DIFTERIA

CID-10: A36

CARACTERÍSTICAS GERAIS

DESCRIÇÃO

Doença toxi-infecciosa aguda, contagiosa, potencialmente letal, imunoprevenível, causada por bacilo toxigênico, que frequentemente se aloja nas amígdalas, faringe, laringe, fossas nasais e, ocasionalmente, em outras mucosas e na pele. É caracterizada por apresentar placas pseudo-membranosas típicas.

AGENTE ETIOLÓGICO

Corynebacterium diphtheriae, bacilo Gram-positivo irregular, pleomórfico, não esporulado, com estruturas claviformes semelhantes a "letras chinesas" ou "paliçadas". Pode produzir uma exotoxina de origem proteica, a toxina diftérica, o principal fator de virulência da difteria, codificada pelo gene tox adquirido através da lisogênese pelo fago β.

RESERVATÓRIO

O principal é o próprio doente ou o portador, sendo esse último mais importante na disseminação do bacilo em virtude da maior frequência na comunidade e por ser assintomático. A via respiratória superior e a pele são locais habitualmente colonizados pela bactéria.

MODO DE TRANSMISSÃO

Ocorre pelo contato direto de pessoa doente ou portadora com pessoa suscetível, por meio de gotículas de secreção respiratória, eliminadas por tosse, espirro ou ao falar. Em casos raros, pode ocorrer a contaminação por fômites. O leite cru pode servir de veículo de transmissão.

PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Em geral, de um a seis dias, podendo ser mais longo.

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

Em média, até duas semanas após o início dos sintomas. A antibioticoterapia adequada elimina, na maioria dos casos, o bacilo diftérico da orofaringe, 24 a 48 horas após sua introdução.

O portador pode eliminar o bacilo por seis meses ou mais, motivo pelo qual se torna extremamente importante na disseminação da difteria (WHO, 2018).

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é geral. O indivíduo torna-se imune em duas situações, descritas a seguir:

- Ao adquirir a doença ou através de infecções inaparentes atípicas, que conferem imunidade em diferentes graus, dependendo da maior ou da menor exposição dos indivíduos.
- Pela vacina: mínimo de três doses de vacina com componente diftérico, sendo necessário reforços com toxoide diftérico a cada dez anos da última dose.

Em ambas as situações, a imunidade gerada é duradoura, mas não é permanente.

A proteção conferida pelo soro antidiftérico (SAD) é temporária e de curta duração (em média, duas semanas).

Como a doença não confere imunidade permanente, a pessoa deverá dar continuidade ao seu esquema de vacinação, após a alta hospitalar.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A presença de placas pseudomembranosas branco-acinzentadas, aderentes, que se instalam nas amígdalas e invadem estruturas vizinhas é a manifestação clínica típica (Tavares; Marinho, 2012). Essas placas podem se localizar na faringe, na laringe e nas fossas nasais; e, com menos frequência, também são observadas na conjuntiva, na pele, no conduto auditivo, na vulva, no pênis (pós-circuncisão) e no cordão umbilical.

A doença manifesta-se clinicamente por comprometimento do estado geral do paciente, que pode se apresentar prostrado e pálido. A dor de garganta é discreta, independentemente da localização ou da quantidade de placas existentes, e a febre normalmente não é muito elevada, variando de 37,5ºC a 38,5ºC, embora temperaturas mais altas não afastem o diagnóstico.

Nos casos mais graves, há intenso edema do pescoço, com grande aumento dos gânglios linfáticos dessa área (pescoço taurino) e edema perigangliona nas cadeias cervicais e submandibulares. Dependendo do tamanho e da localização da placa pseudomembranosa, pode ocorrer asfixia mecânica aguda no paciente, o que muitas vezes exige imediata traqueostomia para evitar a morte (Tavares; Marinho, 2012).

O quadro clínico produzido pelo bacilo não toxigênico também determina a formação de placas características, embora não se observem sinais de toxemia ou a ocorrência de complicações. No entanto, as infecções causadas pelos bacilos não toxigênicos têm importância epidemiológica por disseminarem o *C. diphtheriae*.

FORMAS CLÍNICAS

- **Faringoamigdaliana ou faringotonsilar (angina diftérica)**: é a mais comum. Nas primeiras horas da doença, observa-se discreto aumento de volume das amígdalas, além da hiperemia de toda a faringe. Em seguida, ocorre a formação das pseudomembranas características, aderentes e invasivas, constituídas por placas esbranquiçadas ou amarelo-acinzentadas, eventualmente de cor cinzento-escura ou negra, que se tornam espessas e com bordas bem definidas. Essas placas se estendem pelas amígdalas, recobrindo-as, e frequentemente invadem as estruturas vizinhas, podendo ser observadas nos pilares anteriores, na úvula, no palato mole e na retrofaringe, adquirindo aspecto necrótico. O estado geral do paciente agrava-se com a evolução da doença, em virtude da progressão das pseudomembranas e da absorção cada vez maior de toxina (Veronesi; Focaccia, 2005).
- **Difteria hipertóxica (difteria maligna)**: denominação dada aos casos graves, intensamente tóxicos, que apresentam importante comprometimento do estado geral desde o início. Observa-se a presença de placas de aspecto necrótico, que ultrapassam os limites das amígdalas, comprometendo as estruturas vizinhas. Há aumento importante do volume dos gânglios da cadeia cervical, além de edema periganglionar, pouco doloroso à palpação, caracterizando o pescoço taurino (Veronesi; Focaccia, 2005).
- **Nasal (rinite diftérica)**: é mais frequente em lactentes, sendo, na maioria das vezes, concomitante à angina diftérica. Desde o início, observa-se secreção nasal serossanguinolenta, geralmente unilateral, podendo ser bilateral, que provoca lesões nas bordas do nariz e no lábio superior (Tavares; Marinho, 2012).
- **Laríngea (laringite diftérica)**: na maioria dos casos, a doença inicia-se na região da orofaringe, progredindo até a laringe. É uma forma bastante comum no Brasil. Os sintomas iniciais, além dos que são vistos na faringe diftérica, são: tosse, rouquidão, disfonia e dificuldade respiratória progressiva, podendo evoluir para insuficiência respiratória aguda. Em casos raros, pode haver comprometimento isolado da laringe, o que dificulta o diagnóstico.
- **Cutânea**: apresenta-se sob a forma de úlcera arredondada, com exsudato fibrinopurulento e bordas bem demarcadas. Embora profunda, essa úlcera não alcança o tecido celular subcutâneo. Devido à pouca absorção da toxina pela pele, a lesão ulcerada de difteria pode se tornar subaguda ou crônica, e raramente é acompanhada de repercussões cutâneas. No entanto, seu portador constitui-se em reservatório e disseminador do bacilo diftérico, daí a importância dele na cadeia epidemiológica da doença.
- **Outras localizações**: apesar de raro, o bacilo diftérico pode acometer a vagina (ulcerações e corrimento purulento), o ouvido (processo inflamatório exsudativo do duto auditivo externo) e conjuntiva ocular (a infecção pode ser inaparente ou manifestar-se sob a forma de conjuntivite aguda, com eventual formação da membrana).

COMPLICAÇÕES

Podem ocorrer desde o início da doença até, na maioria dos casos, a sexta ou oitava semana, quando os sintomas iniciais já desapareceram. Podem estar relacionadas com a localização e a extensão da membrana; a quantidade de toxina absorvida; o estado imunitário do paciente; a demora no diagnóstico e no início do tratamento.

As principais complicações da difteria são:

- **Miocardite:** é responsável pelo maior número de óbitos a partir da segunda semana da doença. Decorre da ação direta da toxina no miocárdio ou, ainda, da intoxicação do sistema de condução cardíaco. Os sinais e os sintomas mais encontrados são alterações de frequência e ritmo, hipofonese de bulhas, hepatomegalia dolorosa, aparecimento de sopro e de sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). As alterações eletrocardiográficas mais encontradas são: alteração de repolarização, extrassistolias, taquicardia ou bradicardia, distúrbio de condução atrioventricular e corrente de lesão.
- **Neurite:** consiste em alterações transitórias, decorrentes da ação da exotoxina no sistema nervoso periférico, ocasionando as neurites periféricas. As manifestações geralmente são tardias, ocorrendo entre a segunda e a sexta semana de evolução, mas podem aparecer alguns meses depois. A forma de apresentação mais comum e mais característica é a paralisia do véu do palatino, com desvio unilateral da úvula, ocasionando voz anasalada, engasgos e regurgitação de alimentos pelo nariz, podendo ocorrer broncoaspiração. Em alguns casos, observa-se paresia ou paralisia bilateral e simétrica das extremidades, com hiporreflexia. Também pode ocorrer paralisia do diafragma, geralmente tardia, causando insuficiência respiratória. A paralisia dos músculos oculares, determinando diplopia e estrabismo, também pode ser observada.
- **Renais:** de acordo com a gravidade do caso, pode-se detectar a presença de albuminúria em diferentes proporções. Na difteria grave, pode-se instalar uma nefropatia tóxica com importantes alterações metabólicas e, mais raramente, insuficiência renal aguda. Geralmente, quando há miocardite, pode ocorrer também insuficiência renal grave.

DIAGNÓSTICO

Em geral, a difteria é uma doença grave que necessita de assistência médico-hospitalar imediata e isolamento.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

É realizado pelo isolamento e identificação do *C. diphtheriae* por meio de cultura de amostras biológicas, coletadas adequadamente, das lesões existentes (ulcerações, criptas das amígdalas), exsudatos de orofaringe e de nasofaringe, que são as localizações mais comuns, ou de outras lesões cutâneas, conjuntivas, genitália externa, entre outras, mesmo sem as provas de toxigenicidade (Anexo). Essa técnica é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da difteria. No Laboratório de Referência Nacional, Instituto Adolfo Lutz, está disponível o ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR), que permite a detecção do gene regulador da produção de toxinas (dtxR) e do gene da toxina da difteria (tox).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial é feito entre a:

- **Difteria cutânea** e o impetigo, ectima, eczema, úlceras.
- **Difteria nasal** e a rinite estreptocócica, rinite sifilítica, corpo estranho nasal.

- **Difteria amigdaliana ou faríngea** e a amigdalite estreptocócica, angina monocítica, angina de Plaut Vicent, agranulocitose.
- **Difteria laríngea** e o crupe viral, laringite estridulosa, epiglotite aguda, inalação de corpo estranho.

TRATAMENTO

A medida terapêutica eficaz na difteria é a administração do soro antidiftérico (SAD), que deve ser feita em unidade hospitalar, e cuja finalidade é inativar a toxina circulante o mais rápido possível, possibilitando a circulação de excesso de anticorpos em quantidade suficiente para neutralizar a toxina produzida pelos bacilos.

> O SAD não tem ação sobre a toxina já impregnada no tecido, por isso sua administração deve ser feita o mais precocemente possível diante de suspeita clínica bem fundamentada (Veronesi; Focaccia, 2005).

O SAD tem origem heteróloga (soro heterólogo de cavalo), sendo um produto cada vez mais purificado, em razão do que se considera rara a possibilidade de esse produto causar complicações graves, tais como o choque anafilático e a doença do soro. Mesmo assim a sua administração só deve ser feita em serviços de saúde preparados para o tratamento de complicações, o que implica a existência de equipamentos de emergência e a presença do médico. Quando o serviço não dispuser de condições para atendimento das emergências, a pessoa deve ser encaminhada imediatamente a outro serviço, capaz de garantir a administração do soro com segurança. Por isso, antes da indicação do soro, deve-se proceder a anamnese, com interrogatório rigoroso dos antecedentes da pessoa. Algumas informações são fundamentais para orientar a decisão sobre administrar o soro ou encaminhar para outros serviços, tais como:

- Se anteriormente apresentou quadros de hipersensibilidade.
- Se, em outra oportunidade, já fez uso de soros de origem equina.
- Se mantém contato frequente com animais, principalmente com equinos, seja por necessidade profissional ou por lazer.

No caso da confirmação de qualquer uma dessas informações, o profissional deve adotar o procedimento indicado para a prevenção da ocorrência de reações anafiláticas, conforme orientação do manual de procedimentos para vacinação.

Prevenção de reações anafiláticas na administração de soros heterólogos

Para prevenção de reações anafiláticas, alguns cuidados específicos são adotados. Os procedimentos básicos para realizá-los são elencados a seguir.

- Lavar as mãos com água e sabão.
- Organizar todo o material: seringa, agulhas e outros materiais necessários ao tratamento preventivo da anafilaxia – adrenalina 1:1.000, anti-histamínico, corticoide, oxigênio, soro glicosado a 5%, soro fisiológico, equipo de soro e material necessário para assistência ventilatória.

- Cateterizar uma veia de grosso calibre no antebraço e instalar o soro fisiológico ou glicosado a 5% no paciente, garantindo adequado acesso venoso e a manutenção do gotejamento, mesmo depois da administração do soro heterólogo.
- Controlar os sinais vitais, antes e depois de se iniciar a administração do soro.
- Abrir todos os frascos do soro heterólogo indicado e, com ajuda de uma seringa, aspirar e colocar no interior de um frasco de 250 mL ou 500 mL de soro glicosado ou fisiológico previamente esvaziado.
- Iniciar o gotejamento, de modo lento (15 a 20 gotas por minuto), do soro heterólogo prescrito em "y" com o soro fisiológico ou glicosado a 5% previamente instalado no antebraço do paciente. Lembrar-se de que quanto mais rapidamente o paciente receber o soro heterólogo, menores as chances de sequelas causadas pela toxina circulante.
- A supervisão médica deve ser permanente durante a aplicação do soro.
- Observar continuamente o paciente, por mais ou menos duas horas, após a administração do soro, mantendo acesso venoso com soro fisiológico instalado, controlando o gotejamento, os sinais vitais, e observando coloração e temperatura das extremidades (lábios, dedos), sinais de inquietação, sudorese, dificuldade respiratória, queda de pressão arterial, pulso fraco, entre outros.
- Em caso de alguma reação indesejável, parar imediatamente o gotejamento do soro, continuar o gotejamento do soro fisiológico ou glicosado a 5% e iniciar o tratamento com adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides.
- Durante a infusão, o paciente pode desenvolver mal-estar, mudança de voz, dificuldade respiratória e até mesmo choque anafilático. Nessa situação, deve-se parar imediatamente a infusão do soro heterólogo e tomar as providências clínicas cabíveis para cada situação, de acordo com a faixa etária do indivíduo.
- Assim que o paciente melhorar, deve-se reiniciar o gotejamento do soro heterólogo.
- A realização do teste de sensibilidade cutâneo foi excluída da rotina da administração de soros, pois o valor preditivo desse teste é discutível e imprevisível para as manifestações de hipersensibilidade imediata, precoce ou tardia, razão pela qual não se indica a sua realização.
- Nos casos de reação à aplicação de soros de origem equina, caso seja necessário repetir imunização passiva, devem ser utilizadas as imunoglobulinas humanas (IgG), quando possível. Na impossibilidade do uso de IgG, administrar soro heterólogo com pré-medicação e acompanhar o paciente nos dez dias seguintes.

Outras informações podem ser consultadas no *Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação* (2020), disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf, em "Anafilaxia – reação de hipersensibilidade tipo I"; e no *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação* (2014), disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf**,** em "Procedimentos preliminares à administração dos soros heterólogos**".**

ADMINISTRAÇÃO DO SAD

As doses do SAD não dependem do peso e da idade do paciente, e sim da gravidade e do tempo da doença (Quadro 1). A administração do SAD deve ser feita, preferencialmente, por via endovenosa, sendo diluído em 100 mL de soro fisiológico, em dose única.

QUADRO 1 – Esquema de administração do SAD

FORMA CLÍNICA	DOSAGEM
Leve (nasal, cutânea, amigdaliana)	20.000 UI a 40.000 UI, endovenoso
Laringoamigdaliana ou mista	40.000 UI a 60.000 UI, endovenoso
Graves ou tardias (4 dias de doença)	80.000 UI a 100.000 UI, endovenoso

Fonte: adaptado de Center for Disease Control, 2016.

ANTIBIOTICOTERAPIA

O uso de antibiótico deve ser considerado como medida auxiliar da terapia específica, objetivando interromper a produção de exotoxina pela destruição dos bacilos diftéricos e sua disseminação.

Os medicamentos descritos a seguir constam no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Rename (Brasil, 2019).

Pode-se utilizar eritromicina ou penicilina G cristalina ou penicilina G procaína, com a mesma eficácia, durante 14 dias (WHO, 2018), conforme orientação a seguir:

- **Eritromicina:** 40 mg a 50 mg/kg/dia (dose máxima de 2 g/dia), por via oral.
- **Penicilina G cristalina:** 100.000 UI a 150.000 UI/kg/dia, em frações iguais, de 6 em 6 horas, por via endovenosa.
- **Penicilina G procaína**: 50.000 UI/kg/dia (dose máxima de 1.200.000 UI/dia), em duas frações iguais, de 12 em 12 horas, por via intramuscular.

Quando houver melhora do quadro, a penicilina G cristalina pode ser substituída pela penicilina G procaína para se completarem os 14 dias de tempo total de tratamento. A clindamicina constitui boa alternativa à eritromicina e às penicilinas, na dose de 20 mg a 40 mg/kg/dia, em frações iguais, de 8 em 8 horas, por via endovenosa, durante 14 dias.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

O tratamento geral ou de suporte consiste em repouso no leito, manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico (gotejamento endovenoso de soro glicofisiológico, com acréscimo de glicose a 25% ou 50%, para aumentar a oferta calórica), dieta leve, nebulização ou vaporização. Deve-se proceder, com frequência, à aspiração das secreções.

Não havendo aceitação dos alimentos e dos líquidos por via oral, deve-se administrá-los por sonda nasogástrica.

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES DIFTÉRICAS

A observação do paciente com difteria deve ser contínua, considerando-se a possibilidade da ocorrência das complicações citadas a seguir.

- **Insuficiência respiratória**: o agravamento precoce da insuficiência respiratória constitui indicação de traqueostomia. A paralisia da musculatura respiratória (diafragma e músculos intercostais) exige, eventualmente, a instalação de aparelhos de respiração assistida. Nos casos leves e moderados de laringite, quando houver comprometimento respiratório alto, pode-se administrar dexametasona em dose inicial de 0,6 mg/kg, seguida por 0,4 mg/kg/dia, por via endovenosa, em frações iguais, de 6 em 6 horas, como medida antiedematosa. Porém, caso o paciente continue com sinais progressivos de obstrução alta, ou caso já se apresente ao médico com quadro de insuficiência respiratória alta estabelecida, a traqueostomia deve ser feita sem demora, evitando-se que o paciente apresente hipóxia severa.
- **Miocardite**: a terapêutica para essa complicação se baseia no repouso absoluto no leito, durante pelo menos três semanas, na restrição de sódio e no emprego de cardiotônicos e diuréticos. Deve ser realizado eletrocardiograma.
- **Polineurites**: a cura costuma ser espontânea, em tempo variável, mas o paciente deve ser mantido internado e em observação constante.
- **Insuficiência renal aguda**: tratamento conservador, diálise peritoneal.

PROGNÓSTICO

Depende do estado imunitário do paciente, da precocidade do diagnóstico e da instituição do tratamento. Os fatores associados ao mau prognóstico são:

- Tempo da doença sem instituição de tratamento (pior se acima de três dias).
- Presença de edema periganglionar.
- Presença de manifestações hemorrágicas.
- Presença de placas extensas na orofaringe.
- Miocardite precoce.
- Presença de insuficiência renal.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Investigar todos os casos suspeitos e confirmados, com vistas à adoção de medidas de controle pertinentes para se evitar a ocorrência de novos casos.
- Aumentar o percentual de isolamento em cultura, com envio de 100% das cepas isoladas para o Laboratório de Referência Nacional, para estudos moleculares e de resistência bacteriana a antimicrobianos.
- Acompanhar a tendência da doença para detecção precoce de surtos e de epidemias.

DEFINIÇÃO DE CASO

SUSPEITO

Toda pessoa que, independentemente da idade e do estado vacinal, apresenta quadro agudo de infecção da orofaringe, com presença de placas aderentes ocupando as amígdalas, com ou sem invasão de outras áreas da faringe (palato e úvula) ou outras localizações (ocular, nasal, vaginal, pele, por exemplo), com febre moderada e comprometimento do estado geral.

CONFIRMADO

Critério laboratorial

- **Cultura com prova de toxigenicidade**: todo caso suspeito com isolamento do *C. diphtheriae* e provas de toxigenicidade positiva.
- **Cultura sem prova de toxigenicidade**: todo caso suspeito com isolamento do *C. diphtheriae*, mesmo sem provas de toxigenicidade positiva.

O caso suspeito poderá ser confirmado por critério laboratorial pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), desde que seja realizada pelo Laboratório de Referência Nacional.

Critério clínico-epidemiológico

Todo caso suspeito de difteria:

- Com resultado de cultura negativo ou exame não realizado, mas que seja comunicante de outro caso confirmado laboratorial ou clinicamente; ou
- Com resultado de cultura negativo ou exame não realizado, mas que seja comunicante próximo de portador, indivíduo no qual se isolou o *C. diphtheriae*.

Critério clínico

Quando se observarem:

- Placas comprometendo pilares ou úvula, além das amígdalas.
- Placas suspeitas na traqueia ou na laringe.
- Simultaneamente, placas em amígdalas, toxemia importante, febre baixa desde o início do quadro e evolução, em geral, arrastada.
- Miocardite ou paralisia de nervos periféricos, que pode aparecer desde o início dos sintomas sugestivos de difteria ou até semanas depois.

Critério anatomopatológico (necropsia)

Quando a necropsia comprovar:

- Placas comprometendo pilares ou úvula, além das amígdalas.
- Placas na traqueia e/ou na laringe.

PORTADOR

Todo indivíduo que aloja o *C. diphtheriae* na nasofaringe ou na pele (no caso da difteria cutânea) sem apresentar sintomatologia. A identificação ocorre com o exame positivo por cultura, que caracteriza como estado de portador, com evolução ou não para difteria.

DESCARTADO

Caso suspeito não confirmado por nenhum dos critérios descritos anteriormente.

NOTIFICAÇÃO

A notificação deve ser realizada utilizando-se a Ficha de Investigação da Difteria do Sinan. Todo caso suspeito deve ser notificado imediatamente para desencadeamento da investigação e adoção das medidas de controle pertinentes.

INVESTIGAÇÃO

Deve ser realizada a investigação dos casos e dos comunicantes imediatamente após a notificação do caso suspeito, devido ao curto período de incubação e à alta transmissibilidade da doença.

ROTEIRO DA INVESTIGAÇÃO

A Ficha de Investigação da Difteria, disponível em: http://www.portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Difteria/Difteria_v5.pdf, contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. Outras observações podem ser incluídas, conforme as necessidades e as peculiaridades de cada situação.

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Preencher todos os campos da **Ficha de Investigação da Difteria** relativos aos dados gerais, à notificação individual e aos dados de residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

- **Confirmação da suspeita diagnóstica:**
  - anotar, na ficha de investigação, dados dos antecedentes epidemiológicos e dados clínicos;
  - observar, com atenção, se o caso notificado se enquadra na definição de caso de difteria a fim de evitar a notificação inadequada de casos;
  - anotar dados do prontuário do paciente, entrevistar a equipe de assistência, o próprio paciente (quando possível) e familiares;
  - acompanhar a evolução do paciente e o resultado das culturas de *C. diphtheriae*.

- **Identificação da área de transmissão**:
  - verificar se, no local de residência, de trabalho, na creche, na escola, entre outros, há indícios de outros casos suspeitos;
  - esses procedimentos devem ser feitos mediante entrevista com o paciente, familiares ou responsáveis e lideranças da comunidade.
- **Determinação da extensão da área de transmissão**:
  - após a identificação do possível local de transmissão, iniciar imediatamente a busca ativa de outros casos, casa a casa, na creche, na escola, no local de trabalho e em unidades de saúde;
  - verificar, nos serviços de emergência e internação, se apareceram casos com clínica compatível com difteria.

COMUNICANTES

Comunicantes são moradores do mesmo domicílio e outros com uma história de contato direto com o caso. Isso pode incluir cuidadores, parentes, contatos sexuais, colegas estudantes e/ou de trabalho e pessoas que visitem regularmente a casa.

A investigação na busca de comunicantes deve ser feita, também, em instituições, comunidades e outros locais que possibilitaram o contato com o caso. Ressalta-se que todos os comunicantes de um caso suspeito de difteria deverão ser submetidos a exame clínico, coleta de material para cultura e ficar sob vigilância por um período mínimo de sete dias a contar da data do último contato com o caso suspeito.

Para comunicantes que trabalhem em profissões que envolvam manipulação de alimentos ou contato frequente com grande número de crianças, grupo de maior risco, ou com pessoas com comprometimento imunológico, recomenda-se o afastamento de seus locais de trabalho até que se tenha o resultado da cultura. Se positivo, o afastamento deverá ocorrer por mais 48 horas após a administração do antibiótico (ver item "Quimioprofilaxia"). Recomenda-se a quimioprofilaxia aos comunicantes não vacinados, inadequadamente vacinados ou com estado vacinal desconhecido.

Os comunicantes com resultado de cultura positiva devem receber a quimioprofilaxia independentemente da situação vacinal. Os comunicantes com coleta realizada, se a cultura for positiva, deverão ser reexaminados para verificar se atendem à condição de portador ou caso suspeito de difteria. Se o resultado for negativo, antibióticos e monitoramento podem ser interrompidos.

Se, por motivos operacionais, não for possível coletar material de todos os comunicantes, recomenda-se priorizar os que tenham contato com crianças (professores, atendentes de creche, entre outros), pessoas que apresentem diminuição da imunidade, manipuladores de alimentos, pessoas não vacinadas, inadequadamente vacinadas ou com estado vacinal desconhecido. Os comunicantes com coleta realizada, se a cultura for positiva, deverão ser reexaminados para verificar se atendem à condição de portador ou caso suspeito de difteria. Se o resultado for negativo, antibióticos e monitoramento podem ser interrompidos.

Na investigação dos comunicantes é indispensável

- Preencher os campos da Ficha de Investigação da Difteria referentes aos comunicantes.
- Coletar material de naso e orofaringe para cultura *C. diphtheriae*. Caso apresentem ferida que não cicatriza, a coleta da lesão também deve ser realizada.
- Verificar a situação vacinal dos comunicantes, considerando as doses registradas na caderneta de vacinação e, se necessário, iniciar ou atualizar o esquema vacinal com a DTP (tríplice bacteriana), DTP + Hib + hepatite B (penta) ou dT (dupla bacteriana), de acordo com as orientações do Quadro 2.

QUADRO 2 – Conduta para imunização de comunicantes, de acordo com a situação vacinal

HISTÓRIA VACINAL	MENORES DE 7 ANOS		7 ANOS OU MAIS
	<1 ANO	≥1 ANO	
Não vacinados	Iniciar o esquema com penta.	Iniciar o esquema com penta.	Iniciar o esquema com dT.
Vacinação incompleta	Completar o esquema com penta.	Completar o esquema com penta.*	Completar o esquema com a dT.
Vacinação completa	Não se aplica.		Aplicar uma dose de dT como reforço, se a última dose foi aplicada há mais de cinco anos.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

*Criança a partir de 15 meses e menor de 7 anos de idade, sem dose de reforço da DTP: administrar o primeiro reforço e agendar o segundo reforço. Atentar para o intervalo de seis meses entre as doses. Criança com 6 anos sem nenhuma dose de reforço: administrar o primeiro reforço. Na impossibilidade de manter o intervalo de seis meses entre as doses de reforços, agendar dT para 10 anos após esse primeiro reforço. Nesse caso, essas crianças ficam liberadas do segundo reforço da DTP.

COLETA E REMESSA DE MATERIAL PARA EXAMES

- Deve-se retirar material das lesões existentes (ulcerações, criptas das amígdalas), exsudatos de orofaringe e de nasofaringe (localizações mais comuns), ou de outras lesões cutâneas, conjuntivas e genitália externa, entre outras, por meio de swab estéril, antes da administração de qualquer terapêutica antimicrobiana.
- Deve-se realizar cultura separada do material de nasofaringe ou da via oral e de lesão de pele.
- Na coleta do material da orofaringe, não se deve remover a pseudomembrana, pois a remoção acelera a absorção da toxina e leva a sangramento.
- A coleta deve ser efetuada antes da administração de antibióticos, devendo ser sempre realizada.
- É de responsabilidade dos profissionais da vigilância epidemiológica e/ou dos laboratórios centrais ou de referência viabilizar, orientar ou mesmo proceder a essas coletas, de acordo com a organização de cada local.

Não devem ser aguardados os resultados dos exames para o desencadeamento das medidas de controle e outras atividades da investigação, embora sejam imprescindíveis para a confirmação de casos e para nortear o encerramento das investigações.

ENCERRAMENTO DE CASO

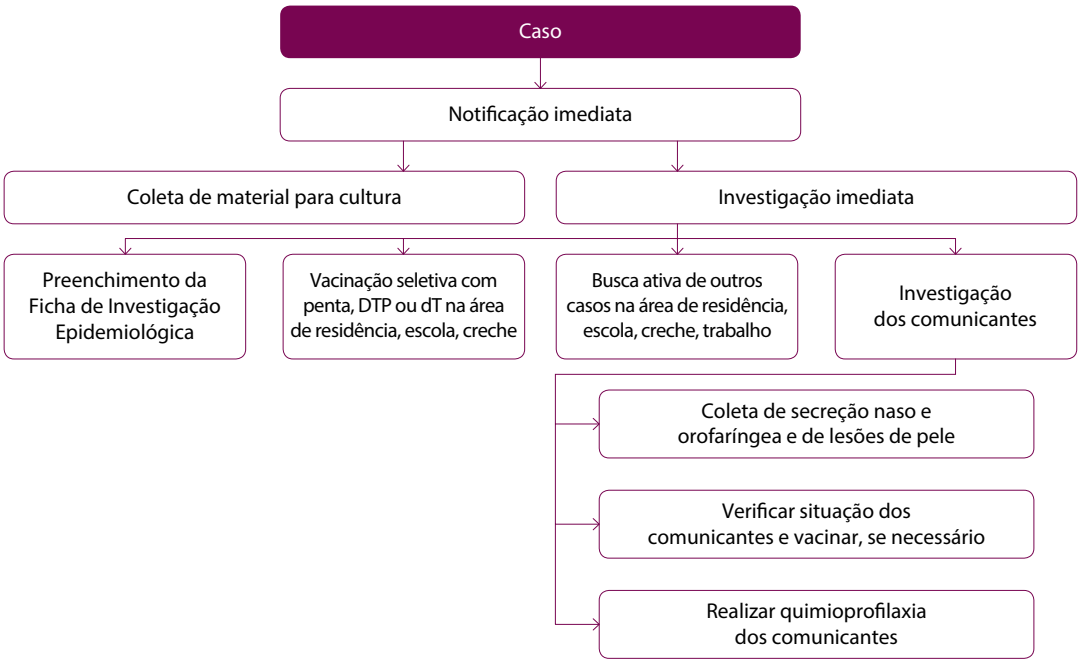
O caso de difteria deve ser encerrado oportunamente no Sinan em até 60 dias da notificação. A classificação final do caso deverá seguir os critérios descritos no item "Definição de caso".

RELATÓRIO FINAL

Em situações de surtos, o relatório permite analisar a extensão e as medidas de controle adotadas e caracterizar o perfil de ocorrência e os fatores que contribuíram para a circulação da bactéria na população.

A Figura 1 apresenta o roteiro da investigação epidemiológica da difteria.

FIGURA 1 – Roteiro de investigação epidemiológica da difteria



Fonte: DPNI/SVSA/MS.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

IMUNIZAÇÃO

A vacinação com o toxoide diftérico é a medida de prevenção e controle mais importante da difteria. O emprego sistemático dessa vacina, com altas coberturas vacinais ao longo do tempo, além de diminuir a incidência de casos clínicos, determina importante redução do número de portadores, induzindo a denominada imunidade coletiva. Os indivíduos adequadamente imunizados neutralizarão a toxina produzida pelo bacilo diftérico, responsável pelas manifestações clínicas da doença. A vacinação normalmente é feita de forma sistemática, com aplicação de rotina do imunobiológico pelos serviços de saúde, ou em forma de campanhas de vacinação, ou, ainda, por vacinação seletiva, realizada diante da ocorrência de um caso suspeito da doença.

Considera-se adequadamente vacinado:

- Quem recebeu três doses de vacina DTP (contra difteria, tétano e coqueluche) ou tetravalente (DTP + HiB), ou penta (DTP + HiB + hepatite B) contra difteria, tétano, coqueluche, infecções graves causadas pelo *Haemophilus infuenzae* e hepatite B, ou dupla infantil (DT), a partir de 2 meses de vida, com intervalo de, pelo menos, 30 dias entre as doses (o ideal é o intervalo de dois meses) e com primeiro reforço aplicado no prazo de 6 a 12 meses após a terceira dose, e o segundo reforço de 4 a 6 anos de idade; e o reforço com a dT (dupla adulto) a cada dez anos.
- Para maiores de 7 anos, quem recebeu três doses da vacina dT (dupla adulto), com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses (o ideal é o intervalo de dois meses) e reforço de dez em dez anos.

PROTEÇÃO INDIVIDUAL PARA EVITAR DISSEMINAÇÃO DA BACTÉRIA

Os doentes com difteria devem ser mantidos em isolamento respiratório durante 14 dias após a introdução da antibioticoterapia apropriada. Os fômites devem receber cuidados apropriados, segundo as normas de biossegurança. O ideal é suspender as medidas relativas às precauções respiratórias somente quando duas culturas de secreções obtidas de nasofaringe, em meios específicos, forem negativas para *C. diphtheriae* (WHO, 2018).

Na difteria cutânea, também é considerada obrigatória a realização de duas culturas de material colhido das lesões cutâneas pelo menos 24 horas depois de completada a antibioticoterapia.

Como a difteria nem sempre confere imunidade e a reincidência não é incomum, os doentes serão considerados suscetíveis, portanto deverão ser vacinados logo após a alta.

COMUNICANTES

VACINAÇÃO

Deve-se verificar a situação vacinal de todos os comunicantes, considerando as doses registradas na caderneta de vacinação e, se necessário, iniciar ou atualizar o esquema vacinal com penta, DTP, ou dT, de acordo com as orientações do Quadro 2.

É fundamental o desencadeamento de bloqueio vacinal seletivo na área de residência, local de trabalho, escola ou creche de ocorrência do caso ou de identificação de portadores.

O SAD não deve ser administrado com finalidade profilática.

QUIMIOPROFILAXIA

QUADRO 3 – Esquema quimioprofilático da difteria

Eritromicina[a]	Crianças	40 mg/kg/via oral. De 6 em 6h durante 7 dias, no máximo de 2 g/dia.
	Adultos	500 mg via oral. De 6 em 6h durante 7 dias.
Azitromicina	Crianças	10 mg/kg/via oral. Dose única diária, durante 5 dias, no máximo 500 mg/dia.
	Adultos	500 mg/via oral. Dose única diária, durante 5 dias.
Claritromicina	Crianças	15 mg/kg/via oral. De 12 em 12h durante 7 dias, máximo de 1 g/dia.
	Adultos	500 mg/via oral. De 12 em 12h durante 7 dias.
Penicilina G benzatina – Medicamento alternativo[b]	Crianças com menos de 30 kg	600.000 UI/IM, dose única.
	Adultos e crianças com 30 kg ou mais	1.200.000UI IM, dose única.

Fonte: DPNI/SVSA/MS.

[a]A eritromicina está contraindicada durante a gravidez, para pacientes com conhecida história de sensibilidade a este antibiótico e naqueles com doença hepática preexistente. Não se recomenda para menores de 1 mês devido à associação com a síndrome de hipertrofia pilórica.

[b]Devido às dificuldades operacionais para o uso de medicamentos orais, em função da dose indicada, tempo de uso e o fato da pessoa não apresentar sintomas, a penicilina G benzatina constitui-se como alternativa. A penicilina G benzatina deve ser aplicada em unidades de saúde adequadas para atender a ocorrência de um possível choque anafilático.

Após a conclusão da terapia antimicrobiana, realizar retestagem nos comunicantes que tiveram cultura positiva em dois períodos diferentes (48 horas e duas semanas depois de completada a antibioticoterapia). Se novamente o resultado for positivo, deve ser feito tratamento adicional com o mesmo antibiótico elegido anteriormente, por mais dez dias, e ao final realizar nova coleta. Se não houver resposta, optar por outro antibiótico.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**: Rename 2020. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em: 14 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4. ed. Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/ saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/03/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acesso em: 14 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/11/manual-centros-referencia-imunobiologicos-especiais-5ed.pdf. Acesso em: 14 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde; FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Manual de procedimentos para vacinação**. 4. ed. rev. atual. e ampl. Brasília, DF: MS: FNS, 2001. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_ vacinacao.pdf. Acesso em: 14 nov. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Surveillance Manual Diphtheria**. [2022]. Disponível em: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/survmanual/chpt01-dip.html. Acesso em: 1 mar. 2021.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **Expanded access Investigational New Drug (IND) application protocol**: use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for suspected diphtheria cases. Atlanta: CDC, 2016. Disponível em: https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf. Acesso em: 14 nov. 2018.

FUNKE, G. *et al*. Clinical microbiology of coryneform bacteria. **Clin Microbiol Rev.**, v. 10, n. 1, p. 125-159, Jan. 1997.

MILLER, L. W. *et al*. Diphtheria carriers and theeffect of erythromycin therapy. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 6, n. 2, p. 166-169, Aug. 1974.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022**. 8. ed. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51695/9789275321133_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=y. Acesso em: 1 mar. 2021.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. Diphtheria Guidelines Working Group. **Public health control and management of diphtheria (in England and Wales) Guidelines**. [*S. l.* : *s. n.*], Feb. 2015.

TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Difteria**: rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

VENEZUELA. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa Nacional de Inmunizaciones. **Manual de Normas para el Control y Vigilancia Epidemiológica de la Difteria en la República Bolivariana de Venezuela**. Caracas: Ministerio del Poder Popular para la Salud, 2018. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51093. Acesso em: 25 nov. 2022.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diphtheria**. Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards. 5 Sept. 2018. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en/. Acesso em: 14 nov. 2018.

ANEXO – ORIENTAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DIFTERIA

COLETA DE SECREÇÃO NASOFARÍNGEA

Material necessário

- Dois swabs descartáveis, estéreis, ultrafinos, com haste flexível e alginatado (um para nariz e outro para garganta).
- Dois tubos com meio de cultura PAI (um para nariz e outro para garganta).
- Na impossibilidade de se utilizar o meio de PAI, pode-se utilizar o de Loeffle meio de Stuart (meio de transporte).
- Um abaixador de língua descartável.
- Óculos.
- Máscaras descartáveis.
- Luvas descartáveis.
- Sacos plásticos.
- Fita crepe.
- Etiquetas para identificação dos tubos.

Condições para a coleta

- Observar as condições do meio de transporte, principalmente a data de validade. O meio deve ser amarelo claro, com consistência firme e sem áreas liquefeitas ou ressecadas.
- Antes de se iniciar a coleta, deve-se observar se o algodão que veda os tubos não está molhado e se as demais características dos meios encontram-se adequadas. Caso contrário, os meios devem ser inutilizados.
- Os swabs utilizados não deverão apresentar sinais de violação da embalagem, umidade do algodão ou qualquer outra anormalidade que possa indicar contaminação. Deve-se verificar sempre o prazo de validade na embalagem.

Procedimento de coleta

- A coleta do material deverá ser realizada na suspeita do(s) caso(s) de difteria.
- A coleta deverá ser executada, preferencialmente, antes do início do tratamento com antimicrobiano, contudo deverá sempre ser feita.
- Retirar os meios de transporte da geladeira e deixá-los atingir a temperatura ambiente.
- Identificar um tubo como nariz e outro como garganta.
- Introduzir um swab na narina do paciente até a nasofaringe e girá-lo. Com o mesmo swab, fazer o mesmo procedimento na outra narina.

- O segundo swab será utilizado para coletar ao redor da superfície da garganta, passando ao redor da superfície da garganta, pelas amígdalas e úvula. Caso se verifique a presença de placa pseudomembranosa, o swab deve ser passado cautelosamente ao redor dela, tomando-se o cuidado de não removê-la. A remoção da pseudomembrana leva ao aumento da absorção de toxina.
- A coleta não deverá ser realizada em domicílio, mas sim no hospital e sob acompanhamento médico.
  - uma coleta adequada evita grande número de bactérias da microbiota normal da orofaringe, o que aumenta consideravelmente a positividade do resultado;
  - após a coleta, o material deve ser semeado imediatamente no meio de PAI ou introduzido no meio Stuart.

RECOMENDAÇÕES DO CUIDADO COM O MEIO DE TRANSPORTE DO MATERIAL COLETADO

Meio de transporte

- O meio de transporte utilizado é o PAI. Na impossibilidade de se utilizar o meio de PAI, pode-se utilizar o meio de Stuart.
- O meio de PAI deve ser armazenado em geladeira, evitando-se colocá-lo na porta.
- O prazo de validade do meio é de três meses a partir da data de fabricação.
- Os tubos com o meio de PAI devem ser acondicionados em sacos plásticos fechados para se evitar a entrada de umidade.
- O swab deve ser armazenado em temperatura ambiente, em local seco.

Procedimentos para transporte do espécime coletado

- Passar o swab em toda a extensão (superfície) do meio, girando-o e fazendo o movimento de zigue-zague, a partir da base até o ápice.
- Encaminhar o material coletado ao laboratório em temperatura ambiente, imediatamente após a coleta. Na impossibilidade do encaminhamento imediato, incubar à temperatura de 37ºC por um período máximo de 24 horas. Em seguida, encaminhar em temperatura ambiente.
- Prender os dois tubos com fita crepe e identificá-los com o nome do doente e/ou do comunicante, a idade, a data e a hora da coleta.
- Encaminhar os tubos com a ficha de encaminhamento de amostra ou com cópia da ficha de investigação epidemiológica, conforme definição da coordenação estadual da vigilância.

Recomendações adicionais

- Por ser doença de transmissão respiratória, é necessário o uso de máscaras, com vistas a conferir proteção ao profissional que realiza a coleta. A máscara deverá ser utilizada tanto para coleta de caso(s) suspeito(s) quanto de comunicantes.
- Não deverá ser feita nenhuma improvisação do material. É imprescindível que o meio de transporte e o swab estejam obedecendo rigorosamente às condições de uso no momento da coleta.
- Todo o material descartável utilizado na coleta deverá ser acondicionado em saco plástico, vedado com fita crepe, identificado como contaminado e recolhido no lixo hospitalar.

QUADRO 1 – Orientações quanto à conduta para o diagnóstico laboratorial de difteria, segundo o tipo de material coletado

TIPO DE MATERIAL	ÉPOCA DA COLETA	INDICAÇÃO	COLETA E TRANSPORTE	TIPO DE EXAME
Exsudatos de oro e nasofaringe	Tão logo se suspeite de difteria e, preferencialmente, antes da administração de antibióticos.	Confirmação do diagnóstico ou pesquisa de portadores.	• Na coleta de material da nasofaringe, introduzir o swab e girá-lo, retirando-o. • O material deve ser semeado em meio de PAI ou Stuart de imediato. • O transporte do material semeado ao laboratório deve ser feito em temperatura ambiente.	Cultura para isolamento e identificação do *Corynebacterium diphtheriae*.
Exsudatos de lesões de pele	Tão logo se suspeite de difteria e, preferencialmente, antes da administração de antibióticos. No momento em que se estiver pesquisando portadores.	Confirmação do diagnóstico ou pesquisa de portadores.	• O material deve ser semeado em meio de PAI ou Stuart de imediato. • O transporte do material semeado ao laboratório deve ser feito em temperatura ambiente.	Cultura para isolamento e identificação do *Corynebacterium diphtheriae*.

Fonte: Daevs/SVSA/MS.