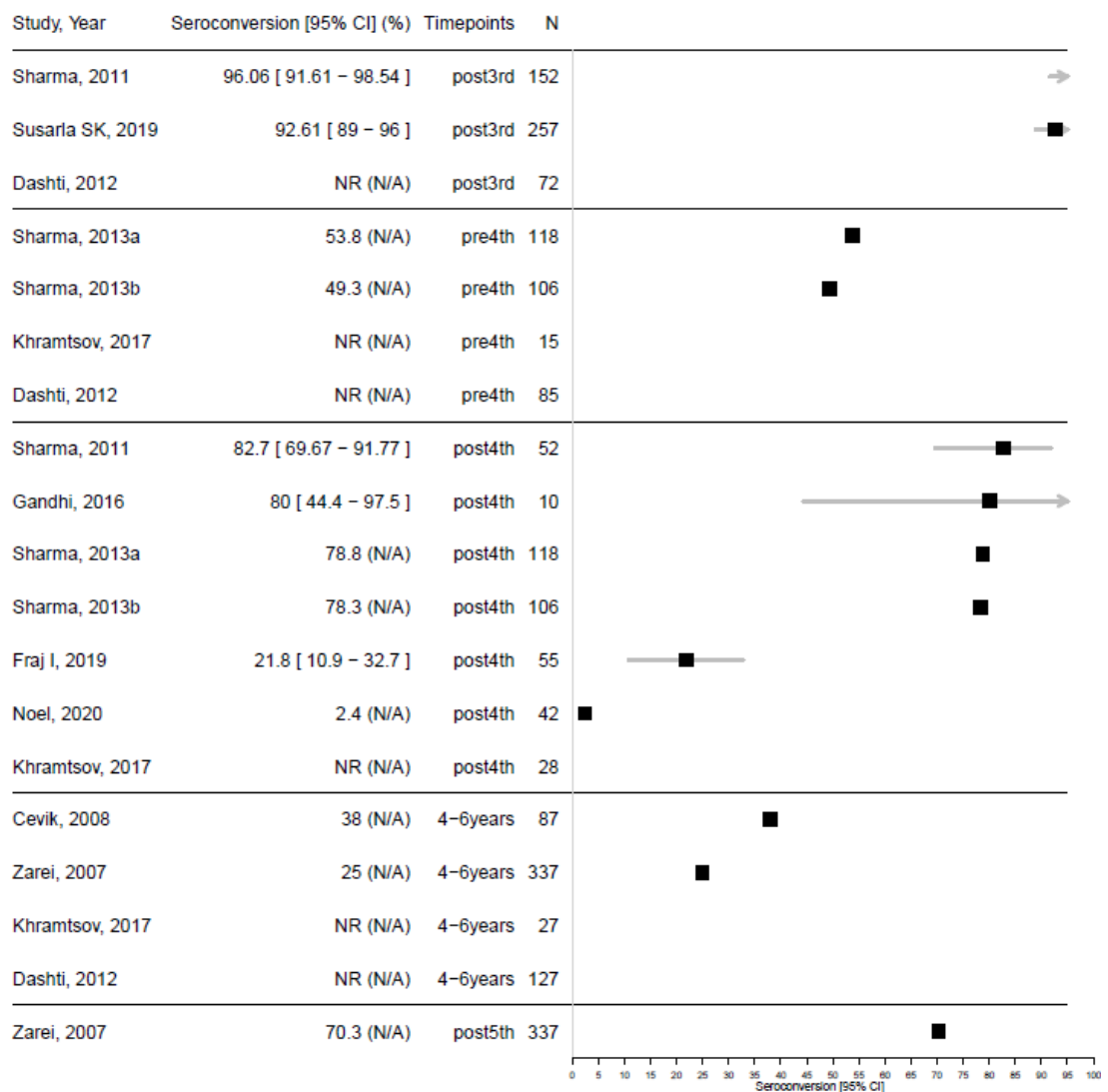


Figure 3 Forest plot presenting immunogenicity study results for different timepoints assessed and outcome reported, including % seroconversion



6. DISCUSSÃO

A coqueluche é uma doença infectocontagiosa com importante carga na morbimortalidade infantil no mundo todo, que teve redução na incidência após a introdução da vacinação e implementação dos programas nacionais de vacinação a partir da década de 1970, mas manteve-se como um importante problema, acometendo vários países de forma endêmica e cíclica (PLOTKIN; PLOTKIN, 2018).

A principal medida para prevenção da coqueluche é a vacinação de crianças através de esquema primário com 3 doses, iniciadas entre seis a oito semanas de idade, com doses adicionais de reforço. Esta estratégia é utilizada pelos programas de vacinação no mundo todo, podendo utilizar tanto a vacina de células inteiras - utilizada, predominantemente em países de média e baixa renda, ou a vacina acelular - utilizada na maioria dos países de alta renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). É importante lembrar que a vacinação contra coqueluche não atua apenas no papel de evitar a ocorrência da doença, mas também na redução do seu agravamento, quando ela ocorre, reduzindo hospitalizações e óbito dos casos (RODRIGUES; PLOTKIN, 2020).

A despeito da vacinação, a partir de 2010 vários países passaram a apresentar aumento importante na incidência da doença e algumas hipóteses para a causa do ressurgimento foram levantadas, como a redução das coberturas vacinais, aumento na sensibilidade e controle de novos casos com a ampliação do uso de PCR, efetividade reduzida das vacinas acelulares e surgimento de novas cepas (FOLARANMI et al., 2017; TAN et al., 2015). O ressurgimento com aumento de casos de coqueluche ocorreu também em países que utilizam vacinas de células inteiras, como no Brasil, que observou um grande aumento nos casos a partir de 2011, com pico da doença em 2014, conforme demonstrado por diversos autores (GUIMARÃES; CARNEIRO; CARVALHO-COSTA, 2015) tornando a compreensão da causa do recrudescência mais complexa.

O presente estudo faz uma análise descritiva da evolução da coqueluche no Brasil no decorrer de quase duas décadas, a partir do início do ano 2000, diferente de outros estudos que utilizaram como fonte uma única base de dados ou sistema de informação em saúde. Nesse estudo ocorreu a utilização de múltiplas bases de dados independentes para vigilância (SINAN), hospitalizações (SIH), óbitos (SIM) e cobertura vacinal (SI-PNI). Ainda, as análises foram estratificadas por faixa etária e região geográfica do país. Desta forma, caracterizamos com mais detalhes a evolução epidemiológica da doença no país

mostrando que a partir de 2011 a incidência de coqueluche dobrou em todas as faixas etárias, com aumento ainda maior nos menores de quatro meses, população sem esquema vacinal completo e mais suscetível a eventos graves.

Foi observado, por análise gráfica e número de eventos, um período no qual a doença se caracteriza como epidêmica, entre 2011 e 2014, em função de um aumento acima do esperado na ocorrência de casos, hospitalizações e óbitos por coqueluche em relação ao período anterior no país todo e isso se demonstrou através dos três sistemas de informações independentes. Um achado inesperado do presente estudo foi que a faixa etária entre 24 e 59 meses apresentou uma incidência maior que as faixas entre quatro e 23 meses, no período de surto (2011-2016), provavelmente relacionada a atraso vacinal e baixa cobertura da dose de reforço indicada para essa faixa etária. Como em outros países de baixa e média renda, que utilizam de forma predominante vacinas de células inteiras para vacinação de criança, o ressurgimento da doença no Brasil é uma evidência que contesta a hipótese de que a recrudescência da coqueluche estaria relacionada à menor efetividade da vacina acelular, utilizada em programas de vacinação para crianças na maioria dos países desenvolvidos no mundo que também observaram esta recrudescência de casos.

Constatamos no Brasil ajustes e alterações na vigilância da coqueluche que são relevantes e devem ser consideradas para a interpretação da carga epidemiológica da doença nesta série temporal, incluindo mudança no critério para confirmação de caso em 2014 tornando mais sensível a definição de caso em crianças menores de seis meses (BRASIL, 2014b), o que poderia resultar em uma melhor capacidade do sistema de vigilância de captar estes casos. Ainda, no período entre 2000 e 2015 foram criados sítios sentinelas em hospitais de nove estados do país, também aumentando a sensibilidade do sistema, sobretudo para casos graves detectados em hospitais. Por fim, metodologias moleculares com realização RT-PCR para confirmação laboratorial de casos suspeitos foram implementadas no país paulatinamente ao longo da última década, inicialmente em 2009 em São Paulo e em 2014 no Paraná seguindo para os demais estados (ACOSTA et al., 2015). Embora essas melhorias no sistema de vigilância possam ter resultado em maior sensibilidade do sistema como um todo para captar casos de coqueluche no país, e portanto responder por parte o aumento de número de casos reportados ao longo do tempo, não respondem completamente a magnitude do incremento de casos observado no período, que ocorreu no país como um todo sob forma de surto, e não apenas relacionada geográfica e

temporalmente aos locais e períodos nos quais foram implementadas estas melhoras no sistema de vigilância.

A OMS recomenda estratégias específicas adicionais à vacinação universal de crianças contra coqueluche, com vistas à prevenção da morbi-mortalidade da coqueluche, em particular em crianças menores e lactentes. Entre estas estão incluídas a vacinação de gestantes, a vacinação de cuidadores (também denominada de *cocooning*) e profissionais de saúde cuidando de neonatos e lactentes, e a administração de uma dose de reforço da vacina contra coqueluche em adolescentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Cumprindo com as recomendações da OMS, o Brasil introduziu em seu esquema nacional de vacinação recentemente a vacinação de gestantes contra coqueluche. Esta última foi iniciada no final de 2014, progressivamente em todos os estados do país, tendo ocorrido simultaneamente com o pico de ocorrência da coqueluche observada no país na série histórica analisada. Além disso, o Brasil implementou uma dose de dTpa para todos os profissionais de saúde. A OMS também indica a vacinação de adolescentes que consta no calendário vacinal da Sociedade Brasileira de Imunizações, com alteração do reforço vacinal com dT para dTpa em adolescentes, mas não disponibilizada pelo SUS.

A avaliação do impacto da introdução da vacinação materna com vacina acelular contra coqueluche, implementada no Brasil a partir de 2014, é de fundamental importância para subsidiar o gestor no monitoramento de políticas públicas e tomada de decisão sobre sua manutenção, considerando a adequação ao contexto local para programas de imunização que utilizam a vacinação do calendário infantil com a vacina de células inteiras.

Estudo de série temporal realizado na Argentina demonstrou um impacto significativo com redução de 51% de casos de coqueluche em regiões geográficas com alta cobertura vacinal materna, quando comparado com locais de baixa cobertura vacinal (VIZZOTTI et al., 2016).

No Brasil, um estudo de série temporal considerando dados de incidência da doença obtidos do SINAN também demonstrou uma redução de casos após a introdução da vacina em gestantes, sobretudo em crianças com menos de dois meses de idade, que no período pré-intervenção apresentava maior chance de ter coqueluche, quando comparado com o grupo de 2 a 6 meses (HR 1,15, IC 95%: 1,11-1,19), e passaram a ter efeito protetor (HR 0,90, IC 95%: 0,82–0,98) após intervenção (SANTANA; LUHM; SHIMAKURA, 2021). A série temporal realizada por (Santana et al) demonstrou redução dos casos após

introdução da vacina dTpa nas cinco regiões do país nas faixas etárias menores de seis meses, no entanto, o estudo possui algumas limitações: considerou apenas dados de notificação, que podem ter variação de qualidade entre os locais, já a incidência e cobertura vacinal pode ter grande variação entre os estados dentro de uma mesma região.

O presente estudo se propôs, entre outros, a realizar uma série temporal interrompida considerando 120 pontos no tempo no período de 2007-2016, que avaliou o impacto na incidência de casos, hospitalizações e óbitos por coqueluche. Desta forma, consideramos dados de vigilância do SINAN, e os dados de hospitalização no SUS obtidos do SIH-SUS e óbitos do SIM. A análise realizada demonstrou que cobertura de dTpa materna maior que 45% resultaram em impacto significativo na redução de casos e hospitalizações em menores de seis meses no ano de 2015. Para o ano de 2016 houve redução, mas de forma significativa apenas para hospitalizações em menores de dois meses e para incidência entre 2-5 meses. Como esperado, não houve impacto nas faixas etárias maiores de seis meses até cinco anos de idade. Para os grupos de cobertura média e baixa, abaixo de 45%, não foi observado impacto significativo em nenhuma faixa etária, demonstrando a importância da manutenção de cobertura vacinal das gestantes acima de 45% para proteção dos menores de seis meses, grupo com maior repercussão de agravamento da doença, como já descrito por Vizzotti, no estudo da Argentina (VIZZOTTI et al., 2016).

A série temporal realizada também estimou o impacto no número absoluto de internações evitadas, com a introdução da dTpa com coberturas acima de 45%, que representou em 639 e 1.439 internações evitadas em menores de seis meses nos anos de 2015 e 2016, respectivamente.

As evidências detalhadas por faixa etária e local sobre os casos (SINAN), hospitalizações (SIH) e óbitos (SIM) geradas pelo presente estudo puderam demonstrar a carga epidemiológica da coqueluche, como apresentado no primeiro artigo e forneceram dados dos parâmetros utilizados para construção de modelos para avaliar a custo-efetividade da implementação da vacinação de gestante com dTpa, como os modelos realizados e que fazem parte do projeto mais amplo no qual este estudo está incluído (LUZ et al., 2021; SUN-YOUNG et al., 2021). Para as modelagens foram utilizados os dados de carga da doença apresentados no artigo 1 desta tese.

O uso de dados robustos de sistemas de informação em saúde são fundamentais, especialmente nas doenças infecciosas, em que frequentemente são utilizados os modelos de

transmissão dinâmica, que necessitam de dados detalhados e em grande quantidade sobre a carga da doença para que o modelo construído represente a realidade de forma mais próxima (RUSSELL; SOBANJO-TER MEULEN; TOSCANO, 2021). O Brasil por ser um país de grande extensão e diversidade socioeconômica, associado ao fato de ter sistemas de informações independentes e robustos para fornecer dados, permitiram simularmos cenários para países de baixa e média renda que não possuam sistemas de informação em saúde estabelecidos e confiáveis. Esse uso pode se replicar para outras doenças e intervenções visto que o uso de dados de mundo real dos sistemas de informação em saúde brasileiros podem apoiar a elaboração desses modelos para contexto brasileiro e de países de baixa e média renda onde esse tipo de dado é escasso e a carga da doença é ainda maior, como alguns países do continente africano e países de baixa renda das áreas do Caribe (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2019) .

Ainda, os estudos apontaram para o fato de as coberturas vacinas de wP em crianças serem direcionadores dos resultados de custo-efetividade (LUZ et al., 2021; SUN-YOUNG et al., 2021). Resultados de modelagem também são sensíveis às estimativas de duração de proteção conferida por estas vacinas administradas na infância, assim como o efeito e proteção adicional conferida pelas doses de reforço. Os resultados desses estudos corroboram com os achados do modelo de Yeung et al (2017) (YEUNG et al., 2017) sobre a carga global da coqueluche em menores de cinco anos. Entre os achados os parâmetros que mais influenciaram o modelo foram as taxas de mortalidade, demonstrando mais uma vez a importância de dados robustos para construção dos modelos, seguido pela efetividade da vacina como descrito pelos modelos de Luz et al (2021) e Sun-Young et al (2021).

Dessa forma, se evidencia o aspecto importante desse trabalho com a utilização dos dados dos sistemas de informação em saúde, que a propósito, se encaixam na definição de dados de mundo real (*real world data*-RWD), pois são dados de saúde adquiridos fora de ensaios clínicos controlados e que consideram uma população mais ampla. O uso dos dados de mundo real e a geração de evidências de mundo real (*real world evidence*-RWE) provenientes dos sistemas de informação em saúde vem crescendo fortalecidos com as melhorias dos sistemas de informação e com o apoio de recomendações para o uso por agências internacionais como o FDA e NICE (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2019)(NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2022). A utilização de evidências de mundo real pode auxiliar os tomadores de decisão complementando as evidências de estudos clínicos com evidências de uma população

representativa e com seguimento mais longo possibilitando a avaliação de impacto de intervenções e na construção de modelos epidemiológicos.

Do mesmo modo que é importante avaliar o impacto da incorporação da DtPa para gestantes em programas que utilizam vacinas de células inteiras no esquema vacinal infantil, se tornou fundamental entender a imunidade conferida pelas vacinas de células inteiras em utilização, pois outra hipótese sobre o ressurgimento da coqueluche é exatamente relacionada à duração da imunidade e efetividade conferida pelas vacinas em crianças. Revisão sistemática sobre diminuição da imunidade após a vacinação com 3 e 5 doses infantis de DTaP e estimativa da duração da imunidade protetora com DTaP por Mcgirr e cols em 2015 aponta para uma redução da imunidade ao longo do tempo em crianças vacinadas com vacina acelular (3 ou 5 doses), quando comparado a razão de chances entre os vacinados após 2 a 6 anos aos vacinados 1 ano após a última dose de DTaP (MCGIRR; FISMAN, 2015). Isso aponta para um possível papel do amplo uso de vacinas acelulares em crianças nos países de alta renda, sobretudo na última década, no ressurgimento e recrudescência global da doença observada a partir de 2010.

Na mesma lógica, evidências sobre a efetividade e duração da imunidade conferida pela vacinação com esquema primário utilizando vacinas wP em crianças, assim como a proteção adicional conferida pelas doses de reforço, são de suma importância, tanto para melhor compreender e avaliar as recrudescências, quanto para subsidiar modelagens para avaliação de impacto e custo-efetividade de estratégias de vacinação complementares como a de vacinação materna.

Porém, a maior parte das evidências disponíveis são para vacinas wP que não são mais produzidas na atualidade. Sobretudo a partir de 1996, quando países de alta renda como os Estados Unidos substituíram a versão de células inteiras para a vacina acelular e as grandes empresas produtoras de vacinas deixaram de produzir, as vacinas wP passaram a ser produzidas por outras empresas em países em desenvolvimento, cujo registro não exigia dados de eficácia vacinal obtidos de ensaios clínicos randomizados de fase 3, mas apenas dados de imunogenicidade. Por consequência, mesmo em revisões recentes como a de Wilkinson et al (WILKINSON et al., 2021), com a inclusão de 22 estudos, mas que não se limitou as vacinas em uso, os seus resultados podem não demonstrar a real efetividade e duração da proteção fornecida pelas vacinas em uso atualmente na maior parte da população menor de seis anos. Este estudo incluiu muitas vacinas não mais disponíveis, como Fulton et al, que limitou as vacinas em uso, mas que atualmente já não são mais

produzidas (FULTON et al., 2016; WILKINSON et al., 2021). Desta forma, ao contrário do que se deveria esperar para uma vacina usada em larga escala globalmente desde a década de 70, evidências sobre a proteção e duração da imunidade da wP são escassas, sobretudo se considerarmos os imunizantes atualmente fabricados e sendo utilizados por países de renda baixa e média no mundo todo.

Para suprir esta lacuna, como parte do presente estudo, conduzimos uma revisão sistemática para avaliação da duração da imunidade conferida pelas vacinas wP no esquema primário ou reforço, considerando apenas as vacinas produzidas e em uso atualmente. A identificação dos produtores atuais demandou um grande esforço, visto que grande parte dos produtores tradicionais, as grandes farmacêuticas, pararam a produção de wP ao longo da última década, e passaram a produzir apenas vacina acelular contra coqueluche, apesar de mais de 100 países ainda utilizarem wP. Foram identificados 18 produtores globais de vacina wP, que se concentram em países de média e baixa renda, entre eles sete na Índia e outros no Egito, Venezuela, Rússia, Indonésia e Iran. Os achados do estudo demonstraram que entre os estudos incluídos, os períodos de acompanhamento eram curtos para verificação da imunidade a longo prazo e foi possível identificar publicações referentes a apenas cinco das 18 vacinas produzidas atualmente.

Atualmente, o registro de vacinas produzidas por um novo produtor de vacinas, sobretudo para vacinas antigas e de tecnologia amplamente conhecida, exige apenas resultados de estudos de imunogenicidade. No entanto, os dados de imunogenicidade em geral são obtidos de estudos observacionais e não são equivalentes a estimativas de eficácia vacinal que resultam necessariamente de ensaios clínicos randomizados. Os achados demonstram poucas evidências e sugerem que a imunidade conferida pelas vacinas wP atualmente disponíveis pode ser relativamente curta, talvez apenas alguns anos, mas esses resultados devem ser avaliados com cautela, pois são baseados em estudos de curta duração com baixo nível de evidência.

A presente tese apresenta algumas limitações que devem ser discutidas. Primeiro, foram considerados dados secundários de ocorrência de casos, hospitalização e óbitos, obtidos de sistemas públicos de informação e, portanto, sem possibilidade de limpeza das bases de dados e identificação de duplicatas, erro de digitação, entre outros. Também, é esperado que ocorra subnotificação de casos, dessa forma os números reais de casos devem ser maiores do que os notificados considerados no estudo, sobretudo dados do SINAN de onde foram obtidos o número de casos de coqueluche no país. Além disso, os dados de

hospitalização do SIH-SUS, que atendem em torno de 75% da população brasileira, não contempla hospitalizações ocorridas no setor privado ou suplementar de saúde (BRASIL, 2020). Apesar das limitações descritas, o risco de viés do uso dessas bases se reduz por ser trabalhado com a população toda e não apenas com uma amostra. Além disso os sistemas de informação em saúde brasileiros já estão estabelecidos há muitos anos com melhorias e melhor alcance em todas as regiões ao longo do tempo.

Uma limitação específica da série temporal interrompida se relaciona aos grupos de cobertura vacinal, que utilizaram médias entre os anos de 2015 e 2016 e para alguns estados há grande variação entre os dois períodos e não foi possível afirmar que a queda nos casos e hospitalizações ocorreram exclusivamente pela introdução da vacina, pois o fim da epidemia pode ter influenciado também. Além disso, existem limitações inerentes ao próprio tipo de estudo, pois não podemos inferir causalidade na série temporal por se tratar de um estudo ecológico, em que a análise é feita em um grupo de pessoas e não indivíduos. Na série temporal realizada não foram realizados teste de outros modelos, que poderiam ter sido avaliados como modelo SARIMA que incluiria o componente de tendência e sazonalidade.

Ainda, o estudo de revisão sistemática apresenta algumas limitações relacionadas a busca dos fabricantes atuais, que pode não ter identificado algum produtor local que não conste na lista da pré-qualificados da OMS e do DCMN. Além disso, alguns estudos foram excluídos pelo idioma russo e na lista de produtores atuais temos um fabricante russo que pode ter sido excluído. Outra questão relevante na revisão foi que foram identificados vários estudos com vacina wP, na seleção, principalmente de países de baixa e média renda, mas que acabaram sendo excluídos por não descreverem o fabricante do imunizante utilizado.

A vacinação é a intervenção em saúde que atinge um maior número de pessoas do que qualquer outra intervenção em saúde, com impacto a nível individual e comunitário, além de impactos para além da saúde, incluindo impactos econômicos educacionais, entre outros. Dada a sua importância, ela desempenha um papel importante no atingimento dos objetivos do desenvolvimento sustentável, principalmente relacionado a "garantir uma vida saudável e promover o bem estar para todos, em todas as idades" (MARTIN et al., 2020). Além disso, a agenda de imunizações 2030 estabeleceu metas e estratégias para o período de 2021-2030 que visam a que todos os países tenham um financiamento sustentável para seus programas de imunizações, proporcionando oferta de material e laboratórios de

qualidade, dessa forma fortalecendo os programas e ampliando as coberturas vacinais, também com medidas como a manutenção de mercados globais para todos os antígenos de vacinas e garantia de recursos financeiros suficientes para programas de imunização (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Trabalhos como o apresentado na presente tese podem fornecer apoio e informações aos programas de vacinação para o planejamento de estratégias na busca de alvos de cobertura vacinal, identificação da ocorrência de surtos e planejamento de ações que possam minimizar os efeitos de um novo surto. Além disso, acende um alerta para a redução dos produtores de vacinas para países de baixa e média renda.

Dessa forma, os pesquisadores e gestores precisam se adaptar e planejar estratégias alternativas para avaliar a duração da proteção e imunidade conferida pela wP, além disso desenvolver diferentes formas para utilizar estudos epidemiológicos e dados de sistemas de vigilância para rastrear surtos de coqueluche e realizar a manutenção e atualização constante das bases de dados dos sistemas de informação em saúde.

7. CONCLUSÕES

A partir do estudo desenvolvido conclui-se que:

- a) os dados dos sistemas de informação em saúde independentes para casos, hospitalizações e óbitos, demonstraram consistência ao longo dos 16 anos analisados, demonstrando a ciclicidade da doença e a ressurgência da coqueluche a partir de 2011 e pico em 2014 em todos os estados brasileiros. Dada a escassez de bons dados epidemiológicos sobre coqueluche disponíveis em países de baixa e média renda, a oferta de dados robustos sobre morbidade e mortalidade por coqueluche demonstram a possibilidade do uso desses dados para o desenvolvimento de modelos epidemiológicos e de custo-efetividade para outros locais;
- b) em programas de vacinação que utilizam a vacina de células inteiras contra coqueluche no esquema vacinal infantil, a introdução da vacinação de gestantes com dTpa teve um impacto na redução de casos e hospitalizações em menores de seis meses, quando a cobertura vacinal da dTpa foi acima de 45%. Abaixo desses valores, o impacto não foi significativo; e
- c) o uso de evidências de qualidade são fundamentais para monitorar a qualidade das vacinas em uso e para auxiliar na tomada de decisão pelos formuladores de políticas e modeladores, porém as evidências sobre wP utilizadas atualmente em mais de 100 países, possuem evidência limitada e os dados disponíveis demonstram que a duração da imunidade wP é curta, provavelmente menor que 5 anos.

8. RECOMENDAÇÕES

Os resultados do presente trabalho são relevantes para subsidiar e orientar ações de saúde pública e se torna oportuno indicar algumas recomendações:

- a) É de suma importância a manutenção e investimento no estímulo do uso dos sistemas de informação em saúde, com realização de cursos voltados para profissionais de saúde, acadêmicos e metodologistas em avaliação de tecnologias em saúde para uso do Tabnet e Tabwin em análises de saúde, visto que a utilização é crescente na construção de modelos epidemiológicos e econômicos, avaliação de impacto de intervenção em saúde e na avaliação de efetividade de tecnologias implementadas com análise de dados de mundo real com demonstrado nesse trabalho. Dessa forma, os dados gerados por esses sistemas de informação poderão dar maior suporte aos profissionais de saúde na assistência e vigilância, pesquisadores e gestores no presente e no futuro no planejamento de ações e identificação de novos surtos;
- b) As estratégias de vacinação contra coqueluche com altas coberturas vacinais são efetivas para prevenir e reduzir a ocorrência de novos surtos e redução de hospitalização em crianças. Portanto, é fundamental, manutenção de altas cobertura vacinal de DTPw (>95%) e coberturas acima de 45% com dTpa em gestantes com investimento em estratégias para alcance dos níveis ideais de cobertura vacinal como campanhas com ampla divulgação em mídia e busca ativa.
- c) É recomendado a implementação de medidas de fortalecimentos dos programas de imunização em nível local e global, pois o impacto gerado por diferentes níveis de cobertura vacinal demonstra que é fundamental investir no fortalecimento dos programas de imunização para garantir coberturas vacinais adequadas que podem ser realizadas através de estratégias de planejamento e controle dos programas de vacinação, pois apenas coberturas vacinais altas podem auxiliar a evitar o ressurgimento de doenças e surtos.
- d) Considerando a escassez de evidências sobre vacinas DTPw disponíveis e em uso atualmente é de grande importância a realização de estudos

adicionais para avaliar a duração da imunidade conferida pelas vacinas atualmente utilizadas, pois os resultados impactam no planejamento de ações em saúde e estratégias de vacinação. Ainda, estas informações são de grande importância como subsídio para modelagens e outras avaliações relevantes para gestão de saúde pública e programas de imunização.

- e) O pequeno número de produtores globais de vacinas wP na atualidade, aliado ao fato de esta vacina ser uma das vacinas mais utilizadas globalmente em crianças nos programas de imunização de países de baixa e média renda, reforça a importância da ampliação deste mercado produtor para garantir a oferta e evitar desabastecimento destas vacinas.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, A. et al. **Informe del Diagnóstico del Sistema de Vigilancia. Centros para El Control y la Prevención de Enfermedades**, 2015.

BAILON, H. et al. Increase in pertussis cases along with high prevalence of two emerging genotypes of *Bordetella pertussis* in Perú, 2012. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 1–10, 2016.

BAXTER, R. et al. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. **Pediatrics**, v. 139, n. 5, e20164091, 2017. DOI: 10.1542/peds.2016-4091.

BRASIL. **Sistema de informações em saúde-DATASUS. Ministério da Saúde. Agência de Saúde Suplementar (ANS)[internet]**. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/hospitales/sihsus>>. Acesso em: 20 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **SI - PNI - Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações**. [2018]. Disponível em: <<http://pni.datasus.gov.br/apresentacao.asp>>. Acesso em: 10 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Mortalidade - Desde 1996 pela CID -10**. [20--]. Disponível em: Acesso em: 10 maio. 2018. <<https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10>> Acesso em: 10 maio. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Taxa de Cobertura**. [20--]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/notas_taxa_cobertura.htm>. Acesso em: 5 dez. 2020.

BROPHY, J.; BACLIC, O.; TUNIS, M. C. Summary of the NACI Update on Immunization in Pregnancy with Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Reduced Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine. **Canada communicable disease report**, v. 44, n. 4, p. 91–94, 2018.

CAMPBELL, H. et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. **Journal of Medical Microbiology**, v. 67, n. 10, p. 1426–1456, 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases**. Atlanta: CDC, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/> Acesso em: 21 jun 2021.

CHITKARA, A. J. et al. Pertussis vaccination in mixed markets: Recommendations from the Global Pertussis Initiative. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 96, p. 482–488, 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.081.

CORREIA, L. O. S.; PADILHA, B. M.; VASCONCELOS, S. M. L. Métodos para avaliar a completude dos dados dos sistemas de informação em saúde do Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**, v. 19, n. 11, p. 4467–4478, 2014.

DEVELOPING COUNTRIES VACCINE MANUFACTURERS NETWORK. **List of vaccines from DCVMN corporate members**. 2022. Disponível em: <<https://www.dcvmn.org/-Vaccines>>. Acesso em: 10 mar. 2019.

DOMENECH DE CELLÈS, M. et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 283, n. 1822, p. 20152309, 2016. DOI: 10.1098/rspb.2015.2309.

DUCLOS, P.; HENAO-RESTREPO, A.-M.; SCHUSTER, M. **WHO SAGE pertussis working group Background paper SAGE April 2014**. Geneva: WHO, 2014.

EDWARDS, K. M.; BERBERS, G. A. M. Immune Responses to Pertussis Vaccines and Disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 209, p. S10–S15, 2014. Supplement 1.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Pertussis. In: ECDC (Ed.). **Annual epidemiological report for 2018**. Stockholm: [s.n.].

FAULKNER, A. et al. Pertussis. In: Centers for Disease Control and Prevention. **Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases**. Atlanta: CDC, 2015. Disponível em: <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/35643>> Acesso em: 10 mar. 2019.

FERNANDES, E. G. et al. Challenges of interpreting epidemiologic surveillance pertussis data with changing diagnostic and immunization practices: the case of the state of São Paulo, Brazil. **BMC Infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 126, 2018.

FERNANDES, E. G. et al. Economic evaluation of adolescents and adults' pertussis vaccination: A systematic review of current strategies. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 14–27, 2019.

FOLARANMI, T. et al. Systematic review and meta-analysis of pertussis epidemiology in Latin America and the Caribbean: 1980–2015. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 41, p. 1–13, 2017. DOI: 10.26633/RPSP.2017.102

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. The Framework for FDA's Real-World Evidence Program. **Applied Clinical Trials**, v. 28, n. 4, p. 15–17, 2019.

FORSYTH, K. et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. **Pediatrics**, v. 135, n. 6, e1475–82, 2015. DOI: 10.1542/PEDS.2014-3925

FRIEDRICH, F. et al. Impact of maternal dTpa vaccination on the incidence of pertussis in young infants. **PLoS One**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2020.

FULTON, T. R. et al. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 9, p. 1100–1110, 2016.

FURUTA, M. et al. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 17, n. 1, p. 390, 2017.

GALLES, N. C. et al. Measuring routine childhood vaccination coverage in 204 countries and territories, 1980-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020, Release 1. **Lancet**, v. 398, n. 10299, p. 503–521, 2021.

GKENTZI, D. et al. Maternal vaccination against pertussis: A systematic review of the recent literature. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, v. 102, n. 5, p. F456–F463, 2017.

GUIMARÃES, L. M.; CARNEIRO, E. L. N. DA C.; CARVALHO-COSTA, F. A. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 442, 2015.

HIGGINS, J. P. T. et al. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3**. Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. GBD 2019. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#> Acesso em: 20 jun2020.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). **GBD Compare**. JEFFERSON, T.; RUDIN, M.; DIPIETRANTONJ, C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. **Vaccine**, v. 21, n. 17–18, p. 2012–2023, 2003.

KLEIN, N. P. Licensed pertussis vaccines in the United States. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 10, n. 9, p. 2684–2690, 2014.

LIMA, C. R. A. et al. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 10, p. 2095–2109, 2009.

LIMA, M. et al. Whooping cough dynamics in Chile (1932 – 2010): disease temporal fluctuations across a north-south gradient. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 590, p. 1–9, 2015.

LIU, X. C. et al. Epidemiology of pertussis in Alberta, Canada 2004-2015. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2017.

LUZ, P. M. et al. Modeling the cost-effectiveness of maternal acellular pertussis immunization (aP) in different socioeconomic settings: A dynamic transmission model of pertussis in three Brazilian states. **Vaccine**, v.39, n.1, p.125-136, 2021.

MALHAME, M. et al. Shaping markets to benefit global health – A 15-year history and lessons learned from the pentavalent vaccine market. **Vaccine**: X, v. 2, p. 100033, 2019. DOI:10.1016/j.jvacx.2019.100033

MARTIN, M. A. et al. Design and sample characteristics of COordinated Oral health Promotion (CO-OP) Chicago: A cluster-randomized controlled trial. **Contemporary clinical trials**, v. 92, p. 105919, 2020. DOI:10.1016/j.cct.2019.10591

MATTOO, S.; CHERRY, J. D. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to Bordetella pertussis and Other Bordetella Subspecies. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 18, n. 2, p. 326–382, 2005.

MCGIRR, A.; FISMAN, D. N. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: A meta-analysis. **Pediatrics**, v.135, n.2, p.331-343, 2015.

PONTES, et al. Transição demográfica e Epidemiológica. In: MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Ateneu, 2009.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **NICE Real-world evidence framework. Corporate document [ECD9]**. 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview> Acesso em: 10 mar. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE;ORGANIZAÇÃO MUNDIA DA SAÚDE. **Final report of the XXV Meeting of the Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases**. Cartagena: [s.n.]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/index.php?Itemid=39430&lang=pt>. Acesso em: jun 2022.

PINELL-MCNAMARA, V. A. et al. Expanding pertussis epidemiology in 6 Latin America countries through the Latin American pertussis project. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n.13, p. S94–S100, 2017.

PLOTKIN, S. A. **History of Vaccine Development**. Philadelphia: Springer Science, 2011.

PLOTKIN, S. L.; PLOTKIN, S. A. A Short History of Vaccination. In: PLOTKIN, S. A. et al. (Eds.). . [s.l.] Elsevier, 2018.

RODRIGUES, C. M. C.; PLOTKIN, S. A. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n.1526, p.1-15, 2020.

RUSSELL, L. B.; SOBANJO-TER MEULEN, A.; TOSCANO, C. M. Evaluating the cost-effectiveness of maternal pertussis immunization in low- and middle-income countries: A review of lessons learnt. **Vaccine**, v. 39, n. 1, p. 121–124, 2021.

SANTANA, C.; LUHM, K.; SHIMAKURA, S. Impact of Tdap vaccine during pregnancy on the incidence of pertussis in children under one year in Brazil – A time series analysis. **Vaccine**, v. 39, n. 6, p. 976–983, 2021.

SARTORI, A. M. C. et al. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. **Vaccine**, v. 34, n. 13, p. 1531–1539, 2016.

SKOFF, T. H.; HADLER, S.; HARIRI, S. The Epidemiology of Nationally Reported Pertussis in the United States, 2000–2016. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 10, p. 1634-1640, 2018.

SKOFF, T. H.; MARTIN, S. W. Impact of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccinations on Reported Pertussis Cases Among Those 11 to 18 Years of Age in an Era of Waning Pertussis Immunity. **JAMA Pediatrics**, v. 170, n. 5, p. 453-458, 2016.

SUN-YOUNG, K. et al. Cost-effectiveness of maternal pertussis immunization: Implications of a dynamic transmission model for low- and middle-income countries. **Vaccine**, v. 39, n.1, p. 147–157, 2021.

TAN, T. et al. Pertussis Across the Globe. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 9, p. e222–e232, 2015.

TIWARI, T.; MURPHY, T. V; MORAN, J. Recommended Antimicrobial Agents for the Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis. **Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports**, v. 54, n. 14, p. 1–16, 2005.

TORRES, R. et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects / Ressurgimento da coqueluche na era vacinal: aspectos clínicos, epidemiológicos e moleculares. **Journal de pediatria**, v. 91, n. 4, p. 333–338, 2015.

VAZ-DE-LIMA, L. R. A. et al. Effect of maternal Tdap on infant antibody response to a primary vaccination series with whole cell pertussis vaccine in São Paulo, Brazil. **Vaccine X**, v.7, n.100087, p.1-8, 2021.

VIZZOTTI, C. et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. **Vaccine**, v. 34, n. 50, p. 6223–6228, 2016.

WILKINSON, K. et al. Pertussis vaccine effectiveness and duration of protection - A systematic review and meta-analysis. **Vaccine**, v. 39, n. 23, p. 3120–3130, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by bordetella pertussis/ Bordetella Parapertussis Update 2014**. Geneva: WHO, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; GLOBAL MARKET STUDY. **Global Market Study Diphtheria and Tetanus Containing Vaccine**. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/dt_market_study_public_summary-may2019.pdf?sfvrsn=ddfb81b8_6&download=true Acesso em: 10 maio. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015 - Recommendations. **Vaccine**, v.34, n.12, 1423-1425, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Immunization Agenda 2030: A Global Strategy To Leave No One Behind**. Geneva: WHO, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pertussis vaccines: WHO position paper - August 2015. **Weely Epidemiological Record**, v. 90, n. 35, p. 433–460, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pertussis vaccines: WHO position paper. **Weekly epidemiological record**, v. 85, p. 385–400, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines 26 - 27 August 2014 meeting. **Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization**, n. August, p. 1–29, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system**. Disponível em: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules. Acesso em: 10 maio. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global health observatory**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho> Acesso em: 10 maio 2022.

YEUNG, K. H. T. et al. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 9, p. 974–980, 2017.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética, TCLE

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Imunização materna por pertussis para redução de morbimortalidade em crianças

Pesquisador: Cristiana Maria Toscano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 44817015.5.0000.5083

Instituição Proponente: Universidade Federal de Goiás - UFG

Patrocinador Principal: CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.098.718

Data da Relatoria: 08/06/2015

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: Imunização materna por pertussis para redução de morbimortalidade em crianças

Pesquisadora responsável: Cristiana Maria Toscano. CAAE: 44817015.5.0000.5083

Instituição Proponente: Universidade Federal de Goiás - UFG. Trata-se de um projeto financiado pelo CNPQ. O trabalho será realizado por uma equipe de especialistas brasileiros em epidemiologia de doenças infecciosas e análise econômica, liderados pelo Dra. Cristiana Toscano, da Universidade Federal de Goiás, considerando dados secundários de cobertura vacinal, caracterização demográfica e vigilância de coqueluche no Brasil, que serão utilizados para alimentar os modelos que serão desenvolvidos. Colaboradores internacionais vão apoiar no desenvolvimento de modelos e portanto participarão no estudo. O Ministério da Saúde também vai colaborar com este estudo, em particular na interpretação dos dados que serão considerados nos modelos e os resultados das análises de modelagem.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estimar, através de modelagens, custos e custo-efetividade de estratégias de vacinação contra coqueluche.

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131		
Bairro: Campus Samambaia		
CEP: 74.001-970		
UF: GO	Município: GOIANIA	
Telefone: (62)3521-1215	Fax: (62)3521-1163	E-mail: cep.prpl.ufg@gmail.com

Anexo 2 – Artigo 1 – The data used to build the models: Pertussis morbidity and mortality burden considering various Brazilian data sources

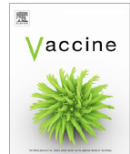
Vaccine 39 (2021) 137–146



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



The data used to build the models: Pertussis morbidity and mortality burden considering various Brazilian data sources



Angela M. Bagattini^{a,*}, Gabriela Policena^a, Ruth Minamisava^b, Ana Lucia S. Andrade^c, Sérgio de A. Nishioka^d, Anushua Sinha^e, Louise B. Russell^f, Cristiana M. Toscano^c

^a Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

^b School of Nursing, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil¹

^c Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil²

^d National Coordination of Transmissible Diseases Surveillance, Secretary of Health Surveillance (SVS), Brazilian Ministry of Health, Brazil³

^e Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, NJ, USA

^f University of Pennsylvania, Department of Medical Ethics and Health Policy, 423 Guardian Drive, Philadelphia, PA 19104, USA⁴

ARTICLE INFO

Keywords:

Pertussis
Whooping cough
Epidemiology
Surveillance
Mortality
Disease disease burden
Modelling

ABSTRACT

Background: Pertussis is associated with significant disease burden in children worldwide. In addition to its cyclical nature, resurgences of pertussis cases, hospitalizations and deaths have been reported by many countries. We describe the dynamics of pertussis in Brazil, a middle-income country that has experienced a resurgence and that provides good quality data to allow building a dynamic transmission disease model.

Methods: We conducted a descriptive analysis of pertussis burden considering data from the national disease surveillance system, national hospitalization information system and national mortality registry. Study period was 2000–2016. Absolute numbers and rates per 100,000 inhabitants over time, by age sub-groups and geographical regions are presented.

Results: From 2000 to 2016, a total of 37,299 reported pertussis cases, 25,240 hospitalizations, and 601 deaths due to pertussis were reported. Although the outcomes – pertussis cases, hospitalizations, and deaths – come from independent information systems, our results document low disease burden with periodic increases every 3–4 years during the years 2000–2010, followed by a sharp increase which peaked in 2014. In both periods, disease burden is concentrated in young children, while its more serious outcomes – hospitalizations and deaths, are concentrated in infants. Pre-outbreak and outbreak disease burden as well as timing of peak during the outbreak period vary by states and within geographical regions, representing valuable resources of data for modelling purposes.

Conclusion: Consistent disease burden patterns were observed over time in Brazil using a variety of data sources. Given the scarcity of good epidemiological data on pertussis available from low- and middle-income countries, our reported data provide valuable information for the assessment of the public health impact and cost-effectiveness modelling studies of newer strategies to prevent and control pertussis. These data were used to build and calibrate a national dynamic transmission model, which was used to evaluate the cost-effectiveness of maternal immunization.

Clinical Trial registry name and registration number: Not applicable.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

* Corresponding author at: Federal University of Goiás, IPTSP – Universidade Federal de Goiás. Sala 411, 3o andar. Rua 235, S/N - Setor Universitário, Goiânia, GO CEP 74605-050, Brazil.

E-mail addresses: abagattini@discente.ufg.br (A.M. Bagattini), ctoscano@terra.com.br (C.M. Toscano).

¹ Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás, Rua 235, S/N, Setor Universitário, Goiânia, GO CEP 74605-050, Brazil.

² Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Rua 235, S/N, Setor Universitário, Goiânia, GO CEP 74605-050, Brazil.

³ Setor de Rádio e Televisão Norte (SRTV) 701, Via W5 Norte, Edifício PO700, 70719-040, Brasília (DF), Brazil.

⁴ Department of Medical Ethics and Health Policy, 423 Guardian Drive, Philadelphia PA 19104, USA, c/o Lauren Counterman.

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.007>

0264-410X/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo 3 – Artigo 3– Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed pertussis wP vaccines in children

Gates Open Research

Gates Open Research 2022, null:null Last updated: 29 JUL 2022



SYSTEMATIC REVIEW

Systematic review of immunogenicity and duration of immunity of currently licensed pertussis wP vaccines in children

Angela M. Bagattini¹, Michelle M. Quarti², Martha S. Martinez-Silveira³, Gabriela Policena¹, Lara E. Coelho⁴, Paula M. Luz⁴, Louise B. Russell⁵, Cristiana M. Toscano⁶

¹Graduate Student, Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, 74605-050, Brazil

²Post-Doctoral Student, Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

³Gonçalo Moniz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Salvador, Bahia, 40296-710, Brazil

⁴Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 21.040-900, Brazil

⁵Adjunct Professor, Department of Medical Ethics and Health Policy, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, 19104, USA

⁶Professor, Institute of Tropical Pathology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

V1 First published: N/A, N/A: N/A N/A
Latest published: N/A, N/A: N/A N/A

Open Peer Review

Approval Status Awaiting Peer Review

Any reports and responses or comments on the article can be found at the end of the article.

Abstract

Background: Currently recommended whole cell pertussis (wP) vaccination schedule for children includes a 3-dose primary schedule, and at least one booster dose. When estimating the impact of additional strategies to reduce pertussis burden through modelling, duration of immunity conferred by childhood immunization is among the parameters models are most sensitive to. We aim to assess the duration of immunity of currently available wP vaccines in children and the additional protection conferred by booster doses.

Methods: We conducted a systematic review of published studies of current commercially available vaccines indexed in Medline, Embase, Web of Science, Lilacs, SciELO and Central until September 2021. We included clinical trials, observational longitudinal, and cross-sectional studies. Citation screening, data extraction, and risk of bias and methodological quality assessment were done in duplicate by independent reviewers, following the study protocol registered in PROSPERO (CRD42018107309). Studies were included if they reported primary data on the protection, immunity, or duration of immunity conferred by ≥ 3 doses of wP vaccine in healthy children, without restriction to time or location of the study. Outcomes included clinical events or serological evidence of protection.

Results: We included 12 studies conducted from 2007-2020 with heterogeneous methodological quality. Studies report on 5 of the 18 currently available wP vaccines in use. After primary immunization, geometric mean concentration (GMC) of anti-pertussis toxin ranged