

,
2ª Edição - 2001

Atualização por:

NEUMA TEREZINHA R. HIDALGO

Diretora da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória - CVE

MARIA INES GONÇALVES

Técnica da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória - CVE

MARILEIDE J. DE VASCONCELOS

Médica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas

VERA SIMONSEN DIAS VIEIRA

Pesquisador Científico - Chefe de Seção Bacteriologia – IAL

MARIA CRISTINA DE PUNTO BRANDILEONE

Pesquisador Científico – IAL

SILVANA TADEU CASAGRANDE

Pesquisador Científico - IAL

Apoio gráfico:

MARCELO FERNANDO MONTEIRO

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória - CVE

1ª Edição - 1991

AUTORES

MARIA CLAUDIA CORRÊA CAMARGO

Diretora da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória – CVE

MARIA DA GRAÇA MASCARENHAS RAMOS

Médica do Hospital Emílio Ribas.

COLABORADORES

AYAKO ODA

Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE

ARARY DA CRUZ TIRIBA

Escola Paulista de Medicina e Hospital Emílio Ribas.

CALIL KAIRALA FAHRAT

Escola Paulista de Medicina e Hospital Emílio Ribas.

CARMO ELIAS ANDRADE MELLES

Instituto Adolfo Lutz

CYNTHIA MARIA SANTOS SOARES

Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE

GERUZA MARIA FIGUEIREDO

Instituto de Saúde

INÊS KAZUE KOIZUMI

Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE

JOSÉ CÁSSIO DE MORAES

Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE

LYGIA SILVEIRA

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

MARCOS VINICIUS DA SILVA

Hospital Emílio Ribas

MARIA LUCIA ROCHA DE MELLO

Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE

MARINELLA DELLA NEGRA DE PAULA

Representante da Seção de Epidemiologia - Hospital Emílio Ribas

MARINA KEIKO K. TSUKOMO

Representante do Hospital do Servidor Público - São Paulo

NEUMA TEREZINHA R. HIDALGO

Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE

APRESENTAÇÃO

Esta 2ª edição do Manual de Difteria contém poucas diferenças em relação à 1ª edição, tratando-se tão somente de uma atualização das normas adotadas desde 1991.

Em uma situação de controle como se encontra a difteria, a definição de caso suspeito torna-se mais sensível nesse manual, valendo ressaltar que há quadros de difteria sem toxemia, fato observado em pessoas previamente vacinadas ou quando tratar-se de difteria causada por cepa não toxigênica.

Outra mudança foi desconsiderar “bacterioscopia” isolada como critério de confirmação laboratorial de caso, mudança que será também efetuada na planilha eletrônica do SINAN. O fato é que o “resultado presuntivo de bacilo diftérico”, liberado inicialmente pelo Instituto Adolfo Lutz e até agora adotado pela vigilância como “bacterioscopia”, na verdade pode traduzir-se, ao final da identificação bioquímica, em outras corinebactérias, como por exemplo, *Corynebacterium pseudotuberculosis* e *Corynebacterium ulcerans*.

Para finalizar, o anexo 2 contém um descritivo de como se faz uma coleta adequada de material de naso e orofaringe que poderá ser utilizado em treinamentos que devem ser periódicos, não se admitindo que tão importante procedimento seja realizado por pessoa não habilitada, fato que poderá prejudicar os resultados laboratoriais.

Neuma T. Rossetto.Hidalgo

Diretora da Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. Descrição | 07 |
| 2. Propósito | 07 |
| 3. Aspectos Epidemiológicos | 07 |
| 3.1. Agente Etiológico..... | 07 |
| 3.2. Fonte de Infecção..... | 07 |
| 3.3. Modo de Transmissão..... | 08 |
| 3.4. Período de Incubação..... | 08 |
| 3.5. Período de Transmissibilidade..... | 08 |
| 3.6. Suscetibilidade e Imunidade..... | 08 |
| 3.7. Distribuição..... | 08 |
| 3.7.1. Em relação ao tempo..... | 08 |
| 3.7.2. Em relação às pessoas..... | 09 |
| 3.8. Morbidade e Letalidade..... | 09 |
| 4. Aspectos Clínicos | 10 |
| 4.1. Quadro Clínico..... | 10 |
| 4.2. Formas Clínicas..... | 11 |
| 4.2.1. Angina diftérica..... | 11 |
| 4.2.2. Rinite diftérica..... | 11 |
| 4.2.3. Laringite diftérica..... | 11 |
| 4.2.4. Difteria hipertóxica..... | 11 |
| 4.2.5. Difteria cutânea..... | 12 |
| 4.2.6. Outras localizações..... | 12 |
| 4.2.6.1. Difteria ocular..... | 12 |
| 4.2.6.2. Otite diftérica..... | 12 |
| 4.2.6.3. Vulvovaginite diftérica..... | 12 |
| 4.3. Complicações..... | 12 |
| 4.3.1. Complicações miocárdicas..... | 13 |
| 4.3.2. Complicações neurológicas..... | 13 |
| 4.3.3. Complicações renais..... | 13 |
| 4.4. Prognóstico..... | 13 |
| 5. Diagnóstico Laboratorial | 14 |
| 5.1. Bacterioscopia..... | 14 |
| 5.2. N.G. – material de nariz e garganta..... | 14 |
| 5.2.1. Cultura e identificação..... | 14 |
| 5.2.2. Prova de toxigenicidade – Elek..... | 14 |
| 5.2.3. Colheita, conservação e transporte do material..... | 15 |
| 5.2.4. Interpretação dos exames laboratoriais..... | 15 |
| 6. Diagnóstico Diferencial | 16 |
| 7. Tratamento | 16 |
| 8. Vigilância Epidemiológica | 18 |
| 8.1. Definição de caso..... | 18 |
| 8.1.1. Definição de caso suspeito..... | 18 |
| 8.1.2. Definição de caso confirmado..... | 19 |
| 8.2. Notificação..... | 20 |
| 8.3. Investigação Epidemiológica..... | 20 |
| 8.3.1. Do caso e dos comunicantes..... | 20 |
| 8.3.2. De surtos e epidemias..... | 21 |
| 8.4. Fluxo e Informação..... | 21 |
| 9. Medidas de Controle | 21 |
| 9.1. Em relação à fonte de infecção..... | 21 |
| 9.1.1. Detecção de portadores..... | 21 |
| 9.1.2. Tratamento de portadores..... | 22 |
| 9.1.3. Isolamento..... | 23 |
| 9.1.4. Desinfecção concorrente..... | 23 |
| 9.1.5. Vacinação após alta..... | 23 |
| 9.2. Medidas em relação ao novo hospedeiro..... | 24 |
| 9.2.1. Vacinação..... | 24 |
| 9.2.2. Pesquisa de casos secundários..... | 25 |
| 9.2.3. Vigilância Sanitária..... | 25 |
| 10. Análise Epidemiológica | 25 |
| 11. Anexo I | 27 |
| 12. Anexo II | 28 |
| 13. Bibliografia | 30 |

DIFTERIA

1. Descrição

A difteria é uma doença transmissível aguda, hoje pouco freqüente no Estado de São Paulo, causada pelo bacilo diftérico. É caracterizada pela presença de placas pseudomembranosas localizadas, preferencialmente, em vias aéreas superiores, ocorrendo manifestações sistêmicas como: toxemia, miocardite e/ou neurite, quando o bacilo for toxigênico.

Também se reconhece como difteria a doença causada por bacilos não toxigênicos; é uma forma mais leve, sem as manifestações sistêmicas.

O isolamento do bacilo, toxigênico ou não, em oro e/ou nasofaringe de pessoas sem sintomatologia pode ocorrer. São os portadores.

2. Propósito

A vigilância epidemiológica da difteria tem como finalidade:

- a) acompanhar o comportamento epidemiológico da doença, visando fundamentalmente a aplicação de medidas de controle;
- b) avaliar o impacto do programa de imunizações;
- c) acionar medidas que têm o objetivo de evitar ou diagnosticar e tratar precocemente casos secundários;
- d) tomar medidas visando diminuir a disseminação, através do controle de portadores entre os comunicantes.

3. Aspectos Epidemiológicos

3.1..Agente etiológico

O agente etiológico da difteria é um bacilo Gram-positivo, denominado *Corynebacterium diphtheriae*, produtor de toxina quando infectado por um vírus específico.

3.2. Fonte de Infecção

É o próprio homem doente ou portador, sendo este último mais importante na disseminação do bacilo, dada sua maior freqüência na comunidade.

3.3. Modo de Transmissão

O *Corynebacterium diphtheriae* é um bacilo de alta infectividade e baixa patogenicidade que se transmite por contágio direto com doentes ou portadores, através das secreções de rinofaringe.

A transmissão indireta, através de objetos recentemente contaminados pelas secreções de orofaringe ou de lesões em outras localizações, também pode ocorrer, embora raramente.

O leite não pasteurizado, contaminado na ordenha, pode servir como veículo.

3.4. Período de Incubação

Em geral de 2 a 5 dias, podendo ser mais longo.

3.5. Período de Transmissibilidade

Em média, até 2 semanas após o início da doença.

A antibióticoterapia adequada erradica o bacilo diftérico do nasofaringe, 24-48 horas após a sua introdução.

O portador não tratado pode eliminar o bacilo por 6 meses ou mais.

3.6. Suscetibilidade e Imunidade

A imunidade pode ser naturalmente adquirida pela passagem de anticorpos maternos via transplacentária, que persistem até o segundo mês de vida do bebê, ou também através de infecções inaparentes atípicas que conferem imunidade em diferentes graus, dependendo da maior ou menor exposição dos indivíduos.

Esta imunidade também pode ser ativa, adquirida através de vacinação com o toxóide diftérico.

A doença normalmente não confere imunidade permanente, devendo o convalescente reiniciar seu esquema de vacinação após a alta hospitalar.

3.7. Distribuição

3.7.1. Em relação ao tempo

Sazonalidade: apesar de ocorrerem casos durante o ano todo, observa-se um aumento da incidência nos meses frios, devido principalmente à aglomeração em ambientes fechados que facilitam a transmissão do bacilo.

É possível que não se observe sazonalidade onde a doença esteja controlada, ou seja, com incidência baixa.

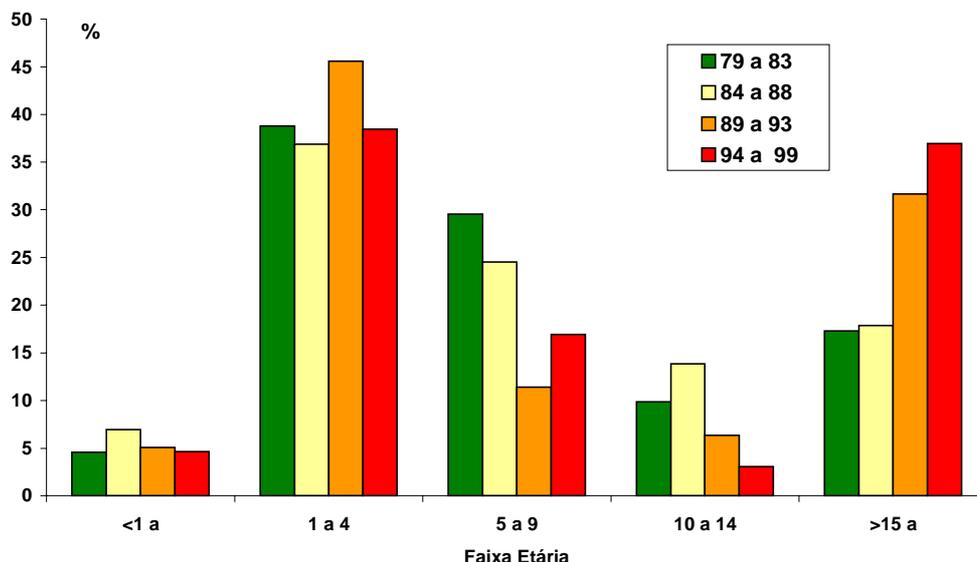
3.7.2. Em relação às pessoas

A difteria pode afetar todas as pessoas suscetíveis, de qualquer idade e sexo.

Geralmente, o grupo etário de maior risco, ou seja, o que apresenta maior coeficiente de incidência, é o das crianças até a idade pré-escolar.

No Estado de São Paulo, são as crianças da faixa etária de 1 a 4 anos que apresentam os maiores valores, tanto em termos de incidência quanto em relação à distribuição percentual, ainda que o grupo etário maior de 15 anos tem sido cada vez mais atingido nos últimos anos, representando 55% dos casos em 1999 (gráfico abaixo). Isso nos permite concluir que a difteria hoje não pode mais ser considerada com uma doença apenas da infância.

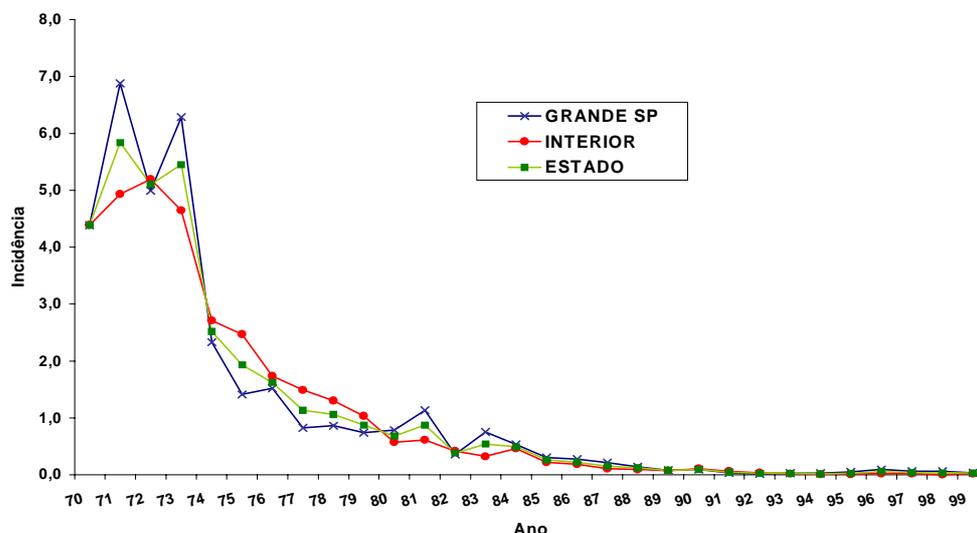
Difteria: distribuição percentual de casos por faixa etária e período, Estado de São Paulo, 1979 a 1999*.



3.8. Morbidade e Letalidade

A incidência de difteria vem apresentando declínio desde 1970, variando seu coeficiente de incidência para o Estado de São Paulo, de 4,39 casos para 0,03 casos por 100.000 habitantes em 1970 e 1999, respectivamente. Embora em alguns anos sejam observadas elevações de incidência quando comparadas aos anos vizinhos, essa tendência de queda é observada tanto para a Grande São Paulo, como para o Interior do Estado, acentuando-se à partir de 1990. Em 1998 e 1999 foram confirmados apenas 11 e 9 casos, respectivamente, em todo o Estado.

Difteria : coeficientes de incidência (por 100.000 hab) segundo região
Estado de São Paulo,1970 a 1999



4. Aspectos Clínicos

4.1. Quadro Clínico

É uma doença transmissível aguda, toxi-infecciosa quando determinada por bacilos diftéricos toxigênicos, e caracterizada pela formação de placas pseudomembranosas que se instalam nas vias aéreas superiores, mais freqüentemente nas amígdalas e estruturas vizinhas.

Essas placas também podem localizar-se na faringe, laringe e fossas nasais, sendo menos freqüentemente observadas na conjuntiva, na pele, conduto auditivo, vulva, pênis (pós-circuncisão) e cordão umbilical.

O quadro clínico produzido por bacilos não-toxigênicos também inclui a presença de placas características, embora geralmente não se observem sinais de toxemia ou a ocorrência de complicações graves. As infecções causadas pelos bacilos não toxigênicos têm importância epidemiológica, considerando-se que os bacilos podem tornar-se toxigênicos.

A instalação da doença típica nos suscetíveis vai depender do estado imunitário do paciente (da sua capacidade de produzir anticorpos específicos), da patogenicidade do agente etiológico (capacidade de instalar-se nas vias aéreas superiores e multiplicar-se), e da virulência da cepa (capacidade de produzir toxina).

Clinicamente, a doença típica manifesta-se por comprometimento acentuado do estado geral do paciente, que se mostra prostrado e pálido (toxemia); a queixa de dor de garganta pode ser discreta, independentemente da localização ou quantidade de placas existentes, a febre normalmente não é muito elevada, variando entre 37,5 a 38°C. Pode-se também observar hipertrofia e edema periganglionar nas cadeias cervicais e submandibulares (pescoço taurino). São as formas mais graves.

A evolução pode ser arrastada e, às vezes, agrava-se subitamente por obstrução mecânica das vias aéreas superiores, ou por complicações cardíacas devidas à toxina.

Quando a cepa é não-toxigênica ou quando a pessoa tem anticorpos suficientes para neutralizar a toxina, o quadro costuma ser mais leve, sem a presença de toxemia e/ou complicações.

4.2. Formas Clínicas

4.2.1. Angina diftérica

É a forma mais comum. Inicialmente, observa-se um discreto aumento de volume das amígdalas além de hiperemia de toda a faringe. Em seguida ocorre formação das pseudomembranas aderentes que se caracterizam por apresentar uma coloração branco-acinzentada com um halo de palidez ao seu redor, e um aspecto consistente e homogêneo.

Essas placas estendem-se pelas amígdalas recobrando-as, e freqüentemente invadem as estruturas vizinhas, podendo ser observadas nos pilares anteriores, úvula, pálato mole e retrofaringe.

O estado geral do paciente agrava-se com a evolução da doença, em virtude da progressão das pseudomembranas e/ou da absorção cada vez maior de toxina.

4.2.2. Rinite diftérica

Esta é uma localização freqüente, principalmente em lactentes, sendo, na maioria das vezes, concomitante à angina diftérica. Desde o início observa-se secreção nasal sero-sangüinolenta, geralmente unilateral, que provoca lesões das bordas do nariz e do lábio superior.

4.2.3. Laringite diftérica

Na maioria dos casos a doença se inicia na região do orofaringe, sendo a laringite diftérica uma forma secundária da doença. Pode aparecer com freqüência. Inicialmente observa-se tosse seca e rouca em decorrência do edema local. O agravamento progressivo do quadro pode culminar, em 1 a 3 dias, em falta de ar, tanto mais intensa quanto maior for a obstrução da laringe.

4.2.4. Difteria hipertóxica (difteria maligna)

Assim são denominados os casos graves, intensamente tóxicos, que desde o início apresentam importante comprometimento do estado geral.

Nessa forma é observada a presença de placas de aspecto necrótico que ultrapassam os limites das amígdalas, comprometendo as estruturas vizinhas. As amígdalas apresentam edema bastante acentuado, impedindo muitas vezes a visualização das placas em toda a sua extensão.

Há um aumento importante do volume dos gânglios da cadeia cervical e edema periganglionar bastante doloroso à palpação, caracterizando o pescoço taurino.

Pode ocorrer grave comprometimento das vias respiratórias, sendo necessária a traqueostomia. A entubação endotraqueal deve ser evitada, pelo perigo de precipitar o descolamento da placa com o agravamento do quadro.

4.2.5. Difteria cutânea

É uma forma que pode aparecer, particularmente em países tropicais e em desenvolvimento. Observa-se a presença de pseudomembranas na pele previamente lesada, por contaminação de ferimentos cutâneos ou dermatites. Geralmente causada por bacilos não-toxigênicos.

4.2.6. Outras localizações

4.2.6.1. Difteria ocular

Manifesta-se através de intensa conjuntivite aguda, apresentando sintomas como dor, ardor e edema palpebral acentuados, sendo observada a presença de pseudomembranas na conjuntiva palpebral superior e/ou inferior. Não raramente o processo pode propagar-se à córnea, às vezes com ulceração.

4.2.6.2. Otite diftérica

Forma bastante rara. Normalmente apresenta otite média aguda, com dor intensa e formação de exsudato pseudomembranoso.

4.2.6.3. Vulvovaginite diftérica

Aparece como inflamação aguda vulvovaginal com exsudato fibrinopurulento, formando pseudomembranas.

4.3. Complicações

As complicações podem ocorrer desde o início da doença até, na maioria dos casos, a sexta ou oitava semana, quando os sintomas iniciais já desapareceram. Seu estabelecimento pode estar relacionado com:

- a) localização e extensão da membrana;
- b) quantidade de toxina absorvida;
- c) estado imunitário do paciente.

4.3.1. Complicações miocárdicas

É a complicação mais grave da doença, ocorrendo provavelmente em decorrência da ação direta da toxina no miocárdio, ou ainda, por intoxicação do sistema de condução cardíaco.

Em geral aparece durante a segunda semana de evolução da doença; mais raramente, é observada desde o início, ou tardiamente, alguns meses depois.

A presença de abafamento da primeira bulha cardíaca e/ou arritmia, durante ou após o curso da difteria, é geralmente indicativo de comprometimento miocárdico.

Observam-se alterações de repolarização em 40% dos eletrocardiogramas (ECG), na maioria das vezes não acompanhadas de insuficiência cardíaca; esta pode estar presente nos casos mais graves, com distúrbios de condução importantes, geralmente levando ao óbito.

Na suspeita de um quadro de difteria, é imperioso a realização de ECG, tanto na internação quanto no acompanhamento desse paciente.

4.3.2. Complicações neurológicas

São alterações transitórias, decorrentes da ação da toxina no sistema nervoso periférico, ocasionando as neurites periféricas. Pode-se observar paresia ou paralisia bilateral e simétrica das extremidades, com hiporreflexia. Geralmente são tardias, ocorrendo entre a segunda e a sexta semanas de evolução, mas podem aparecer alguns meses depois.

A forma mais comum e mais característica é a paralisia do véu do palato, ocasionando voz anasalada, engasgos, regurgitação de alimentos pelo nariz e desvio unilateral da úvula. Pode ocorrer bronco-aspiração.

A paralisia do diafragma, geralmente tardia, causando insuficiência respiratória, e a dos músculos oculares determinando diplopia, estrabismo, etc, também podem ser observadas, mais raramente.

4.3.3. Complicações renais

Pode-se detectar a presença de albuminúria em diferentes proporções, de acordo com a gravidade do caso. Na forma mais grave pode ocorrer nefropatia tóxica com importantes alterações metabólicas e, mais raramente, insuficiência renal aguda.

4.4. Prognóstico

O prognóstico depende do estado imunitário do paciente, da precocidade do diagnóstico e da instituição do tratamento adequado, ou seja, a administração de quantidade adequada de soro antidiftérico (SAD). Vale ressaltar que a indicação do soro, apesar de heterólogo, deve ser feita na suspeita clínica bem fundamentada.

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

5. Diagnóstico Laboratorial

5.1. Bacterioscopia

O resultado de “exame bacterioscópico direto” com a presença de “bacilos diftéricos” não tem qualquer valor diagnóstico.

5.2. Cultura do material de nariz e garganta - NG

O material coletado de nariz e garganta é semeado em meio de cultura específico (Pai ou Löeffler) e, após 8-12 horas, é realizada a técnica de coloração de Albert-Laybourn para a observação microscópica. Nesse momento, pode-se apenas afirmar que "o bacilo visualizado apresenta-se com características morfotintoriais de corinebactéria" porque há outras corinebactérias que podem estar envolvidas (*C. pseudotuberculosis* e *C. ulcerans*). Ou seja, a “bacterioscopia”, isoladamente, não pode ser utilizada como um critério confirmatório de difteria, mesmo não sendo “direta”.

5.2.1. Cultura e Identificação

Continuando com o NG, o reisolamento do *Corynebacterium diphtheriae* a partir dos meios de Pai ou Löeffler é realizado em meio seletivo contendo telurito (CTBA). Após 48 horas já estão bem evidentes colônias pretas características, devido à redução, pelas bactérias, do telurito para telúrio.

No entanto, o CTBA é um meio moderadamente seletivo, podendo ocorrer também o crescimento de outras bactérias que reduzem o telurito (estafilococos, outros bacilos, etc.). As diferentes colônias características obtidas a partir do CTBA são subcultivadas em meio de Löeffler ou Pai e daí semeadas no meio de PISU, que vai detectar a produção de H₂S (Ácido sulfídrico).

PISU positivo significa apenas que a bactéria isolada é produtora de H₂S, característica de outras corinebactérias já citadas, além da diftérica.

O resultado definitivo será obtido 5-7 dias após, com a identificação bioquímica, que é processada através da fermentação de açúcares, hidrólise de uréia, produção de ácidos, etc.

Com essas informações fica mais fácil entender porque um resultado de cultura para o bacilo diftérico não pode ser cobrado do laboratório antes de 6 ou 7 dias.

5.2.2. Prova de Toxigenicidade – ELEK

A prova de toxigenicidade “in vitro” é processada por precipitação em ágar – Prova de ELEK. Esta nos permite, através da antitoxina diftérica frente ao bacilo, determinar a sua toxigenicidade ou não. Sua leitura é

realizada após 48-72 horas, aguardando-se até 10 dias para resultados negativos.

As provas “in vivo”, como testes subcutâneos e intradérmicos em cobaias, são mais sensíveis, mas normalmente não são utilizadas devido à sua complexidade.

5.2.3. Colheita, conservação e transporte de material

A colheita de material de nariz e garganta é realizada por meio de “swab” estéril, antes da administração de antibióticos. Recomendam-se duas colheitas, uma de garganta e outra de nariz.

Para proceder à colheita nasal introduz-se o “swab”, de modo suave através das narinas, até atingir a parede nasal posterior, seguido de leves movimentos de rotação.

Em orofaringe, colhe-se material das bordas das pseudomembranas (local de inserção das pseudomembranas na mucosa) e não da parte central, nem de toda a extensão da placa. Deve-se tomar muito cuidado para não descolar a membrana, o que poderia causar uma obstrução, além de acelerar a produção de mais toxina, piorando o quadro.

Pode-se colher também o exsudato de lesões cutâneas, conjuntivais, de genitais externos, etc, quando houver quadro sugestivo de difteria nesses locais.

O material colhido deve ser semeado imediatamente em meio de Loeffler ou Pai, podendo ser transportado em temperatura ambiente ao laboratório de referência, desde que não ultrapasse 24 horas. Caso o laboratório seja distante, deve ser utilizado um meio de transporte específico para fazer a colheita (a ser obtido previamente com o IAL).

A observância dessas recomendações evita a presença de bacilos inviáveis e de um grande número de bactérias microbionas da orofaringe, que dificultam o diagnóstico laboratorial.

5.2.4. Interpretação dos Exames Laboratoriais

A confirmação laboratorial completa da difteria é feita através do isolamento do *Corynebacterium diphtheriae* na cultura e da prova de toxigenicidade (ELEK) positiva.

Entretanto, com o objetivo de não se descartar nenhum caso de difteria, também se faz a confirmação com o ELEK negativo (cepa não toxigênica), ou não realizado.

Os casos que apresentarem cultura negativa só serão confirmados se atenderem à definição clínica de caso.

6. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deverá ser feito com as patologias, resumidas no Quadro 1.

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial na Difteria

| | AMIGDALITE BACTERIANA | ANGINA DE PLAUT-VINCENT | MONONUCLEOSE | LEUCEMIAS AGUDAS | LARINGITE BACTERIANA (<i>H. influenzae</i>) OU VIRAL | CAXUMBA | DIFTERIA |
|------------------------|---|--|---|--|---|--|---|
| FEBRE | Alta 39 a 40°C | Baixa < que 38,5°C | Geralmente alta, podendo variar de 37,5 a 39,5°C | Variável | < que 38,5°C Viral-Baixa Bact-Alta | Baixa 38 a 38,5°C | Baixa < que 38,5°C |
| PLACA | Um ou mais pontos amarelados bem delimitados em amígdalas, que podem confluir formando placas | Exsudato necrótico cinza-escuro, não aderente, não formando pseudo membranas | Cor branca translúcida em amígdalas e/ou estruturas vizinhas, sem caráter invasivo. | Placas com aspecto semelhante a difteria, causadas por outras bactérias | Ausência de placas | Ausência de placas | Pseudo membranas branco-acinzentadas com aspecto necrótico, bastante aderentes e invasão de estruturas vizinhas |
| SINAIS CARACTERÍSTICOS | Dor de garganta. Vômitos, gânglios cervicais bastante aumentados. | Dor de garganta com sangramento gengival Odor bastante fétido | Gânglios aumentados em outras cadeias Hepato-esplenomegalia Leucocitose intensa com linfócitos atípicos presentes | Hepato-esplenomegalia variável Manifestações hemorrágicas (Epistaxe, Gengivorragia) Dor óssea e/ou articular Gânglios aumentados (cervical e/ou auxiliar e/ou inguinal) | Rouquidão Insuficiência respiratória, de moderada a grave Início brusco | Cefaléia Náuseas, vômitos Edema de parótida uni/bilateral com apagamento do ângulo da mandíbula e levantamento o do lóbulo da orelha | Toxemia de moderada a intensa Hipertrofia com edema periganglionar cervical |

7. Tratamento

O tratamento específico para a difteria é o soro antidiftérico (SAD), cuja finalidade é neutralizar a toxina circulante. Para tanto, a sua administração deve ser feita o mais precocemente possível frente a uma suspeita clínica bem fundamentada, mesmo sem esperar o resultado da cultura, pois ele não neutraliza a toxina já fixada.

A Divisão Regional de Saúde deve manter um estoque estratégico de SAD, em local que deverá ser divulgado aos serviços de assistência médica da região, estabelecendo o melhor fluxo para que o imunobiológico esteja disponível rapidamente, quando dele se necessite.

Para a Grande São Paulo, o estoque de SAD encontra-se na farmácia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Caso o paciente continue internado em outro hospital, o SAD deverá ser solicitado pelo médico que está atendendo o paciente diretamente ao chefe do plantão do Pronto Socorro, por telefone.

Habitualmente, casos suspeitos de difteria são encaminhados para hospitais de referência que contam com pessoas treinadas no manuseio com esses pacientes, dada a baixa morbidade dessa doença atualmente no Estado de São Paulo.

Como o soro antidiftérico tem origem heteróloga, sua administração pode trazer complicações graves, tais como o choque anafilático e a doença do soro. Desse modo, recomenda-se uma investigação cuidadosa, verificando se o paciente:

- apresentou anteriormente, quadros de hipersensibilidade;
- já fez uso de imunoglobulinas de origem eqüina;
- mantém contato freqüente com animais (principalmente eqüinos)

Vale ressaltar que na parte IV do Manual de Procedimentos, publicação do Ministério da Saúde, em que se aborda os Procedimentos para a Administração de Soros, no item 2: Procedimentos prévios à administração dos soros heterólogos, os autores referem que... “a realização do teste de sensibilidade cutâneo foi excluída da rotina da soroterapia, conforme normas e recomendação do CENEPI/FUNASA/Ministério da Saúde. O valor preditivo deste teste é considerado discutível e imprevisível para as manifestações de hipersensibilidade imediata, precoce ou tardia”...

Para a difteria, essa conduta ainda não é de consenso entre os especialistas e a literatura internacional recomenda a realização do teste apesar de concordar com o baixo valor preditivo. As complicações devem ser esperadas em qualquer situação, até mesmo durante a realização do teste.

No anexo 1 encontra-se os procedimentos para a realização da prova de sensibilidade e da dessensibilização, caso a prova seja positiva.

No entanto, mesmo a ocorrência de reações de hipersensibilidade não contraindica a soroterapia, devido a gravidade das lesões causadas pela toxina, pois o SAD é indicado para:

- a) inativar a toxina o mais rapidamente possível, antes que se fixe ao tecido;
- b) permitir excesso de anticorpos circulantes, suficientes para neutralizar toxina subseqüentemente produzida pela doença.

A quantidade de SAD a ser administrada deve ser baseada na gravidade da infecção. Nos casos graves, usualmente, recomenda-se 80.000 a 120.000 U. Em casos leves e moderados é normalmente aceita como suficiente uma dosagem de 20.000 a 40.000 U e 40.000 a 80.000 U, respectivamente.

Quanto à via de administração, o SAD não deverá ser administrado por via subcutânea, considerando a necessidade de uma concentração sérica elevada e rápida de anticorpos, suficiente para neutralizar a toxina circulante. Nos casos leves e moderados, pode-se administrar metade

da dose por via intramuscular (IM) e a outra metade por via endovenosa (EV). Nos casos mais graves, pode-se fazer dois terços EV e o restante IM.

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

Pode-se empregar tanto a penicilina (cristalina ou procaína), como a eritromicina (desde que o paciente possa deglutir), com a mesma eficácia, por um tempo mínimo de 10 dias.

Penicilina Cristalina:
crianças: 100.000–200.000 UI/kg/dia EV, divididas de 4-4 ou de 6-6 horas;

adultos: 3.000.000 UI via EV, de 4-4 ou de 6-6 horas.

Penicilina Procaína:
crianças: 50.000 U/kg/dia, por via IM, em duas tomadas diárias (máximo de 800.000 U/dia).

Adultos: 400.000 U por via IM de 12-12 horas.

Eritromicina:

crianças: 40 a 50 mg/kg/dia por via oral, divididas de 6-6 horas;

adultos: 500 mg por via oral, de 6-6 horas.

8. Vigilância Epidemiológica

8.1. Definição de caso

8.1.1. Definição de caso suspeito

Deve ser considerado como caso suspeito pessoa de qualquer idade que, independentemente do estado vacinal, apresentar "dor de garganta" acompanhada de febre geralmente moderada, evolução que pode ser arrastada, com presença de membrana aderente em amígdala(s), faringe e/ou mucosa nasal. As seguintes manifestações também fazem suspeitar:

- amígdalas recobertas, parcial ou totalmente, por placas branco-acinzentadas bastante aderentes, com pequeno halo de hiperemia;
- placas em pilares e pálate, podendo também atingir a úvula;
- quadro amigdaliano típico ou não, acompanhado de comprometimento de laringe ou traquéia (tosse rouca, cornagem, tiragem, etc.);
- aparecimento, após um quadro amigdaliano, de miocardite ou comprometimento de nervos periféricos (paralisia de pálate, músculos oculares, diafragma, nervo facial ou dos membros inferiores);
- grande aumento do volume dos gânglios linfáticos, com edema periganglionar produzindo edema de pescoço (taurino);
- "amigdalite" que não estiver respondendo aos tratamentos habituais, com comprometimento do estado geral ou seguida de óbito;

- placas de qualquer tamanho na orofaringe em comunicantes de pacientes com suspeita de difteria.

Devem ser considerados como casos suspeitos de difteria cutânea:

- indivíduos que apresentem lesões de pele com presença de pseudomembrana.

8.1.2. Definição de caso confirmado

A confirmação laboratorial de um caso dá-se através do isolamento, em cultura, e com identificação bioquímica de *Corynebacterium diphtheriae*.

Quanto à prova de ELEK, ela poderá ser positiva, quando então o bacilo diftérico será considerado toxigênico; ou negativa, quando a difteria continua confirmada laboratorialmente, pela cultura, porém causada por cepa não toxigênica.

Quando a cultura for negativa para o bacilo diftérico, ou não foi realizada, aceita-se a confirmação clínica da difteria se houver:

- placas comprometendo pilares ou úvula além das amígdalas, e/ou:
- placas suspeitas na traquéia ou laringe, ou:
- simultaneamente, placas em amígdalas, toxemia importante, febre baixa desde o início do quadro e evolução, em geral arrastada, e/ou:
- miocardite ou paralisia de nervos periféricos, que pode aparecer desde o início dos sintomas sugestivos de difteria (miocardite) ou até meses depois, ou:
- o óbito de paciente que apresenta grande comprometimento do estado geral, em curso de tratamento de “amigdalite aguda”, e no qual se constata miocardite.

Também se confirma um caso quando a necrópsia comprovar:

- placas comprometendo pilares ou úvula além das amígdalas, e/ou:
- placas na traquéia e/ou laringe.

Confirma-se um caso de difteria clínica-epidemiologicamente (ou por vínculo epidemiológico) quando:

- os exames laboratoriais forem negativos ou não realizados, o caso apresentar clínica suspeita de difteria e for comunicante de um outro caso confirmado laboratorial ou clinicamente (segundo critérios acima);
- os exames laboratoriais forem negativos ou não realizados, o caso apresentar clínica suspeita de difteria e se isolar o *Corynebacterium diphtheriae* de um comunicante íntimo, mesmo que assintomático.

8.2. Notificação

A difteria é uma doença de notificação compulsória em âmbito nacional; portanto, todo caso suspeito deve ser notificado à unidade de saúde mais próxima, ou de acordo com o fluxo estabelecido, entrando no subsistema de informações, o SINAN.

Sendo uma doença que exige medidas de controle imediatas junto aos comunicantes, a notificação deve ser feita com urgência, na suspeita (por telefone ou fax, por exemplo), à vigilância responsável pela área de residência do paciente, que investigará freqüência à escola e/ou trabalho e/ou outros.

Em caso de surto ou epidemia, os níveis hierárquicos imediatamente superiores devem ser prontamente informados, chegando até o CVE que repassará a informação ao Ministério da Saúde.

8.3. Investigação Epidemiológica

8.3.1. Do caso e dos comunicantes

Devido ao curto período de incubação e a alta transmissibilidade, a investigação dos casos e dos comunicantes deverá ter início imediatamente após a notificação do caso suspeito de difteria.

Consideram-se comunicantes aquelas pessoas que tiveram contato íntimo com o caso suspeito de difteria, estando sob o risco de adquirir a doença, quer sejam moradores do mesmo domicílio ou não. Assim, além dos comunicantes familiares, devem ser considerados, por exemplo: em escolas, os colegas da mesma classe ou colegas que usam o mesmo meio de transporte; ou aqueles que brincam juntos e/ou utilizam o mesmo quintal. Se o paciente residir em orfanatos ou passar a maior parte do tempo em creches ou similares, as outras crianças do mesmo ambiente devem ser consideradas como comunicantes íntimos.

A investigação epidemiológica visará, além da aplicação das medidas de controle, a eventual descoberta de casos entre os comunicantes. A detecção precoce dos casos é importante, uma vez que a instituição da terapêutica específica (SAD – soro antidiftérico e antibioticoterapia) o mais precocemente possível, diminui de maneira significativa a letalidade desta doença. Daí a importância de o médico proceder a um exame clínico dos comunicantes, os quais devem ser mantidos sob vigilância por, pelo menos, sete dias.

A investigação dos casos e comunicantes deve ser feita através de:

- preenchimento da ficha epidemiológica de difteria, na parte referente ao caso e aos comunicantes, com abertura da investigação do caso no SINAN;
- confirmação laboratorial ou clínica dos casos;
- identificação dos comunicantes íntimos;
- investigação da situação vacinal destes comunicantes;

- pesquisa de casos secundários através do exame clínico e vigilância sanitária (7 dias) de todos os comunicantes;
- pesquisa do estado de portador nos comunicantes íntimos.

8.3.2. De surtos e epidemias

A ocorrência de uma situação caracterizada como surto ou epidemia também requer uma investigação imediata dos casos e comunicantes, adequando a capacidade do laboratório à demanda. Espera-se o adequado preenchimento da ficha epidemiológica de difteria e da rápida digitação do SINAN. Isto possibilitará a obtenção de informações epidemiológicas que nortearão as ações de controle indicadas.

Nas epidemias deverão ser avaliadas detalhadamente a cobertura vacinal e a faixa etária da população residente na área atingida.

A investigação epidemiológica tem a finalidade de determinar a magnitude do problema, identificar a área geográfica de ocorrência e os grupos populacionais mais atingidos, além de avaliar a suscetibilidade da população da área envolvida e desencadear as medidas de controle pertinentes.

8.4. Fluxo e Informação

A unidade de saúde que investigar o caso de difteria e realizar a investigação do domicílio será responsável pela coleta dos dados o mais completamente possível.

Se o paciente for atendido por um serviço médico situado em uma área diferente da que reside, tanto a unidade de saúde responsável pela investigação no atendimento quanto a responsável pela investigação domiciliar, deverão preencher os itens correspondentes das Fichas Epidemiológicas, da forma mais completa possível. Posteriormente, essas fichas deverão ser reunidas no local em que a investigação será encerrada, com a classificação final do caso, obedecendo ao fluxo pré-estabelecido.

À medida que as informações são obtidas, o SINAN poderá ser alimentado semanalmente, de acordo com o fluxograma estabelecido.

9. Medidas de Controle

9.1. Em relação à fonte de infecção

9.1.1. Detecção de portadores

A identificação dos portadores é extremamente importante para o controle da disseminação dessa doença, pois ocorrem mais freqüentemente que os casos de difteria e são os principais responsáveis pela transmissão da doença na comunidade.

São portadores de difteria aquelas pessoas que alojam o *Corynebacterium diphtheriae* na nasofaringe ou na pele, sem apresentar sintomatologia.

Para que se diagnostique o estado de portador nos comunicantes de um paciente com difteria, é necessário que sejam coletadas amostras das secreções nasais e de orofaringe, para a realização de cultura (vide anexo 2).

Caso o *Corynebacterium diphtheriae* seja isolado, fica caracterizado o estado de portador, que pode ou não evoluir para difteria. Como o bacilo diftérico, no período de incubação, pode ser detectado na orofaringe, os comunicantes cujos resultados forem positivos devem ser avaliados clinicamente pelo serviço médico, para a caracterização de um portador do *Corynebacterium diphtheriae* (caso não apresente nenhuma sintomatologia suspeita).

9.1.2. Tratamento de portadores

Uma vez identificados, os portadores devem receber antibioticoterapia, independentemente da sua situação vacinal, para a erradicação do bacilo do organismo, evitando-se a sua disseminação e/ou a instalação da doença.

Apesar de estar documentado que a eritromicina é mais eficaz na eliminação do estado de portador, por motivos operacionais (e também porque apresenta uma boa eficácia), o antibiótico de preferência é a penicilina benzatina, em dose única de 600.000 UI para os menores de 30 Kg, e 1.200.000 UI para os maiores de 30 Kg, via intramuscular.

No caso de comunicantes que trabalhem em profissões que envolvam a manipulação de alimentos, ou o contato freqüente com um grande número de crianças nas faixas etárias de maior risco, ou com pessoas com diminuição da imunidade, recomenda-se que estes comunicantes sejam afastados de seus locais de trabalho até que se tenha o resultado dos exames; no caso destes serem positivos, o afastamento será de 48 horas após a administração do antibiótico.

Quanto aos outros comunicantes, orienta-se que aguardem a chegada do resultado do exame laboratorial; se for positivo, deverão ser reexaminados para avaliar se são casos de difteria ou portadores. Se for diagnosticado como difteria, o tratamento será o já referido; caso seja um portador, deve imediatamente receber a antibioticoterapia preconizada. Se o serviço médico souber, de antemão, que poderá perder o contato com alguns dos comunicantes, e estes apresentarem uma situação vacinal insatisfatória, deverá ser administrado o antibiótico logo após a colheita do material para a pesquisa do portador.

Quando, por motivos operacionais, a pesquisa de portador não puder ser realizada em todos os comunicantes íntimos, recomenda-se dar prioridade àqueles que tenham contato com crianças (professores, por exemplo), ou com pessoas que apresentem diminuição da imunidade, ou que trabalhem manipulando alimentos, e os com situação vacinal insatisfatória.

Em relação aos outros comunicantes nos quais não se colheu material para o N.G., indicar a antibioticoterapia aos não vacinados ou inadequadamente vacinados, ou aos que se desconhece o estado vacinal.

9.1.3. Isolamento

Os casos suspeitos de difteria devem ser hospitalizados, devido à gravidade da doença e às complicações que eventualmente possam apresentar.

Estes casos devem ser mantidos em isolamento respiratório durante o período de transmissibilidade, isto é, até 48 horas após a introdução da antibióticoterapia adequada, ou por 14 dias após o início da doença, caso não sejam tratados com a droga indicada para a eliminação do bacilo da orofaringe. Aconselha-se que, antes da alta hospitalar, sejam realizadas duas culturas de secreção nasal e de orofaringe, com intervalo de 24 horas entre elas, colhidas 24 e 48 horas após a suspensão da antibióticoterapia.

9.1.4. Desinfecção concorrente

O hospital deve providenciar a desinfecção concorrente de todos os objetos que tenham entrado em contato com o paciente, ou tenham sido recém-contaminados com sua secreção. A solução indicada é o hipoclorito de sódio a 1%, ou solução desinfetante detergente à base de fenóis sintéticos, na concentração mínima para uso de 0,3% (3.000 p.p.m.); Após a desinfecção, os objetos devem ser enxaguados em água corrente.

A pulverização de desinfetante é contra-indicada por ser tóxica, além de ineficaz.

9.1.5. Vacinação do caso após a alta

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

Em locais onde a cobertura com a vacina tríplice bacteriana é alta, pode ser comum que os poucos casos que ocorram o sejam em pacientes já vacinados: lembrar que estas doses devem ser consideradas válidas em relação ao componente Pertussis (P).

Portanto, o esquema de vacinação visando imunizar o doente contra a difteria deverá ser reiniciado, independentemente da situação vacinal anterior (completa, incompleta ou desconhecida). Assim, para os menores de 7 anos o esquema será iniciado com a vacina tríplice bacteriana (DPT) ou dupla infantil (DT), em função da situação vacinal da criança quanto ao componente pertussis; uma vez completado o esquema para pertussis, as demais doses deverão ser feitas com a dupla infantil. Para maiores de sete anos indica-se o esquema completo com dupla adulto (dT).

Assim, por exemplo, se houver um caso de difteria numa criança de três anos que tenha tomado 3 doses de tríplice (DPT), o esquema indicado é uma dose de tríplice que será o primeiro reforço do componente pertussis, e a primeira dose do novo esquema vacinal da difteria; e agendar mais 2 doses, com intervalo de 2 meses, visando completar o esquema contra a difteria (vide quadro a seguir).

QUADRO RESUMO PARA A VACINAÇÃO DO CONVALESCENTE DE DIFTERIA

| | MENORES DE 7 ANOS | MAIORES DE 7 ANOS |
|----------------------|---|-------------------------------------|
| Não vacinados | Iniciar o esquema com tríplice | Iniciar o esquema com dupla adulto. |
| Vacinação incompleta | Completar a vacinação iniciada anteriormente com tríplice, visando a proteção contra a coqueluche e posteriormente, administrar a dupla infantil visando completar o esquema contra a difteria. | Iniciar o esquema com dupla adulto. |
| Vacinação completa | Iniciar esquema com dupla infantil. | Iniciar com dupla adulto. |

9.2. Medidas em relação ao novo hospedeiro

As medidas de controle devem ser tomadas em relação a todos os comunicantes íntimos do domicílio, da escola, creche, etc.

9.2.1. Vacinação

A medida de controle mais segura e efetiva contra a difteria é a imunização adequada da população com toxóide diftérico.

Podem adquirir a infecção tanto os indivíduos com imunização completa, como aqueles com imunização inadequada ou que não receberam nenhuma dose. Estatisticamente, não há diferença de risco entre eles. Entretanto, o risco de tornar-se caso (adquirir a doença) é muito maior entre aqueles não vacinados ou parcialmente vacinados do que entre os que receberam a vacinação completa.

A vacinação normalmente é feita de forma sistemática, com a aplicação de rotina do imunobiológico pelos serviços de saúde, ou em forma de campanhas de vacinação, ou ainda, "de bloqueio", realizada diante da ocorrência de um caso suspeito de difteria.

A – Sistemática

Consiste na vacinação de crianças a partir de 2 meses com a vacina tríplice bacteriana (DTP) ou, no caso de crianças com 7 anos ou mais, com a vacina dupla tipo adulto (dT), em intervalos e com número de doses segundo norma vigente para o Programa de Imunização do Estado de São Paulo.

B – Vacinação de Bloqueio

Logo após a notificação de um caso suspeito, todos os comunicantes não vacinados, inadequadamente vacinados segundo a norma vigente ou com estado vacinal desconhecido, deverão receber uma dose da vacina tríplice ou dupla tipo adulto conforme a idade, e orientação de como completar seu esquema de vacinação, após esta dose.

As crianças e adultos que estiverem com esquema de vacinação em dia, só deverão receber uma dose de reforço se receberam a última dose de vacina há mais de 5 anos.

Na ocorrência de um surto, além da vacinação imediata dos comunicantes com situação vacinal inadequada – medida que procura diminuir o número de suscetíveis – também deverá se proceder, após uma investigação da ocorrência e situação vacinal da população atingida, a uma intensificação da vacinação. O objetivo é imunizar prioritariamente as áreas e as faixas etárias de maior risco, e com taxas de cobertura vacinal mais baixas.

9.2.2. Pesquisa de casos secundários

Visando o diagnóstico precoce de um novo caso de difteria, todos os comunicantes do caso índice deverão ser submetidos a um exame clínico, feito pelo médico, durante a investigação dos comunicantes.

9.2.3. Vigilância Sanitária

Todos os comunicantes de um caso de difteria deverão ficar sob vigilância por um período mínimo de 7 dias.

10. Análise Epidemiológica

As informações obtidas do banco de dados devem ser analisadas por todos os níveis do sistema, com o objetivo de se conhecer a tendência da doença e suas características epidemiológicas. Portanto:

- inicialmente os casos suspeitos e, posteriormente, os casos confirmados, devem ser analisados, semanal, mensal e anualmente, visando determinar a tendência da doença e detectar aumento da incidência acima dos níveis endêmicos. Esta avaliação deve ser feita em relação à área geográfica: por DIR's, municípios, distritos administrativos e, se necessário e possível, segundo áreas menores como bairros, setores censitários, favelas, etc.;
- deve ser observado como a difteria vem se comportando em relação à incidência e distribuição percentual nas diferentes faixas etárias, com o objetivo de se avaliar e, se necessário, reorientar a vacinação anti-diférica. Lembrar que, como a difteria é uma doença que incide mais em crianças, os grupos a serem analisados devem ser detalhados nas idades menores; portanto é recomendável que, pelo menos, seja analisada a ocorrência de difteria nas seguintes faixas etárias: menores de 1 ano, 1-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos e 15 anos e mais;

- analisar os dados dos itens acima em conjunto com a cobertura vacinal da tríplice, tanto na faixa de menores de 1 ano como na de 1-4 anos, segundo as diferentes áreas geográficas;
- analisar a letalidade visando avaliar a precocidade ou não do diagnóstico, a disponibilidade dos serviços de saúde, e a virulência do agente etiológico.

Os instrumentos disponíveis também permitem avaliar o sistema de vigilância epidemiológica. Assim, deve ser observado, por exemplo, o percentual de confirmação laboratorial (cultura, com prova de ELEK).

Também é importante avaliar se as medidas de controle indicadas em relação aos comunicantes (exame clínico, vacinação dos suscetíveis, colheita de secreção de naso e orofaringe) estão sendo realizadas; caso contrário, o porquê da sua não realização, e se há necessidade de treinamento nesta área.

A análise global de todos esses dados deverá orientar as medidas necessárias para que se alcancem melhores condições de atendimento dos casos, e a manutenção do controle da doença.

11. ANEXO I

ADMINISTRAÇÃO DE SAD e AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE

INSTRUÇÕES PARA A DESSENSIBILIZAÇÃO

A administração do soro anti-diftérico deve ser sempre precedida da prova intradérmica de sensibilidade, da seguinte forma:

- diluir 0,1 ml do SAD a 1:1.000 de SG, 5%, ou SF, e fazer a injeção intradérmica (com agulha de insulina) na região interna do antebraço; após 20 minutos, realizar a leitura.
- Reação (+) = nódulo eritematoso maior ou igual a 1 cm de diâmetro.

Caso a prova intradérmica seja positiva, o soro deverá ser administrado com as seguintes precauções:

1. Injetar um anti-histamínico quinze minutos antes da administração do soro:
 Prometazina / Fenegan (1 amp. de 2 ml = 50 mg)
 crianças: 0,5 – 1 mg / kg / dose / IM;
 adultos: 100 – 1000 mg / dia / IM;
2. A aplicação do soro deverá ser feita segundo esquema de dessensibilização, usando-se injeções em séries de anti-toxina em diluições decrescentes (SG-5% ou SF) com intervalos de 15 minutos de acordo com o seguinte esquema:
 - a. 0,05 ml / diluição à 1:20 / SC;
 - b. 0,05 ml / diluição à 1:10 / SC;
 - c. 0,1 ml / anti-toxina pura / SC;
 - d. 0,2 ml / anti-toxina pura / SC;
 - e. 0,5 ml / anti-toxina pura / IM;
 - f. 0,1 ml / anti-toxina pura / IM;
 - g. o restante da dose é indicada IM.

Obs: Alguns autores recomendam a via endovenosa nos itens f e g.

Se houver reação, por exemplo, a 0,1 ml de anti-toxina pura, deve-se aplicar na injeção seguinte, 0,05 ml da diluição a 1:10, via SC, e na seqüência reaplica-se a dose de 0,1 ml da anti-toxina pura.

Somente se passa à injeção seguinte se a anterior não tiver determinado nenhuma reação.

3. Manter sempre à mão adrenalina milesimal, injetando 1 ml / IM caso sobrevenham sintomas de choque anafilático (palidez, cianose, dispnéia intensa, hipotensão, edema de glote, convulsões, etc).

Ressalte-se que, mesmo ante o risco indicado por uma prova de sensibilidade positiva, não se deve hesitar na administração do soro específico quando houver indicação, considerando-se as medidas de precaução acima explicitadas. O melhor é que se tenha equipes treinadas em hospitais de referência.

12 - ANEXO II

INSTRUÇÕES PARA A COLETA DE MATERIAL DE NASOFARINGE (NG)

1. FINALIDADE: identificação do *Corynebacterium diphtheriae* nos suspeitos e comunicantes de um caso de difteria.
2. MATERIAL NECESSÁRIO PARA A COLETA EM UM PACIENTE:
 - 2 “swabs” descartáveis (1 para o nariz e 1 para a garganta)
 - 2 tubos com meio de cultura PAI (1 para o nariz e 1 para a garganta)
 - 1 abaixador de língua descartável
 - máscara descartável
 - luvas descartáveis (ou de procedimentos)
 - fita crepe e etiquetas de identificação.
3. O MEIO PAI:
 - composição - ovos (clara e gema), glicerina, glicose e água destilada.
 - os meios em condições de uso devem apresentar as seguintes características: cor amarela pálida, consistência firme, não liquefeito, não ressecado (é transparente) e não contaminado.
4. ARMAZENAMENTO DOS MEIOS E “SWABS”: os meios PAI devem ser armazenados em geladeira, em sacos plásticos fechados, para evitar a entrada de umidade e conseqüente contaminação. Deve ser observada a data de fabricação do meio para o controle do vencimento, que é de **três (3) meses**. Deverão ser guardados em geladeira Os “swabs” devem ser guardados a temperatura ambiente e em local seco, para evitar a umidificação do algodão estéril.
5. CONDIÇÕES PARA A COLETA: para iniciar a coleta, se os tubos com o meio de cultura estiverem vedados com algodão, verificar se os mesmos não se encontram molhados, o que os tornaria inviáveis para uso. Caso isso ou outro evento ocorra que inutilize os meios de cultura, colocá-los em saco plástico identificado como “inutilizados” e separá-los dos que ainda apresentam condições de uso, para posterior envio ao laboratório. Nenhum tubo com meio PAI deverá ser jogado ao lixo, pois há reaproveitamento da vidraria. Os meios não utilizados no momento da coleta e ainda em bom estado de conservação, deverão voltar à geladeira em sacos plásticos fechados, para posterior utilização ou devolução ao laboratório em boas condições de uso. Os “swabs” a serem usados não deverão apresentar sinais de violação da embalagem, umidade do algodão ou qualquer outra anormalidade que possa indicar contaminação, Caso isso ocorra, desprezá-los e proceder a coleta com material adequado. Verificar sempre o prazo de validade na embalagem.
6. COLETA DO NG: no momento do uso, os meios **não** podem estar gelados, sendo necessário retirá-los da geladeira uns 30 minutos antes para deixá-los à temperatura ambiente ou aquecê-los nas mãos, que devem ser lavadas. Retire um jogo a mais, prevendo uma possível contaminação na hora da sementeira. Explicar ao paciente ou comunicante qual será o procedimento, identificar os tubos (utilizando a fita crepe e lápis) com N (nariz) e G (garganta) para facilitar o manuseio e evitar trocas; colocar a máscara, calçar as luvas e iniciar a coleta. Se for em criança, haverá necessidade de alguém para segurá-la, pois ela reagirá.
 - Nariz (N): utilizando o mesmo “swab” para ambas as narinas, introduzindo-o suavemente até o nasofaringe e girá-lo, retirando-o rapidamente.
 - Garganta (G): com outro “swab”, fazer a coleta ao redor da garganta, passando-o pelas amígdalas, úvula e retrofaringe. Utilize o abaixador de língua, pois o paciente reagirá.
 Na coleta de doentes, o “swab” deve ser passado cuidadosamente **apenas** nas bordas das lesões para que não ocorra descolamento da placa com liberação de toxina e conseqüente agravamento do quadro.

Imediatamente após cada coleta, proceder a sementeira do material no meio PAI.

7. **TÉCNICA DE SEMEADURA:** após a coleta das duas narinas, segurando o “swab” entre o polegar e o indicador, retirar o algodão-tampa (ou tampa de rosquear) do tubo de cultura identificado como “N” com o dedo mínimo e conservá-lo aí, cuidando para não contaminá-lo, enquanto se procede a semeadura da seguinte maneira: introduzir o “swab” até o final do meio sem tocá-lo (na ida). Retirar o “swab” em zig-zag com um movimento giratório dos dedos, passando-o em toda a extensão do meio **apenas** uma vez. Proceder do mesmo modo após a coleta do material da garganta, semeando-o no tubo de cultura identificado com “G”.

Nesse procedimento, não deixar o seu dedo tocar a borda do tubo; as luvas são para proteger você e provavelmente já estão contaminadas. Se ocorrer a contaminação, retire o “swab” com cuidado e use-o em outro meio de cultura, colocando o contaminado no saco identificado como tal.

8. **IDENTIFICAÇÃO DOS TUBOS:** dessa vez, colando a etiqueta de identificação do paciente ou comunicante na parte de trás do tubo, deixando o meio livre para o bacteriologista poder fazer a leitura. Prender os dois tubos com fita crepe. Acrescentar à identificação, **data e hora da coleta**, pois começa daí a contagem do tempo para a primeira leitura.

9. **PREENCHER O PEDIDO DE EXAME:** utilizar o específico da Vigilância Epidemiológica, preenchendo todos os campos. Especificar se é doente ou comunicante; no segundo caso, acrescentar o nome do doente ao qual se liga.

10. **DESTINO DOS MEIOS SEMEADOS:** deverão ser levados imediatamente ao laboratório do Hospital, e colocados em estufa; de lá, serão levados ao Instituto Adolfo Lutz.

11. **RECOMENDAÇÕES ADICIONAIS:**

- * a máscara e as luvas são para a proteção do profissional que realiza a coleta e devem ser utilizadas tanto para o caso suspeito (grave ou não) como para os comunicantes sadios.
- * o material descartável utilizado - máscara, luvas, “swab”, abaixador de língua - deverá ser acondicionado em saco plástico, vedado com fita crepe, identificado como “contaminado”, recolhido e despejado no lixo hospitalar.
- * não deverá ser feita qualquer improvisação de material de consumo.
- * a coleta deverá ser feita, preferentemente, antes da antibióticoterapia.

13. BIBLIOGRAFIA

- ✓ AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS – Immunization Schedule. In: Report on the Committee of Infections Disease, Evanton – Illinois, G.O.Klein, 1982.
- ✓ BADER, M. et als. As Unusual Case of Cutaneous Diphtheria. JAMA, 240(13); 1382-3, 1978.
- ✓ BARROS, O.S. et als. Difteria. In: FARHAT, C.K. Fundamentos e práticas das imunizações em clínica médica e pediatria. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, 1981, p.269.
- ✓ CHRISTENSON, B. Is Diphtheria Coming Back? – Annals of clinical Research, 18:69-70, 1986. (ED).
- ✓ CENTER OF DISEASES CONTROL. Diphtheria, Tetanus and Pertussis: Guidelines for Vaccine Prophylaxis and Other Preventive Measures MMVUP, 34(27):895-900, 1985.
- ✓ CHRISTENSON, B.; SETTERGEN, B.; BROHOLIM, K. et NORBY, S.R. Diphtheria, Revaccination of adults. The Lancet. 1:557-558, 1987.
- ✓ CALALB, G. et als. Niveau D'Immunité Antidiphthérique de la Population de Différents Groups d'Âge, dans la période D'Erradication de la Diphthérie en Roumanie Arch Roum Path Exp Microbiol., 27(2):257-84, 1968.
- ✓ CENTER OF DISEASES CONTROL, 1980. Difteria.
- ✓ CALAB, G. Lysognie of conversion a la toxigenese dans l'ecologie phago-bacterienne du Corynebacterium diphtheriae. Arch Roum Path Exp Microb 21:240-6, 1962
- ✓ COROTHERS, T.E. et als. An Outbreak of Diphteria: A Story of Investigation and control. Clinical Pediatric, 5 (1): 29-33, 1966.
- ✓ CHANOLER, J.W. et als. Diphtheria Corneal Ulcers. Arch Ophthalmol, 96:53-6, 1978.
- ✓ COSTABILE, Galucci. Choque. 1986. GPUME – Ed. De Publicações Médicas Ltda.
- ✓ DADSWELL, J.V. Susceptibility to Diphtheria. The Lancet, 428-30, 1978.
- ✓ DIXON, S.J.M. Diphtheria in North America. J Hyg Camb, 93:419-32,1984.
- ✓ FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA. I Curso de Especialização em Vigilância Epidemiológica, Departamento de Epidemiologia, 1982.
- ✓ FANING, J. Outbreak of Diphteria in a highly immunized community. Br. Med J, 1:371-3, mar. 1947;
- ✓ FARI, M.A.M. et als. Estudo Epidemiológico de Difteria na Região da Grande São Paulo, 1969. Ver. Saúde Publ, São Paulo, 5:213-20, 1971.
- ✓ GUIMARÃES, J.X.; LONGO, J.C. – 1982 (7ª ed.). Difteria. In: Doenças infecciosas e parasitárias. Veronesi, R..
- ✓ HERMANN, G.J. et als. Cap. 12: Corynebacterium, In: Manual of Clinical Microbiology – 2ª ed., 1974.
- ✓ HEWELETT, G.L. Selective Primary Health Care: Strategies for Control of Disease in the Developing World XVIII. Pertussis and Diphtheria Infections Diseases, 7, (3): 426-33, 1985.
- ✓ HIZUKA, H. et als. Difteria – Situação Imunitária de uma População Infantil Urbana de São Paulo-SP, Brasil - Ver Saúde Pública, SP, 44:402-8, 1980.
- ✓ HOODES, H.L. – Diphtheria. Ped Clin North Am, 15 (1):125-36, 1988.
- ✓ HOYLEL, LEGOS M.B. A tellurite Blood-Agar Medium (for the rapid diagnosis of diphtheriae). The Lancet, 1976-7, 1941.
- ✓ KJELOSEN, et als. Immunity against Diphtheria 25-30 years after primary vaccination in childhood. The Lancet, 900-1, 1985.
- ✓ KOSTYUKOVA, N.N. et als. Pathogenesis of Diphtheria Carrier State From the Immunological Point of View. Journal of Hyg Epidem Microbiol and Immunology, 4:454-9, 1977.
- ✓ KRUGMANN. Diphtheria. In: Doenças Infecciosas em Pediatria. Atheneu, 1977. p. 13-24.
- ✓ KWANTES, W.O. Diphtheria in Europe. J Hig Camb, 93:433-7, 1984.

- ✓ LESER, W. Elementos de Epidemiologia Geral. Ed. Atheneu, 1985.
- ✓ MATHIAS, E. G. et als Booster Immunisation for Diphtheria and Tetanus: no evidence of NEG D in adults. The Lancet, 2:1089-90, 1985.
- ✓ MASSAR, I. Epidemiological Surveillance Programe in Diphtheria during the State of low Morbidity. Journal of Hygiene Epidemiology, microbiology, and immunology, 13:129-140, 1969.
- ✓ Mc CARTTY, M. et als. Corinebacterias. In: Microbiologia de Davis, Ed. Marper e Row do Brasil Ltda. 2ª ed., Vol.III p. 818-829.
- ✓ Mc CLOSKEY, P.V. et als. The 1970 Epidemic of Diphtheria in San Antonio. Annals of Internal Medicine, 75(4):495-503, 1975.
- ✓ Mc CLOSKEY, R.V. et als. Treatment of Diphtheria Carries: Benzathine, Penicilin, Erytromycin and Clidamycin. Annals of Internal Medicine, 81:788-91, 1974.
- ✓ Mc CLOSKEY, R.V. Difteria. In: Enfermidades Infeciosas, Braude, 1984. ed.
- ✓ Mc CLOSKEY, R.V. Corynebacterium diphtheriae. Principles and Practice of Infectious Diseases, Hanogll, 2ª. ed. 1985, p. 1171-77.
- ✓ MILLER, L.W. et als. Diphtheria carriers and the efect of eritromycin therapy. Antim Agentes and Chemoth, 6(22):1974;
- ✓ MILLER, L.W. Diphtheria Carries. Annals of Internal Medicine, 82(5):720(letters), 1975.
- ✓ MINISTÉRIO DA SAÚDE – Guia de Vigilância Epidemiológica / Normas e Manuais Técnicos, 1985.
- ✓ MORAES. J. C. Situação Vacinal dos casos de difteria do Estado de São Paulo, 1961-1979. Trabalho apresentado no II Congresso Paulista de Saúde Pública e I Congresso da ABRASCO, 1983.
- ✓ MORTIMER, J. et. Als. Diphtheria Vaccine for adults. The Lancet, 2:1182-3, 1986.
- ✓ MURPHY, W.J. et als. Continuated High Incidence of Diphtheria in a Well Immunized Community. Public Health Reports, 71(5):481-6.1956.
- ✓ MYAMURA, A. et als. Status of antitoxo immunity against diphtherie in Japan. Japan J Med Sci Biol, 36:177-90, 1983.
- ✓ NAGEL, J. Vaccines and Immunization Schedules. J Med Microbiol, 16:417-26, 1983.
- ✓ PALMER, S.R. et als. Immunization of adults during na outbreak of diphtheria. Bristish Med Journal, 286:624-6, 1983.
- ✓ NAPPOULI, R. et. Als Molecular Epidemiology of the 1984-1986. Outbreak of Diphtheria in Sweden. The New England Journal of Medicine, 1:12-14, 1988.
- ✓ RETHY, L. A model forerradication of Diphtheria and Tetanus. Evaluation of Immunological and experimental. Epidemiological Investigations Betwenn 1952-1977. Ann Immunol Hung, 19:37-51, 1979.
- ✓ SANTOS, J.A.; IARIA, S.T. Dosagem de Antitoxina Diftérica Circulante e Prova de Schick em Crianças Escolares, não Vacinadas, Internadas em uma Instituição de Assistência à infância no Município de São Paulo. Arq Fac Hig, São Paulo, 18(1/2):119-32, 1964;
- ✓ SARAGEA. A. et als. – 1979. Corynebacterium diphtheriae Microbiological Methods used in Clinical and Epidemiological Investigations.
- ✓ SECRETARIA DA SAÚDE. Diphtheria. In: Manual de Vigilância Epidemiológica, 1979.
- ✓ SECRETARIA DA SAÚDE. Diphtheria in: Treinamento Básico em Vigilância Epidemiológica, 1986.
- ✓ SHEFFIELD, F.W. et. Als. Immunization of adults against diphtheria. British Medical Journal, 249-50, 1978.
- ✓ SILVEIRA, L. Difteria: Cobertura Vacinal e Níveis de Antitoxina Circulante em Escolares, antes e após o Uso da Vacina Dupla Tipo Adulto dt. 1983. (Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da USP).
- ✓ SIMMONS, L.E. et als. Diphtheria Carries in Manchester: Simultaneous infection With toxigenic and non-toxigenic mitis strains. The Lancet, 304-5, 1980.

- ✓ TAHERNIA, A. C. et als. Diphtheria – Still Lethal? Clin Ped (Phil), 8:508-11, 1969.
- ✓ WEAVER, G.H. Diphtheria Carries. The Journal of American Medical Association, 76(13):831-5, 1921.
- ✓ YOUNG, Guy P. – Diphtheria, Cap.21. in the Biological and Clinical Basis of Infectious Diseases, 1975.
- ✓ Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et al - Manual of Clinical Microbiology - 6th edition, 1995.
- ✓ Koneman EW, Allen SD, et al - Diagnostic Microbiology - 2th edition, 1983.