



Revista Portuguesa de Pneumologia

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia  
Portugal

Gama de Sousa, Susana; Barros, Henrique  
Pertussis em Portugal - A importância de uma nova estratégia vacinal  
Revista Portuguesa de Pneumologia, vol. XVI, núm. 4, julho-agosto, 2010, pp. 573-588  
Sociedade Portuguesa de Pneumologia  
Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169715639005>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica  
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto



CMYK



## Artigo de Revisão *Review Article*

Susana Gama de Sousa<sup>1</sup>  
Henrique Barros<sup>2</sup>

### Pertussis em Portugal – A importância de uma nova estratégia vacinal

#### *Pertussis in Portugal – Time for a new strategy*

Recebido para publicação/received for publication: 09.06.29

Aceite para publicação/accepted for publication: 10.01.07

#### Resumo

A introdução da vacina antipertussis nos programas de vacinação originou uma diminuição drástica da incidência de tosse convulsa no mundo. No entanto, nos últimos anos tem-se observado um aumento gradual do número de notificações, facto que já levou vários países a reformularem estratégias vacinais para esta doença. Foi efectuada uma revisão epidemiológica da tosse convulsa, realçando estudos baseados em modelos matemáticos que tentam prever o impacto de novas estratégias vacinais e novas recomendações

#### Abstract

The introduction of routine vaccination against *Bordetella pertussis* led to a drastic decline in the number of reported cases of pertussis. Nevertheless, a gradual increase in pertussis notifications has been observed in the last years, and political vaccination changes have been conducted in some countries. Pertussis epidemiology is reviewed, taking into account mathematical models studies concerning new vaccinal strategies for pertussis prevention and new international recommendations. Regarding Portugal, the need for

<sup>1</sup> Pediatra, Serviço de Higiene e Epidemiologia, Instituto Superior de Saúde Pública – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto e Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Médio Ave, Famalicão, Portugal/*Pediatrician, Department of Hygiene and Epidemiology, Institute of Public Health and University of Porto Medical School, Porto and Pediatric Department of Centro Hospitalar Médio Ave, Famalicão, Portugal*

<sup>2</sup> Prof. Catedrático e Director do Serviço de Higiene e Epidemiologia, Instituto de Saúde Pública – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal/*Department of Hygiene and Epidemiology, Institute of Public Health – University of Porto Medical School, Porto, Portugal*

Serviço de Higiene e Epidemiologia  
Instituto de Saúde Pública – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal  
Director: Prof. Doutor Henrique Barros

#### Correspondência/Correspondence to:

Serviço de Pediatria  
Centro Hospitalar Médio Ave – Unidade de Famalicão  
Rua Cupertino de Miranda, s/n Apartado 31  
4764-958 Vila Nova de Famalicão  
Telef: (+351) 252300800  
e-mail: susana.gama@chma.min\_saude.pt, susanagamasousa@gmail.com



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

internacionais. Tendo em conta a realidade portuguesa, alerta-se para a necessidade de um reforço vacinal na idade da adolescência e sugerem-se outras recomendações para um melhor controlo da tosse convulsa no nosso país.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (4): 573-588**

**Palavras-chave:** Tosse convulsa, coqueluche, *Bordetella pertussis*, vacinação, modelos matemáticos.

a “booster” in adolescence is emphasized, and other recommendations for pertussis control are suggested.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (4): 573-588**

**Key-words:** *Bordetella pertussis*, pertussis, vaccination, Portugal, mathematical models.

A tosse convulsa é uma toxi-infecção respiratória causada pela bactéria *Bordetella pertussis* (ou em alguns casos também pela *Bordetella parapertussis*), que atinge o homem desde a idade de recém-nascido à idade adulta. Com uma incidência global estimada de 17 600 milhões de casos anuais e responsável por 279 000 mortes/ano, esta doença altamente infecciosa continua a afectar gravemente crianças no primeiro ano de vida, onde a taxa de letalidade é significativa e as taxas de internamento atingem os 75 a 90%<sup>1-3</sup>. A vacinação universal dos lactentes contra a tosse convulsa diminuiu drasticamente a incidência da doença. No entanto, de todas as doenças incluídas no plano nacional de vacinação, a tosse convulsa é aquela que actualmente se encontra menos controlada, permanecendo endémica em Portugal e em todo o mundo.

A tosse convulsa não está erradicada, nem poderá ser erradicada por nenhuma das estratégias vacinais até agora descritas. A imunidade após doença ou vacinação não é duradoura e as infecções por *Bordetella pertussis* nos adolescentes e adultos são comuns e endémicas<sup>4-8</sup>. Das estratégias estudadas, a vacinação de adolescentes, a estratégia Cocoon (vacinação de

Pertussis is a world wide endemic respiratory toxi-infection caused by a human bacterium – *Bordetella pertussis* (and sometimes also by *Bordetella parapertussis*) – affecting all ages. Having a global burden incidence estimated in about 17,6 millions of annual cases and being responsible for 279 000 deaths yearly, this highly infectious disease still greatly affects children less than 1 year old, with significant deaths and hospitalization rates reaching 75 to 90%<sup>1-3</sup>. Universal vaccination of young children led to a significant decrease in pertussis incidence, but among illnesses included in Portuguese National Vaccination Programme, pertussis or “whooping cough” remains the least controlled.

Pertussis has not been eradicated and there are no prospects for eradication under current vaccine strategies. Immunity after infection or vaccination is not long lasting and *Bordetella pertussis* infections in adolescents and adults are common and endemic<sup>4-8</sup>. Taking into account the age specific costs of pertussis cases and vaccination accessibility, vaccination of



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

contactos de recém-nascidos não vacinados há menos de 5 anos) e a combinação adolescentes + Cocoon parecem ser as políticas mais promissoras para reduzir ainda mais a morbilidade e a mortalidade pela pertussis, tendo em conta outros factores, como o custo ligado à idade dos casos de tosse convulsa e a acessibilidade ao público-alvo. A vacinação de recém-nascidos também tem sido estudada, mas ainda é controversa, com segurança não perfeitamente estabelecida e podendo interferir com a resposta imunitária a outras vacinas<sup>9</sup>.

A substituição sistemática do reforço da vacina dupla bacteriana na adolescência pela tríplice bacteriana acelular (dTpa) já foi efectuada em alguns países, com bons resultados: esta parece ser uma medida prontamente indicada em Portugal, mantendo-se a indicação da vacina dT para os reforços subsequentes a cada 10 anos. Para além de uma provável relação custo-benefício positiva para o nosso país, esta medida levará a uma maior protecção da população em geral contra uma doença que pode ser fatal. Deve ser também considerada a recomendação da vacina para todos aqueles que trabalham diariamente com recém-nascidos ou lactentes que não receberam ainda o esquema básico de vacinação contra tosse convulsa, nomeadamente profissionais de saúde e educadores.

### A tosse convulsa ao longo dos anos

Antes da implementação da vacina anti-pertussis, a tosse convulsa atingia sobretudo as crianças em idade pré-escolar, sendo uma das principais causas de morte no século XIX. As infecções secundárias, frequentes, eram leves ou assintomáticas, permitindo uma imunidade natural de grupo duradoura<sup>9</sup>.

adolescents, a cocoon strategy (vaccination of household contacts of newborns who have not been vaccinated for as long as 5 years), or adolescents plus a cocoon approach are the most promising strategies in order to even further reduce pertussis morbidity and mortality. Vaccinating newborns is still a controversy issue, as security is not perfectly established and immune response to other vaccines may be compromised<sup>9</sup>.

The systematic switch from double anti-bacterium vaccine in adolescents to triple acellular vaccine (dTpa) is being done in several countries, with positive results: this seems to be a promptly indicated measure, with subsequent 10 years interval boosters still covered by dT vaccination. Caretakers and health personnel working daily with newborns or infants without primary vaccination should also be considered for immunization.

### Pertussis dynamics

Before pertussis vaccination, whooping cough was a pre-scholar disease and one of the main causes of death in 19<sup>th</sup> century. The frequent secondary infections in those days were mild or asymptomatic, allowing long term natural herd immunity<sup>10</sup>.

A whole-cell vaccine was introduced and generalized in the 1970s, and pertussis' incidence dramatically dropped about 50 times (Fig. 1)<sup>11,12</sup>.

There were frequent local and systemic adverse effects, mostly mild, but some could be serious such as febrile convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes. Despite this, high vaccine coverage was achieved in most developed countries. The decrease



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

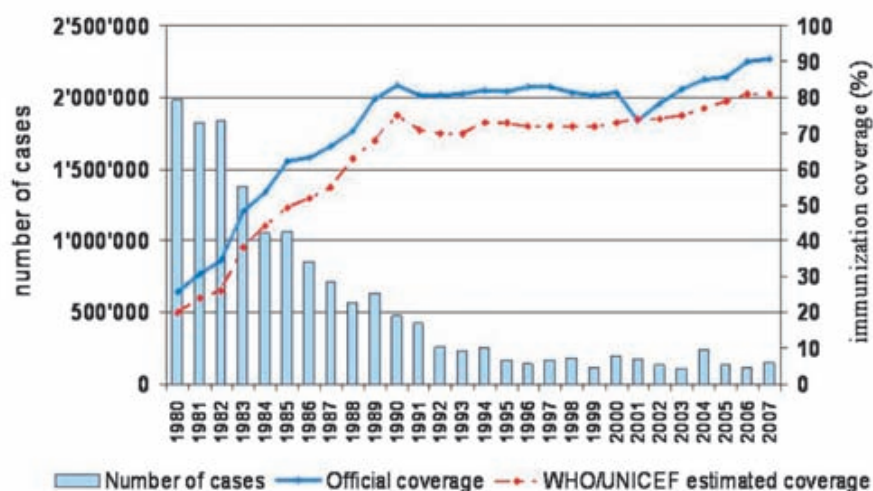
Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

Com a introdução e a generalização da vacina holocelular na década de 1970, a incidência da tosse convulsa diminuiu drasticamente, em cerca de 50 vezes a da era pré-vacinal (Fig. 1)<sup>10-11</sup>. Apesar de efeitos laterais locais e sistémicos frequentes, a maioria ligeiros mas alguns graves, como convulsões febris e episódios de hipotonia e hiporreatividade, conseguiu-se uma elevada cobertura vacinal na maioria dos países desenvolvidos. O decréscimo de incidência, quer nas infecções primárias quer nas secundárias, incluiu os recém-nascidos e lactentes menores de 2 meses, não vacinados, com uma diminuição importante da sua mortalidade e morbilidade. Nas duas últimas décadas, apesar desta elevada cobertura vacinal, tem-se assistido a um aumento do número de casos de tosse

in both primary and secondary pertussis cases affected non-vaccinated newborns and infants younger than 2 months old, with a major impact in their mortality and morbidity.

During the last two decades, a gradual but significant increase in the number of notified cases has been reported<sup>13</sup>.

Several reasons were thought for the rise in case notification, such as a better knowledge of the disease, its waning natural and acquired immunity and the development of new diagnostic methods. In Canada, a less effective vaccine led to an increased cohort incidence<sup>14</sup>. In the Netherlands, in 1996, a genetic evolution of the bacterium not considered of relevance in other countries was responsible for an increase in pertussis inci-



Source: WHO/EVB database, 2008  
193 WHO Member States. Data as of August 2008

Date of slide: 29 August 2008



Fig. 1 – Incidência anual de casos notificados de tosse convulsa e cobertura vacinal de DTP3, 1980-2007.

Fonte: Organização Mundial de Saúde

Fig. 1 – Pertussis global annual reported incidence and DTP coverage, 1980-2007.

Source: WHO



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

convulsa, um aumento que parece ser gradual mas significativo<sup>12</sup>.

Várias razões têm sido apontadas para este aumento de notificação de casos, como o maior reconhecimento da doença e da perda de imunidade natural e adquirida por parte dos profissionais de saúde, ou o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico. No caso do Canadá, uma vacina pouco eficaz levou ao aumento de incidência de doença em grupos etários específicos, provocando um efeito de *cohort*<sup>13</sup>. No caso particular da Holanda, em 1996, o aumento foi atribuído a uma evolução genética da bactéria, com perda de eficácia vacinal<sup>11</sup>. Esta perda de eficácia não foi considerada relevante nos estudos efectuados em outros países, parecendo por isso estar implicado um factor adicional na vacina holandesa que justificasse esta situação<sup>14-16</sup>. O facto de se identificarem surtos grandes em adolescentes e adultos, casos típicos que não passariam despercebidos em anos anteriores<sup>6</sup>, a plausibilidade biológica, já que há uma diminuição da circulação da bactéria com diminuição dos “boosters naturais” e, por outro lado, o facto conhecido de que a imunidade conferida pela vacinação dura menos do que a conferida pela doença natural, indicam que a mudança na epidemiologia não é aparente.

Os ciclos de tosse convulsa endémica continuam a ser interrompidos por uma epidemia a cada 4 anos, sugerindo que a pertussis circula da mesma forma agora do que na era pré-vacinal, enquanto outras doenças que continuam a ter ciclos epidémicos viram o seu intervalo interepidémico aumentar<sup>17</sup>. O número de óbitos tem aumentado: na década de 1980 nos EUA foram notificados 77 óbitos (61 lactentes, 49 menores de 4 meses), correspondendo a 1,7 óbitos/milhão de habitantes, e na década de 1990 foram notificados 103

dence, suggesting the role of additional vaccine-related factors<sup>15-17</sup>.

The appearance of typical outbreaks in adolescents and adults that would not pass unrecognized even years before<sup>6</sup>, the biologic plausibility, since the decrease in bacterium circulation is followed by “natural boosters”, as well as the recognized fact that vaccination immunity lasts less than “natural immunity”, all support a real change in pertussis epidemiology.

Pertussis epidemic cycle is still marked by an epidemic outbreak each 4 years, suggesting that the bacterium circulates as in the pre-vaccine era, while other similar diseases present longer interepidemic intervals since the introduction of vaccination<sup>18</sup>. The number of pertussis deaths in USA increased from 77 deaths in the 80s (61 infants, 49 of them younger than 4 months-old), which corresponds to 1,7 deaths/million inhabitants to 103 deaths in the 90s (93 infants, 84 younger than 4 months-old), corresponding to 2,4 deaths/million inhabitants<sup>19</sup>.

Pertussis age distribution also changed. Mass vaccination decreased bacterium transmission and consequently decreased natural booster effect, adolescents and adults becoming more susceptible than in the pre-vaccine era. They are now the infants’ main source of infection, and not school mates, as before<sup>20,21</sup>.

Awareness of pertussis resurgence worldwide and the appearance of new and immunogenic acellular vaccines, safe for adolescents and adults, created an increasing interest in revaccinating people of these ages<sup>22-25</sup>. This revaccination would not only decrease incidence of pertussis in this age groups, but would also have a significant in-





CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

óbitos (93 lactentes, 84 menores de 4 meses), correspondendo este número a 2,4 óbitos/milhão<sup>18</sup>.

A distribuição etária da tosse convulsa também se alterou. A vacinação em massa, ao condicionar uma diminuição da transmissão da bactéria com diminuição do efeito *booster* natural, tornou adolescentes e adultos mais susceptíveis do que na era pré-vacinal. São estas muitas vezes as fontes de infecção dos lactentes pequenos, e não os companheiros de escola das crianças pequenas, como antes<sup>19,20</sup>.

A consciencialização do ressurgimento da tosse convulsa em todo o mundo e o aparecimento de vacinas acelulares seguras para adolescentes e adultos veio suscitar um interesse crescente na revacinação nestas idades, que permitiria não só diminuir a prevalência de tosse convulsa nestas faixas etárias como também teria um efeito indirecto significativo sobre a morbilidade e mortalidade dos pequenos lactentes<sup>21-24</sup>.

### O futuro nos modelos matemáticos

Vários modelos matemáticos têm sido criados e adaptados para ajudar na interpretação dos dados epidemiológicos da tosse convulsa. Utilizando estes modelos matemáticos, é possível prever a progressão da maioria das doenças infecciosas ou descobrir a evolução de uma epidemia. Entre outras possibilidades, a modelação matemática permite ainda aceder ao impacto de novas estratégias vacinais antes da sua verdadeira implementação, através de fórmulas matemáticas e simulações no computador da evolução da doença ao longo dos anos. Estes modelos são uma representação simbólica da vida real, sempre abertos a reformulações e aperfeiçoamentos, pois nenhum modelo pode ter a pretensão de abarcar toda uma realidade. Eles serão tanto

direct effect in morbidity and mortality of unvaccinated infants.

### Mathematical models

Several mathematical models were developed and adapted to interpret epidemiological pertussis data. Mathematical models allow the prediction of the evolution of most infectious diseases and may forecast the outcome of an epidemic or predict the impact of new vaccine strategies before its implementation, while using mathematical formulas and computer simulations of disease incidence evolution. These models mimic real life. They can always be reformulated and improved, but they never represent the all reality. They will be as good and as complete as the data they are based on, and therefore they may be limited by the quality of surveillance data and scientific knowledge of disease's dynamics.

In Van Rie and col. model (Fig. 2)<sup>26</sup> everyone is susceptible at birth (S) and three types of infection can occur (primary or typical infection, mild infection and asymptomatic infection), depending on immunity at time of infection, with maximal protection in N4 (after natural infection) or V4 (complete vaccination). Immunity increases with the number of anti-pertussis vaccines, and immunity following natural infection is maximal (N4). Both natural and acquired immunity wane with time. (WN3 to WN1, WV3 to WV1).

This model takes into account parameters tested in previous scientific studies: vaccination after one year of age is equally protective after two or three doses, so those who aren't vaccinated at 2, 4 or 6 months but



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

melhores quanto melhores e mais completos forem os pressupostos em que se baseiam, sendo contabilizados no modelo, podendo também por isso ser limitados pela qualidade da notificação de dados e pelo conhecimento científico da dinâmica da doença.

No modelo de Van Rie e col. (Fig. 2)<sup>25</sup>, todos os indivíduos nascem susceptíveis (S) e estão sujeitos a três graus de gravidade de infecção (infecção primária mais grave ou típica, infecção leve e infecção assintomática), consoante a sua imunidade na altura da infecção, com protecção máxima em N4 (após infecção natural) ou V4 (vacinação completa). A imunidade aumenta com o número de vacinas antipertussis efectuadas, e a imu-

have a third dose after one year of age will reach the upper level of vaccine immunization<sup>(27)</sup>; Infectious periods (one week for catarrhal phase + whooping cough time) last between 4 weeks in typical disease and one week in asymptomatic disease. Relative infectiousness was chosen to be 1 for typical or mild infection (in mild infection cough is less frequent, but because usually people keep their daily activity, the number of contacts is higher) and 0.2 for asymptomatic infection.

Van Rie simulates in his model six vaccine strategies, testing in each one direct and indirect effects (herd immunity): 1) Classical strategy, 2) Classical + Booster in adoles-

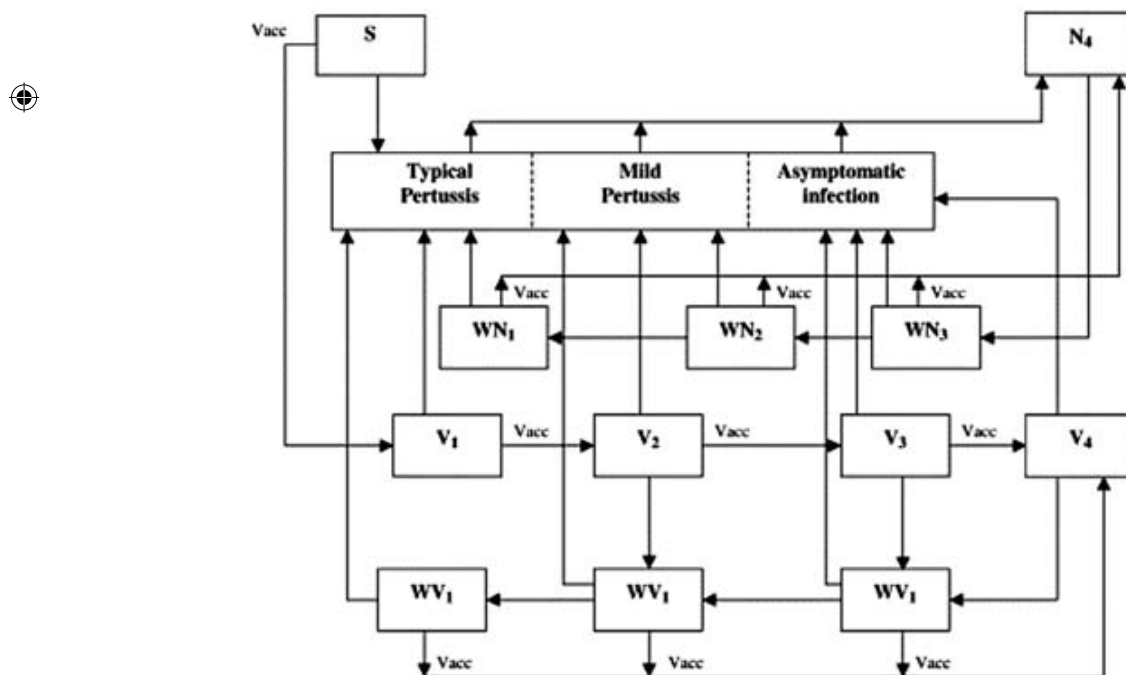


Fig. 2 – O modelo de Van Rie e colaboradores

Fig. 2 – Van Rie and col. model





CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

nidade por doença natural é máxima (N4). A imunidade adquirida por doença natural ou por vacinação vai diminuindo ao longo do tempo (WN3 a WN1, WV3 a WV1).

Este modelo tem em consideração vários pressupostos que têm por base estudos científicos anteriormente efectuados: a vacinação após o primeiro ano de idade é igualmente eficaz após duas ou três doses de vacina, conforme foi constatado, e por isso aqueles que não fazem uma das vacinas dos 2, 4 ou 6 meses, mas recebem uma 3.<sup>a</sup> dose após o ano de idade, atingem o nível mais alto de imunização provocado pela vacina<sup>26</sup>. Os períodos infecciosos médios (uma semana de fase catarral + duração da tosse paroxística) variam entre 4 semanas na tosse convulsa típica e uma semana na infecção assintomática. A infectividade relativa é de 1 na infecção típica e na infecção leve, onde há menos tosse mas maior número de contactos por o indivíduo manter actividade diária, e menor, de 0,2, na infecção assintomática.

Van Rie simula no seu modelo seis estratégias vacinais, avaliando em cada uma delas efeitos directos e indirectos (decorrentes da imunidade de grupo): 1) Estratégia vacinal clássica; 2) Estratégia clássica + *booster* na adolescência; 3) Estratégia clássica + *booster* na adolescência; e na idade adulta; 4) Estratégia clássica + estratégia Cocoon (vacinação de contactos de recém-nascidos); 5) Estratégia clássica + vacinação na adolescência + estratégia Cocoon; 6) estratégia clássica + vacinação na adolescência + vacinação dos adultos + estratégia Cocoon.

Enquanto a vacinação por rotina dos adolescentes (estratégia 2) tem maioritariamente um efeito directo, diminuindo a doença nos vacinados, a estratégia de Cocoon (estratégia 4) tem um efeito grande na prevenção de doença em lactentes muito pequenos. Tendo em conta o número de vacinas necessário

cence, 3) Classical + Boosters for adolescents and adults, 4) Classical + Cocoon strategy (household contacts of newborns), 5) Classical + Combination adolescence + Cocoon, and 6) Classical + Adolescents, adults and Cocoon strategies.

While routine systematic vaccination of adolescents (strategy 2) has a more direct effect by decreasing disease incidence in vaccinated people, the Cocoon strategy (strategy 4) has a major effect in preventing disease in youngest infants. Regarding the number of vaccines necessary to prevent one case of typical pertussis in general population, adolescent vaccination (strategy 2) is 1.8 times more efficient than adolescent + Cocoon strategy (strategy 5) and two to three times more efficient than other strategies. If only typical cases in infants under 3 months are taken into account, as the group with more hospital admissions, complications and mortality, Cocoon strategy (strategy 4) is 1.3 times more efficient than adolescents + Cocoon combination strategy (strategy 5), and two to five times more efficient than other strategies.

Hethcote and col.<sup>28</sup> compared vaccine strategies in Australia, based on mathematical modelling. In Australia, vaccination at 18 months was discontinued in 2003 and substituted by a booster dose at 15-17 years old, as recent data showed that protection from pertussis typical cases after only 3 doses of acellular vaccine persists for 6 years<sup>29</sup>. Assuming 80% vaccine coverage in Australia, a high coverage resulting from the school based program, they concluded that this would lead to a 30% decrease in pertussis cases between 0 and 23 months and 25% among adolescents.



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

para prevenir um caso típico de tosse convulsa na população em geral, a vacinação de adolescentes (estratégia 2) é 1,8 vezes mais eficaz do que a estratégia adolescente mais Cocoon (estratégia 5), e duas a três vezes mais eficaz do que as outras estratégias. No que diz respeito apenas aos casos típicos de tosse convulsa nos lactentes dos 0 aos 3 meses, o grupo que tem maior taxa de hospitalização, complicações e taxa de mortalidade, a estratégia Cocoon (estratégia 4) é 1,3 vezes mais eficaz do que a combinação vacinação de adolescentes + Cocoon (estratégia 5) e duas a cinco vezes mais eficaz do que as outras estratégias. Hethcote e col.<sup>27</sup> compararam estratégias vacinais na Austrália, baseando-se também num modelo matemático. Na Austrália, a dose efectuada aos 18 meses foi eliminada em 2003 e substituída por uma dose de vacina acelular aos 15-17 anos, pois dados recentes mostraram que a protecção dos casos típicos de pertussis após três doses de vacina acelular persiste durante pelo menos 6 anos<sup>28</sup>. Assumindo os 80% de cobertura vacinal conseguidos, uma cobertura elevada por estar inserida num programa de saúde escolar, concluíram que esta alteração levava a uma diminuição em 30% dos casos de tosse convulsa entre os 0 e os 23 meses e em 25% nos adolescentes. Esperava-se no entanto um aumento em 15% dos casos em crianças entre os 2 e os 4 anos, e não haveria alteração significativa de incidência nos adultos jovens. Esta alteração permitiria a redução da incidência de tosse convulsa sem aumento do custo do Programa Nacional de Vacinação, mas se a cobertura vacinal diminuísse para 70% a vantagem da vacinação na adolescência poder-se-ia perder.

Luz e col.<sup>29</sup> criaram um modelo com o objectivo de analisar a dinâmica da tosse convulsa num grande centro urbano como o

Nevertheless an increase in 15% in children between 2 and 4 years old was expected and the incidence of pertussis in young adults would not change significantly. This change would allow reduction on pertussis incidence without extra charge, but if vaccine coverage decreased to 70%, the advantage of vaccinating in adolescence could be lost. Luz e col.<sup>30</sup> created a model in order to analyze pertussis dynamics in a large urban centre like Rio de Janeiro. Despite Brazil showing no signs of pertussis resurgence, the model predicts an increase in the number of pertussis secondary infections in more advanced ages. The surveillance system may not be capturing these new infections. Another possibility predicted by the model could be that incidence of pertussis in Rio de Janeiro would still be in an adaptation period, the number of cases oscillating before starting gradually to increase until a new equilibrium in more advanced age classes was reached (Fig. 3).

We should emphasize why all these models seem to exaggerate the number of infections. In fact, pertussis notification is almost limited to primary infections. This large undernotification is mostly related to the fact that case definition is not consensual, secondary infections signs and symptoms are non specific, diagnostic techniques are neither sensitive nor specific enough and health care personal is insufficiently aware of waning immunity, usually not considering pertussis as a differential diagnosis.

### The Global Pertussis Initiative

The Global Pertussis Initiative (GPI) was established in 2001, aiming to evaluate pertussis and access priority control strate-

**CMYK**

## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

Rio de Janeiro. Apesar de não haver ainda sinais de ressurgimento da doença no Brasil, o modelo prevê um aumento do número de infecções secundárias em idades mais avançadas. Eles concluem que o sistema de vigilância no Brasil pode não estar a captar estas novas infecções. Uma outra possibilidade prevista pelo modelo é a de que a incidência de tosse convulsa no Rio de Janeiro pudesse estar ainda num período de adaptação, com o número de casos a oscilar antes de aumentar novamente, até se atingir um novo equilíbrio em idades mais avançadas (Fig. 3).

É de salientar que estes modelos têm em comum o facto de parecerem exagerar em muito o número de infecções. Na realidade, sabe-se

gies. This group, composed by 37 experts from 17 different countries, recommended in 2003 that pertussis vaccination strategies should be expanded in every country to include booster doses at pre-scholar age (4-6 years old), to adolescents and to those specific adults who were in contact with infants, namely health carers and child care giving adults<sup>31</sup>. Since Australia implemented a booster dose for adolescents, many other countries like Austria, Canada, France, Germany, Sweden and USA have done the same.

GPI met again in 2005: They reinforced the recommendation to vaccinate adolescents, and additionally recommended the Cocoon

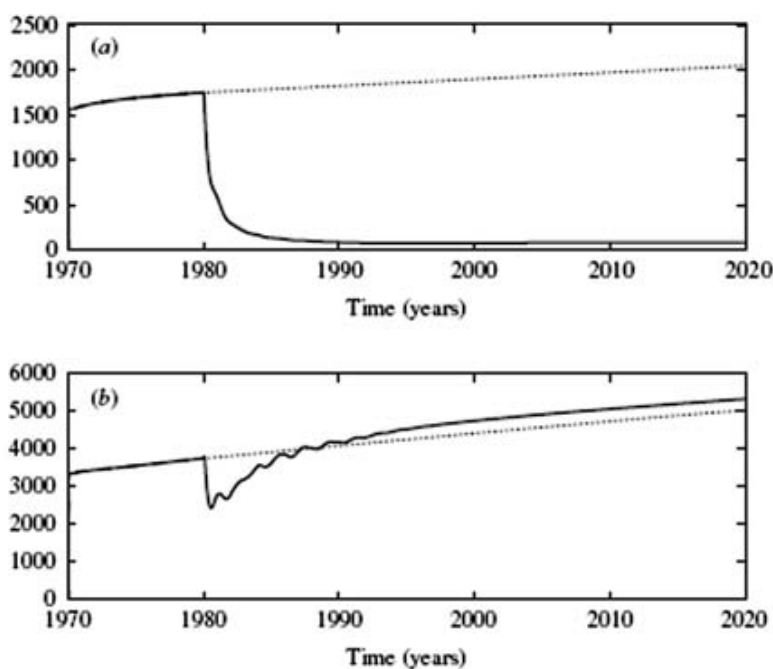


Fig. 3 – Comparação entre o número absoluto de infecções primárias (a) e infecções secundárias (b) na presença (---) ou ausência (...) de vacinação.

Fonte: Luz e colaboradores

Fig. 3 – Comparison of the absolute number of (a) primary and (b) secondary infections in the presence (---) or absence (...) of vaccination.

Source: Luz and col



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

que as infecções por pertussis estão muito sub-notificadas, quase limitadas às infecções primárias. Para esta subnotificação contribuem os factos de a definição de caso não ser consensual, os sinais e sintomas das infecções secundárias serem inespecíficos, muito semelhantes a outras doenças respiratórias infecciosas, os meios de diagnóstico serem ainda pouco sensíveis e específicos e os profissionais de saúde não estarem suficientemente alertados para a perda de imunidade vacinal, não entrando a doença nos diagnósticos diferenciais.

### O Grupo de Iniciativa Global para o combate à tosse convulsa

O Grupo de Iniciativa Global para o combate à Tosse Convulsa (*Global Pertussis Initiative*, ou GPI) foi organizado em 2001, para avaliar toda a extensão do problema actual e estabelecer estratégias de controlo prioritárias. Este grupo, constituído por 37 especialistas provenientes de 17 países diferentes, concretizou em 2003 a recomendação de que todos os países deveriam considerar a expansão de estratégias vacinais existentes para incluir a adição de doses de reforço a crianças em idades pré-escolar (4-6 anos), adolescentes e adultos específicos com risco acrescido de transmitir a doença a lactentes vulneráveis, nomeadamente pessoal de saúde e outros prestadores de cuidados a crianças<sup>30</sup>. Desde que a Austrália introduziu a vacina na adolescência no seu plano nacional de vacinação, são já vários os países que seguiram as recomendações da GPI nesse sentido, como a Áustria, o Canadá, a França, a Alemanha, a Suécia e os EUA.

O GPI encontrou-se novamente em 2005, reforçando nesta altura a recomendação da vacinação dos adolescentes, e recomendou

strategy for the countries in which this was economically feasible. They also once again appealed for case definition and diagnostic tests standardization<sup>32</sup>.

### Pertussis in Portugal

Pertussis vaccination programme varies across countries with multiple vaccination strategies, different coverages and different types of vaccines. Therefore, in each country, vaccine optimal strategy will depend on current national vaccination schedule, local epidemiological data, age-specific costs of pertussis cases and accessibility of the target population.

Until the beginning of 2006, vaccination programme in Portugal included 5 doses of DTP whole-cell vaccine, three doses before the age of one year, and two booster doses at 18 months and 5-6 years of age. After 2006, the acellular vaccine came to replace the whole-cell one, being incorporated in a pentavalent vaccine at 2, 4 and 6 months of age (DTPaHibVIP) and two tetravalent booster vaccines (DTPaHib at 18 months and DTPaVIP at 5-6 years of age)<sup>33</sup>. This kind of vaccine is only adequate for children under 7 years of age: the acellular pertussis vaccines recommended for adolescents and adults have similar immunogenicity and safety, but only  $\frac{1}{3}$  to  $\frac{1}{4}$  of the concentration of the acellular pertussis component of the vaccine (dTpa)<sup>34</sup>. These last vaccines are not yet commercialized in Portugal.

In Portugal, surveillance system is universal and depends on declared clinical cases, based on WHO case definition<sup>35</sup>. Here, pertussis also clearly decreased after vaccination (Fig. 4)<sup>36</sup>. Despite a high vaccine coverage – more than 90% of the population



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

adicionalmente a implementação da estratégia de Cocoon nos países em que esta medida fosse economicamente viável. Apelou ainda uma vez mais para a necessidade de uniformização da definição de caso e dos exames diagnósticos a efectuar<sup>31</sup>.

### A situação de Portugal

O esquema de vacinação da tosse convulsa não é uniforme em todo o mundo, existindo várias estratégias vacinais em curso actualmente, com diferentes vacinas e diferentes coberturas vacinais. Em cada país, a estratégia vacinal deverá então depender do plano vacinal em curso, da situação epidemiológica local, do custo de um caso de tosse convulsa nos variados grupos etários e dos custos de acessibilidade e vacinação para a população-alvo.

Até ao início de 2006, o esquema de vacinação em Portugal incluía 5 doses de vacina holocelular (DTPw) e dois reforços aos 18 meses e aos 5-6 anos. A vacina acelular veio posteriormente substituí-la no programa nacional de vacinação, sendo incorporada numa vacina pentavalente (DTPaHibVIP aos 2, 4 e 6 meses) e duas vacinas tetravalentes (DTPaHib aos 18 meses e DTPaVIP aos 5-6 anos).<sup>(32)</sup> Este tipo de vacina só pode ser efectuada até aos 6 anos, inclusive, sendo que as duas vacinas recomendadas como reforço para adolescentes e adultos apresentam resposta imunológica semelhante, são imunogénicas e seguras, mas as suas fórmulas têm só aproximadamente 1/3 a 1/4 da concentração do componente acelular da tosse convulsa da fórmula pediátrica (dTpa)<sup>33</sup>. Estas últimas vacinas ainda não estão comercializadas em Portugal.

Em Portugal, o sistema de vigilância cobre toda a população e é baseado em informa-

receiving 3 doses under 1 year of age – case notification is increasing, as in other countries (Table I)<sup>37-39</sup>.

Based on previous international studies, a booster vaccine in adolescents would probably be cost-effective in Portugal. In 2004, Purdy and col.<sup>40</sup> evaluated pertussis-related morbidity, cost, and relative cost-benefit data of immunization strategies for seven groups of individuals in USA – 1)adolescents 10-19 years of age; 2)adults  $\geq 20$  years of age; 3)adults  $\geq 50$  years of age; 4)persons  $\geq 18$  years of age with chronic obstructive pulmonary disease; 5)adults  $\geq 15$  years old who are the primary caretakers of infants  $\leq 1$  year of age; 6)health care workers  $\geq 20$  years of age; and 7)all person  $\geq 10$  years of age. In this study, immunizing adolescents aged 10-19 years was already then the most economical strategy and would be the easiest to implement, particularly if a combination dTpa vaccine replaced the recommended dT vaccine. Taking this into account, vaccinating adolescents against pertussis will also be an important public health measure in Portugal, a country where vaccination coverage of adolescents' pertussis vaccine will still be high at 11-13 years-old, as it is for dT vaccine, because young adolescents are still studying at this age and need to actualize their vaccination schedule in order to attend school.

As in other countries, most child pertussis cases in Portugal were attributed to first relatives, particularly the mother, the father and older siblings<sup>38</sup>. The Cocoon strategy, apparently more difficult to implement, carries important indirect effects in newborns and infants. A pertussis disease recommendation from Direcção-Geral de Saúde (DGS) for parents of newborn babies





CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

ções clínicas de casos de doença declarados, tendo por base a definição de caso proposta pela Organização Mundial de Saúde<sup>32</sup>. Aqui a tosse convulsa também diminuiu com a vacinação (Fig. 4)<sup>35</sup>, mas apesar de uma alta cobertura vacinal – mais de 90% das crianças com um ano de idade recebem três doses de vacina –, o número de casos notificados de tosse convulsa tem vindo a aumentar nos últimos anos (Quadro I)<sup>36-38</sup>.

O reforço da vacinação antipertussis nos adolescentes teria provavelmente um custo-benefício positivo já comprovado em outros países. Purdy *et col.*<sup>39</sup> avaliaram em 2004 a morbilidade relacionada com a tosse convulsa, os seus custos e a relação custo-benefício de sete estratégias vacinais em grupos de indivíduos nos EUA – 1) adolescentes entre 10-19 anos; 2) adultos  $\geq 20$  anos; 3) adultos  $\geq 50$  anos; 4) pessoas  $\geq 18$  anos com doença pulmonar obstrutiva crónica; 5) pessoas  $\geq 15$  anos prestadores de cuidados directos a crianças menores de um ano; 6) trabalhadores da área da saúde  $\geq 20$  anos; 7) todos os indivíduos  $\geq 10$  anos. Neste estudo, a estratégia mais económica seria a de imunizar todos os adolescentes entre os 10-19 anos. Esta será também a estratégia mais fácil de implementar em Portugal, sobretudo se se optar por substituir a actual recomendação da vacina dT por uma combinação dTpa. Para além disso, sabemos que em Portugal a cobertura vacinal da vacina para a tosse convulsa nos adolescentes manter-se-á elevada aos 11-13 anos, como é para a actual vacina dT, porque estes adolescentes jovens ainda estão a estudar e necessitam de actualizar o seu boletim de vacinas para se inscrever no novo ano escolar.

Também em Portugal a fonte de infecção de *Bordetella pertussis* tem sido atribuída aos familiares da criança, frequentemente pais ou irmãos mais velhos<sup>37</sup>. A estratégia Cocoon é

(or future parents) could be of great value and have a significant parents' approval. A high coverage could be expected, resulting in a very effective strategy. DGS could associate this recommendation to the one that recommends tetanus vaccination in the woman who desires to be pregnant, to recommend it with no charge to parents in the first days after delivery, or could even simply allow to commercialize it, taking into account current world recommendations and expected benefits.

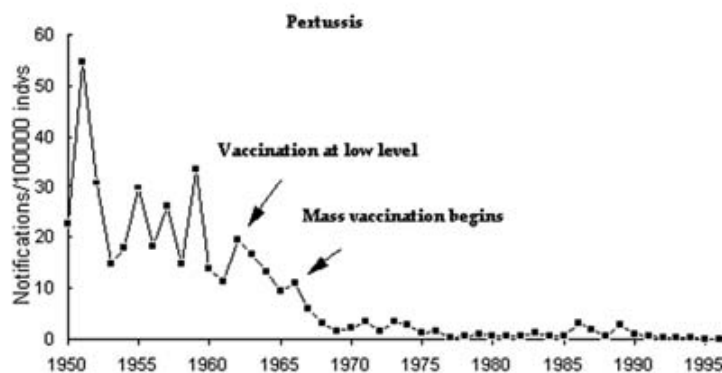


Fig. 4 – Notificações por 105 indivíduos em Portugal 1950-1995

Fonte: Gomes MC e colaboradores<sup>35</sup>

Fig. 4 – Notifications by 105 individuals in Portugal from 1950-1995

Source: Gomes MC and col<sup>35</sup>





CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

Quadro I – Notificações de tosse convulsa em Portugal 1995-2000 e estratificação por idade 2001-2007.

| Portugal | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Total    | 16   | 19   | 11   | 9    | 12   | 22   | 2    | 2    | 4    | 38   | 78   | 22   | 21   |
| <1 A     |      |      |      |      |      |      | 2    | 2    | 4    | 36   | 74   | 21   | 19   |
| 1-4 A    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 2    | 1    |      |
| 5-14 A   |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 2    |      | 2    |
| 15-24 A  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 25-34 A  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| > 35 A   |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      |

Fonte: DGS

Table I – Pertussis notifications in Portugal 1995-2007 and stratification by age 2001-2007

| Portugal | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Total    | 16   | 19   | 11   | 9    | 12   | 22   | 2    | 2    | 4    | 38   | 78   | 22   | 21   |
| <1 y     |      |      |      |      |      |      | 2    | 2    | 4    | 36   | 74   | 21   | 19   |
| 1-4 y    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 2    | 1    |      |
| 5-14 y   |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 2    |      | 2    |
| 15-24 y  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 25-34 y  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| > 35 y   |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      |

Source: DGS

uma medida aparentemente mais difícil de executar, mas aliciente, com efeitos indirectos importantes nos recém-nascidos e lactentes, o que pode facilitar a sua implementação. A recomendação da vacina aos pais dos recém-nascidos (ou futuros pais) por parte da Direcção-Geral de Saúde (DGS) poderá ter grande interesse e uma aceitação significativa. A DGS poderia associá-la à recomendação da vacina antitetânica na mulher que desejasse engravidar, recomendá-la aos pais nos primeiros dias após o nascimento do filho, ou mesmo optar por autorizar a sua comercialização com ou sem participação, tendo em conta as actuais recomendações mundiais e benefícios previstos.



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

## Bibliografia/Bibliography

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis – United States, January 1992–June 1995. MMWR 1995; 44:525-529.
2. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7):628-634.
3. World Health Organization. WHO position paper on pertussis (January 2005). ([www.who.int/](http://www.who.int/)) Accessed June 2009.
4. He Q, Viljanen MK, Nikkari S, Lyytikainen R, Mertsola J. Outcomes of *Bordetella pertussis* infection in different age groups of an immunized population. *J Infect Dis*. 1994; 170(4):873-877.
5. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6622):612-614.
6. Khetsuriani N, Bisgard K, Prevots DR, Brennan M, Wharton M, Pandya S, *et al*. Pertussis outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(12):1108-1112.
7. Kapaskelis AM, Vouloumanou EK, Rafailidis EK, Hatzoupoulou P, Nikita D, Falagas ME. High prevalence of antibody titers against *Bordetella pertussis* in an adult population with prolonged cough. *Resp Med* 2008; 102:1586-1591.
8. Strebel P, Nordin J, Edwards K. Population based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota 1995-1996. *J Infect Dis* 2001; 183:1353-1359.
9. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA, Zepp F. Neonatal vaccination with acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008; 152(5):655-660, 660.e1.
10. Anderson RM MR. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford Science Publications; 1991.
11. Cherry JD. The science and fiction of the “resurgence” of pertussis. *Pediatrics* 2003; 112(2):405-406.
12. KM Edwards MD, EA Jr. Mortimer. Pertussis vaccine: 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999.
13. Das P. Whooping cough makes global comeback. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(6):322.
14. Nteyayabo B, De Serres G, Duval B. Pertussis resurgence in Canada largely caused by a cohort effect. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(1):22-27.
15. Mooi FR, van Loo IH, King AJ. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3 Suppl):526-528.
16. Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty-five years’ experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine* 2002 31; 20(9-10):1290-1294.
17. Hallander HO, Advani A, Donnelly D, Gustafsson L, Carlsson RM. Shifts of *Bordetella pertussis* variants in Sweden from 1970 to 2003, during three periods marked by different vaccination programs. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6):2856-2865.
18. Broutin H, Guegan JF, Elguero E, Simondon F, Cazelles B. Large-scale comparative analysis of pertussis population dynamics: periodicity, synchrony, and impact of vaccination. *Am J Epidemiol* 2005; 161(12):1159-1167.
19. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *Jama* 2003; 290(22):2968-2975.
20. Wirsing von Konig CH, Postels-Multani S, Bock HL, Schmitt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet* 1995; 346(8986):1326-1329.
21. Bass JW, Wittler RR. Return of epidemic pertussis in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(5):343-345.
22. Halperin SA, Smith B, Russell M, Hasselback P, Guasparini R, Skowronski D, *et al*. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine* 2000; 18(14):1312-1319.
23. Tran Minh NN, He Q, Ramalho A, Kaufhold A, Viljanen MK, Arvilommi H, *et al*. Acellular vaccines containing reduced quantities of pertussis antigens as a booster in adolescents. *Pediatrics* 1999; 104(6):e70.
24. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA, Ramalho AC. A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (dTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. *Vaccine* 2000; 19(6):628-636.
25. Edwards KM. Is pertussis a frequent cause of cough in adolescents and adults? Should routine pertussis immunization be recommended? *Clin Infect Dis* 2001; 32(12):1698-1699.



CMYK



## PERTUSSIS EM PORTUGAL – A IMPORTÂNCIA DE UMA NOVA ESTRATÉGIA VACINAL

Susana Gama de Sousa, Henrique Barros

26. Van Rie A, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five new strategies. *Vaccine* 2004; 22(23-24):3154-3165.
27. T. Tomoda HOaTK. Two primary doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine induce immunological responses to *Bordetella pertussis* as strong as those induced by three primary doses. *Vaccine* 1997; 15:1955-1958.
28. Hethcote HW, Horby P, McIntyre P. Using computer simulations to compare pertussis vaccination strategies in Australia. *Vaccine* 2004; 22(17-18):2181-2191.
29. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, *et al.* Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics* 2001; 108(5):E81.
30. Luz PM, Codeco CT, Werneck GL, Struchiner CJ. A modelling analysis of pertussis transmission and vaccination in Rio de Janeiro, Brazil. *Epidemiol Infect* 2006; 134(4):850-862.
31. Forsyth KD, Campins-Marti M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, *et al.* New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative. *Clin Infect Dis* 2004; 39(12):1802-1809.
32. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25(14):2634-2642.
33. Ministério da Saúde, Portugal. Direcção-Geral de Saude. Circular Normativa n.º 08/DT de 21.12.2005. Plano Nacional de Vacinação 2006 (Orientações técnicas n.º 10) Accessed June 2009 ([www.dgs.pt/](http://www.dgs.pt/)).
34. Halperin SA, Smith B, Russell M, Scheifele D, Mills E, Hasselback P, *et al.* Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(4):276-283.
35. Schmidt JE, Tozzi AE, Rava L, Glismann S. The EUVAC-NET survey: national pertussis surveillance systems in the European Union, Switzerland, Norway, and Iceland. *Euro Surveill* 2001; 6(6):98-104.
36. Gomes MC, Gomes JJ, Paulo AC. Diphtheria, pertussis, and measles in Portugal before and after mass vaccination: a time series analysis. *Eur J Epidemiol* 1999; 15(9):791-798.
37. Guerin N, Roure C. Immunisation coverage in the European Union. *Euro Surveill* 1997; 2(1):2-4.
38. Goncalves G, Machado E, Gouveia E, Santos MA, Castro L, Aguas R, *et al.* Resurgence of pertussis in northern Portugal: two severe cases in very young children. *Euro Surveill* 2005; 10(6):E050623 3.
39. Ministério da Saúde, Portugal. Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória. 2008, Lisboa. Accessed June 2009 ([www.dgs.pt/](http://www.dgs.pt/)).
40. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(1):20-28.

