

# BMJ Best Practice

## Difteria

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Mar 19, 2025

# Índice

<b>Visão geral</b>	<b>3</b>
Resumo	3
Definição	3
<b>Teoria</b>	<b>4</b>
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Caso clínico	5
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Abordagem	7
História e exame físico	11
Fatores de risco	14
Investigações	15
Diagnósticos diferenciais	16
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem	18
Visão geral do algoritmo de tratamento	21
Algoritmo de tratamento	23
Prevenção primária	33
Prevenção secundária	34
Discussões com os pacientes	34
<b>Acompanhamento</b>	<b>36</b>
Monitoramento	36
Complicações	37
Prognóstico	38
<b>Diretrizes</b>	<b>40</b>
Diretrizes diagnósticas	40
Diretrizes de tratamento	40
<b>Recursos online</b>	<b>42</b>
<b>Referências</b>	<b>43</b>
<b>Imagens</b>	<b>49</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>52</b>

## Resumo

A difteria é uma doença bacteriana mediada por toxina, que pode ser prevenida com vacina, causada por *Corynebacterium diphtheriae*.

Ocorrem surtos pelo mundo, em populações com baixa cobertura vacinal. Casos esporádicos ocorrem em ambientes com alta cobertura vacinal, com foco principalmente em indivíduos vulneráveis que chegaram de locais de alto risco.

A difteria respiratória é o principal quadro clínico. Infecção local mediada por toxina pode causar obstrução das vias aéreas superiores com risco de vida. A disseminação sistêmica da toxina pode causar mortalidade tardia por danos cardíacos e neurológicos.

A difteria cutânea é outra apresentação comum; geralmente ela é menos grave.

A intervenção precoce com administração de antitoxina é essencial para prevenir manifestações graves da doença. A administração imediata de antitoxina é necessária para desativar a toxina livre no soro antes que penetre nas células.

O tratamento com antibióticos é necessário para eliminar a bactéria e prevenir a transmissão adicional. A imunidade protetora nem sempre se desenvolve após a recuperação; assim, a vacinação com toxoide de pacientes, contatos e população em geral é importante para a prevenção e controle da difteria.

Para minimizar a transmissão, os pacientes com difteria respiratória precisam de precauções respiratórias e de contato (inclusive isolamento, máscara facial, luvas e aventais), e os pacientes com difteria cutânea precisam de isolamento de contato, de preferência até que as culturas colhidas após a conclusão da terapia sejam negativas.

A maioria dos casos de transmissão da doença é atribuível a casos sintomáticos, mas portadores assintomáticos também desempenham um papel.

## Definição

A difteria respiratória é uma doença do trato respiratório superior causada por cepas de *Corynebacterium diphtheriae* produtoras de exotoxina. Raramente ela também pode ser causada por outras corinebactérias que produzem a toxina da difteria, como *Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis*.<sup>[1]</sup> É caracterizada por faringite, febre e uma pseudomembrana aderente que pode cobrir as amígdalas e a mucosa da faringe, laringe e nariz. Ocasionalmente, a mucosa dos olhos, das orelhas ou dos órgãos genitais também pode ser afetada. O aumento dos linfonodos cervicais anteriores e o edema dos tecidos moles circundantes podem causar uma aparência característica de "pescoço de touro". A toxina causa necrose dos tecidos e a formação de pseudomembrana. Ela também causa as complicações tardias, mais importantes, de miocardite e de neurite.

A difteria cutânea pode ser causada por cepas toxigênicas ou não toxigênicas de *C. diphtheriae* e, geralmente, é uma doença mais leve, que causa lesões cutâneas ou úlceras superficiais. As complicações tóxicas são raras na doença cutânea.<sup>[2] [3]</sup>

# Epidemiologia

Estratégias ampliadas de vacinação reduziram consideravelmente a carga mundial de difteria; no entanto, a doença continua sendo relatada, e a incidência global tem aumentado. Em 2018 e 2019, 16,991 e 22,986 casos foram relatados, em comparação com 8819 casos em 2017.[8] [9] Em 2021 e 2022, 8638 e 9802 casos foram relatados.[9] A aparente queda desde 2020 pode ser efeito da pandemia de COVID-19 nos sistemas de registro de saúde pública, e um número maior de notificações é previsto em alguns ambientes pós-pandemia.[10] [11] A doença é endêmica em muitas regiões do mundo: Haiti e República Dominicana; Ásia e Pacífico Sul; Europa Oriental; e Oriente Médio.[12] [13] Geralmente, a difteria é sub-relatada em muitas regiões, inclusive em países asiáticos, africanos e mediterrâneos.[8] Desde julho de 2023, pelo menos cinco países do continente africano (Guiné, Mauritânia, Níger, Nigéria e África do Sul) registraram um aumento incomum nos casos de difteria e têm passado por surtos ativos contínuos.[14]

Em maio de 2024, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) relataram um aumento nas infecções não toxigênicas por *C diphtheriae* em Washington, EUA, aumentando de 17 casos entre 2012 e 2017 para 179 casos entre 2018 e 2023, com fatores como moradia instável e uso recente de substâncias ilícitas desproporcionalmente representados entre os pacientes.[15] Em junho de 2024, dois relatos de caso de infecção toxigênica por *C ulcerans* em humanos, juntamente com infecções concomitantes em seus animais de estimação, foram documentados nos EUA.[16]

A difteria pode afetar qualquer faixa etária, principalmente as pessoas que não estiverem totalmente vacinadas com a vacina de toxoide diftérico.[12] Uma cobertura vacinal da população >85% confere imunidade coletiva à difteria. O cronograma de vacinação padrão é uma série primária de três doses, seguidas por doses de reforço durante a infância e a adolescência. Taxas baixas de reforço levam à redução na concentração de antitoxina diftérica ao longo do tempo.[17] Em 2022, a cobertura global para a terceira dose da vacina contra tétano/difteria/coqueluche (DTPcv3) chegou a 84%. No entanto, essa cobertura variou de acordo com a região, entre 72% e ≥94%.[18] Surtos de difteria na Nigéria em 2011 e na África do Sul em 2015 foram associados com as baixas taxas de vacinação primária ou de reforço.[19] [20]

Entre 2015 e 2018, foram relatados surtos de difteria no Haiti, na Venezuela e no Iêmen.[13] [21] Em 2018-2019, o maior surto do século atual ocorreu entre deslocados Rohingya refugiados no campo de Kutupalong, Cox's Bazar, Bangladesh, com até 9000 casos, mas uma baixa taxa de mortalidade, de 0.5%.[21] [22] [23]

Em 2022 e 2023, no Reino Unido, houve um aumento nos casos de difteria entre indivíduos que buscavam asilo, provenientes de locais variados. Isso reflete uma situação mais ampla em vários países europeus.[24] [25] [26]

# Etiologia

A difteria é predominantemente causada por cepas de *Corynebacterium diphtheriae* produtoras de exotoxinas, que são bacilos pleomórficos Gram-positivos, não formadores de esporos e não móveis. Os seres humanos são o único hospedeiro, e a transmissão ocorre por exposição a gotículas respiratórias carregadas de bacilos ou por contato direto com lesões cutâneas infectadas. Embora portadores assintomáticos possam transmitir a doença, eles causam 76% menos casos ao longo do ciclo da infecção, em comparação com pacientes sintomáticos.[22] Há quatro biotipos bacterianos de *C diphtheriae* (mitis, intermedius, gravis e belfanti), que são diferenciados com base na morfologia da colônia, reação de hemólise e reação de fermentação.[27]

Raramente, a difteria também pode ser causada por outras corinebactérias zoonóticas que produzem a toxina da difteria, como *Corynebacterium ulcerans* ou *Corynebacterium pseudotuberculosis*.<sup>[1]</sup>

Apenas bactérias infectadas por bacteriófagos que portam o gene da toxina são capazes de produzir a toxina da difteria, que afeta as membranas mucosas, o miocárdio, as células tubulares renais e a mielina dos nervos periféricos.<sup>[28]</sup> Geralmente, as cepas não toxigênicas não possuem o gene da toxina completo. No entanto, ocasionalmente, as bactérias podem conter variantes genéticas de operon da toxina, mas não podem expressá-las fenotipicamente. Normalmente, as cepas não toxigênicas causam doença mais leve, embora a doença grave, inclusive endocardite, tenha sido relatada.<sup>[7][28] [27]</sup>

## Fisiopatologia

*C. diphtheriae* geralmente infecta o epitélio da pele e a mucosa do trato respiratório superior, causando a inflamação da amígdala, faringe, nariz e laringe. O período de incubação médio é de 2 a 7 dias (varia de 1 a 10 dias). Febre pode estar presente.<sup>[28] [27]</sup>

A exotoxina que é a principal responsável pela patogenicidade da difteria é composta por duas cadeias: a cadeia B facilita a entrada nas células hospedeiras, e a cadeia A inibe a síntese de proteína, causando morte celular.<sup>[13]</sup>

Isso resulta no acúmulo de células inflamatórias, células epiteliais necróticas e detritos bacterianos no trato respiratório superior, que coalescem para formar a pseudomembrana cinza aderente característica. As tentativas de remoção da pseudomembrana podem causar sangramento e expõem uma mucosa eritematosa inflamada. Os efeitos neurológicos locais da exotoxina podem causar paralisia do palato e da hipofaringe. Essa combinação de efeitos pode levar à obstrução das vias aéreas. Além disso, a disseminação sistêmica da toxina pode causar lesões nos rins, no coração e no tecido neural.<sup>[13]</sup>

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 26 anos, recém-chegada no Reino Unido, em um centro de processamento de asilo após uma longa viagem partindo do Afeganistão, apresenta-se ao pronto-socorro com queixa de faringite persistente e dificuldade na deglutição. O teste rápido para antígenos estreptocócicos do grupo A e o teste para aglutininas heterófilas são negativos, e a paciente recebe amoxicilina/ácido clavulânico por via oral. No quarto dia da doença, o paciente retorna ao pronto-socorro com calafrios, sudorese, agitação, dificuldade na deglutição e na respiração, náuseas e vômitos. Durante o exame físico, ela está afebril, mas apresenta estridor e pescoço edemaciado. São observados sibilos expiratórios e murmúrios vesiculares reduzidos na base do pulmão esquerdo. A pO<sub>2</sub> arterial em ar ambiente é de 88%.

### Outras apresentações

A difteria cutânea é outra apresentação comum da infecção por corinebactérias, podendo ser causada por cepas bacterianas toxigênicas ou não toxigênicas. Ela é caracterizada por uma infecção superficial da pele, não progressiva, com erupções cutâneas descamativas ou úlceras que não cicatrizam, cobertas por membranas de cor marrom-acinzentada.<sup>[2][3]</sup> Dor, sensibilidade, eritema e exsudato são características típicas. Normalmente, as lesões começam como lacerações, queimaduras ou picadas,

com infecção secundária por corinebactéria.[4] Raramente, houve relatos de manifestações sistêmicas e respiratórias na difteria cutânea.[5] O envolvimento de membranas mucocutâneas (por exemplo, ocular, auditiva externa ou genital) também pode ocorrer, com ou sem envolvimento respiratório. Há relatos de que cepas não toxigênicas também causam artrite piogênica ou endocardite.[6] [7]

## Abordagem

O diagnóstico de difteria é estabelecido pela combinação de anamnese, exame físico e culturas positivas de swab da garganta, ou outras lesões suspeitas, para *Corynebacterium diphtheriae*. A reação em cadeia da polimerase pode fornecer evidências de apoio para o diagnóstico de difteria e ajudar a diferenciar entre cepas toxigênicas e não toxigênicas. O teste de Elek é um teste fenotípico da produção de toxinas.[40] [41] [42]

### História

Na difteria respiratória, os sintomas normalmente começam com faringite e febre. Com a evolução da doença, pode haver desenvolvimento de disfagia, disfonia, dispneia e uma tosse rouca, o que indica uma extensão da pseudomembrana da faringe ou da laringe e/ou envolvimento neurológico dos nervos faríngeos posteriores e laríngeos.[13] [28] O risco de morte decorrente de comprometimento respiratório e aspiração aumenta significativamente quando isso ocorre.

É fundamental obter uma história completa das imunizações prévias, incluindo a vacinação contra a difteria. Quando possível, obter também a história de imunização dos contactantes próximos. Uma história de viagem e/ou exposição a indivíduos doentes também deve ser averiguada.

A difteria continua endêmica no Haiti e na República Dominicana e em muitos países da Ásia, Pacífico Sul e Oriente Médio.[12]

Na difteria cutânea, é comum uma história de dermatoses cutâneas subjacentes no cenário de superpopulação residencial ou desabrigo. A difteria cutânea também deve ser considerada em viajantes com feridas infectadas que tenham chegado de países onde há infecção endêmica.[31] Inicialmente, as lesões da pele infectadas tendem a ser superficiais, dolorosas, sensíveis e eritematosas; no momento da apresentação, elas frequentemente estão ulceradas. As lesões cutâneas tendem a se formar nos membros, pois essas partes do corpo têm maior risco de sofrer cortes e abrasões, que depois se tornam secundariamente infectadas por *C diphtheriae*.

### Exame físico

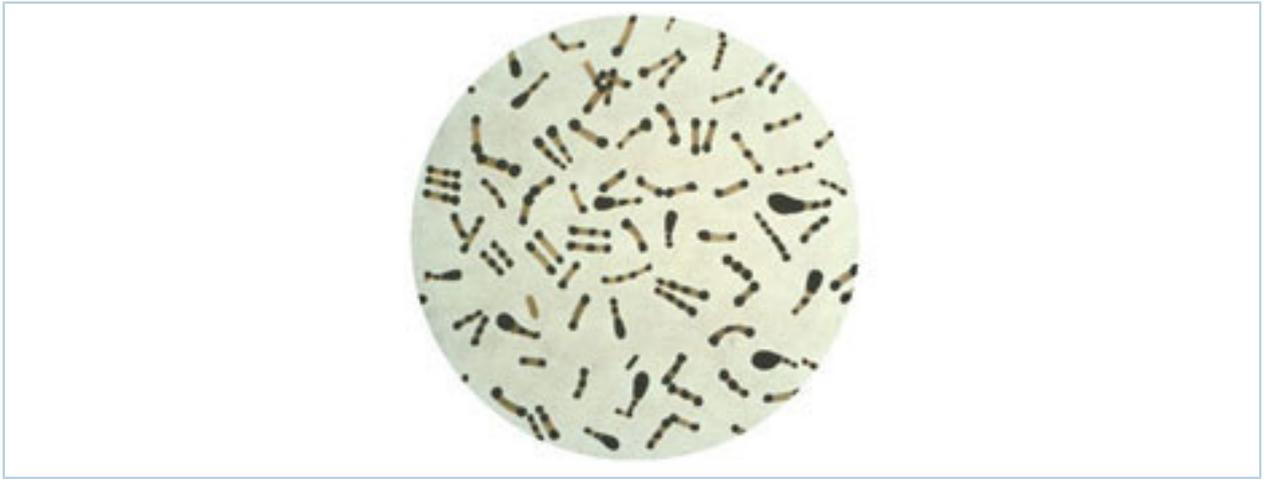
Se houver envolvimento do trato respiratório superior, uma típica pseudomembrana marrom-acinzentada começará a se formar sobre as amígdalas e/ou faringe após 2 a 5 dias de faringite. Normalmente ela sangrará após tentativas de removê-la ou deslocá-la.[12] Sem tratamento imediato essa pseudomembrana pode ficar mais espessa e se disseminar até envolver outras partes da orofaringe, nasofaringe, laringe e traqueia. O edema cervical e a linfadenopatia podem causar uma aparência característica de "pescoço de touro".

Na difteria cutânea, podem ser observadas lesões bem definidas e dolorosas que frequentemente sofrem ulceração e são cobertas por uma membrana marrom-acinzentada.[2][13]



*Pseudomembrana típica em um paciente com difteria*

*Public Health Image Library (PHIL), CDC*



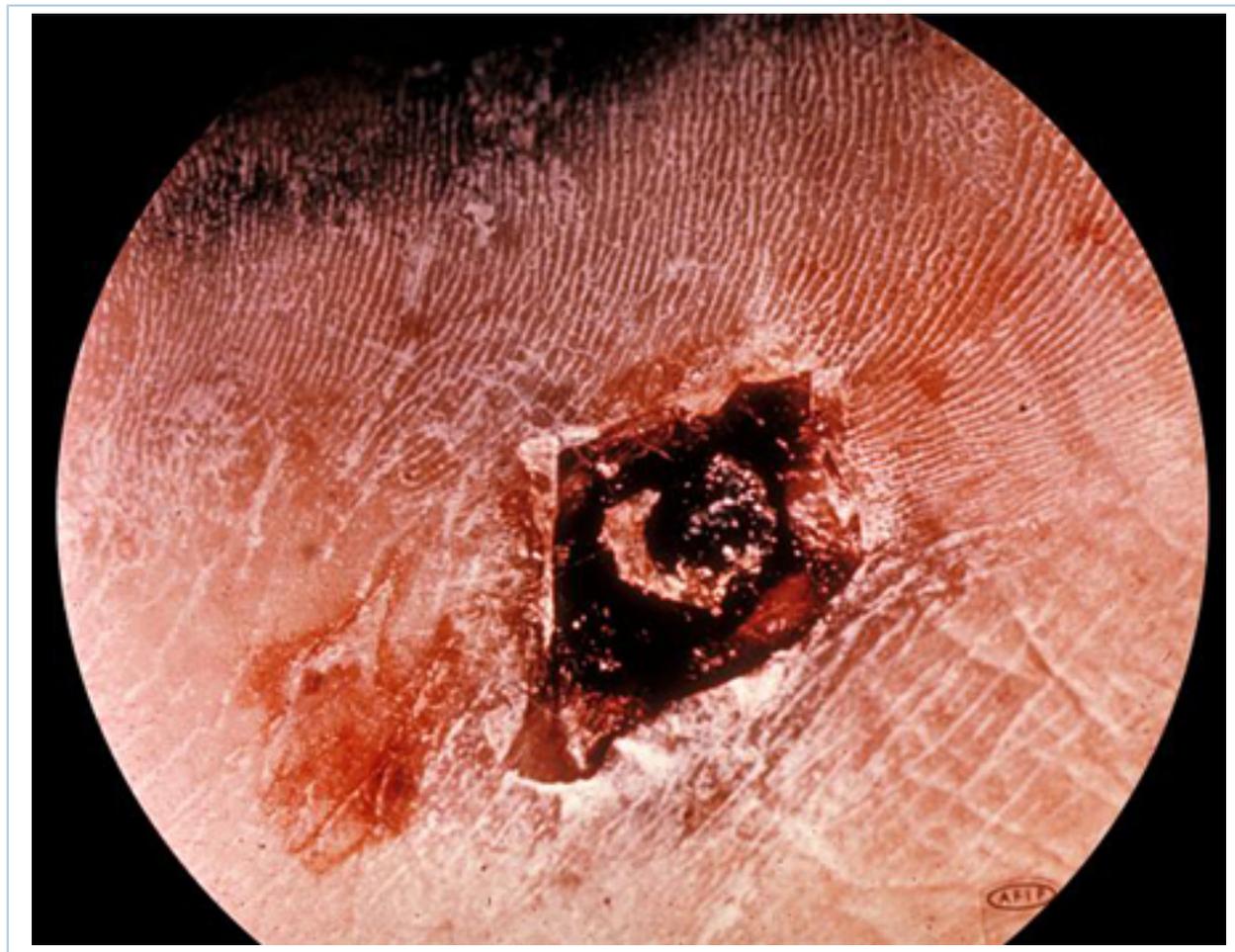
*Corynebacterium diphtheriae* coletada de uma cultura de 18 horas, usando coloração de Albert

Public Health Image Library (PHIL), CDC



*Difteria cutânea: observe a úlcera profunda com margens bem definidas*

Public Health Image Library (PHIL), CDC



*Lesão cutânea causada por Corynebacterium diphtheriae*

*Public Health Image Library (PHIL), CDC*

## Exames laboratoriais

O diagnóstico da difteria requer confirmação por cultura microbiológica e microscopia. Isso exige o uso de ágar sangue e um meio de ágar sangue contendo telurito (de Hoyle) ou meio de Tinsdale.[42] Swabs da garganta e do nariz são colhidos para cultura ou teste molecular em pacientes com suspeita de difteria respiratória e seus contatos próximos. Sempre que possível, os swabs devem ser colhidos sob a pseudomembrana, com cuidado para não desalojá-la, exacerbar a obstrução respiratória ou causar sangramento.

A cultura diferencia a *C diphtheriae* de outras espécies de *Corynebacterium*, que fazem parte da flora natural da nasofaringe e da pele (por exemplo, difteroides).[40] Mesmo se a cultura do paciente for negativa, o isolamento de *C diphtheriae* de contactantes próximos poderá permitir a confirmação do diagnóstico.[1]

Um teste de Elek modificado é o padrão ouro para determinar a toxigenicidade das cepas de *C diphtheriae* isoladas, mas é um teste tecnicamente difícil e nem sempre está disponível, principalmente em cenários de surtos.[40] [42] Nos EUA, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) têm o único laboratório capaz de realizar o teste de Elek.[12] Portanto, a reação em cadeia da polimerase costuma ser útil como teste de toxigenicidade inicial. A reação em cadeia da polimerase pode ajudar a diferenciar entre cepas toxigênicas e não toxigênicas ao detectar genes associados com a toxina diftérica (dT<sub>x</sub>R e tox).[40] [41] [42] Ela diferencia as bactérias toxigênicas das não toxigênicas na

maioria dos casos, mas é importante lembrar que o gene da toxina não toxigênica que contém cepas de *C diphtheriae* ocorre ocasionalmente.[42] Como o isolamento baseado em cultura da *C diphtheriae* normalmente não é bem-sucedido, uma vez iniciado o tratamento com antibióticos, a reação em cadeia da polimerase também pode ser útil porque ainda identifica organismos *C diphtheriae* não viáveis em amostras clínicas.

Os níveis de anticorpos contra a difteria também podem ser medidos. Se os níveis forem altos, a doença terá menor probabilidade de produzir uma doença grave. No entanto, a sorologia não está disponível com frequência e tem utilidade limitada; não é útil após a administração de antitoxina. No entanto, se os títulos de anticorpos forem baixos (um título de anticorpos contra difteria não protetor é <0.01 unidade internacional [UI]/mL), o diagnóstico de difteria não poderá ser descartado.[40] [42]

## Relatos

No Reino Unido, EUA e em outros países, a difteria é uma doença de notificação compulsória, com diretrizes locais ou nacionais que indicam os requisitos de notificação.[1] [41] [42] Os casos suspeitos de difteria devem ser notificados imediatamente às respectivas autoridades de saúde pública, para que a antitoxina diftérica possa ser obtida.

## História e exame físico

### Principais fatores diagnósticos

#### faixa etária típica (<15 anos ou >25 anos de idade) (comuns)

- Em áreas endêmicas, onde a vacinação é incomum, a difteria afeta principalmente crianças <15 anos de idade. Nos locais onde a vacinação é cumprida, a epidemiologia voltou seu foco para adultos (>25 anos de idade) que não têm exposição natural à toxina e que não receberam as vacinas de reforço.[4]

#### exposição a um indivíduo infectado (comuns)

- Contactantes próximos a indivíduos infectados devem ser monitorados para evidências da doença por 7-10 dias.[43]

#### viagem proveniente de regiões endêmicas ou epidêmicas (comuns)

- Aumenta a probabilidade de difteria, sendo um fator de risco particularmente importante para indivíduos imunizados de maneira inadequada.

#### indivíduos não vacinados/com vacinação incompleta (comuns)

- Os indivíduos apresentarão risco particularmente elevado de contrair difteria se não tiverem se submetido a um programa completo de vacinação primária ou se não estiverem com as doses de reforço em dia.[1]

#### faringite (comuns)

- Frequentemente associada a febre; pode evoluir para dificuldade na respiração, com desenvolvimento de pseudomembrana.
- Disfagia, rouquidão, dispneia e tosse rouca são sinais sugestivos de extensão laríngea e/ou envolvimento dos nervos faríngeos/laríngeos.[27]

**disfagia ou disfonia (comuns)**

- Pode indicar progressão da doença e maior risco de comprometimento respiratório.

**dispneia (comuns)**

- Pode indicar progressão da doença e maior risco de comprometimento respiratório.

**tosse rouca (comuns)**

- Pode indicar progressão da doença e maior risco de comprometimento respiratório.

**formação de pseudomembrana (comuns)**

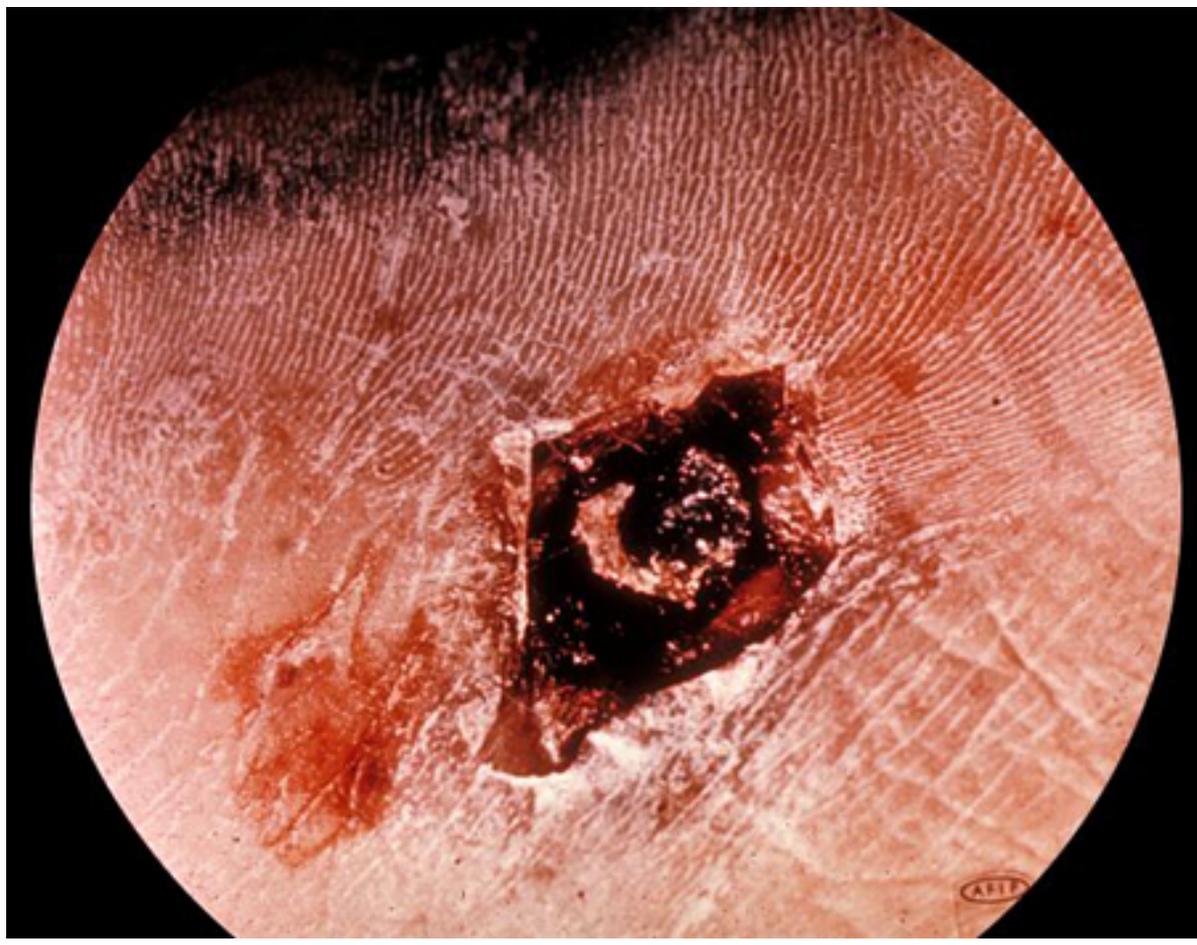
- A formação de uma membrana aderente marrom-acinzentada que cobre as amígdalas, faringe e laringe é altamente sugestiva de difteria e ajuda a diferenciar a difteria da faringite piogênica decorrente de infecção por *Streptococcus pyogenes* ou pelo vírus Epstein-Barr.[1]

**edema cervical (comuns)**

- Esse aspecto está associado a linfadenopatia e é característico da difteria grave.[27] Geralmente é acompanhado de mal-estar intenso, prostração e estridor.

### lesões cutâneas (comuns)

- A difteria cutânea é caracterizada por uma infecção superficial da pele, não progressiva, com erupções cutâneas em descamação ou úlceras que não cicatrizam, cobertas por membranas de cor marrom-acinzentada.[2][3]
- Dor, eritema e exsudatos são sintomas da difteria cutânea.[5] Normalmente, as lesões ocorrem em locais de feridas ou doenças de pele preexistentes.[4]



*Lesão cutânea causada por Corynebacterium diphtheriae*  
Public Health Image Library (PHIL), CDC

### comprometimento respiratório (comuns)

- Os pacientes poderão apresentar sinais de comprometimento respiratório na apresentação, particularmente se a laringe ou a traqueia estiverem afetadas.

### Outros fatores diagnósticos

#### febre (comuns)

- A febre é uma característica comum, presente em mais de 90% dos casos confirmados de difteria no surto de 2018-2019 em Cox's Bazar, Bangladesh.[23] A febre manifesta é classicamente descrita como baixa (<39 °C [<102 °F]), mas pode ser mais alta.

#### estridor (comuns)

- Indicativo de doença avançada e geralmente acompanhado de mal-estar intenso e prostração.

## Fatores de risco

### Fortes

#### indivíduos não vacinados

- Antes de haver uma vacina disponível, a difteria era uma causa comum de doença e morte no mundo todo, mas agora raramente é relatada em países com alta cobertura vacinal.[1] Os surtos de difteria são cada vez mais relatados em cenários onde a cobertura vacinal é baixa ou os programas de imunização foram interrompidos (por exemplo, nos antigos estados soviéticos durante a dissolução da União Soviética e, mais recentemente, no Iêmen e entre refugiados Rohingya em Bangladesh).[23][29][30]

#### indivíduos vacinados inadequadamente

- Adultos que não receberam injeções de reforço e que não têm exposição natural à cepa toxigênica de *C diphtheriae* têm maior probabilidade de desenvolverem a doença do que aqueles que estão totalmente vacinados.[1] Surtos de difteria na Nigéria em 2011 e na África do Sul em 2015 foram associados com as baixas taxas de vacinação primária ou de reforço.[19][20]

#### exposição a um indivíduo infectado

- A transmissão entre pessoas por gotículas respiratórias a partir de portadores ou indivíduos doentes é a forma mais comum de transmissão. Menos comumente, a transmissão pode ocorrer a partir das lesões cutâneas de pacientes com difteria cutânea ou por fômites infectados por *C diphtheriae*. [1]

#### viagens provenientes de regiões endêmicas

- A difteria continua endêmica no Haiti e na República Dominicana e em muitos países da Ásia, Pacífico Sul e Oriente Médio.[12][31] Em cenários não endêmicos, o risco é maior entre populações deslocadas de locais de alto risco.

### Fracos

#### ruptura da pele

- A ruptura da pele decorrente de lacerações, queimaduras ou impetigo predispõe à infecção diftérica secundária.[4]

#### higiene deficiente, superpopulação e pobreza

- A difteria é mais comum em condições de higiene deficiente e de superpopulação, o que facilita a transmissão da doença, especialmente por gotículas respiratórias.

## Investigações

### Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
<p><b>cultura bacteriana, microscopia e sensibilidades</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isso exige ágar sangue e um meio de ágar sangue contendo telurito (de Hoyle) ou meio de Tinsdale.[42] A preparação antecipada e o contato com um infectologista são necessários.[40][44]</li> <li>• As culturas devem ser obtidas a partir de swabs nasais e da faringe em pacientes com suspeita de difteria e seus contactantes próximos. Se possível, os swabs também deverão ser colhidos de sob a pseudomembrana.</li> <li>• As culturas poderão ser colhidas mesmo que o tratamento com antibióticos tenha sido iniciado, embora seja menos provável que a cultura isole os organismos nessa circunstância. Organismos isolados devem ser testados para sensibilidades antimicrobianas.[45]</li> <li>• Caso o transporte das amostras clínicas não possa ser feito até 8 horas após a coleta, elas devem ser armazenadas a 4-8 °C e devem ser usados meios de transporte Amies (ou uma alternativa adequada).[40]</li> </ul>	<p><b>colônias cinzas e ceras no ágar sangue; colônias negras e brilhantes no meio de Hoyle; colônias negras e marrons com halos no meio de Tinsdale, com bacilos pleomórficos de coloração irregular microscopia.</b></p>

### Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p><b>teste de Elek para toxigenicidade</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• É um teste tecnicamente difícil, que não está disponível em muitos laboratórios, mas é o ensaio padrão ouro para a diferenciação fenotípica entre cepas toxigênicas e não toxigênicas de <i>C diphtheriae</i>. [40] [42] Nos EUA, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) têm o único laboratório capaz de realizar o teste de Elek.[12]</li> </ul>	<p><b>positiva</b></p>
<p><b>reação em cadeia da polimerase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A reação em cadeia da polimerase pode fornecer evidências de apoio para o diagnóstico de difteria e ajudar a diferenciar entre cepas toxigênicas e não toxigênicas ao detectar genes associados com a toxina da difteria (dT<sub>x</sub>R e tox).[40] [41] [42]</li> <li>• Ela diferencia bactérias toxigênicas de não toxigênicas na maioria dos casos, mas é importante lembrar que o gene da toxina não toxigênica que contém cepas de <i>C diphtheriae</i> ocorre ocasionalmente.[42] Como o isolamento baseado em cultura da <i>C diphtheriae</i> normalmente não é bem-sucedido, uma vez iniciado o tratamento com antibióticos, a reação em cadeia da polimerase pode ser útil porque ainda identifica organismos <i>C diphtheriae</i> não viáveis em amostras clínicas.</li> </ul>	<p><b>positiva</b></p>
<p><b>anticorpos contra difteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se os níveis de anticorpos contra difteria forem altos, a doença terá menor probabilidade de produzir uma doença grave. Contudo, se os anticorpos forem baixos (um título de anticorpos contra difteria não protetor é &lt;0.01 unidade internacional/mL), o diagnóstico de difteria não poderá ser descartado.[40] [46]</li> </ul>	<p><b>positiva</b></p>

## Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Faringite por Streptococcus pyogenes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início rápido com faringite e febre proeminentes.</li> <li>• Cefaleia e sintomas gastrointestinais são frequentes.</li> <li>• Garganta vermelha e amígdalas aumentadas cobertas por exsudato amarelo ou contendo sangue.</li> <li>• Linfadenopatia cervical aumentada e sensível à palpação.</li> <li>• Alguns pacientes têm um rash papular fino com palidez da região perioral e língua em morango (escarlatina).[47]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A cultura faríngea positiva é o teste definitivo para o diagnóstico de Streptococcus pyogenes.</li> <li>• Os testes rápidos de detecção de antígenos podem confirmar a presença de antígenos de carboidrato de estreptococos do grupo A em um swab faríngeo em poucos minutos. No entanto, a sensibilidade desses testes varia entre 70% e 90% em comparação com a cultura em placa de ágar sangue.</li> </ul>
<b>Epiglotite aguda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolução com febre alta aguda fulminante, faringite e obstrução respiratória de rápida progressão.</li> <li>• A sialorreia geralmente está presente, e o paciente mantém o pescoço hiperestendido em uma tentativa de manter as vias aéreas abertas.[48]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A visualização direta da epiglote mostra uma área edemaciada de coloração vermelho-cereja.</li> <li>• A radiografia lateral dos tecidos moles do pescoço demonstra uma epiglotite aumentada que se projeta da parede anterior da hipofaringe ("sinal do polegar").</li> <li>• Geralmente causada por Haemophilus influenzae b que, assim como a difteria, deve ser prevenida com vacina.</li> </ul>
<b>Mononucleose infecciosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento proeminente das amígdalas com exsudato e linfadenopatia cervical.</li> <li>• Hepatomegalia e esplenomegalia geralmente estão presentes.</li> <li>• Rash e fadiga generalizada ocorrem como parte da síndrome da mononucleose infecciosa.[49]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste positivo para anticorpos heterófilos ou teste sorológico positivo para vírus Epstein-Barr.</li> <li>• Doenças do tipo mononucleose infecciosa também podem ser causadas por citomegalovírus, toxoplasmose, soroconversão do HIV e alguns outros patógenos.</li> </ul>
<b>Gengivite ulcerativa necrosante aguda (angina de Vincent)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença periodontal associada a espiroquetas e fusobactérias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A microscopia de campo escuro dos detritos da</li> </ul>

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Necrose e ulceração da gengiva entre os dentes, com uma pseudomembrana aderente acinzentada cobrindo a gengiva.</li> <li>Febre, mal-estar e linfadenopatia.</li> </ul>	<p>pseudomembrana mostra espiroquetas.</p>
<b>Impetigo por estafilococos ou estreptococos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tipicamente afeta a pele da face ou dos membros que sofreram trauma.</li> <li>Vesículas ou pústulas minúsculas são formadas inicialmente e se desenvolvem em pequenas bolhas que se rompem e formam uma placa em crosta da cor de mel.</li> <li>Pouca ou nenhuma dor. Não há eritema circundante, e os sintomas constitucionais geralmente estão ausentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A cultura bacteriológica ou a microscopia exibem estafilococos ou estreptococos.</li> </ul>
<b>Caxumba</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mais reconhecível por edema doloroso bilateral das glândulas parótidas sem faringite ou exsudato/pseudomembrana.</li> <li>Normalmente é clinicamente diferenciada da difteria, mas os edemas facial e de pescoço podem parecer similares, e a incidência de ambas as condições são elevadas em populações com baixa cobertura vacinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico (e a diferenciação da difteria) normalmente é clínico, mas a reação em cadeia da polimerase de swabs bucais e a detecção por sorologia (IgM) podem fornecer confirmação laboratorial.</li> </ul>

## Abordagem

O tratamento bem-sucedido da difteria depende da rápida neutralização da toxina livre por meio da administração imediata da antitoxina e erradicação do *Corynebacterium diphtheriae* com antibióticos. Além disso, a prevenção e/ou reconhecimento precoce das complicações é essencial para melhorar os desfechos.

Pacientes com difteria respiratória precisam de hospitalização, monitoramento rigoroso, tratamento imediato com antitoxina diftérica, antibioticoterapia apropriada e cuidados de suporte. O monitoramento por eletrocardiograma (ECG), oxímetro e manejo cuidadoso das vias aéreas são importantes em casos graves. O comprometimento das vias aéreas pela membrana diftérica e pelo edema faríngeo pode precisar de intubação precoce e ventilação mecânica. Pacientes com difteria cutânea geralmente têm doença leve e costumam ser tratados como pacientes ambulatoriais.

É necessário realizar swabs dos contactantes próximos de um paciente, além de tratá-los com antibióticos profiláticos e monitorá-los de maneira adequada.[\[27\]](#) [\[41\]](#)

A imunidade protetora nem sempre se desenvolve após a recuperação; assim, a vacinação de pacientes, contatos e população em geral é importante para a prevenção e controle da difteria.[\[1\]](#)[\[32\]](#)

### Terapia com antitoxina

A antitoxina diftérica é a base do tratamento e deve ser administrada imediatamente, assim que houver forte suspeita clínica de difteria respiratória.[\[12\]](#)[\[41\]](#) [\[45\]](#)[\[50\]](#) A confirmação laboratorial do diagnóstico não deve atrasar a administração de antitoxina, uma vez que os pacientes podem piorar rapidamente. A antitoxina consegue neutralizar somente as toxinas livres no soro, e sua eficácia diminui significativamente após o início de sintomas mucocutâneos, os quais indicam o movimento da toxina para dentro das células.

Nos EUA, a antitoxina só está disponível para médicos dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) por meio de um protocolo de novo medicamento em fase experimental da Food and Drug Administration (FDA), enquanto no Reino Unido está disponível em centros designados após discussão com a Agência de Vigilância Sanitária do Reino Unido.[\[41\]](#) [\[51\]](#) A antitoxina diftérica disponível atualmente é equina, embora haja esforços em andamento para desenvolver uma antitoxina de origem humana.[\[52\]](#) A quantidade de antitoxina necessária depende do local e do tamanho da pseudomembrana, da duração da doença e do quadro clínico global do paciente. As doses podem variar de acordo com as diretrizes, e você deve consultar as orientações locais para obter mais informações.[\[45\]](#) [\[53\]](#)

Há risco de reações adversas com a antitoxina equina, que incluem doença febril aguda autolimitada, doença do soro e rara anafilaxia de risco de vida. Antes, as diretrizes recomendavam protocolos de teste de sensibilidade cutânea, principalmente entre pacientes com história positiva de alergia animal ou antes da exposição à imunoglobulina equina, antes da administração da dose completa de antitoxina.[\[51\]](#) [\[53\]](#) No entanto, um estudo que analisou os desfechos do programa de administração de antitoxina diftérica em grande escala em Bangladesh durante o surto de 2017-2018 descreveu taxas baixas de reações adversas graves, e relatou que o teste de sensibilidade cutânea foi pouco preditivo de quais pacientes reagiriam à antitoxina sistêmica; assim, o uso de rotina do teste de sensibilidade cutânea foi descontinuado nesse cenário de surto (uma equipe treinada estava presente para detectar e tratar com rapidez as reações adversas).[\[54\]](#) A Organização Mundial da Saúde (OMS) se posiciona

rigorosamente contra o teste de sensibilidade de rotina para administração de antitoxina.[45] Pacientes identificados com alto risco de hipersensibilidade à antitoxina podem ser submetidos a um procedimento de dessensibilização antes da administração da dose completa. Isso pode ser realizado com uma série de injeções intravenosas de pequenas quantidades de soro diluído, administradas em intervalos de 15 minutos.[51] [53]

A dessensibilização e a administração da dose completa de antitoxina só devem ser realizadas por profissionais familiarizados com o tratamento da anafilaxia e em uma unidade na qual medicamentos e equipamentos de ressuscitação apropriados estejam prontamente disponíveis. Alguns médicos defendem a pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides orais ou parenterais.[51] [53] [54] Se houver sinais de anafilaxia, a administração da antitoxina deverá ser interrompida e adrenalina deverá ser administrada imediatamente.

Os pacientes devem receber a dose completa da antitoxina em dose única, ou imediatamente após a dessensibilização, para minimizar o risco de (re)sensibilização subsequente por doses repetidas de soro equino.[51] [53]

Na difteria cutânea geralmente não se justifica a administração da antitoxina. No entanto, seu uso ainda pode ser considerado, pois há relatos de sequelas sistêmicas de difteria cutânea, embora sejam raros.[5]

## A - antibióticos

Os antibióticos não são substitutos do tratamento com antitoxina, mas servem para evitar a produção adicional da toxina pela erradicação de *C diphtheriae*. Eles também tratam as infecções cutâneas localizadas. Além disso, os antibióticos evitam a transmissão da doença para contatos.

Se disponível, testes de sensibilidade antimicrobiana locais devem ser realizados para orientar o tratamento com antibióticos.[41] [45]

A OMS recomenda um antibiótico macrolídeo oral (por exemplo, azitromicina, eritromicina) como tratamento de primeira linha em vez de antibióticos penicilínicos em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por difteria. As penicilinas eram previamente recomendadas como tratamento de primeira linha e ainda podem ser usadas quando os macrolídeos não estiverem disponíveis e a suscetibilidade à penicilina tiver sido confirmada microbiologicamente. No entanto, devido a crescentes preocupações sobre a resistência à penicilina, atualmente os macrolídeos são preferíveis como tratamento de primeira linha.[45]

As recomendações de antibióticos podem diferir entre as diretrizes. Nos EUA, atualmente o CDC recomenda apenas eritromicina ou penicilina.[43] No Reino Unido, a Health Security Agency (UKHSA) do Reino Unido recomenda todos os macrolídeos (inclusive claritromicina) para doença leve, e terapia combinada (com macrolídeo associado a penicilina intravenosa e a possibilidade de acrescentar uma terceira opção) para doença grave.[41]

Um ciclo de 14 dias de antibióticos geralmente é considerado aceitável para o tratamento da difteria respiratória ou cutânea.[41][55] A administração oral é preferível, a menos que os pacientes estejam gravemente doentes ou não consigam deglutir; nesse caso, a terapia parenteral pode ser administrada inicialmente. Os médicos devem consultar as diretrizes locais para obter mais informações, pois as recomendações de duração do tratamento podem variar. Por exemplo, as diretrizes do Reino Unido sugerem que um ciclo de 7 a 10 dias pode ser suficiente se a azitromicina for usada, mas recomendam 14 dias para todos os outros antibióticos.[41]

Duas culturas negativas, colhidas com pelo menos 24 horas de intervalo, indicam tratamento bem-sucedido. Se uma das culturas for positiva, um tratamento adicional de 10 dias será iniciado.[41] [43] Em cenários de surto, em que instalações microbiológicas são insuficientes para permitir o processamento repetido de amostras para cultura, considera-se que os pacientes estejam suficientemente não infecciosos para suspender o isolamento e as medidas de controle de infecção após 48 horas de antibioticoterapia.[56]

## Contatos próximos assintomáticos

É de alta prioridade a identificação e investigação imediatas de contactantes próximos (isto é, todos os contactantes domiciliares e aqueles que tiveram contato respiratório íntimo ou contato físico habitual com o paciente). Esses indivíduos deverão ser monitorados para a doença durante o período de incubação (até 10 dias) e deverão ser orientados a procurar atendimento médico urgente se os sintomas se desenvolverem. Além disso, devem ser realizadas as culturas de swabs do nariz, faringe e de qualquer lesão cutânea. Se as imunizações não estiverem em dia, a pessoa deverá receber uma vacina adequada à sua idade contendo o toxoide diftérico.[32] [43]

Os contatos próximos também devem receber um ciclo de antibióticos profiláticos. As diretrizes dos EUA, com base em evidências de ensaios clínicos, recomendam eritromicina oral penicilina para a quimioprofilaxia da difteria.[43] As diretrizes do Reino Unido apoiam o uso de azitromicina ou claritromicina oral, as quais são mais toleradas pelos pacientes, mais simples de administrar e não foram associadas a nenhuma falha no tratamento relatada.[41] Caso haja história de intolerância aos antibióticos orais ou preocupações relativas à adesão, uma dose única de benzilpenicilina benzatina intramuscular pode ser usada.[41][43] Atualmente, as diretrizes da OMS não oferecem nenhuma recomendação para a prevenção de infecção em contactantes próximos, mas recomendam macrídeos em preferência à penicilina para o tratamento da difteria.[45]

As equipes de saúde e de assistência social que tiverem tido contato desprotegido (por exemplo, sem uso de máscara), próximo ou cara a cara com um paciente infectado ou com suas secreções devem ser tratadas como contatos próximos, com obtenção de culturas nasais e faríngeas e prescrição de antibióticos profiláticos. Os exemplos de contato próximo incluem: realização de exame físico, alimentação ou banho em um paciente; broncoscopia; intubação; ou administração de broncodilatadores. A exposição a lesões de difteria cutânea podem incluir contato desprotegido com as lesões ou sua drenagem, como a troca de curativo, ou o manuseio de secreções potencialmente infecciosas sem o uso do equipamento de proteção individual (EPI) recomendado (ou seja, avental e luvas).[57] [58] Os trabalhadores devem ser afastados do trabalho até que os resultados da cultura sejam conhecidos; se as culturas forem negativas para *C diphtheriae* produtor de toxinas, eles podem retornar ao trabalho enquanto completam a antibioticoterapia pós-exposição.[58] Deve ser implementado monitoramento diário do desenvolvimento de sinais e sintomas de difteria em até 10 dias após a última exposição.[41] [43] Os contatos próximos de casos confirmados ou prováveis de difteria que trabalham em outras profissões de alto risco devem seguir as mesmas orientações dos profissionais da saúde no que diz respeito ao afastamento do trabalho. Os exemplos são aqueles que trabalham com crianças não imunizadas e aqueles envolvidos na produção de leite (risco de *C ulcerans*).[41]

O status da vacinação com toxoide diftérico deve ser avaliado em todos os contatos próximos. Se não estiver atualizado, a pessoa deverá receber uma vacina adequada à sua idade contendo o toxoide diftérico como reforço, ou retomar seu cronograma de imunização.[32] [43]

## Portadores assintomáticos

Contactantes próximos que não apresentam sintomas, mas que têm culturas positivas (isto é, portadores assintomáticos), são colocados em isolamento e tratados com antibióticos. As opções de tratamento com antibióticos para portadores assintomáticos são as mesmas usadas para doença aguda.[41] Pacientes com colonização respiratória requerem medidas de isolamento respiratório e de contato, enquanto os pacientes com colonização cutânea requerem isolamento de contato apenas. Normalmente esses pacientes são tratados em casa. O isolamento é mantido até que duas culturas sucessivas, colhidas com pelo menos 24 horas de intervalo após o fim da antibioticoterapia, sejam negativas.[43] Novamente, em cenários de surto, em que instalações microbiológicas são insuficientes para permitir o processamento repetido de amostras para cultura, considera-se que os pacientes estejam suficientemente não infecciosos para suspender o isolamento e as medidas de controle de infecção após 48 horas de antibioticoterapia.[56]

Resultados positivos de cultura pós-tratamento justificam a repetição do ciclo de tratamento com antibióticos.[41]

Uma dose de reforço apropriada à idade de toxoide diftérico também será administrada a portadores assintomáticos se eles não tiverem recebido uma dose nos últimos 5 anos.

## Encaminhamentos e consultas

Deve-se encaminhar o paciente a um otorrinolaringologista imediatamente em indivíduos com comprometimento respiratório ou complicações neurológicas graves envolvendo os nervos laríngeos. O encaminhamento para um cardiologista pode ser considerado devido ao risco de cardiomiopatia tóxica e miocardite.

## Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Inicial	( Resumo )
<b>contactantes próximos de casos respiratórios e cutâneos assintomáticos</b>	
<b>1a.</b>	<b>antibióticos profiláticos</b>
<b>associado a imunização com toxoide diftérico</b>	
<b>adjunta</b>	<b>afastamento do trabalho (ocupações de alto risco)</b>

Aguda	( Resumo )
<b>difteria respiratória</b>	
	<p><b>1a. hospitalização + monitoramento + medidas de controle da infecção + antitoxina diftérica</b></p> <p><b>associado a antibioticoterapia</b></p> <p><b>associado a proteção das vias aéreas ± ventilação</b></p> <p><b>associado a imunização com toxoide diftérico</b></p>
<b>difteria cutânea</b>	
	<p><b>1a. monitoramento + medidas de isolamento</b></p> <p><b>associado a antibioticoterapia</b></p> <p><b>adjunta antitoxina diftérica</b></p> <p><b>associado a imunização com toxoide diftérico</b></p>
<b>portadores assintomáticos</b>	
	<p><b>1a. medidas de isolamento + antibioticoterapia</b></p> <p><b>associado a imunização com toxoide diftérico</b></p>

# Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

## Inicial

contactantes próximos de casos respiratórios e cutâneos assintomáticos

### 1a. antibióticos profiláticos

#### Opções primárias

» **eritromicina base**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

ou

» **azitromicina**: crianças: 10-12 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia

ou

» **claritromicina**: crianças: 7.5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

#### Opções secundárias

» **fenoximetilpenicilina**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

ou

» **benzilpenicilina benzatina**: crianças <30 kg de peso corporal: 0.6 milhão de unidades em dose única; crianças ≥30 kg de peso corporal e adultos: 1.2 milhão de unidades por via intramuscular em dose única

» Contatos próximos devem colher swabs do nariz, garganta e lesões cutâneas para cultura. Eles devem receber antibióticos profiláticos e ser monitorados rigorosamente quanto ao aparecimento de sinais ou sintomas da doença.[43] Se as culturas pré-tratamento forem positivas, devem ser repetidas após o término do ciclo de tratamento, e culturas

**Inicial**

persistentemente positivas devem ser tratadas novamente por mais 10 dias.[41]

» As diretrizes dos EUA, com base em evidências de ensaios clínicos, recomendam eritromicina oral penicilina para a quimioprofilaxia da difteria.[43]

» As diretrizes do Reino Unido dão suporte ao uso de azitromicina ou claritromicina oral, que são mais toleradas pelos pacientes, mais simples de administrar e não foram associadas com nenhuma falha relatada no tratamento.[41]

Caso haja história de intolerância aos antibióticos orais ou preocupações relativas à adesão, uma dose única de benzilpenicilina benzatina intramuscular pode ser usada.[43]

Atualmente, as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) não oferecem nenhuma recomendação para a prevenção de infecção em contactantes próximos, mas recomendam macrídeos em preferência à penicilina para o tratamento da difteria.[45]

» As equipes de saúde e de assistência social que tiverem tido contato desprotegido (por exemplo, sem uso de máscara), próximo ou cara a cara com um paciente infectado ou com suas secreções devem ser tratados como contatos próximos, com obtenção de culturas nasais e faríngeas e prescrição de antibióticos profiláticos. Os exemplos de contato próximo incluem: realização de exame físico, alimentação ou banho em um paciente; broncoscopia; intubação; ou administração de broncodilatadores. A exposição a lesões de difteria cutânea podem incluir contato desprotegido com as lesões ou com suas secreções, como em uma troca de curativo, ou o manuseio de secreções potencialmente infecciosas sem o uso do equipamento de proteção individual (EPI) recomendado (ou seja, avental e luvas).[57] [58]

» Ciclo de tratamento: normalmente 7-10 dias para antibióticos orais; no entanto, as recomendações de duração do tratamento podem variar, e você deve consultar as orientações locais.

**associado a imunização com toxoide diftérico**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Se as imunizações contra a difteria de um contactante próximo não estiverem em dia, a pessoa deverá receber uma vacina apropriada à sua idade contendo o toxoide diftérico como

## Inicial

reforço ou retomar seu esquema de imunização.  
[32] [43]

**adjunta**      **afastamento do trabalho (ocupações de alto risco)**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os profissionais da saúde e de assistência social e outros trabalhadores em profissões de alto risco (por exemplo, aqueles que trabalham com crianças não imunizadas e aqueles envolvidos na produção de leite) devem ser afastados do trabalho até que os resultados da cultura sejam conhecidos; se as culturas forem negativas para *C diphtheriae* produtora de toxina, eles podem retornar ao trabalho enquanto completam a antibioticoterapia pós-exposição.[41]

**Aguda****difteria respiratória****1a. hospitalização + monitoramento + medidas de controle da infecção + antitoxina diftérica****Opções primárias**

» **antitoxina diftérica (equina)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Pacientes com suspeita de difteria nasofaríngea devem ser imediatamente hospitalizados e monitorados para sinais de comprometimento respiratório.

» Edema faríngeo, formação de pseudomembrana e paralisia da musculatura do palato podem contribuir para o comprometimento respiratório, que geralmente é sinalizado pelo desenvolvimento de disfagia ou de disfonia.

» Pode haver necessidade de intubação para prevenir obstrução das vias aéreas e aspiração. O monitoramento cardíaco também é essencial, pois a miocardite, a insuficiência cardíaca e várias arritmias podem se desenvolver mais tarde na evolução da doença.

» O isolamento rigoroso contra gotículas e contato é de extrema importância.

» Uma única dose de antitoxina diftérica deve ser administrada assim que possível depois da suspeita do diagnóstico de difteria respiratória. A OMS se posiciona rigorosamente contra o teste de sensibilidade de rotina para administração de antitoxina.[45]

» Considere a pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides e monitore rigorosamente para eventos adversos, inclusive anafilaxia.

» Nos EUA, a antitoxina só está disponível nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, enquanto no Reino Unido está disponível em centros designados após discussão com a Agência de Vigilância Sanitária do Reino Unido.[41] [51] As doses de antitoxina diftérica podem variar de acordo com as diretrizes, e você deve consultar as orientações locais para obter mais informações.

**associado a antibioticoterapia**

**Aguda**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **eritromicina base**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**ou**

» **azitromicina**: crianças: 10-12 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**Opções secundárias**

» **fenoximetilpenicilina**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**ou**

» **benzilpenicilina sódica**: crianças: 25 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas, aumentado para 50 mg/kg a cada 4-6 horas, se necessário, máximo de 2.4 g/dose; adultos: 1.2 a 2.4 h por via intravenosa a cada 6 horas

» Os antibióticos adequados devem ser administrados a todos os pacientes. Culturas devem ser obtidas antes do tratamento com antibióticos, se possível, mas isso não deve protelar o tratamento. A terapia oral é preferível, sempre que possível, mas a terapia parenteral pode ser necessária em pacientes gravemente doentes ou naqueles que não consegue realizar a deglutição.

» Se disponível, testes de sensibilidade antimicrobiana locais devem ser realizados para orientar o tratamento com antibióticos.[41] [45]

» A OMS recomenda um antibiótico macrolídeo oral (por exemplo, azitromicina, eritromicina) como tratamento de primeira linha em vez de antibióticos penicilínicos em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por difteria. As penicilinas ainda podem ser usadas quando os macrolídeos não estiverem disponíveis e a suscetibilidade À penicilina tiver sido confirmada microbiologicamente.[45]

» As recomendações de antibióticos podem diferir entre as diretrizes. Nos EUA, atualmente

## Aguda

o CDC recomenda apenas eritromicina ou penicilina.[43] No Reino Unido, a Health Security Agency (UKHSA) do Reino Unido recomenda todos os macrolídeos (inclusive claritromicina) para doença leve, e terapia combinada (com macrolídeo associado a penicilina intravenosa e a possibilidade de acrescentar uma terceira opção) para doença grave.[41]

» As culturas devem ser repetidas após o ciclo inicial de tratamento para garantir a erradicação. Duas culturas negativas, colhidas com 24 horas de intervalo após o tratamento, comprovam a erradicação dos organismos.[43] Em cenários de surto, em que a cultura microbiológica repetida não é possível, os pacientes costumam ser considerados não infecciosos após 48 horas de antibioticoterapia.[56]

» Ciclo de tratamento: um ciclo de 14 dias de antibióticos orais geralmente é considerado aceitável para o tratamento da difteria respiratória ou cutânea.[41] [55] No entanto, os médicos devem consultar as diretrizes locais para obter mais informações, pois as recomendações de duração do tratamento podem variar. Por exemplo, as diretrizes do Reino Unido sugerem que um ciclo de 7 a 10 dias pode ser suficiente se a azitromicina for usada, mas recomendam 14 dias para todos os outros antibióticos.[41]

### associado a proteção das vias aéreas ± ventilação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A proteção das vias aéreas é uma prioridade absoluta em pacientes com as vias aéreas em risco. Os sinais e sintomas que podem indicar a necessidade de intervenção nas vias aéreas incluem sialorreia, dificuldade na respiração decorrente de edema faríngeo ou da formação de pseudomembrana e disfonia ou disfagia (que sugerem paralisia do palato mole decorrente de comprometimento neurológico).

» A intubação e a ventilação mecânica podem ser necessárias para manter a patência das vias aéreas e para prevenir parada cardiorrespiratória.[27]

### associado a imunização com toxoide diftérico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A doença da difteria nem sempre confere imunidade; assim, o paciente também deve receber a vacina com toxoide para

**Aguda**

difteria adequada para a idade durante a convalescência.[32][43]

**difteria cutânea****1a. monitoramento + medidas de isolamento**

» Embora a doença grave seja relatada ocasionalmente, os pacientes com difteria cutânea geralmente têm doença leve e podem ser tratados em ambulatório. O isolamento domiciliar e as precauções de contato devem ser seguidos até que o tratamento seja concluído e as culturas de swabs da lesão estejam negativos.

**associado a antibioticoterapia**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **eritromicina base**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**ou**

» **azitromicina**: crianças: 10-12 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**ou**

» **claritromicina**: crianças: 7.5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**Opções secundárias**

» **fenoximetilpenicilina**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**ou**

» **benzilpenicilina sódica**: crianças: 25 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas, aumentado para 50 mg/kg a cada 4-6 horas, se necessário, máximo de 2.4 g/dose; adultos: 1.2 a 2.4 h por via intravenosa a cada 6 horas

» As opções de antibióticos são as mesmas para difteria respiratória e cutânea.

## Aguda

- » Culturas devem ser obtidas antes do tratamento com antibióticos, se possível, mas isso não deve protelar o tratamento. A terapia oral é preferível, sempre que possível, mas a terapia parenteral pode ser necessária em pacientes gravemente doentes ou naqueles que não conseguem realizar a deglutição.
- » Se disponível, testes de sensibilidade antimicrobiana locais devem ser realizados para orientar o tratamento com antibióticos.[41] [45]
- » A OMS recomenda um antibiótico macrolídeo oral (por exemplo, azitromicina, eritromicina) como tratamento de primeira linha em vez de antibióticos penicilínicos em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por difteria. As penicilinas ainda podem ser usadas quando os macrolídeos não estiverem disponíveis e a suscetibilidade à penicilina tiver sido confirmada microbiologicamente.[45]
- » As recomendações de antibióticos podem diferir entre as diretrizes. Nos EUA, atualmente o CDC recomenda apenas eritromicina ou penicilina.[43] No Reino Unido, a UKHSA recomenda todos os macrolídeos (inclusive claritromicina) para doença leve, e terapia combinada (com macrolídeo associado a penicilina intravenosa e a possibilidade de acrescentar uma terceira opção) para doença grave.[41]
- » As culturas devem ser repetidas após o ciclo inicial de tratamento para garantir a erradicação. Duas culturas negativas, colhidas com 24 horas de intervalo após o tratamento, comprovam a erradicação dos organismos.[43] Em cenários de surto, em que a cultura microbiológica repetida não é possível, os pacientes costumam ser considerados não infecciosos após 48 horas de antibioticoterapia.[56]
- » Ciclo de tratamento: um ciclo de 14 dias de antibióticos orais geralmente é considerado aceitável para o tratamento da difteria respiratória ou cutânea.[41] [55] No entanto, os médicos devem consultar as diretrizes locais para obter mais informações, pois as recomendações de duração do tratamento podem variar. Por exemplo, as diretrizes do Reino Unido sugerem que um ciclo de 7 a 10 dias pode ser suficiente se a azitromicina for usada, mas recomendam 14 dias para todos os outros antibióticos.[41]

**adjunta antitoxina diftérica**

## Aguda

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **antitoxina diftérica (equina)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A antitoxina provavelmente não tem valor para manifestações locais de difteria cutânea, mas ainda pode ser considerada porque podem ocorrer sequelas sistêmicas tóxicas de difteria cutânea, embora sejam raras.[5] Não foram realizados ensaios clínicos para avaliar o uso da antitoxina na difteria cutânea.

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) se posiciona rigorosamente contra o teste de sensibilidade de rotina para administração de antitoxina.[45]

» Considere a pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides e monitore rigorosamente para eventos adversos, inclusive anafilaxia.

» Nos EUA, a antitoxina só está disponível no CDC, enquanto no Reino Unido está disponível em centros designados após discussão com a UKHSA.[41] [51] As doses de antitoxina diftérica podem variar de acordo com as diretrizes, e você deve consultar as orientações locais para obter mais informações.

### associado a imunização com toxoide diftérico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A doença da difteria nem sempre confere imunidade; assim, o paciente também deve receber a vacina com toxoide para difteria adequada para a idade durante a convalescência.[32][43]

## portadores assintomáticos

### 1a. medidas de isolamento + antibioticoterapia

#### Opções primárias

» **eritromicina base**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

ou

**Aguda**

» **azitromicina**: crianças: 10-12 mg/kg por via oral uma vez ao dia, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia

**ou**

» **claritromicina**: crianças: 7.5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

**Opções secundárias**

» **fenoximetilpenicilina**: crianças: 10-15 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

**ou**

» **benzilpenicilina sódica**: crianças: 25 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas, aumentado para 50 mg/kg a cada 4-6 horas, se necessário, máximo de 2.4 g/dose; adultos: 1.2 a 2.4 h por via intravenosa a cada 6 horas

» Os contactantes próximos com resultados positivos nas culturas de swab para rastreamento, mas que não apresentam sinais ou sintomas da doença, são identificados como portadores assintomáticos.

» O isolamento respiratório (máscaras e medidas padrão, como lavar as mãos) é necessário para pacientes com colonização respiratória. Para portadores assintomáticos com difteria cutânea, o isolamento de contato (luvas e aventais) é suficiente.

» O tratamento com antibióticos deve ser administrado, e os swabs devem ser repetidos ao concluir a terapia.

» O isolamento deve ser mantido até que duas culturas sucessivas, colhidas com pelo menos 24 horas de intervalo após o fim da antibioticoterapia, sejam negativas.[43] Em cenários de surto, em que instalações microbiológicas são insuficientes para permitir o processamento repetido de amostras para cultura, considera-se que os pacientes estejam suficientemente não infecciosos para suspender o isolamento e as medidas de controle de infecção após 48 horas de antibioticoterapia.[56]

## Aguda

- » As opções de tratamento com antibióticos para portadores assintomáticos são as mesmas usadas para doença aguda.[41] Se disponível, testes de sensibilidade antimicrobiana locais devem ser realizados para orientar o tratamento com antibióticos.[41] [45]
- » Resultados positivos de cultura pós-tratamento justificam a repetição do ciclo de tratamento com antibióticos.[41]
- » A OMS recomenda um antibiótico macrolídeo oral (por exemplo, azitromicina, eritromicina) como tratamento de primeira linha em vez de antibióticos penicínicos em pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por difteria. As penicilinas ainda podem ser usadas quando os macrolídeos não estiverem disponíveis e a suscetibilidade à penicilina tiver sido confirmada microbiologicamente.[45]
- » As recomendações de antibióticos podem diferir entre as diretrizes. Nos EUA, atualmente o CDC recomenda apenas eritromicina ou penicilina.[43] No Reino Unido, a UKHSA recomenda todos os macrolídeos (inclusive claritromicina) para doença leve, e terapia combinada (com macrolídeo associado a penicilina intravenosa e a possibilidade de acrescentar uma terceira opção) para doença grave.[41]

### associado a imunização com toxoide diftérico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » Os portadores deverão receber uma vacina apropriada à idade contendo o toxoide diftérico como reforço.[43]

## Prevenção primária

A imunização universal, com uma vacina que contém toxoide diftérico, é a única medida eficaz. A eficácia dessa abordagem é fortemente demonstrada por dados históricos; na década de 1920, 100,000-200,000 casos foram relatados ao ano nos EUA, mas, após a introdução das vacinas contendo toxoide contra difteria na década de 1940, o número de casos diminuiu e, atualmente, relata-se uma média de <1 caso por ano nos EUA.[27] No Reino Unido, em 1940, foram relatados mais de 61,000 casos, mas, em 1957, após o estabelecimento da imunização, apenas 38 casos foram notificados.[32] Décadas de experiência mundial confirmaram que as vacinas com toxoide contra difteria são seguras e bem toleradas.

As vacinas contra difteria são feitas de toxina purificada livre de células, tratada com formaldeído e absorvida em um adjuvante. Elas são produzidas em duas dosagens, de acordo com o conteúdo de toxoide contra difteria; a dose mais alta é abreviada como "D" e a dose mais baixa é abreviada como "d". No geral, as vacinas que contêm a dose mais alta de toxoide (D) são usadas para alcançar uma resposta imune primária satisfatória em crianças menores. As vacinas que contêm a dose mais baixa de toxoide (d) são usadas para grupos de idade avançada e reforço, pois fornecem uma resposta imune satisfatória com menos risco de

reações adversas (por exemplo, dor, vermelhidão e sensibilidade no local da injeção).[33] [34] As vacinas monovalentes contra difteria não estão disponíveis, então a imunização só pode ser feita como parte de produtos combinados.

No Reino Unido, a vacinação contra difteria geralmente é administrada em bebês como parte da vacina contra difteria, tétano, coqueluche acelular/poliomielite inativada/Haemophilus influenzae tipo b/hepatite B (DTPa/IPV/Hib/HepB) aos 2, 3 e 4 meses de idade, seguida por uma dose de reforço de DTPa/IPV em idade pré-escolar, administrada aos 3 anos e 4 meses de idade e um reforço com Td/IPV aos 14 anos. Crianças mais velhas e adultos que nunca foram imunizados devem ser vacinados com três doses de um produto contendo d (por exemplo, Td/IPV), administradas com 1 mês de intervalo entre elas. Caso o ciclo primário seja interrompido, ele deve ser retomado mas não repetido, permitindo-se o mesmo intervalo de 1 mês entre as doses restantes. As doses de reforço ainda devem ser administradas, de preferência 1 ano e 10 anos após a vacinação primária. Os viajantes e indivíduos que moram em áreas endêmicas ou epidêmicas devem receber uma dose de reforço adicional de Td/IPV, caso sua última vacina tenha sido administrada há mais de 10 anos.[32] Uma dose única de dTpa/IPV também é recomendada para as mulheres em cada gestação, a partir de 16 semanas de gestação, para reforçar a imunidade contra coqueluche. [NHS Choices: vaccinations and when to have them] (<https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/nhs-vaccinations-and-when-to-have-them>)

Nos EUA, o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) do CDC recomenda administrar uma série de 5 doses da vacina DTPa aos 2, 4 e 6 meses, aos 15-18 meses e aos 4-6 anos de idade.[35] A vacina DTPa-IPV-Hib-HepB também é aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para uso em crianças de 6 semanas a 4 anos e é indicada para a série primária de vacinação em bebês com idades de 2, 4 e 6 meses.[36] O ACIP também oferece calendários de atualização vacinação para indivíduos com idade avançada que não completaram os ciclos primários.[35]

O ACIP recomenda que os adultos recebam uma dose de reforço da Td ou Tdap a cada 10 anos.[33] [37] Uma dose da vacina Tdap deve ser administrada em gestantes durante cada gestação (preferencialmente entre as semanas 27 e 36 de gestação), independentemente do tempo desde a vacina Td ou Tdap anterior.[37] [38] A vacinação contra DPT durante a gravidez não está associada a aumento do risco de hospitalização infantil ou óbito nos primeiros 6 meses de vida.[39]

Assim como no Reino Unido, indivíduos que viajam dos EUA para países endêmicos ou epidêmicos para difteria devem garantir a conclusão de um cronograma de imunização primário e receber as doses de reforço adequadas, se indicado.[12]

## Prevenção secundária

As pessoas que viajarão para áreas nas quais a difteria é endêmica devem ter seu estado de vacinação verificado e atualizado.[12]

Contactantes próximos e membros domiciliares de pacientes devem ser acompanhados durante o período de incubação para evidências de infecção. Deve-se colher culturas da nasofaringe, orofaringe e das lesões cutâneas.[43] Antibióticos profiláticos devem ser administrados, independentemente do estado de imunização, embora sua eficácia ainda não tenha sido comprovada.[43] Indivíduos que não estão completamente imunizados (isto é, receberam menos de três doses da vacina) ou aqueles com estado de imunização desconhecido devem ser completamente vacinados.[43] Crianças que não receberam a quarta dose da vacina devem ser imunizadas. Pacientes previamente imunizados deverão receber uma vacina de reforço se não tiverem recebido uma dose nos últimos 5 anos.

## Discussões com os pacientes

Os pacientes devem ser orientados sobre a importância da manutenção de um registro preciso de seu estado de imunização e devem se certificar de que todas as imunizações sejam mantidas atualizadas. É aconselhável consultar um médico com experiência em medicina de viagem algumas semanas ou meses

antes de embarcar em viagens a regiões nas quais a difteria e outras doenças menos conhecidas sejam endêmicas para que haja tempo suficiente para as vacinações necessárias.

# Monitoramento

## Monitoramento

Pacientes com difteria respiratória precisam de monitoramento rigoroso para qualquer sinal de comprometimento das vias aéreas resultante de edema faríngeo, formação de pseudomembrana ou comprometimento neurológico.

O tratamento com antitoxina deve ser realizado por uma equipe experiente no tratamento da anafilaxia, em uma unidade com medicamentos e equipamentos de ressuscitação necessários.[28] Isso pode ser feito de maneira segura em cenários de surto, desde que uma equipe treinada esteja presente para detectar e tratar com rapidez as reações adversas.[45][54]

A erradicação do organismo causador deve ser confirmada por dois conjuntos negativos de culturas com swabs do local da infecção coletados com intervalo de, pelo menos, 24 horas, após a conclusão da antibioticoterapia.[43]

Pacientes que tenham complicações neurológicas ou cardíacas no momento da apresentação precisam do acompanhamento por um neurologista ou cardiologista, conforme apropriado.

## Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
<b>disfagia e disfonia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
A paralisia da musculatura hipofaríngea e do palato causa disfonia e disfagia. O risco elevado de aspiração exige monitoramento rigoroso e preparação para uma possível intubação.		
<b>reação local relacionada à vacina</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Eritema e induração com/sem sensibilidade ocorrem frequentemente no local da vacinação. A reação cutânea local é autolimitada e não exige tratamento. <sup>[27]</sup>  Raramente, um abscesso pode se formar, exigindo tratamento por meio de incisão e drenagem.		
<b>obstrução das vias aéreas superiores</b>	<b>curto prazo</b>	<b>Médias</b>
Pode ocorrer como resultado da formação da pseudomembrana e do edema faríngeo. O manejo das vias aéreas com traqueostomia e ventilação mecânica pode ser necessário.		
<b>insuficiência respiratória aguda</b>	<b>curto prazo</b>	<b>Médias</b>
A paralisia diafragmática decorrente de neurite e da desmielinização do nervo frênico pode ocorrer a qualquer momento entre a primeira e a sétima semana da doença. Se isso ocorrer, serão necessárias intubação e ventilação mecânica.		
<b>anafilaxia relacionada à antitoxina</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
As preparações das antitoxinas usadas no mundo todo derivam de soro de cavalo, o que pode causar reação anafilática em alguns indivíduos. <sup>[27]</sup>  A Organização Mundial da Saúde (OMS) se posiciona rigorosamente contra o teste de sensibilidade de rotina para administração de antitoxina. <sup>[45]</sup> A pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides deve ser considerada, e deve-se garantir que o tratamento ocorra na presença de uma equipe treinada para detectar com rapidez e tratar a anafilaxia. <sup>[45]</sup>		
<b>reação local exagerada à vacina (reação de Arthus)</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Esta é uma reação imune do tipo III (reação de Arthus), causada pelo depósito de complexos antígeno-anticorpo nos tecidos, o que provoca efeitos que danificam os tecidos dependentes do complemento e de leucócitos.  Os pacientes se apresentam com edema doloroso extenso do ombro até o cotovelo. Isso geralmente ocorre em adultos com um alto nível de antitoxina sérica. <sup>[27]</sup>		
<b>taquicardia</b>	<b>variável</b>	<b>Médias</b>
Frequentemente, a primeira manifestação de cardiomiopatia. Geralmente, não está relacionada ao grau da febre. <sup>[4]</sup>		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
<b>arritmias</b>	<b>variável</b>	<b>Médias</b>
As anormalidades do sistema de condução cardíaca podem causar bloqueio atrioventricular, dissociação atrioventricular e taquicardia ventricular.		
<b>miocardite</b>	<b>variável</b>	<b>Médias</b>
Cerca de 10% a 25% dos pacientes com difteria desenvolvem miocardite clinicamente aparente.[59] Com o tratamento imediato e apropriado, a recuperação da função cardíaca geralmente é completa.		
<b>insuficiência cardíaca</b>	<b>variável</b>	<b>Médias</b>
Se a miocardite se prolongar, ela poderá por fim causar cardiomiopatia hipertrófica e dilatada, resultando em insuficiência cardíaca.		
<b>visão turva</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A visão turva pode ser resultado da paralisia do nervo oculomotor e do nervo ciliar.[4]		
<b>fraqueza motora e reflexos tendinosos profundos reduzidos</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A polineuropatia desmielinizante pode causar fraqueza motora e reflexos tendinosos profundos reduzidos.[4]		

## Prognóstico

A obstrução respiratória mecânica e a miocardite são responsáveis pela maioria dos óbitos relacionados à difteria.[27] A taxa de letalidade global para a difteria era de 2.4% na década de 1940 e permaneceu em 2% a 3% durante o surto na Rússia na década de 1990. Quando a polineuropatia diftérica se desenvolve, há relatos de mortalidade de 16%.[59]

Antes da era do tratamento efetivo, a taxa de letalidade era de aproximadamente 50%; com a maior disponibilidade de tratamento e de vacinação, a taxa de letalidade se manteve em aproximadamente 10%.[1] Em 2017-2019, o maior surto do século atual, entre refugiados Rohingya em Bangladesh, foi associado a uma taxa de mortalidade muito mais baixa de 0.5%.[22] [23]

A recuperação da função cardíaca geralmente é completa após a miocardite. No entanto, pacientes que sofrem de arritmias graves podem apresentar danos permanentes do sistema de condução cardíaca.[4]

Geralmente, há resolução completa dos déficits neurológicos. Raramente, a disfunção dos centros vasomotores pode causar hipotensão e insuficiência cardíaca.[4]

A idade do paciente e o status de adequada vacinação são fatores prognósticos importantes: pacientes muito idosos ou muito jovens geralmente têm um prognóstico mais desfavorável, enquanto a imunização prévia está associada a um prognóstico melhor.

O momento da terapia com antitoxina diftérica é fundamental para o desfecho; a administração precoce pode prevenir muitas das sequelas tóxicas da doença.[4] Infecções cutâneas raramente causam sintomas sistêmicos.[2][3]

## Diretrizes diagnósticas

### Internacional

WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/352275>)

Publicado por: World Health Organization

Última publicação: 2021

### América do Norte

Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Chapter 1: diphtheria (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html>)

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação: 2022

## Diretrizes de tratamento

### Reino Unido

Diphtheria anti-toxin: clinical guidance (<https://www.gov.uk/government/publications/immunoglobulin-when-to-use>)

Publicado por: UK Health Security Agency

Última publicação: 2024

Public health control and management of diphtheria in England (<https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-public-health-control-and-management-in-england-and-wales>)

Publicado por: UK Health Security Agency

Última publicação: 2023

### Internacional

Clinical management of diphtheria (<https://www.who.int/publications>)

Publicado por: World Health Organization

Última publicação: 2024

## América do Norte

**Adult immunization schedule: recommendations for ages 19 years or older, United States, 2025** (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules>)

**Publicado por:** CDC Advisory Committee on Immunization Practices

**Última publicação:** 2024

**Child and adolescent immunization schedule: recommendations for ages 18 years or younger, United States, 2025** (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules>)

**Publicado por:** CDC Advisory Committee on Immunization Practices

**Última publicação:** 2024

**Infection control in healthcare personnel: epidemiology and control of selected infections transmitted among healthcare personnel and patients** (<https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/guidance/index.html>)

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases; Division of Healthcare Quality Promotion

**Última publicação:** 2024

**Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019** (<https://www.cdc.gov/acip-recs/hcp/vaccine-specific/dtap-tdap-td.html>)

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação:** 2020

**ACOG Committee Opinion No. 718: update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination** (<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion>)

**Publicado por:** American College of Obstetricians and Gynecologists

**Última publicação:** 2017 (reaffirmed 2022)

## Recursos online

---

1. NHS Choices: vaccinations and when to have them (<https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/nhs-vaccinations-and-when-to-have-them>) (*external link*)
-

## Principais artigos

- Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Chapter 1: diphtheria. Dec 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html\)](https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html)
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2024: health information for international travel. Section 5: travel-associated infections & diseases: diphtheria. May 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/diphtheria\)](https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/diphtheria)
- UK Health Security Agency. Public health control and management of diphtheria in England: 2023 guidelines. Nov 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://assets.publishing.service.gov.uk/media/654944a9bdb7ef000d4af91c/diphtheria-guidelines-version19-November2023.pdf\)](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/654944a9bdb7ef000d4af91c/diphtheria-guidelines-version19-November2023.pdf)

## Referências

- Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Chapter 1: diphtheria. Dec 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html\)](https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html)
- Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria: clinical features of diphtheria. Feb 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/diphtheria/hcp/clinical-signs\)](https://www.cdc.gov/diphtheria/hcp/clinical-signs)
- Moore LSP, Leslie A, Meltzer M, et al. Corynebacterium ulcerans cutaneous diphtheria. Lancet Infect Dis. 2015 Sep;15(9):1100-07. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189434?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189434?tool=bestpractice.bmj.com)
- Padhye A, Fritz SA. Diphtheria. In: Kliegman R, St Geme JW, Blum NJ, et al., eds. Nelson textbook of pediatrics. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
- Belsey MA, LeBlanc DR. Skin infections and the epidemiology of diphtheria: acquisition and persistence of C diphtheriae infections. Am J Epidemiol. 1975 Aug;102(2):179-84. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/808123?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/808123?tool=bestpractice.bmj.com)
- Afghani B, Stutman HR. Bacterial arthritis caused by Corynebacterium diphtheriae. Pediatr Infect Dis J. 1993 Oct;12(10):881-2. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284128?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284128?tool=bestpractice.bmj.com)
- Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG, et al. Infective endocarditis due to nontoxigenic Corynebacterium diphtheriae: report of seven cases and review. Clin Infect Dis. 1993 Feb;16(2):271-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8443306?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8443306?tool=bestpractice.bmj.com)
- Clarke KEN, MacNeil A, Hadler S, et al. Global epidemiology of diphtheria, 2000-2017. Emerg Infect Dis. 2019 Oct;25(10):1834-42. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3201/eid2510.190271\)](https://www.doi.org/10.3201/eid2510.190271) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31538559?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31538559?tool=bestpractice.bmj.com)

9. World Health Organization. Diphtheria reported cases and incidence [internet publication]. [Texto completo \(https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/diphtheria-reported-cases-and-incidence?CODE=Global&YEAR=\)](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/diphtheria-reported-cases-and-incidence?CODE=Global&YEAR=)
10. Fauzi IS, Nuraini N, Sari AM, et al. Assessing the impact of booster vaccination on diphtheria transmission: mathematical modeling and risk zone mapping. *Infect Dis Model*. 2024 Mar;9(1):245-62. [Texto completo \(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468042724000046\)](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468042724000046) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38312350?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38312350?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Salman M, Rana MS, Usman M, et al. Re-emergence of diphtheria after COVID-19 pandemic in Pakistan: time to consider booster vaccination strategies. *J Infect*. 2024 May;88(5):106141. [Texto completo \(https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(24\)00075-6/fulltext\)](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(24)00075-6/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38513739?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38513739?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2024: health information for international travel. Section 5: travel-associated infections & diseases: diphtheria. May 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/diphtheria\)](https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/diphtheria)
13. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, et al. Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Dec 5;5(1):81. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1038/s41572-019-0131-y\)](https://www.doi.org/10.1038/s41572-019-0131-y) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31804499?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31804499?tool=bestpractice.bmj.com)
14. World Health Organization. Diphtheria outbreaks: comprehensive guidance for the public health preparedness and response in the WHO African region, February 2024. Feb 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://iris.who.int/handle/10665/378411\)](https://iris.who.int/handle/10665/378411)
15. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report (MMWR): notes from the field: increase in nontoxigenic corynebacterium diphtheriae - Washington, 2018 - 2023. May 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7317a4.htm?s\\_cid=mm7317a4\\_w#contribAff\)](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7317a4.htm?s_cid=mm7317a4_w#contribAff)
16. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report (MMWR): notes from the field: toxigenic corynebacterium ulcerans in humans and household pets - Utah and Colorado, 2022 - 2023. Jun 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7323a3.htm?s\\_cid=mm7323a3\\_w\)](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7323a3.htm?s_cid=mm7323a3_w)
17. Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181 Suppl 1:S2-9. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jid/article/181/Supplement\\_1/S2/840806\)](https://academic.oup.com/jid/article/181/Supplement_1/S2/840806) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10657184?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10657184?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report (MMWR): routine vaccination coverage - worldwide, 2022. Oct 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7243a1.htm?s\\_cid=mm7243a1\\_w\)](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7243a1.htm?s_cid=mm7243a1_w)
19. Besa NC, Coldiron ME, Bakri A, et al. Diphtheria outbreak with high mortality in northeastern Nigeria. *Epidemiol Infect*. 2014 Apr;142(4):797-802. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1017/\)](https://www.doi.org/10.1017/)

- S0950268813001696) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866913?tool=bestpractice.bmj.com>)
20. Mahomed S, Archary M, Mutevedzi P, et al. An isolated outbreak of diphtheria in South Africa, 2015. *Epidemiol Infect.* 2017 Jul;145(10):2100-08. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1017/S0950268817000851>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478776?tool=bestpractice.bmj.com>)
21. World Health Organization. Diphtheria - Cox's Bazar in Bangladesh. *Disease outbreak news* 13 December 2017. Dec 2017 [internet publication]. Texto completo (<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/13-december-2017-diphtheria-bangladesh-en>)
22. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, et al. Clinical and epidemiological aspects of diphtheria: a systematic review and pooled analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 24;71(1):89-97. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1093/cid/ciz808>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31425581?tool=bestpractice.bmj.com>)
23. Polonsky JA, Ivey M, Mazhar MKA, et al. Epidemiological, clinical, and public health response characteristics of a large outbreak of diphtheria among the Rohingya population in Cox's Bazar, Bangladesh, 2017 to 2019: A retrospective study. *PLoS Med.* 2021 Apr;18(4):e1003587. Texto completo (<https://www.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003587>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33793554?tool=bestpractice.bmj.com>)
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of reported diphtheria cases among migrants in Europe due to *Corynebacterium diphtheriae*, 2022. Oct 2022 [internet publication]. Texto completo (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-reported-diphtheria-cases-among-migrants-europe-due-corynebacterium>)
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report, 23-29 October 2022, week 43. Oct 2022 [internet publication]. Texto completo (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-23-29-october-2022-week-43>)
26. UK Health Security Agency. Research and analysis: diphtheria: cases among asylum seekers in England, monthly data tables. Feb 2024 [internet publication]. Texto completo (<https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-cases-among-asylum-seekers-in-england-2022/diphtheria-cases-among-asylum-seekers-in-england-weekly-data-tables>)
27. Acosta AM, Pedro LM, Hariri S et al. Diphtheria. In: Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, et al. *Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and vaccine-preventable diseases.* 14th ed. Washington, DC. Public Health Foundation, 2021. Texto completo (<https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-7-diphtheria.html>)
28. World Health Organization. Diphtheria vaccines: WHO position paper - August 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017 Aug 4;92(31):417-35. Texto completo (<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9231>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28776357?tool=bestpractice.bmj.com>)

29. World Health Organization. Diphtheria - Yemen. Disease outbreak news 22 December 2017. Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo \(https://reliefweb.int/report/yemen/diphtheria-yemen-disease-outbreak-news-22-december-2017\)](https://reliefweb.int/report/yemen/diphtheria-yemen-disease-outbreak-news-22-december-2017)
30. Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. *Emerg Infect Dis*. 1998 Oct-Dec;4(4):539-50. [Texto completo \(https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/4/4/98-0404\\_article\)](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/4/4/98-0404_article) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9866730?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9866730?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Griffith J, Bozio CH, Poel AJ, et al. Imported toxin-producing cutaneous diphtheria - Minnesota, Washington, and New Mexico, 2015-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Mar 29;68(12):281-4. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6812a2.htm?s\\_cid=mm6812a2\\_w\)](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6812a2.htm?s_cid=mm6812a2_w) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30921303?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30921303?tool=bestpractice.bmj.com)
32. UK Health Security Agency. Diphtheria: the green book, chapter 15. Apr 2013 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-the-green-book-chapter-15\)](https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-the-green-book-chapter-15)
33. Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jan 24;69(3):77-83. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm?s\\_cid=mm6903a5\\_w\)](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm?s_cid=mm6903a5_w) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31971933?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31971933?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Guo B, Page A, Wang H, et al. Systematic review of reporting rates of adverse events following immunization: An international comparison of post-marketing surveillance programs with reference to China. *Vaccine*. 2013 Jan 11;31(4):603-17. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200940?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200940?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and immunizations: child and adolescent immunization schedule by age: recommendations for ages 18 years or younger, United States, 2025. Nov 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html\)](https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html)
36. Oliver SE, Moore KL. Licensure of a diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b conjugate, and hepatitis B vaccine, and guidance for use in infants. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Feb 7;69(5):136-9. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004397\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004397) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32027629?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32027629?tool=bestpractice.bmj.com)
37. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and immunizations: adult immunization schedule by age: recommendations for ages 19 years or older, United States, 2025. Nov 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-age.html\)](https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-age.html)
38. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 718: update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Sep 2017 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/09/update-on-immunization-and-pregnancy-tetanus-diphtheria-and-pertussis-vaccination\)](https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/09/update-on-immunization-and-pregnancy-tetanus-diphtheria-and-pertussis-vaccination)

39. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Infant hospitalizations and mortality after maternal vaccination. *Pediatrics*. 2018 Mar;141(3):e20173310. [Texto completo \(http://pediatrics.aappublications.org/content/141/3/e20173310.long\)](http://pediatrics.aappublications.org/content/141/3/e20173310.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29463582?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29463582?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases: chapter 22: laboratory support for surveillance of vaccine-preventable diseases. Mar 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/surv-manual/php/table-of-contents/chapter-22-laboratory-support.html\)](https://www.cdc.gov/surv-manual/php/table-of-contents/chapter-22-laboratory-support.html)
41. UK Health Security Agency. Public health control and management of diphtheria in England: 2023 guidelines. Nov 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://assets.publishing.service.gov.uk/media/654944a9bdb7ef000d4af91c/diphtheria-guidelines-version19-November2023.pdf\)](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/654944a9bdb7ef000d4af91c/diphtheria-guidelines-version19-November2023.pdf)
42. World Health Organization. WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. 2021 [internet publication]. [Texto completo \(https://apps.who.int/iris/handle/10665/352275\)](https://apps.who.int/iris/handle/10665/352275)
43. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria: clinical guidance for diphtheria. Feb 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/diphtheria/hcp/clinical-guidance\)](https://www.cdc.gov/diphtheria/hcp/clinical-guidance)
44. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria: CDC's pertussis and diphtheria laboratory. Apr 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/diphtheria/php/pert-diph-lab\)](https://www.cdc.gov/diphtheria/php/pert-diph-lab)
45. World Health Organization. Clinical management of diphtheria: guideline, 2 February 2024. Feb 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.who.int/publications/i/item/WHO-DIPH-Clinical-2024.1\)](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-DIPH-Clinical-2024.1)
46. Favorova LA. The risk of infection in droplet infections. The influence of overcrowding and prolonged contact on transmission of the diphtheria pathogen. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1969;13(1):73-82. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5814141?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5814141?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Centers for Disease Control and Prevention. Group A streptococcal (GAS) disease. Jun 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/group-a-strep\)](https://www.cdc.gov/group-a-strep)
48. Sobol SE, Zapata S. Epiglottitis and croup. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008 Jun;41(3):551-66, ix. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435998?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435998?tool=bestpractice.bmj.com)
49. Centers for Disease Control and Prevention. Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis. About infectious mononucleosis. Sep 2020 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/epstein-barr/about/mononucleosis.html\)](https://www.cdc.gov/epstein-barr/about/mononucleosis.html)
50. UK Health Security Agency. Diphtheria anti-toxin (DAT): information for healthcare professionals. Sep 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-anti-toxin-dat-information-for-healthcare-professionals\)](https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-anti-toxin-dat-information-for-healthcare-professionals)
51. Centers for Disease Control and Prevention. Expanded access investigational new drug (IND) application protocol: use of diphtheria antitoxin (DAT) for possible diphtheria cases. Feb 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf\)](https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf)

52. Wenzel EV, Bosnak M, Tierney R, et al. Human antibodies neutralizing diphtheria toxin in vitro and in vivo. *Sci Rep*. 2020 Jan 17;10(1):571. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1038/s41598-019-57103-5\)](https://www.doi.org/10.1038/s41598-019-57103-5) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31953428?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31953428?tool=bestpractice.bmj.com)

---

53. UK Health Security Agency. Guidance on diphtheria anti-toxin: clinical guidance. Jul 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/government/publications/immunoglobulin-when-to-use/diphtheria-anti-toxin-clinical-guidance-issued-may-2022\)](https://www.gov.uk/government/publications/immunoglobulin-when-to-use/diphtheria-anti-toxin-clinical-guidance-issued-may-2022)

---

54. Eisenberg N, Panunzi I, Wolz A, et al. Diphtheria antitoxin administration, outcomes, and safety: response to a diphtheria outbreak in Cox's Bazar, Bangladesh. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e1713-18. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1093/cid/ciaa1718\)](https://www.doi.org/10.1093/cid/ciaa1718) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33245364?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33245364?tool=bestpractice.bmj.com)

---

55. Médecins Sans Frontières. Clinical guidelines - diagnosis and treatment manual. Chapter 2: respiratory diseases: diphtheria. Oct 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html\)](https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html)

---

56. World Health Organization. Diphtheria outbreaks/comprehensive guidance for the public health preparedness and response in the WHO African region. Feb 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.afro.who.int/publications/diphtheria-outbreaks-comprehensive-guidance-public-health-preparedness-and-response\)](https://www.afro.who.int/publications/diphtheria-outbreaks-comprehensive-guidance-public-health-preparedness-and-response)

---

57. Centers for Disease Control and Prevention. Infection control: infection control basics. Apr 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/infection-control/about\)](https://www.cdc.gov/infection-control/about)

---

58. Centers for Disease Control and Prevention. Infection control: infection control in healthcare personnel: epidemiology and control of selected infections. Apr 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/healthcare-personnel-epidemiology-control\)](https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/healthcare-personnel-epidemiology-control)

---

59. Logina I, Donaghy M. Diphtheritic polyneuropathy: a clinical study and comparison with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Oct;67(4):433-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10486387?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10486387?tool=bestpractice.bmj.com)

## Imagens



*Figura 1: Pseudomembrana típica em um paciente com difteria*

*Public Health Image Library (PHIL), CDC*

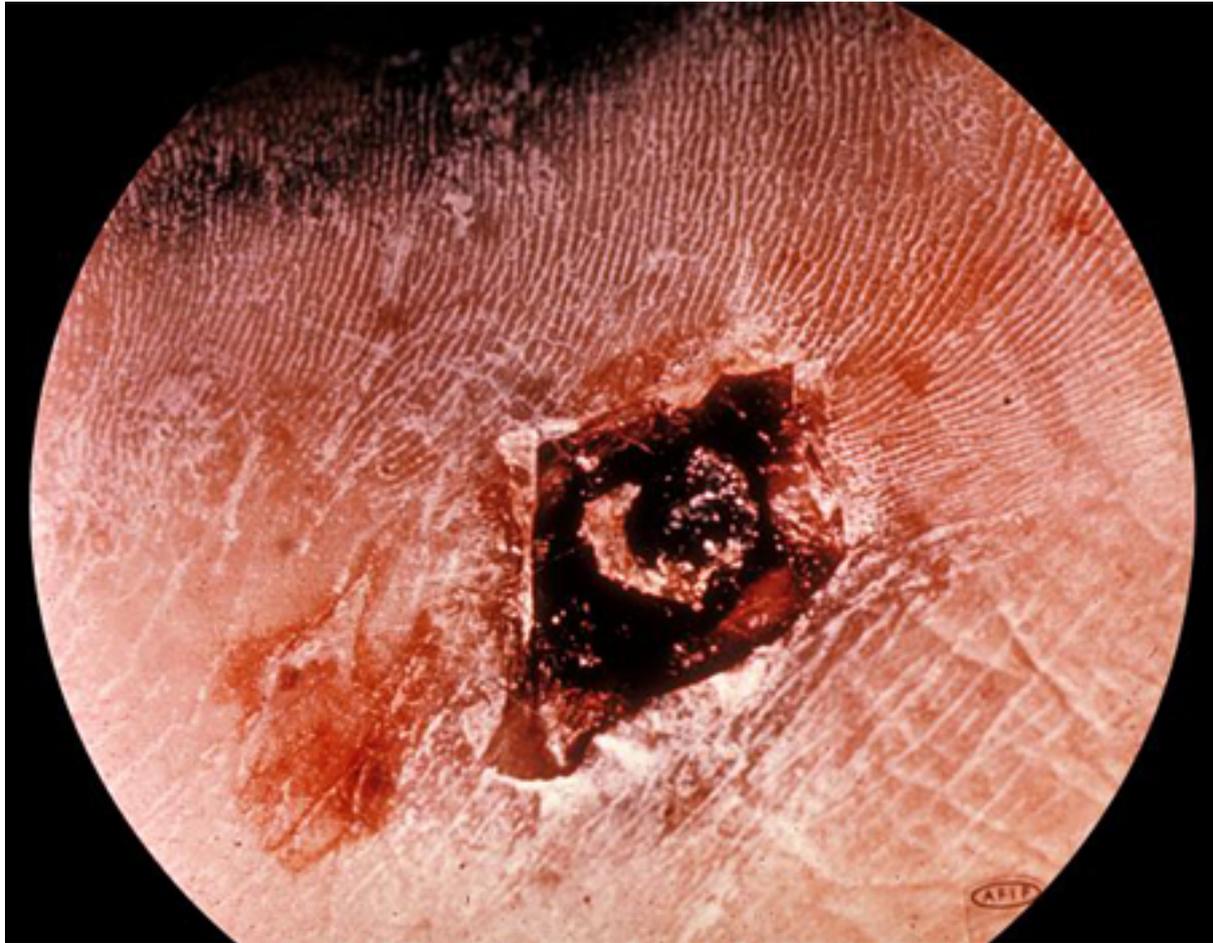


*Figura 2: Corynebacterium diphtheriae coletada de uma cultura de 18 horas, usando coloração de Albert*  
Public Health Image Library (PHIL), CDC



*Figura 3: Difteria cutânea: observe a úlcera profunda com margens bem definidas*

Public Health Image Library (PHIL), CDC



*Figura 4: Lesão cutânea causada por Corynebacterium diphtheriae*

Public Health Image Library (PHIL), CDC

## Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

### Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

### **Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice**

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

### **Fale conosco**

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ  
BMA House  
Tavistock Square  
London  
WC1H 9JR  
UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Derek Sloan, FRCP, PhD**

---

Reader & Consultant Physician in Infectious Diseases  
University of St Andrews & NHS Fife, Scotland, Infectious Diseases Referent, UK-Med, UK  
Declarações: DS declares that he has no competing interests.

### // Agradecimentos:

Dr Derek Sloan would like to gratefully acknowledge Dr Walid Abuhammour, Dr Sarmad Farook Yahya Alhamdani, and Dr Nida Yousef, previous contributors to this topic.  
Declarações: WA, SFYA, and NY declare that they have no competing interests.

### // Pares revisores:

#### **William A. Petri, Jr, MD, PhD, FACP**

---

Chief and Professor of Medicine  
Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia Health System,  
Charlottesville, VA  
Declarações: WAP declares that he has no competing interests.

#### **George Y. Wu, MD, PhD**

---

Professor of Medicine  
University of Connecticut Health Center, Farmington, CT  
Declarações: GYW is on the medical advisory boards of the following: Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, AbbVie, and Intercept.

#### **Linda S. Nield, MD**

---

Associate Professor of Pediatrics  
West Virginia University School Of Medicine, Morgantown, WV  
Declarações: LSN declares that she has no competing interests.