

Informe epidemiológico

Difteria: atualização das orientações de prevenção e controle

Diphtheria: an update of the prevention and control measures

Difteria: atualização das orientações de prevenção e controle

Diphtheria: an update of the prevention and control measures

**Marcela Rodrigues Silva^[1], Bernadete L Liphhaus^[1], Ana Lúcia Frugis Yu^[1], Sergio Bokermann^[2],
Telma RMP Carvalhanas^[1]**

^[1]Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória (DDTR), Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE). ^[2]Centro de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz (IAL).
Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo. São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO

A difteria é uma doença infecciosa aguda que afeta o trato respiratório superior (amígdalas, faringe, laringe, fossas nasais) e, ocasionalmente, a pele, vagina ou conjuntiva, causada pela ação da toxina diftérica produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae* e *Corynebacterium ulcerans* quando infectados por bacteriófago beta (fago) específico.¹⁻⁴

O quadro clínico produzido pelo bacilo diftérico não-toxigênico também pode determinar a formação de placas características, embora quadros atípicos tenham sido observados, incluindo endocardite, bacteremia, pneumonia e osteomielite.^{1,2} As infecções causadas pelos bacilos não-toxigênicos têm importância epidemiológica por disseminar o *Corynebacterium*.^{1,2}

Os casos suspeitos de difteria com isolamento de cepas não produtoras de toxina devem ser tratados, notificados, ter os comunicantes monitorados e a quimioprofilaxia dos contatos realizada a exemplo das cepas toxigênicas.^{1,2}

A transmissão do bacilo diftérico ocorre, em média, até duas semanas após o início dos sintomas, pelo contato de indivíduos suscetíveis com doentes ou portadores assintomáticos, por meio de gotículas ou pelo contato com as lesões cutâneas.^{1,4} O período de incubação é, em geral, de 2 a 5 dias, com variação de 1 a 10 dias.^{1,2} O homem (doente ou portador) é o único reservatório do *Corynebacterium diphtheriae*.^{1,2,4} O portador pode eliminar o bacilo por 6 ou mais meses, o que o torna importante na disseminação da doença.^{1,2,4}

O diagnóstico de difteria é estabelecido pelo quadro clínico, isolamento e identificação do bacilo diftérico a partir da coleta de amostras biológicas de nasofaringe e/ou orofaringe e/ou lesão cutânea.^{1,2,5,6} O diagnóstico clínico, principalmente em países onde a doença é incomum, não é fácil e pode ser confundida com outras causas, como amigdalite ou faringite estreptocócica. Lembrar que os indivíduos completamente imunizados podem ser portadores assintomáticos ou apresentar dor de garganta leve.² Assim, o diagnóstico etiológico, precoce e preciso, do caso suspeito é essencial para o sistema de vigilância epidemiológica, o tratamento do caso, as ações de prevenção relacionadas aos contatos próximos, garantir o quantitativo e distribuição da antitoxina diftérica e as ações de vacinação.^{1,2,5,6} O isolamento do bacilo, gram-positivo, está diretamente relacionado a coleta, transporte e acondicionamento adequados das amostras, os quais devem ocorrer de acordo com o protocolo laboratorial de coleta para casos suspeitos de difteria e comunicantes.^{6,7} Os laboratórios devem encaminhar todas as cepas isoladas de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* e/ou *Corynebacterium pseudotuberculosis* para o laboratório de referência nacional para teste de confirmação, toxigenicidade e de resistência antimicrobiana.^{6,7}

A difteria é endêmica na Ásia, no Pacífico Sul, no Oriente Médio, na Europa Oriental, no Haiti e na República Dominicana e desde de 2016 surtos foram observados na Indonésia, Bangladesh, Myanmar, Vietnã, Venezuela, Haiti, África do Sul e Yemen.^{3,5,8,9}

Em 2021, 3 países notificaram casos confirmados de difteria: Brasil (01 caso), Haiti (12 casos, incluindo 02 óbitos) e República Dominicana (13 casos e 10 óbitos).⁸ No Brasil, o caso de difteria foi confirmado por cultura, estava com o esquema vacinal incompleto e não apresentava histórico de viagem. Durante a investigação dos contatos não houve confirmação de novos casos.⁸ No estado de São Paulo o número de casos e óbitos de difteria apresentou importante redução após a introdução da vacina DPT.¹⁰ Um caso de difteria foi confirmado em 2019 (Figura 1).¹⁰

A difteria é de notificação compulsória imediata em âmbito nacional, no sentido de possibilitar o registro no SINAN-Net, a investigação adequada dos casos suspeitos, agregados de casos/óbitos e surtos, e a adoção oportuna das medidas de prevenção e controle.¹

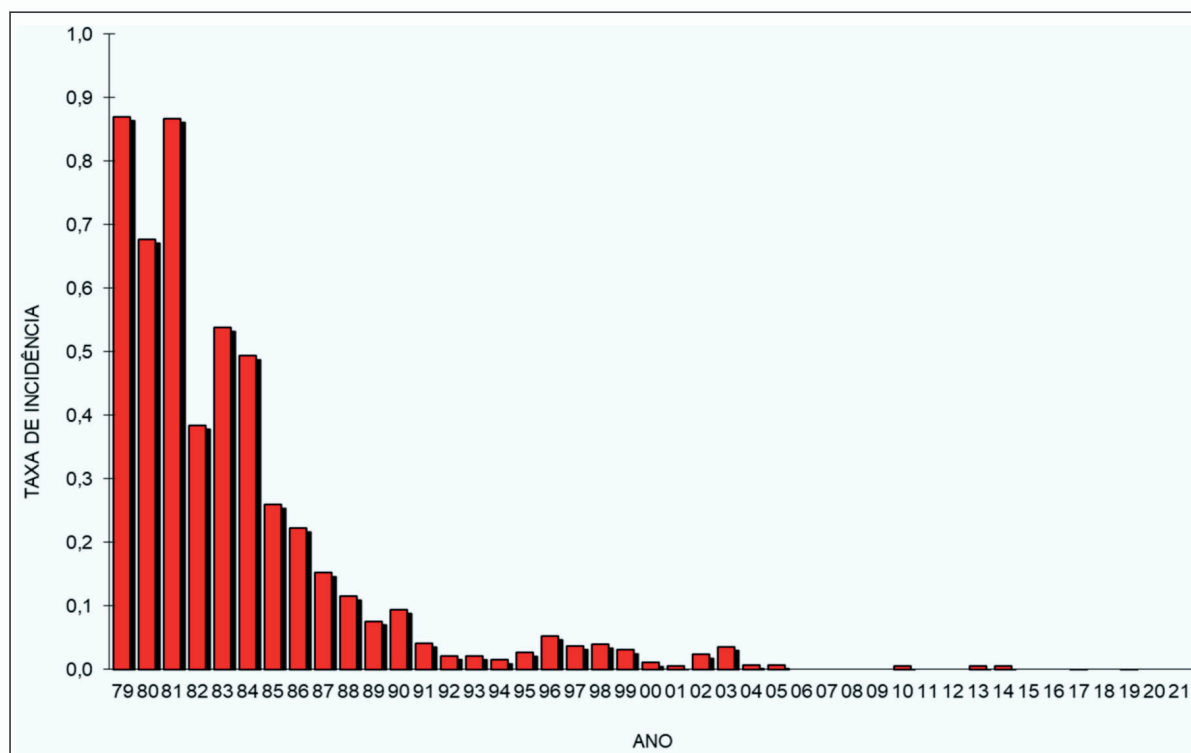


Figura 1. Taxa de incidência de difteria (por 100.000 habitantes-ano), Estado de São Paulo, 1979 a 2021¹⁰

ORIENTAÇÕES DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Frente ao caso suspeito de difteria o soro antidiftérico (SAD), endovenoso (EV), é a principal medida terapêutica, que diminui o risco de agravamento (Quadro 1).^{1,11} A finalidade do SAD é inativar a toxina circulante e não tem ação sobre a toxina impregnada no tecido, por isso sua administração deve ser a mais precoce possível.^{1,11} O uso de antibiótico adequado (Quadro 2) por 14 dias é importante medida terapêutica auxiliar para interromper a produção de toxina.^{1,2} Preferencialmente coletar a cultura antes do início do antibiótico.^{6,7} O tratamento com antibiótico adequado elimina o bacilo diftérico da orofaringe em 24 a 48 horas, reduzindo sua transmissão.^{1,2} A eliminação do bacilo deve ser documentada 24 horas após o final do tratamento por meio de pelo menos uma cultura negativa.^{1,2} O paciente deve permanecer isolado com precauções padrão e de contato até cultura negativa.² Apesar do tratamento adequado, podem ocorrer complicações (insuficiência respiratória, miocardite, neurite e nefropatia) e óbito.¹ O caso de difteria deve ter seu esquema vacinal atualizado, uma vez que nem a doença, nem a vacinação conferem imunidade permanente.^{1,2}

Todos os comunicantes do caso suspeito de difteria devem ser identificados e avaliados com vistas a adotar as medidas de prevenção e controle (vacinação seletiva e quimioprofilaxia) e evitar o surgimento de casos secundários de acordo com o fluxograma mostrado abaixo.^{1,2} Recentemente a nota técnica nº 798/2021-CGPNI/DEDT/SVS/MS acrescentou novos antibióticos ao esquema quimioprofilático da difteria (Quadro 3).¹²

No estado de São Paulo, em 2021, todas as regiões apresentaram diminuição da cobertura vacinal e da homogeneidade da vacina pentavalente com percentuais abaixo de meta de 95% e de 70%, respectivamente, preconizadas pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e pelo Programa Estadual de Imunização (PEI).^{1,13} Além do calendário básico é importante garantir as doses de reforço com a vacina dT (dupla adulto) a cada 10 anos para a população em geral e assegurar altas coberturas da dTpa (vacina adsorvida difteria, tétano, *pertussis* acelular) em gestantes e puérperas.^{9,13-15}

A difteria foi controlada devido às medidas de controle, vacinação e quimioprofilaxia, no entanto o agente etiológico associado à doença não foi eliminado e não está sujeito a um programa de eliminação.⁸ Portanto, dada a redução da cobertura vacinal entre as crianças, o declínio da imunidade induzida pelas vacinas ao longo do tempo e a falta das doses de reforço em adolescentes/adultos, é altamente provável que ocorram casos de difteria. Assim a difteria pode voltar a ser endêmica na região das américas. Os viajantes que se desloquem para áreas endêmicas ou com surto de difteria devem ter suas vacinas atualizadas.⁸ Se mais de 5 anos se passaram desde a última dose, uma dose de reforço é recomendada.^{8,9}

As informações epidemiológicas relacionadas a difteria devem ser amplamente divulgadas à população e aos serviços de saúde públicos e privados no sentido de garantir a investigação adequada dos casos suspeitos, dos agregados de casos/surtos e dos óbitos, e a adoção oportuna das medidas de prevenção e controle.¹

Quadro 1. Esquemas de administração do soro antidiftérico (SAD)¹¹

Forma Clínica	Dosagem*
Leve (nasal, cutânea, amigdaliana)	20.000 a 40.000 UI, EV, dose única
Laringoamigdaliana ou mista	40.000 a 60.000 UI, EV, dose única
Grave ou tardia (4 dias de doença)	80.000 a 100.000 UI, EV, dose única

As doses de SAD não dependem do peso ou da idade do paciente, e sim da forma clínica. O frasco-ampola tem potência de 1.000 UI/mL. A administração do soro deve ser realizada em unidade de saúde preparada para tratamento de possíveis eventos adversos.

Quadro 2. Antibióticos para tratamento da difteria¹

Antibiótico	Dosagem
Eritromicina	40 a 50 mg/kg/dia, via oral ou EV, 6/6h, 14 dias, máximo 2g/dia
Penicilina G cristalina	100.000 a 150.000 UI/Kg/dia, EV, 6/6h, 14 dias
Penicilina G procaína	50.000 UI/Kg/dia, IM, 12/12h, 14 dias, máximo 1.200.000 UI/dia
Clindamicina	20 a 40 mg/kg/dia, via oral, 8/8h, 14 dias

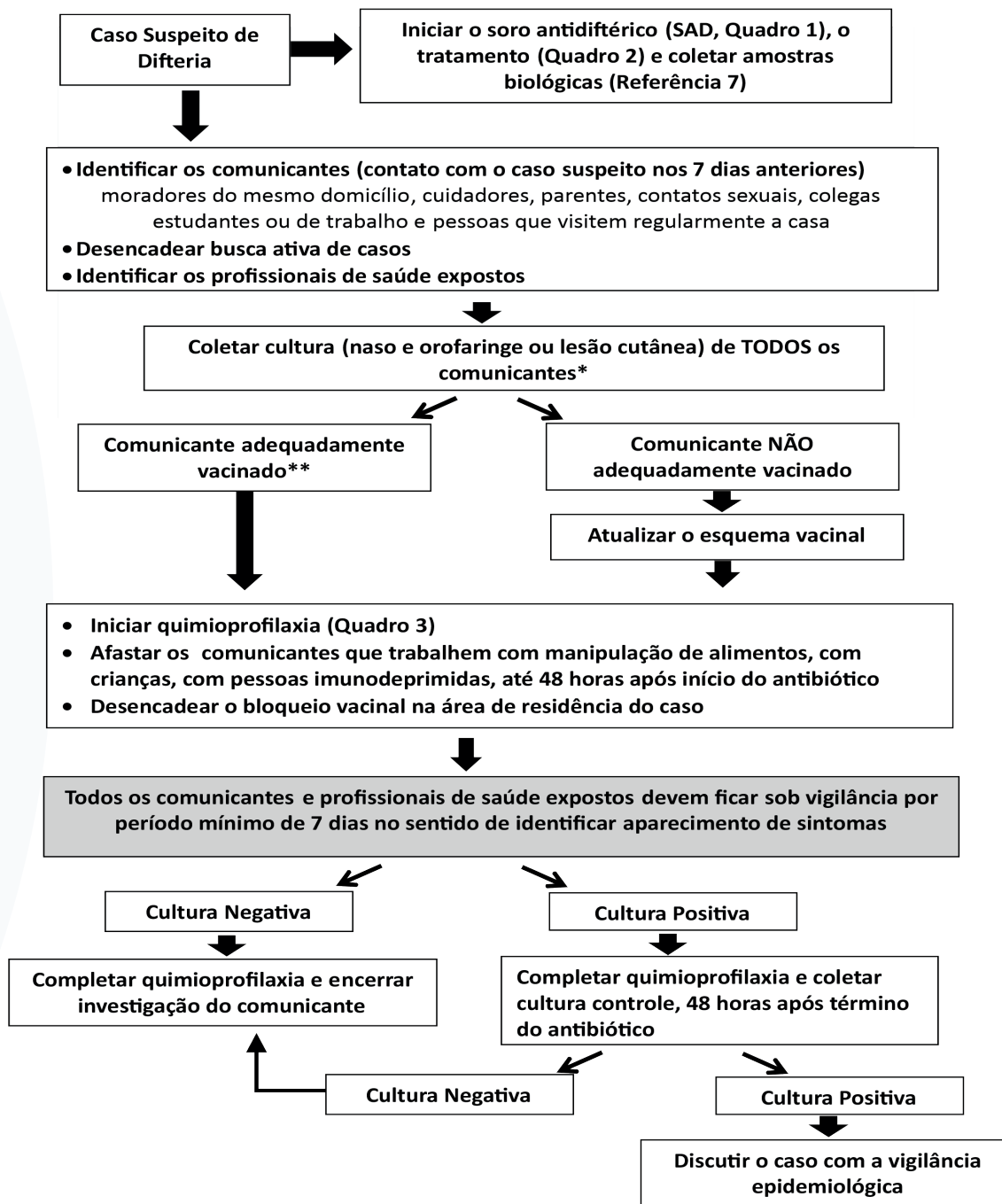
Quadro 3. Quimioprofilaxia para difteria^{1,12}

Antibiótico	Dosagem
Eritromicina*	Crianças 40 a 50 mg/kg/dia, via oral, 6/6h, 7 dias, máximo 2g/dia Adultos 500 mg/dose, via oral, 6/6h, 7 dias
Azitromicina	Crianças 10 mg/kg/dose, via oral, dose única, 5 dias, máximo 500 mg/dia Adultos 500 mg/dose, via oral, dose única, 5 dias
Claritromicina	Crianças 15 mg/kg/dia, via oral, 12/12h, 7 dias, máximo 1g/dia Adultos 500 mg/dose, via oral, 12/12h, 7 dias
Penicilina G benzatina**	< 30 kg, 600.000 UI, IM, dose única ≥ 30 kg, 1.200.000 UI, IM, dose única

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

**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 possível choque anafilático.

FLUXOGRAMA
ORIENTAÇÕES DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE DIFTERIA



*Se não for possível coletar material de todos os comunicantes, priorizar os que tenham contato com crianças (professores, atendentes de creche, entre outros), que apresentem diminuição da imunidade, manipuladores de alimentos, não vacinados, inadequadamente vacinados ou com estado vacinal desconhecido.¹²

**Considera-se adequadamente vacinado o indivíduo que recebeu: 3 doses de vacina DTP/Tetra/Penta/DT aos 2, 4 e 6 meses de idade, primeiro reforço aos 15 meses, segundo reforço aos 4 anos, reforço com dT (dupla adulto) aos 10 anos e reforços com dT de 10 em 10 anos de acordo com sua idade. Se indivíduo > 7 anos e última dose há mais de 5 anos aplicar 1 dose de dT.^{1,12}

Difteria: atualização das orientações de prevenção e controle/
 Silva MR, Liphaut BL, Frugis Yu AL, Sergio Bokermann S, Carvalhanas TRMP

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Difteria. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019, capítulo 2, p.85-97.
2. American Academy of Pediatrics. *Diphtheria*. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield K, Sawyer MH. eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021:304-7.
3. Silva MR, Liphaut BL, Ferreira PM, Yu ALF, Carvalhanas TRMP. Difteria: doença reemergente (*Diphtheria: reemerging disease*). BEPA 2019;16(183):25-9.
4. Centers of Disease Control and Prevention. The Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Diphtheria. Atualizado em Dezembro de 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/dip.html>
5. *Tiwari* TSP, Acosta A. Centers of Disease Control and Prevention. Chapter 4. Travel-Related Infectious Diseases. Atualizado em Junho de 2019. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/diphtheria>
6. Ministério da Saúde. Informe sobre Coleta, Acondicionamento e Transporte de Material Suspeito de Difteria. Nota Informativa Nº 1-SEI/2017-CGLAB/DEVIT/SVS/MS.
7. Secretaria de Estado da Saúde. “Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Protocolo laboratorial: Coleta para Casos Suspeitos de Difteria e Comunicantes. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/difteria/difteria19_protocolo_coleta_out2019.pdf
8. Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Update: Diphtheria. 25 June 2021. Disponível em: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-June-25-phe-epidemiological-update-diphtheria.pdf>
9. Ministério da Saúde. Cenário Epidemiológico da Difteria em países da Região das Américas e Coberturas Vacinais. Nota Técnica Nº 340/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS.
10. Secretaria de Estado da Saúde. “Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Difteria. Dados Estatísticos.

Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/difteria/dados/difteria_dados.pdf

11. Ministério da Saúde. Orientação sobre notificação dos casos de difteria e administração do soro andiérico (SAD) potência 1000UI/ML. Ofício Circular Nº 13/2020/SVS/MS. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/10/Of--cio-Circular-n---13-2020-SVS-MS.pdf>
 12. Ministério da Saúde. Nova Definição, Atualização de Orientações e Ampliação de Esquemas Quimioprofiláticos para Comunicantes de Casos Suspeitos de Difteria. Nota Técnica nº798/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. 2021.
 13. DATASUS – Imunizações - Coberturas Vacinais por Ano Segundo Região/Unidade da Federação. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?bd_pni/cpnibr.def
 14. MS orientação vacinação em gestante
 15. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019, 174p.
-

Correspondência para/Correspondence to:

Marcela Rodrigues Silva

E-mail: dvresp@saude.sp.gov.br

Difteria: atualização das orientações de prevenção e controle/
Silva MR, Liphaut BL, Frugis Yu AL, Sergio Bokermann S, Carvalhanas TRMP