



ARTIGO ORIGINAL

Respiratory viral infections in infants with clinically suspected pertussis[☆]

Angela E. Ferronato^a, Alfredo E. Gilio^b e Sandra E. Vieira^{c,*}

^a Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 13 de março de 2013; aceito em 15 de maio de 2013

KEYWORDS

Whooping cough;
Bordetella pertussis;
Respiratory tract
infections;
Infant

Abstract

Objective: to evaluate the frequency of respiratory viral infections in hospitalized infants with clinical suspicion of pertussis, and to analyze their characteristics at hospital admission and clinical outcomes.

Methods: a historical cohort study was performed in a reference service for pertussis, in which the research of respiratory viruses was also a routine for infants hospitalized with respiratory problems. All infants reported as suspected cases of pertussis were included. Tests for *Bordetella pertussis* (BP) (polymerase chain reaction/culture) and for respiratory viruses (RVs) (immunofluorescence) were performed. Patients who received macrolides before hospitalization were excluded. Clinical data were obtained from medical records.

Results: among the 67 patients studied, BP tests were positive in 44%, and 26% were positive for RV. There was no etiological identification in 35%, and RV combined with BP was identified in 5%. All patients had similar demographic characteristics. Cough followed by inspiratory stridor or cyanosis was a strong predictor of pertussis, as well as prominent leukocytosis and lymphocytosis. Rhinorrhea and dyspnea were more frequent in viral infections. Macrolides were discontinued in 40% of patients who tested positive for RV and negative for BP.

Conclusion: the results suggest that viral infection can be present in hospitalized infants with clinical suspicion of pertussis, and etiological tests may enable a reduction in the use of macrolides in some cases. However, the etiological diagnosis of respiratory virus infection, by itself, does not exclude the possibility of infection with BP.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.05.004>

[☆] Como citar este artigo: Ferronato AE, Gilio AE, Vieira SE. Respiratory viral infections in infants with clinically suspected pertussis. J Pediatr (Rio J). 2013;89:549-553.

* Autor para correspondência.

E-mail: sandra@hu.usp.br (S.E. Vieira).

PALAVRAS-CHAVE

Coqueluche;
Vírus respiratórios;
Infecção respiratória;
Lactentes

Infecções por vírus respiratórios em lactentes com suspeita clínica de coqueluche**Resumo**

Objetivo: avaliar a frequência das infecções por vírus respiratórios em lactentes hospitalizados com suspeita clínica de coqueluche e analisar suas características admissionais e evolutivas.

Métodos: foi realizado um estudo de coorte histórica, em um serviço sentinela para coqueluche, no qual a pesquisa de vírus respiratórios também foi rotineira para os lactentes hospitalizados com problemas respiratórios. Foram incluídos todos os lactentes submetidos à notificação compulsória de suspeita de coqueluche. Foram realizadas pesquisas para *Bordetella pertussis* - BP (PCR/cultura) e vírus respiratórios - VR (imunofluorescência). Foram excluídos os pacientes que haviam recebido macrolídeos previamente à internação. Os dados clínicos foram obtidos dos prontuários.

Resultados: dentre os 67 pacientes analisados, a pesquisa para BP foi positiva em 44% e para VR em 26%. Não houve identificação etiológica em 35% e em 5% houve codeteção de VR e BP. Todos os pacientes apresentaram características demográficas semelhantes. A presença de tosse seguida de guincho inspiratório ou cianose foi um forte preditor de coqueluche, assim como, leucocitose e linfocitose evidentes. Coriza e dispneia foram mais frequentes nas infecções virais. Houve suspensão do uso de macrolídeos em 40% dos pacientes com pesquisa positiva para VR e negativa para BP.

Conclusão: os resultados sugerem que lactentes hospitalizados com suspeita de coqueluche podem apresentar infecção viral e a pesquisa etiológica pode possibilitar a redução do uso de macrolídeos em alguns casos. No entanto, salienta-se que o diagnóstico etiológico de infecção por vírus respiratórios, por si só, não exclui a possibilidade de infecção por *Bordetella pertussis*.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

As infecções respiratórias agudas são prevalentes na faixa etária pediátrica, principalmente em lactentes.¹ As manifestações clínicas dependem do agente etiológico, de fatores relacionados ao paciente e das interações ambientais.^{1,2} Frequentemente, o diagnóstico etiológico das infecções respiratórias no lactente não pode ser baseado em parâmetros clínicos, pois os sintomas causados por diversos microrganismos podem ser semelhantes.²

A coqueluche é uma doença respiratória aguda, causada pela *Bordetella pertussis* (BP), com apresentação clínica que, em geral, ao contrário das outras infecções respiratórias, apresenta características que podem distingui-la das outras etiologias. Na maioria das vezes, o diagnóstico é feito durante a fase paroxística, quando ocorrem crises de tosse que podem ser acompanhadas de vômitos, cianose e apneias com duração de 1 a 6 semanas.^{3,4} Os quadros mais graves são observados nos lactentes jovens ainda não completamente imunizados, nos quais as infecções por vírus respiratórios (VR) são frequentes e configuram um importante diagnóstico diferencial em pacientes hospitalizados.²

A identificação de pacientes com infecção por VR, dentre aqueles com suspeita clínica de coqueluche, pode contribuir para minimizar o uso de macrolídeos, adequar as medidas de prevenção de transmissão intra-hospitalar de infecções respiratórias e elucidar o impacto da codeteção de BP e VR.^{2,4}

Os objetivos deste estudo foram avaliar a frequência das infecções por VR em lactentes hospitalizados com suspeita clínica de coqueluche e analisar suas características admissionais e evolutivas durante a internação.

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte histórica na Divisão de Clínica Pediátrica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) que, durante o período do estudo, foi um serviço de referência para coqueluche, e também teve a pesquisa de vírus respiratórios como procedimento rotineiro para todos os lactentes hospitalizados com doença respiratória. Foram incluídos os lactentes admitidos na enfermaria de pediatria, entre abril de 2009 e junho de 2012, submetidos à notificação compulsória como “caso suspeito” de coqueluche, segundo as orientações da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, que considera como “caso suspeito” aquele que, independentemente do estado vacinal e da idade, apresente tosse seca há pelo menos duas semanas, acompanhada de tosse paroxística ou guincho inspiratório ou vômito após tosse.⁴ Os pacientes foram selecionados através do banco de dados informatizado do HU-USP. A pesquisa de VR foi realizada por imunofluorescência indireta (IFI) em aspirado de nasofaringe, coletado durante as primeiras 24 horas de internação. Para esse teste laboratorial foi utilizado o *Kit* (Biotrin International Ltda, Dublin/Ireland) padronizado para identificação de sete vírus respiratórios (VSR, adenovírus, influenza A e B, parainfluenza 1, 2 e 3). Os testes foram realizados no laboratório de análises clínicas do HU-USP. Para a pesquisa de BP, realizada no material obtido através de *swab* de nasofaringe, foi utilizada a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o cultivo no meio ReganLowe (RL) semissólido. A pesquisa de BP foi realizada no Laboratório de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (IAL), conforme orientação do “Manual de Diagnóstico Laboratorial do Instituto

Adolfo Lutz São Paulo".⁵ Os dados clínicos e evolutivos foram coletados dos prontuários dos pacientes por meio do preenchimento de protocolo, realizado por uma das autoras (AEF). Foram excluídos os pacientes que haviam recebido macrolídeos durante as duas semanas anteriores à internação.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas em médias e medianas, e as variáveis categóricas em proporções. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste do "Qui-quadrado". Foram avaliados os intervalos interquartís das variáveis contínuas, e na análise estatística não paramétrica foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para a comparação de valores nos dois grupos. Significância estatística foi estabelecida quando $p < 0,05$. Foram calculados os valores preditivos positivos e negativos para as variáveis diagnósticas que apresentaram significância estatística.

Para o cálculo do tamanho amostral, supondo uma probabilidade de ocorrer erro alfa de 5% e um poder de estudo de 80%, a frequência de VSR entre lactentes internados por doença respiratória aguda foi estimada em cerca de 30%,⁶ e, em casos notificados de suspeita de coqueluche a possibilidade de infecção por vírus respiratórios não é habitualmente considerada, tendo sido estimada em, no máximo 2%, e, considerando ainda uma razão de expostos/não expostos de 1,0, seriam necessários 52 sujeitos.

Resultados

Durante o período do estudo, 67 crianças com suspeita clínica de coqueluche foram internadas na enfermaria de pediatria

do Hospital Universitário da USP. Um paciente foi excluído por estar no quinto dia de eritromicina à admissão. Houve nove perdas (13,6% - um resultado de PCR inconclusivo, duas transferências antes da alta, três extravios de resultados laboratoriais e três prontuários não localizados).

Foram completamente analisados 57 prontuários. Dentre os pacientes, 25 (43,8%) apresentaram resultado positivo para pesquisa de BP realizada por PCR, e seis deles, também, através de cultivo em meio específico. A pesquisa de VR foi positiva em 15 pacientes, (26,3%). Os vírus identificados foram: vírus sincicial respiratório (VSR) em 12 pacientes (21%), parainfluenza-3 em dois, e em um paciente houve codeteção de adenovírus e influenza-A. Houve codeteção de BP e VR em três pacientes (12% dos pacientes com BP positivo). Em 20 pacientes não houve identificação do agente etiológico (35%).

As características clínicas e laboratoriais à época da admissão e a evolução durante a internação foram comparadas entre os pacientes com pesquisas positivas para BP e para VR, como agentes únicos, conforme mostram, respectivamente, as tabelas 1 e 2. Tosse seguida por guincho inspiratório e tosse acompanhada por cianose foram importantes preditores de coqueluche (valores preditivos positivos de 100% e 84%, respectivamente). A contagem de leucócitos acima de 20.000 células por mm^3 e a de linfócitos acima de 10.000 células por mm^3 apresentaram valores preditivos de 92% e 85%, respectivamente. No entanto, essas variáveis apresentaram baixos valores preditivos negativos para o diagnóstico de coqueluche (40%, 60%, 52% e 64%, respectivamente). Cinquenta e três pacientes (93%) receberam macrolídeos à admissão. A suspensão de macrolídeos durante a internação foi mais frequente nos pacientes com resultado positivo para pesquisa viral e pesquisa negativa para BP, como mostra a tabela 2.

Houve codeteção de BP e VR em três pacientes com idades entre quatro e cinco meses, e tempo de tosse entre um e dez dias. Todos apresentaram vômitos após tosse, e dois

Tabela 1 Características clínicas e laboratoriais admissionais dos 34 pacientes com resultados positivos para pesquisas de BP e VR, como agentes únicos

	BP n = 22 (38,6%)	VR n = 12 (21,0%)	p
<i>Características clínicas</i>			
	Mediana (p25-75)		
Idade (meses)	2,0 (1-4)	2,5 (2-4)	0,28
Tempo de tosse (dias)	9,0 (6-20)	11,5 (5-28)	0,98
	Número (%)		
Sexo masculino	08 (36,3)	06 (50,0)	0,54
Tosse com vômito	18 (81,8)	08 (66,6)	0,26
Tosse com apneia	05 (22,7)	01 (8,30)	0,22
Tosse com cianose	16 (69,5)	03 (25,0)	0,01
Tosse com guincho	04 (17,3)	00 (00,0)	< 0,001
Febre	03 (13,0)	04 (33,3)	0,16
Dispneia	08 (34,8)	09 (75,0)	0,03
Coriza	00 (00,0)	04 (33,3)	< 0,001
<i>Características laboratoriais</i>			
	Mediana (p25-75)		
Leucócitos ^a	20.500 (15.900-32.300)	11.600 (9.390-14.800)	< 0,001
Linfócitos ^a	14.416 (10.449-25.517)	6.372 (3.528-10.164)	< 0,001

BP, *Bordetella pertussis*; VR, vírus respiratório.

^a Número de células por mm^3 .

Tabela 2 Características evolutivas dos 34 pacientes com resultados positivos para pesquisas de *Bordetella pertussis* e vírus respiratório, como agentes únicos

	BP	VR	p
	n = 22 (38,6%)	n = 12 (21,0%)	
<i>Característica</i>			
	Mediana (p25-75)		
Tempo de internação ^a	5,0 (3-8)	4,5 (4-10,75)	0,83
Tempo de oxigenoterapia ^a	4,0 (2-7)	3,5 (2-8,75)	0,76
Tempo em UTI ^a	11,2 (4-15,25)	12,0 (10-14)	0,85
Tempo em VPM ^a	6,0 (2-9)	6,0 (6-6)	nsa
	Número (%)		
Internação em UTI ^a	04 (17,4%)	03 (25%)	0,45 ^{b,c}
Uso de VPM ^a	03 (13%)	01 (08%)	0,65 ^{b,c}
Óbito	00 (00%)	00 (00%)	nsa
Uso de broncodilatadores	06 (27%)	07 (58%)	0,08
Uso macrolídeos	22 (100%)	10 (83%)	0,12
Suspensão de macrolídeos ^d	00 (00%)	04 (40%)	0,01 ^e

BP, *Bordetella pertussis*; nsa, não se aplica; UTI, unidade de terapia intensiva; VPM, ventilação pulmonar mecânica; VR, vírus respiratório.

^a Tempo em dias.

^b *Bordetella pertussis*.

^c Vírus respiratórios.

^d Dentre os que receberam prescrição de macrolídeos.

^e Teste exato de Fischer.

deles apresentaram apneias e crises de cianose. Os vírus identificados foram VSR, parainfluenza 3, e em um paciente houve codeteção de adenovírus e influenza A. A leucocitose variou de 16.000 a 86.000, e a linfocitose de 12.640 a 32.718. Dois pacientes necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva e de Ventilação Pulmonar Mecânica. Um deles evoluiu para óbito no oitavo dia de internação.

Discussão

As infecções por VR foram frequentes nessa coorte de lactentes com suspeita clínica de coqueluche à admissão. A pesquisa rotineira de VR possibilitou a redução do uso de macrolídeos por pacientes com infecções virais.

A frequência elevada das infecções por VR em lactentes é observada mundialmente. Nas últimas décadas, tem sido relatado um aumento na ocorrência de infecções por VR em países europeus e no continente americano. O VSR é o agente mais frequentemente identificado em lactentes hospitalizados, em acordo com o observado neste estudo.^{2,7,8} A cocirculação de BP e vírus respiratórios durante os meses de estação viral salienta a importância do diagnóstico diferencial entre as duas infecções respiratórias.^{9,10}

No presente estudo, a confirmação etiológica dos casos suspeitos de coqueluche (44%) foi mais alta do que a relatada no estado de São Paulo em 2011⁴ (29,2% de 1.540 casos suspeitos até a 43ª semana epidemiológica). Os métodos moleculares utilizados apresentam sensibilidade de 90% para o diagnóstico de coqueluche. Os altos índices de confirmação etiológica possivelmente resultaram da aplicação desses testes a um grupo de crianças rigorosamente selecionado segundo os critérios clínicos para suspeita de coqueluche. Os lactentes analisados no presente estudo apresentavam tosse paroxística ou guincho inspiratório ou vômitos após tosse com duração de 14 dias ou mais, e foram incluídos independentemente do seu estado

vacinal.^{4,11} Os resultados deste estudo sugerem que a pesquisa de VR foi importante nos lactentes com suspeita de coqueluche, especialmente naqueles com a apresentação clínica menos típica. Os pacientes com diagnóstico etiológico confirmado de infecção por BP apresentaram um predomínio dos sinais e sintomas característicos da doença, como tosse com guincho inspiratório e cianose, que apresentaram altos valores preditivos positivos para o diagnóstico de coqueluche. No entanto, nos casos menos típicos, a infecção cursou com tosse não acompanhada de vômitos (18%), apneias (77%), cianose (30%) e guincho inspiratório (83%). Esses achados são compatíveis com os baixos valores preditivos negativos dessas variáveis clínicas.

Por outro lado, em 21% dos casos com suspeita de coqueluche foram detectados VR como agentes únicos. Nessas infecções virais, foram predominantes as características clínicas esperadas, como a maior frequência de coriza ($p < 0,001$) e dispneia ($p = 0,03$) e ausência de guincho inspiratório ($p < 0,001$).

Semelhantemente, o leucograma mostrou-se útil na diferenciação dos casos de coqueluche e VR, no entanto, houve cinco crianças com leucocitose inferior a 10.000 células/mm³ nos pacientes com confirmação diagnóstica para BP. No grupo de crianças com VR foi encontrada leucocitose de até 16.000 células/mm³.

À semelhança dos resultados encontrados neste estudo, os lactentes hospitalizados com quadro clínico sugestivo de coqueluche são habitualmente tratados com macrolídeos, mesmo antes da confirmação etiológica. A suspeita clínica justifica o uso dessa terapêutica, que reduz o tempo de transmissão da BP.⁴ Esse aspecto é relevante, pois a coqueluche é altamente contagiosa e, apesar de imunoprevenível, representa uma frequente causa de internação de lactentes.^{3,4,12,13}

A suspensão de macrolídeos em grande parte das crianças com infecção por VR e sem detecção de BP (40%) sugere fortemente que o resultado da pesquisa viral possa ter induzido à revisão dos aspectos clínicos e da evolução dos casos

suspeitos de coqueluche, possibilitando a redução do uso de antibióticos. Impacto semelhante a esse foi observado pelos autores em estudo anterior, que avaliou a influência da pesquisa de VSR sobre o uso de antibióticos em pacientes com diagnóstico clínico de bronquiolite, tendo mostrado suspensão em 32% dos casos após resultados dos testes virais.¹⁴

O presente estudo apresenta algumas limitações. A coleta retrospectiva de dados de prontuário pode apresentar alguma imprecisão nas informações clínicas, porém foram analisados parâmetros objetivos para reduzir essa possibilidade de viés. Todos os pacientes incluídos foram submetidos à pesquisa de infecção bacteriana por meio de hemocultura coletada à admissão, que apresenta baixa sensibilidade, porém a ausência de recaídas clínicas após a suspensão de antibióticos nos pacientes com infecções por VR corrobora a ausência de coinfeções bacterianas.

Os vírus respiratórios encontrados seguiram a distribuição esperada com predomínio de VSR (80%), parainfluenza (13%) e um caso de adenovírus em codeteção com influenza A. Apesar de o método de IFI apresentar alta sensibilidade (aproximadamente 90%) para VSR e para o vírus parainfluenza, e por esse motivo ser utilizado na rotina do serviço, a não realização de métodos moleculares para VR pode ter limitado o diagnóstico de infecções por outros vírus respiratórios, como metapneumovírus e rinovírus. A utilização desses métodos poderia reduzir no estudo o grupo de crianças com etiologia não determinada (35%). Apesar dessa limitação, a possibilidade de um número maior de vírus identificados reforça a principal conclusão de que é preciso considerar as infecções por vírus respiratórios, e não somente a BP, nos pacientes com suspeita de coqueluche.¹⁵

Não foi possível avaliar a importância da codeteção de BP e VR devido ao número restrito de casos. Na literatura atual, não há evidências de que essa codeteção tenha impacto na gravidade da infecção.¹⁶ Estudos anteriores mostraram que, em pacientes hospitalizados com diagnóstico de bronquiolite, a identificação de BP não alterou a evolução clínica.^{8,10} No entanto, os casos de codeteção BP e VR relatados no presente estudo apresentaram evolução grave, sendo que um deles evoluiu para óbito. Nos três casos, houve predomínio da apresentação clínica característica de BP. Novos estudos são necessários para a elucidação desse aspecto etiológico.

Por outro lado, a codeteção de BP e VR salienta a importância da pesquisa para ambas as etiologias, pois a detecção do agente viral não deve excluir a possibilidade de codeteção em casos com suspeita de coqueluche.¹⁶ Estudos que analisaram a ocorrência de infecções por BP em crianças com quadros virais encontraram codeteção de VSR e BP em taxas mais elevadas que as do presente estudo.^{17,18} Em menores de quatro meses, Cosnes-Lambe et al. encontraram taxa de 16% de codeteção desses agentes.¹⁸ A taxa de codeteção de 5%, aqui relatada, está abaixo das citadas na literatura para VSR e BP, o que pode ser explicado pela diferença de desenho entre os estudos, uma vez que o presente trabalho pesquisou a etiologia viral em crianças com suspeita de coqueluche, e os demais partiram de uma casuística de crianças com infecções virais diagnosticadas.

Os resultados do presente estudo sugerem que as infecções de vias respiratórias inferiores em lactentes hospitalizados com suspeita de coqueluche podem apresentar etiologia

viral, e a pesquisa etiológica pode possibilitar a redução do uso de macrolídeos em alguns casos. No entanto, salienta-se que o diagnóstico etiológico de infecção por VR, por si só, não exclui a possibilidade de infecção por BP.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge M. Pneumonia: the forgotten killer of children. New York, NY; Geneva, Switzerland: United Nations Children's Fund/World Health Organization; 2006.
2. Moore HC, de Klerk N, Keil AD, Smith DW, Blyth CC, Richmond P, et al. Use of data linkage to investigate the aetiology of acute lower respiratory infection hospitalisations in children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:520-8.
3. Frumkin K. Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiologic issues. *J Emerg Med*. 2013;44:889-95.
4. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Informe Técnico Coqueluche: atualização da situação epidemiológica 2011. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2011.
5. Vaz TM, Leite D, Kinue I. Coqueluche: Manual de diagnóstico laboratorial do Instituto Adolfo Lutz. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, Centro de Bacteriologia, Laboratório de Referência Nacional para Coqueluche. Revisado em 2010. 15p.
6. Bezerra PG, Britto MC, Correia JB, Duarte Mdo C, Fonseca AM, Rose K, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One*. 2011;6:e18928.
7. Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DB, Golono MA, et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:422-8.
8. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55.
9. Rosychuk RJ, Klassen TP, Voaklander DC, Senthilselvan A, Rowe BH. Presentations of infants to emergency departments in Alberta, Canada, for bronchiolitis: a large population-based study. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27:189-95.
10. Greenberg D, Bamberger E, Ben-Shimol S, Gershtein R, Golan D, Srugo I. Pertussis is under diagnosed in infants hospitalized with lower respiratory tract infection in the pediatric intensive care unit. *Med Sci Monit*. 2007;13:CR475-480.
11. Zouari A, Smaoui H, Kechrid A. The diagnosis of pertussis: which method to choose? *Crit Rev Microbiol*. 2012;38:111-21.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde alerta sobre a situação epidemiológica da coqueluche no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [acessado em 30 Abr 2013]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/9243/785/ministerio-da-saude-alerta-sobre-a-situacao-epidemiologica-da-coqueluche-no-brasil.html>
13. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S25-34.
14. Ferronato AE, Gilio AE, Ferraro AA, Paulis Md, Vieira SE. Etiological diagnosis reduces the use of antibiotics in infants with bronchiolitis. *Clinics (São Paulo)*. 2012;67:1001-6.
15. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:S36-40.
16. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. Bordetella pertussis infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1013-5.
17. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants [erratum in Arch Dis Child. 2006;91:453]. *Arch Dis Child*. 2003;88:802-6.
18. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, de Suremain N, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1017-9.