

# BMJ Best Practice

## Difteria

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Rastreamento	7
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
<b>Tratamento</b>	<b>16</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
<b>Acompanhamento</b>	<b>26</b>
Recomendações	26
Complicações	26
Prognóstico	28
<b>Diretrizes</b>	<b>29</b>
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
<b>Recursos online</b>	<b>30</b>
<b>Referências</b>	<b>31</b>
<b>Imagens</b>	<b>34</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>41</b>

## Resumo

- ◇ A difteria é endêmica em muitas regiões do mundo e ainda ocorre esporadicamente nos EUA.
- ◇ A intervenção precoce com a administração de antitoxina é importante para prevenir manifestações sistêmicas da doença, que podem incluir sintomas respiratórios e neurológicos, colapso cardiovascular e morte.
- ◇ A administração imediata de antitoxina é necessária para permitir a sua ligação às toxinas livres no soro e a sua desativação. Depois que a toxina penetra na célula, a antitoxina não consegue desativá-la, o que é sinalizado pela presença de sintomas mucocutâneos.
- ◇ Pacientes com difteria respiratória são colocados em isolamento respiratório (máscaras e medidas padrão, como lavar as mãos), e os pacientes com difteria cutânea são colocados em isolamento de contato (luvas e aventais), até que as culturas colhidas após a interrupção da terapia sejam negativas.
- ◇ Portadores assintomáticos desempenham um papel importante na transmissão da doença.

## Definição

A difteria respiratória é uma doença do trato respiratório superior, caracterizada por faringite, febre baixa 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. É 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 *C ulcerans* ou *C pseudotuberculosis*.<sup>[1]</sup> A toxina causa necrose dos tecidos e a formação de pseudomembrana. Ela também causa as complicações 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 leve, que causa lesões cutâneas ou úlceras superficiais. As complicações tóxicas são raras na doença cutânea, ocorrendo em 1% a 2% das infecções com cepas toxigênicas.<sup>[1]</sup> <sup>[2]</sup>

## Epidemiologia

A difteria ainda é endêmica em muitas partes do mundo. No início da década de 1990, ocorreu um grande surto nos estados da antiga União Soviética depois que os programas de imunização foram interrompidos devido às convulsões políticas.<sup>[5]</sup> Também ocorreram epidemias na Ásia Central, Argélia e Equador. Essas epidemias afetaram mais adolescentes e adultos do que crianças. Isso é parcialmente explicado pelo fato de os adultos em tais áreas não terem imunidade primária contra *Corynebacterium diphtheriae* em suas comunidades vacinadas, e as baixas taxas de reforço de vacinação causam uma queda na concentração de antitoxina diftérica com a idade.<sup>[6]</sup> O baixo status socioeconômico foi identificado como um fator de risco para a infecção diftérica.<sup>[7]</sup> Iniciativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a imunização disseminada resultaram na redução significativa do número de casos de difteria no mundo todo. Apesar desses esforços, a difteria ainda é endêmica no Haiti e na República Dominicana e em muitos países da Ásia, Pacífico Sul, Oriente Médio e leste europeu.<sup>[8]</sup> <sup>[9]</sup> Em 2017, a OMS relatou a suspeita de surtos de difteria no Iêmen, um país afetado por guerras contínuas,<sup>[10]</sup> e entre a população deslocada dos Rohingya em Bangladesh.<sup>[11]</sup>

Atualmente, os casos de difteria ocorrem apenas de maneira esporádica nos EUA. De acordo com o CDC dos EUA, foram relatados menos de 5 casos de difteria nos Estados Unidos na última década.<sup>[12]</sup> A introdução da vacinação contra a difteria nos EUA e na Europa ocidental resultou no declínio acentuado da incidência de difteria nessas regiões.<sup>[13]</sup> A maioria dos casos nessas áreas agora ocorre entre indivíduos não vacinados ou com vacinação incompleta e, nos EUA, os casos ocorrem principalmente em áreas nas quais residem populações significativas de nativos norte-americanos.

## Etiologia

A difteria é causada por cepas de *Corynebacterium diphtheriae* produtoras de exotoxinas, que são bacilos pleomórficos Gram-positivos, não formadores de esporos e não móveis. Raramente, ela também pode ser causada por outras corinebactérias que produzem a toxina da difteria, como *C ulcerans* ou *C pseudotuberculosis*.<sup>[1]</sup> Apenas bactérias infectadas por bacteriófagos que portam o gene TOX são capazes de produzir a toxina, e somente as cepas toxigênicas podem causar a doença na forma grave. Cepas não toxigênicas podem causar doença clínica leve.<sup>[9]</sup> <sup>[14]</sup>

Os seres humanos são os únicos hospedeiros da *C diphtheriae*. Há quatro biotipos bacterianos (*mitis*, *intermedius*, *gravis* e *belfanti*), que são diferenciados com base na morfologia da colônia, reação de hemólise e reação de fermentação.[14] A transmissão ocorre pelo contato direto com os pacientes, incluindo exposição a gotículas respiratórias carregadas de bacilos ou lesões cutâneas infectadas. Portadores assintomáticos também podem transmitir a doença. A toxina afeta as membranas mucosas, o miocárdio, as células tubulares renais e a mielina de nervos periféricos.[9]

A infecção cutânea, na maioria das vezes causada por cepas não toxigênicas, está associada à disseminação bacteriana prolongada, à contaminação ambiental e à transmissão para a faringe e pele de contactantes próximos. Os surtos foram associados à má higiene, baixo status socioeconômico, aglomerações e dermatoses cutâneas.[9] [14]

## Fisiopatologia

O organismo geralmente infecta o epitélio da pele e a mucosa do trato respiratório superior, causando a inflamação desses tecidos. A difteria classicamente envolve as amígdalas e a faringe, embora o nariz e a laringe também sejam locais comuns de infecção. O período médio de incubação é de 2 a 7 dias (varia de 1 a 10 dias); com subsequente desenvolvimento dos sinais e sintomas da inflamação. A febre associada geralmente não é alta.[9] [14]

A patogenicidade da *C diphtheriae* está relacionada à secreção de uma exotoxina que interfere na síntese proteica celular, resultando em necrose do tecido. A exotoxina é composta por duas cadeias: a cadeia B é responsável pela entrada nas células hospedeiras, e a cadeia A inibe a síntese proteica e causa morte celular.[15]

A inflamação local no trato respiratório superior causa um acúmulo de células inflamatórias, células epiteliais necróticas e detritos de organismos, que formam a característica pseudomembrana aderente cinza. As tentativas de remoção da pseudomembrana resultam em sangramento e expõem uma mucosa eritematosa inflamada. Devido aos efeitos neurológicos locais da exotoxina, também pode ocorrer paralisia do palato e da hipofaringe. Essa paralisia, associada à inflamação e ao edema do trato respiratório superior, pode causar obstrução das vias aéreas. Além disso, a disseminação sistêmica da toxina pode causar lesões nos rins, no coração e no tecido neural.[16]

## Prevenção primária

A imunização universal, com uma vacina que contém toxoide diftérico, é a única medida eficaz. Nos EUA, a vacinação é geralmente realizada durante a primeira infância com a DTPa (D=difteria, T=tétano, Pa=coqueluche acelular), uma vacina que contém o toxoide diftérico associado ao toxoide tetânico e à vacina acelular contra a coqueluche. O Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) do CDC recomenda administrar uma série de 5 doses da vacina DTPa aos 2, 4, 6 e 15 a 18 meses e aos 4 a 6 anos de idade. A quarta dose pode ser administrada antes, a partir dos 12 meses de idade, se já se passaram pelo menos 6 meses desde a terceira dose. Se a quarta dose da vacina DTPa for inadvertidamente administrada antes, o ACIP recomenda que ela não precisa ser repetida se tiver sido administrada pelo menos 4 meses após a terceira dose e em casos de crianças com idade a partir de 12 meses.<sup>[18]</sup> A quinta dose da DTPa não é considerada necessária se a quarta dose foi administrada aos 4 anos de idade ou mais.<sup>[18]</sup> [\[CDC: immunisation schedule\]](#)

Em 2008, o ACIP aprovou a indicação e forneceu diretrizes para o uso da vacina combinada DTPa-IPV (poliomielite com vírus inativado).<sup>[19]</sup> A vacina é usada como a quinta dose da DTPa e quarta dose da IPV em crianças com 4 a 6 anos de idade. Porém, ela não deve ser administrada a crianças <4 anos ou >7 anos de idade. O uso da vacina combinada DTPa-IPV/Hib foi aprovado pelo ACIP em 2008. A imunogenicidade e os efeitos adversos são comparáveis aos dos componentes da vacina administrados individualmente. Esta vacina combinada pode ser dada a crianças entre 6 semanas e 4 anos de idade. A série de quatro doses é indicada para crianças com 2, 4, 6 e 12 a 15 meses.<sup>[20]</sup> <sup>[21]</sup>

Crianças com 7 a 18 anos que não estejam completamente imunizadas com a vacina DTPa devem receber a vacina Tdap como uma dose (preferencialmente a primeira) na série de recuperação; se forem necessárias doses adicionais, a vacina Td deverá ser usada. Em crianças com idades entre 7 e 10 anos que tenham recebido uma dose de dTpa (T=tétano, d=baixa dose de difteria, ap=coqueluche acelular) como parte de uma série de recuperação, pode-se administrar uma dose da vacina dTpa para adolescentes com idade entre 11 e 12 anos.<sup>[18]</sup>

Adolescentes entre 11 e 18 anos de idade receberão uma única dose da vacina Tdap para imunização de reforço se tiverem completado a série de vacinação DTPa recomendada (a vacina Tdap contém menor quantidade de proteínas da difteria e da coqueluche que a vacina DTPa e, portanto, tem menor probabilidade de causar efeitos colaterais como dor, vermelhidão e sensibilidade).<sup>[18]</sup> <sup>[13]</sup> <sup>[22]</sup> Posteriormente, os adultos devem receber uma dose de reforço da vacina Td a cada 10 anos (Td é uma vacina combinada que contém toxoides tetânicos e diftéricos).<sup>[23]</sup> O ACIP recomenda que adultos não vacinados com 65 anos de idade ou mais recebam a Tdap.<sup>[13]</sup> O ACIP recomenda administrar uma dose da vacina Tdap em gestantes durante cada gestação (preferencialmente entre as semanas 27-36 de gestação), independentemente do tempo desde a vacina Td ou Tdap anterior.<sup>[23]</sup> <sup>[24]</sup> 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.<sup>[25]</sup>

Adolescentes e adultos com história desconhecida ou incompleta de uma série primária de 3 doses devem receber uma série primária de 3 doses de vacina contendo Td. As primeiras duas doses devem ser administradas com intervalo de pelo menos 4 semanas, e a terceira dose entre 6 a 12 meses depois da segunda dose. Para proteção adicional contra a coqueluche, a vacina Tdap pode substituir qualquer dose da série primária de três doses.<sup>[13]</sup>

No Reino Unido, a vacinação da difteria geralmente é administrada em bebês como parte da vacina contra difteria, tétano, coqueluche/poliomielite/Haemophilus influenzae b/hepatite B (DTPa/IPV/Hib/HepB) aos 2, 3 e 4 meses de idade, com um reforço administrado aos 3 anos e 4 meses (como parte do reforço pré-escolar de DTPa/IPV) e outro aos 14 anos (como parte do reforço em adolescentes de tétano, difteria [diarreia do viajante]/IPV). [\[NHS Choices: vaccinations\]](#)

Para pessoas que viajarão para áreas onde a difteria ainda é endêmica, é necessário certificar-se de que um cronograma de imunização foi devidamente administrado, incluindo a administração de doses de reforço, quando indicada.<sup>[8]</sup>



## Rastreamento

Estima-se que aproximadamente metade dos adultos dos EUA tenha níveis de anticorpos contra a toxina da difteria abaixo do limite mínimo de proteção (0.01 unidade internacional/mL). Isso ocorre porque a imunidade cai com o passar do tempo após a vacinação, e muitos adultos com idade mais avançada não receberam a série primária de vacinas ou a dose Td de reforço recomendada a cada 10 anos.[29]

## Contactantes assintomáticos

Contactantes próximos e membros domiciliares de um paciente devem ser monitorados para evidências de doença por 7 dias.[30] [31] Deve-se realizar o swab e a cultura da nasofaringe, da orofaringe e de quaisquer lesões cutâneas suspeitas.

A antibioticoterapia profilática, usando 40 a 50 mg/kg de eritromicina por via oral diariamente, até 2 g/dia, por 10 dias ou uma injeção intramuscular de penicilina benzatina (600,000 unidades para crianças com peso <30 kg e 1.2 milhão de unidades para crianças com peso ≥30 kg e adultos), deve ser administrada independentemente do estado de imunização, embora sua eficácia ainda não tenha sido comprovada.[30]

A imunização também deve ser administrada nas seguintes circunstâncias:

- Contactantes que nunca receberam a vacina contra a difteria devem receber uma dose imediatamente e devem completar sua imunização seguindo as diretrizes de vacinação de “catch-up” (repescagem) apropriada para a idade fornecidas pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).[30]
- Os contactantes que receberam três doses da vacina contra a difteria ou menos devem receber uma dose adicional com a forma da vacina apropriada para a idade (por exemplo, Tdap [T=tétano, d=baixa dose de difteria, ap=coqueluche acelular], DTPa [D=difteria, T=tétano, Pa=coqueluche acelular], DTP [vacina tríplice bacteriana], Td).
- Contactantes próximos de pacientes diagnosticados com difteria que foram previamente imunizados, mas não receberam um reforço da vacinação nos últimos 5 anos, devem receber uma dose de reforço imediatamente.
- Contactantes próximos completamente imunizados que receberam um reforço da vacinação nos últimos 5 anos não precisam de uma dose extra da vacina.[30] [31]

Não serão necessárias doses extras para crianças que receberam a imunização completa do cronograma de imunização. Para as crianças que receberam apenas três doses da vacina, deve ser administrada uma quarta dose.

Os profissionais de saúde que estão em contato direto com pacientes devem receber uma dose de Tdap para reforço da imunização contra tétano, difteria e coqueluche.

## Portadores assintomáticos

Contactantes próximos que apresentam resultados positivos nas culturas, mas que não têm sinais ou sintomas da doença, são identificados como portadores assintomáticos. Esses indivíduos devem completar um ciclo de tratamento antimicrobiano, usando 40 a 50 mg/kg de eritromicina por via oral diariamente por 10 dias ou uma injeção intramuscular de penicilina benzatina (600,000 unidades para crianças com peso <30 kg e 1.2 milhão de unidades para crianças com peso ≥30 kg e adultos).

Se um portador assintomático não foi imunizado, ele deve receber uma imunização ativa imediatamente, e deve-se tomar medidas para garantir a conclusão do cronograma de imunização. Se um portador assintomático foi imunizado, mas não recebeu uma dose de reforço de toxoide diftérico em um período de 5 anos, deve-se administrar uma dose de reforço de uma vacina contendo toxoide diftérico (por exemplo, Tdap, DTPa, DTP ou Td, dependendo da idade).[30] A preferência é pela Tdap em vez da Td se o paciente tiver 11 anos de idade ou mais e não tiver recebido a Tdap anteriormente.[30] Alguns especialistas sugerem

que o toxoide diftérico deverá ser administrado se um reforço não tiver sido administrado dentro de 1 ano, pois a resposta imune à vacina varia de pessoa para pessoa.[30]

Portadores assintomáticos devem permanecer em casa em isolamento respiratório (máscaras e medidas padrão, como lavar as mãos) e/ou em isolamento de contato (luvas e aventais), conforme apropriado, até que dois conjuntos de culturas colhidas após o término do tratamento com um intervalo de 24 horas apresentem resultados negativos. Se as culturas permanecerem positivas após o ciclo inicial de antibióticos, os pacientes deverão receber um ciclo adicional de eritromicina por via oral ou penicilina por via intramuscular. As culturas são repetidas no final do segundo ciclo de antibióticos.[30]

## Prevenção secundária

As pessoas que viajarão para áreas nas quais a difteria é endêmica devem ter seu estado de vacinação verificado e atualizado.[8] [16]

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.[12] [16] [26] Antibióticos profiláticos devem ser administrados, independentemente do estado de imunização, embora sua eficácia ainda não tenha sido comprovada.[12] [16] 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. 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.[12] [16] [26]

Os profissionais de saúde que estão em contato direto com pacientes devem receber uma dose de Tdap para reforço da imunização contra tétano, difteria e coqueluche.[13]



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 63 anos, que voltou recentemente de uma viagem ao Haiti, 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 o paciente recebe amoxicilina e clavulanato de potássio 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, ele está afebril e 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 toxigênicas ou não toxigênicas. 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] Dor, sensibilidade, eritema e exsudato são características típicas. A maioria das lesões começa como lacerações, queimaduras ou picadas, com infecção secundária por corinebactéria e, portanto, tendem a ser encontradas em áreas expostas da pele na cabeça, pescoço ou membros.[2] Raramente, houve relatos de manifestações sistêmicas e respiratórias na difteria cutânea.[3] 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.[4]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de difteria é estabelecido pela combinação de anamnese, exame físico e culturas positivas para *Corynebacterium diphtheriae*. Se o quadro clínico for atípico ou confuso, o teste da reação em cadeia da polimerase poderá fornecer evidências que dão suporte ao diagnóstico, embora a reação em cadeia da polimerase ainda não seja um critério aceito para confirmação laboratorial.[1]

### História

Na difteria respiratória, os sintomas normalmente começam com faringite e febre baixa. 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.[9] [26] 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, Oriente Médio e leste europeu.[8] [9]

Na difteria cutânea, é comum uma história de dermatoses cutâneas subjacentes no cenário de superpopulação residencial ou desabrigo. 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. 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.[12] [26]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

## Exames laboratoriais

O diagnóstico da difteria requer confirmação por cultura microbiológica e microscopia. Isso requer o uso de meios de cultura seletivos, como o ágar sangue com telurito, os meios enriquecidos de Loeffler, Hoyle, Mueller ou Tindale. As culturas são obtidas a partir de swabs nasais e da faringe em pacientes com suspeita de difteria e seus contactantes próximos. Quando possível, os swabs também devem ser colhidos de sob a pseudomembrana.

A cultura permite diferenciar a *C diphtheriae* de outras espécies de *Corynebacterium*, que são parte da flora natural da nasofaringe e da pele (por exemplo, difteroides).[12] [26] Mesmo se a cultura do paciente for negativa, o isolamento de *C diphtheriae* de contactantes próximos poderá permitir a confirmação do diagnóstico.[1]

O teste de Elek modificado é usado para determinar a toxigenicidade das cepas isoladas de *C diphtheriae*. [1] Este é um teste tecnicamente difícil e indisponível em muitos laboratórios.[26]

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. Contudo, se os anticorpos forem baixos (um título de anticorpos contra difteria não protetor é  $<0.01$  unidade internacional/mL), o diagnóstico de difteria não poderá ser excluído.[1] [26] [27]

[Fig-5]

## Relatos

Nos EUA, os casos suspeitos de difteria devem ser relatados imediatamente por telefone aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) para que a antitoxina diftérica possa ser obtida; essa é a única

fonte de antitoxina nos EUA.[1] O departamento de saúde do estado também deve ser contatado para garantir que as exigências de relatos específicas de cada estado sejam cumpridas.

## Fatores de risco

### Fortes

#### indivíduos não vacinados

- Atualmente, ocorrem apenas casos esporádicos de difteria nos EUA, com as taxas de incidência mais altas entre os nativos norte-americanos, que têm menor probabilidade de estarem vacinados. Em 1996, 10 isolados de *C diphtheriae* foram obtidos de indivíduos residentes em uma comunidade de nativos norte-americanos na Dakota do Sul. Oito desses 10 isolados eram toxigênicos.[14]
- Quando os programas de imunização foram interrompidos durante a dissolução da União Soviética, houve um ressurgimento notável da difteria nos países da antiga União Soviética.[7]

#### indivíduos vacinados inadequadamente

- Depois da introdução da vacinação, os adultos que não haviam recebido injeções de reforço e aqueles que não haviam tido exposição natural à cepa toxigênica da *C diphtheriae* apresentaram maior probabilidade de desenvolver a doença do que pessoas completamente vacinadas.[1] Dos 27 casos esporádicos de difteria respiratória relatados nos EUA na década de 1980, a maioria ocorreu em pessoas >25 anos de idade.[17]

#### 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*. [12]

#### viagens a regiões endêmicas

- A difteria continua endêmica no Haiti e na República Dominicana e em muitos países da Ásia, Pacífico Sul, Oriente Médio e leste europeu. [8] [9]

### Fracos

#### ruptura da pele

- A ruptura da pele decorrente de lacerações, queimaduras ou impetigo predispõe à infecção diftérica secundária.[14]

#### 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.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

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

- 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.[26]

### **exposição a um indivíduo infectado (comum)**

- Contactantes próximos a indivíduos infectados devem ser monitorados para evidências da doença por 7 dias.[16]

### **viagens a regiões endêmicas (comum)**

- Aumentam muito a probabilidade de difteria, sendo um fator de risco particularmente importante para indivíduos completamente imunizados.

### **indivíduos vacinados inadequadamente/não vacinados (comum)**

- Os indivíduos apresentarão risco particularmente elevado de contrair difteria se não tiverem se submetido a um programa completo de vacinação.[26]

### **faringite (comum)**

- Frequentemente associada a febre baixa; pode progredir 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.[14]

### **disfagia ou disfonia (comum)**

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

### **dispneia (comum)**

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

### **tosse rouca (comum)**

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

### **formação de pseudomembrana (comum)**

- 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 (comum)**

- Esse aspecto está associado a linfadenopatia e é característico da difteria grave.[14] Geralmente é acompanhado de mal-estar intenso, prostração e estridor.

### **lesões cutâneas (comum)**

- As lesões cutâneas abertas adquiridas por trauma, queimaduras ou infecção (por exemplo, impetigo) podem se tornar secundariamente infectadas com difteria; esse é um mecanismo de infecção particularmente comum em regiões tropicais.[14]  
[Fig-4]
- Dor, eritema e exsudatos são sintomas da difteria cutânea.[3] As lesões frequentemente sofrem ulceração e são cobertas por uma membrana marrom-acinzentada.

**comprometimento respiratório (comum)**

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

**Outros fatores de diagnóstico****febre baixa (comum)**

- Os pacientes geralmente têm febre baixa, em geral  $<39^{\circ}\text{C}$  ( $<102^{\circ}\text{F}$ ).

**estridor (comum)**

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

**Exames diagnóstico****Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
<b>cultura bacteriana e microscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Requer o uso de meios de cultura seletivos, como o ágar sangue de telurito, os meios enriquecidos de Loeffler, Hoyle, Mueller ou Tindale; portanto, são necessários planejamento e acompanhamento de um infectologista.[16] [28]</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>Se a suspeita de difteria for alta, será necessário obter swabs do paciente e de todos os seus contactantes próximos. As culturas poderão ser colhidas mesmo se o tratamento com antibióticos tiver sido iniciado, embora haja maior probabilidade de a cultura não ter sucesso nessa circunstância.[1]</li> </ul>	<b>colônias negras com halos em meio de Tindale, grânulos metacromáticos em meio de Loeffler, bacilos pleomórficos de coloração irregular na microscopia.</b>

**Exames a serem considerados**

Exame	Resultado
<b>teste de Elek para toxigenicidade</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um teste tecnicamente difícil e indisponível em muitos laboratórios.[26]</li> </ul>	<b>positiva</b>
<b>anticorpos contra difteria</b> <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 <math>&lt;0.01</math> unidade internacional/mL), o diagnóstico de difteria não poderá ser excluído.[1] [26] [27]</li> </ul>	<b>positiva</b>

Exame	Resultado
<b>reação em cadeia da polimerase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A cultura e o isolamento da <i>C diphtheriae</i> normalmente não são bem-sucedidos uma vez iniciado o tratamento com antibióticos. A reação em cadeia da polimerase é útil nessa situação porque pode detectar organismos <i>C diphtheriae</i> não viáveis em amostras clínicas.[26]</li> <li>A reação em cadeia da polimerase talvez não esteja disponível em todos os centros. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) poderão fornecer o teste, se necessário.</li> </ul>	<b>positiva</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Faringite por <i>Streptococcus pyogenes</i></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 circum-oral e língua em morango (escarlatina).[26]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A cultura faríngea positiva é o teste definitivo para o diagnóstico de <i>Streptococcus pyogenes</i>.</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>Epiglote 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.[26]</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 epiglote aumentada que se projeta da parede anterior da hipofaringe ("sinal do polegar").</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<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.[26]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teste positivo para anticorpos heterófilos ou teste sorológico positivo.</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> <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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A microscopia de campo escuro dos detritos da pseudomembrana mostra espiroquetas.</li> </ul>
<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.[12]</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento bem-sucedido da difteria depende da rápida neutralização da toxina livre por meio da administração imediata da antitoxina e erradicação dos organismos *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 também são importantes. 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 são 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 apropriada.<sup>[14]</sup>

### Terapia com antitoxina

A antitoxina diftérica é o pilar de terapia e deve ser administrada imediatamente, assim que houver forte suspeita clínica de difteria.<sup>[8]</sup> <sup>[12]</sup> 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 está disponível para médicos apenas a partir 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, ela está disponível do Centre for Infections ou, na Irlanda do Norte do Public Health Laboratory do Belfast City Hospital. A antitoxina disponível nos EUA e no Reino Unido é derivada de equinos; uma antitoxina de origem humana está disponível em alguns outros países. A quantidade de antitoxina necessária depende do local e do tamanho da pseudomembrana, da duração da doença e do quadro clínico global do paciente.<sup>[12]</sup>

A antitoxina deve ser administrada assim que houver suspeita clínica do diagnóstico de difteria respiratória. No entanto, com a antitoxina equina, há um risco de aproximadamente 10% de reação de hipersensibilidade e/ou doença do soro devido à presença de soro equino na antitoxina, portanto, testes de sensibilidade são realizados antes da administração da dose total da antitoxina.

Para testar a sensibilidade, introduz-se 0.1 mL de antitoxina em diluição 1:1000 em soro fisiológico por via intracutânea ou no saco conjuntival. Uma reação cutânea positiva (>10 mm de eritema no local da injeção na pele dentro de 20 minutos) ou o desenvolvimento de conjuntivite e lacrimejamento indica sensibilidade e requer dessensibilização antes da administração da dose total. Isso pode ser realizado com uma série de injeções intravenosas de pequenas quantidades de soro diluído, administradas em intervalos de 15 minutos.<sup>[32]</sup>

Dose number (administered consistently at 15-minute intervals)	Dilution of serum in isotonic sodium chloride	Amount of intravenous injection
1	1:1000	0.1 mL
2	1:1000	0.3 mL
3	1:1000	0.6 mL
4	1:100	0.1 mL
5	1:100	0.3 mL
6	1:100	0.6 mL
7	1:10	0.1 mL
8	1:10	0.3 mL
9	1:10	0.6 mL
10	Undiluted	0.1 mL
11	Undiluted	0.3 mL
12	Undiluted	0.6 mL
13	Undiluted	1.0 mL

*Dessensibilização ao soro usando a via intravenosa*

*American Academy of Pediatrics. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed*

A dessensibilização só deve ser realizada por profissionais familiarizados com o tratamento da anafilaxia e em uma unidade na qual medicamentos e equipamentos de ressuscitação apropriados estejam prontamente disponíveis. Durante a dessensibilização, alguns médicos defendem o uso concomitante de um anti-histamínico oral ou parenteral (como a difenidramina), com ou sem hidrocortisona intravenosa ou metilprednisolona. O procedimento de dessensibilização deve ser contínuo, pois se a administração for interrompida, a proteção obtida pela dessensibilização será perdida.[32] Se houver sinais de anafilaxia durante a dessensibilização, a administração da antitoxina deverá ser interrompida e adrenalina deverá ser administrada imediatamente.

Pacientes dessensibilizados ou aqueles que inicialmente não foram sensíveis à antitoxina recebem a quantidade total da antitoxina em dose única para minimizar o risco de sensibilização subsequente decorrente de doses repetidas de soro equino. Novamente, isso só deve ser realizado por uma equipe familiarizada com o tratamento da anafilaxia, em uma unidade na qual medicamentos e equipamentos de ressuscitação apropriados estejam prontamente disponíveis.[32]

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.[2]  
[3]

## A - antibióticos

Os antibióticos não são substitutos do tratamento com antitoxina, mas servem para evitar a produção adicional da toxina pela erradicação do organismo *C diphtheriae*. Eles também tratam as infecções cutâneas localizadas. Além disso, os antibióticos evitam a transmissão da doença para contatos.[16]

Apenas a eritromicina e a penicilina foram criteriosamente avaliadas em ensaios clínicos prospectivos, sendo os únicos agentes recomendados pela American Academy of Pediatrics e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA.[12] [16]

Um ciclo de 14 dias de eritromicina oral ou intravenosa ou um ciclo de 14 dias de penicilina intravenosa ou intramuscular são tratamentos aceitáveis para a difteria respiratória ou cutânea, dependendo de qualquer história de alergia ou intolerância. Geralmente, os pacientes recebem terapia parenteral até que possam deglutir confortavelmente, ponto em que a terapia oral adequada poderá ser instituída para completar um período total de tratamento recomendado de 14 dias.

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 com eritromicina ou penicilina será iniciado.[12] [16]

## Caso de contactantes 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 apropriada à sua idade contendo o toxoide diftérico.[12] [16]

Os contactantes também devem receber um ciclo de antibióticos profiláticos, com eritromicina ou penicilina. Geralmente, esses indivíduos são tratados com um ciclo de 7 a 10 dias de eritromicina oral, a menos que haja uma história de intolerância à eritromicina ou baixa adesão terapêutica, e, nesse caso, é usada uma única dose de benzilpenicilina benzatina intramuscular.

Os profissionais de saúde que estão em contato direto com pacientes devem receber uma dose de Tdap para reforço da imunização contra tétano, difteria e coqueluche.

## Portadores assintomáticos

Contactantes próximos do paciente que não apresentam sintomas, mas que têm culturas positivas (isto é, portadores assintomáticos), são colocados em isolamento e tratados com antibióticos. Pacientes com colonização respiratória requerem medidas de isolamento respiratório (máscaras e medidas padrão, como lavar as mãos), enquanto os pacientes com colonização cutânea requerem isolamento de contato (luvas e aventais). 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.[12] [16]

Se as culturas forem positivas após o ciclo inicial de 7 a 10 dias de antibióticos, será administrado um ciclo adicional de 7 a 10 dias de eritromicina oral ou outra dose de benzilpenicilina benzatina intramuscular. As culturas são então repetidas 7 a 10 dias depois.[12] [16]

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. Também é aconselhado o encaminhamento para um cardiologista devido ao risco de cardiomiopatia tóxica e miocardite.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial		( resumo )
<b>contactantes próximos de casos respiratórios e cutâneos</b>		
	<b>1a</b>	<b>antibióticos profiláticos</b>
	<b>mais</b>	<b>imunização com toxoide diftérico</b>
Agudo		( resumo )
<b>difteria respiratória</b>		
	<b>1a</b>	<b>hospitalização + monitoramento + medidas de isolamento + antitoxina diftérica</b>
	<b>mais</b>	<b>antibioticoterapia</b>
	<b>mais</b>	<b>proteção das vias aéreas ± ventilação</b>
	<b>mais</b>	<b>imunização com toxoide diftérico</b>
<b>difteria cutânea</b>		
	<b>1a</b>	<b>monitoramento + medidas de isolamento</b>
	<b>mais</b>	<b>antibioticoterapia</b>
	<b>mais</b>	<b>antitoxina diftérica</b>
	<b>mais</b>	<b>imunização com toxoide diftérico</b>
<b>portadores assintomáticos</b>		
	<b>1a</b>	<b>medidas de isolamento + antibioticoterapia</b>
	<b>mais</b>	<b>imunização com toxoide diftérico</b>

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Inicial

**contactantes próximos de casos  
respiratórios e cutâneos**

#### 1a antibióticos profiláticos

##### Opções primárias

» **eritromicina base**: crianças: 40-50 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 7-10 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7-10 dias

##### OU

» **benzilpenicilina benzatina**: crianças <6 anos de idade: 600,000 unidades por via intramuscular em dose única; crianças >6 anos de idade e adultos: 1.2 milhão de unidades por via intramuscular em dose única.

» Contactantes próximos devem ter culturas colhidas imediatamente e devem receber o esquema de antibioticoterapia abaixo. Eles devem ser monitorados rigorosamente quanto ao aparecimento de sinais ou sintomas da doença. Se a cultura for positiva, eles deverão ter as culturas repetidas após o fim do ciclo de tratamento e deverão receber outro ciclo de tratamento durante 10 dias.

» Geralmente, os pacientes recebem eritromicina oral, a menos que haja uma história de intolerância à eritromicina ou de baixa adesão terapêutica, e, nesse caso, uma única dose intramuscular de penicilina pode ser usada.

#### mais imunização com toxoide diftérico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do 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 reforço ou retomar seu esquema de imunização.[12] [16]



## Agudo

### difteria respiratória

#### 1a hospitalização + monitoramento + medidas de isolamento + antitoxina diftérica

##### Opções primárias

» **antitoxina diftérica (equina)**: 80,000 a 120,000 unidades em infusão intravenosa dependendo da progressão da doença; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à posologia.

» 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 disfonia.

» Pode haver necessidade de intubação para prevenir obstrução das vias aéreas e aspição. 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 e da realização do teste de sensibilidade (e dessensibilização, se necessário). Sempre monitore os sinais de choque anafilático. Nos EUA, a antitoxina está disponível apenas a partir dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), enquanto no Reino Unido, ela está disponível do Centre for Infections ou, na Irlanda do Norte do Public Health Laboratory do Belfast City Hospital.

#### mais antibioticoterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» **benzilpenicilina sódica**: crianças: 100 mg/kg/dia por via intravenosa/intramuscular administrados em doses fracionadas a cada

## Agudo

6 horas por 14 dias; adultos: 2.4 a 4.8 g ao dia por via intravenosa/intramuscular administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 14 dias

**OU**

» **benzilpenicilina procaína**: crianças <10 kg: 300,000 unidades por via intramuscular uma vez ao dia por 14 dias; crianças >10 kg e adultos: 600,000 unidades por via intramuscular uma vez ao dia por 14 dias

**OU**

» **eritromicina base**: crianças: 40-50 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 14 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 250-500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 14 dias

» O tratamento com penicilina (intramuscular ou intravenosa) ou eritromicina (oral ou intravenosa) deve ser administrado em todos os pacientes. Culturas devem ser obtidas antes do tratamento com antibióticos, se possível, mas isso não deve protelar o tratamento.

» 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.

### **mais proteção das vias aéreas ± ventilação**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do 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.[26]

### **mais imunização com toxoide diftérico**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Agudo

» Uma vez que a difteria em si nem sempre confere imunidade, uma vacina apropriada à idade contendo toxoide diftérico deve ser administrada durante a convalescença.<sup>[1]</sup>

### difteria cutânea

#### 1a monitoramento + medidas de isolamento

» Geralmente, pacientes com difteria cutânea têm doença leve e podem ser tratados em ambulatório. O paciente deve permanecer em casa e as precauções de contato (luvas e aventais) devem ser seguidas até que o tratamento esteja completo e as culturas sejam negativas.

#### mais antibioticoterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» **benzilpenicilina sódica**: crianças: 100 mg/kg/dia por via intravenosa/intramuscular administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 14 dias; adultos: 2.4 a 4.8 g ao dia por via intravenosa/intramuscular administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 14 dias

##### OU

» **benzilpenicilina procaína**: crianças <10 kg: 300,000 unidades por via intramuscular uma vez ao dia por 14 dias; crianças >10 kg e adultos: 600,000 unidades por via intramuscular uma vez ao dia por 14 dias

##### OU

» **eritromicina base**: crianças: 40-50 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 14 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 250-500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 14 dias

» Após o fim do ciclo completo de 14 dias de antibióticos, duas culturas das lesões cutâneas, colhidas com pelo menos 24 horas de intervalo, devem ser realizadas para documentar a erradicação do organismo diftérico. Se uma das culturas for positiva, os pacientes receberão um segundo ciclo de tratamento com eritromicina ou penicilina.

#### mais antitoxina diftérica

## Agudo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **antitoxina diftérica (equina)**: 40,000 a 60,000 unidades em infusão intravenosa dependendo da progressão da doença; consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à posologia.

» 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.[2] [3]

» No entanto, não foram realizados ensaios clínicos para avaliar o uso da antitoxina na difteria cutânea.

### mais imunização com toxoide diftérico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Uma vez que a difteria em si nem sempre confere imunidade, uma vacina apropriada à idade contendo toxoide diftérico deve ser administrada durante a convalescença.[1]

## portadores assintomáticos

### 1a medidas de isolamento + antibioticoterapia

#### Opções primárias

» **eritromicina base**: crianças: 40-50 mg/kg/dia por via oral administrados em doses fracionadas a cada 6 horas por 7-10 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia por 7-10 dias

#### OU

» **benzilpenicilina benzatina**: crianças <6 anos de idade: 600,000 unidades por via intramuscular em dose única; crianças >6 anos de idade e adultos: 1.2 milhão de unidades por via intramuscular em dose única

» Contactantes próximos com resultados positivos nas culturas, 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

**Agudo**

necessário para pacientes com colonização respiratória. Para portadores assintomáticos com difteria cutânea, o isolamento de contato (luvas e aventais) é suficiente. 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.[12] [16]

» As culturas devem ser repetidas após o fim da terapia em pacientes e portadores. Resultados positivos justificam tratamento adicional com eritromicina por no mínimo 10 dias. As culturas devem ser realizadas novamente após o fim dessa etapa de terapia.[12] [16]

» O tratamento com antibióticos consiste em 7-10 dias de eritromicina por via oral ou uma única dose de penicilina por via intramuscular após a obtenção das culturas. Resultados positivos das culturas após a antibioticoterapia justificam tratamento adicional com eritromicina por no mínimo 10 dias. As culturas devem ser realizadas novamente após o fim dessa segunda etapa de antibioticoterapia.[12] [16]

**mais**

**imunização com toxoide diftérico**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Contactantes próximos com resultados positivos nas culturas, mas que não apresentam sinais ou sintomas da doença, são identificados como portadores assintomáticos.

» Os portadores deverão receber uma vacina apropriada à idade contendo o toxoide diftérico como reforço se eles não tiverem recebido uma dose nos últimos 5 anos.

## Recomendações

### 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 precisa ser realizado por uma equipe experiente no tratamento da anafilaxia, em uma unidade com medicamentos e equipamentos de ressuscitação necessários.[9]

Os pacientes requerem confirmação da erradicação do organismo causador, por meio de dois conjuntos de culturas colhidas com pelo menos 24 horas de intervalo, após o fim da antibioticoterapia.

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

### Instruções ao paciente

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.

## Complicações

Complicações	Período de execução	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.[14]		
<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.[14]		
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>média</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.[16]		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>insuficiência respiratória aguda</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</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>
<p>A preparação da antitoxina nos EUA é feita a partir de soro equino, o que pode causar uma reação anafilática grave em alguns indivíduos.[14]</p> <p>Um teste de sensibilidade deve ser realizado antes da administração da antitoxina para minimizar esse risco.</p>		
<b>reação local exagerada à vacina (reação de Arthus)</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>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.</p> <p>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.[14]</p>		
<b>taquicardia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Frequentemente, a primeira manifestação de cardiomiopatia. Geralmente, não está relacionada ao grau da febre.[26]		
<b>arritmias</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
As anormalidades do sistema de condução cardíaca podem causar bloqueio atrioventricular, dissociação atrioventricular e taquicardia ventricular.[16]		
<b>miocardite</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
Cerca de 10% a 25% dos pacientes com difteria desenvolvem miocardite clinicamente aparente.[33] Com o tratamento imediato e apropriado, a recuperação da função cardíaca geralmente é completa.		
<b>insuficiência cardíaca</b>	<b>variável</b>	<b>média</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.[26]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>fraqueza motora e reflexos tendinosos profundos reduzidos</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A desmielinização das células do corno anterior da medula espinhal pode causar fraqueza motora e reflexos tendinosos profundos reduzidos. Isso geralmente ocorre dos músculos distais para os músculos proximais, mas pode evoluir de proximal para distal.[26]		

## Prognóstico

A obstrução mecânica e a miocardite são responsáveis pela maioria dos óbitos relacionados à difteria.[14] 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%.[33]

Antes da era do tratamento eficaz, a taxa de letalidade era de aproximadamente 50%; com a maior disponibilidade de tratamento e vacinação, a taxa de letalidade se manteve aproximadamente em 10%.[1]

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.[26]

Geralmente, há resolução completa dos déficits neurológicos. Raramente, a disfunção dos centros vasomotores pode causar hipotensão e insuficiência cardíaca.[26]

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.[26] Infecções cutâneas raramente causam sintomas sistêmicos.[2]

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### Red book online: the report of the Committee on Infectious Diseases

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2015

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Public health control and management of diphtheria (in England and Wales)

**Publicado por:** Public Health England

**Última publicação em:**  
2015

### América do Norte

#### Recommended adult immunization schedule for ages 19 years or older, United States, 2019

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

**Última publicação em:**  
2019

#### Recommended child and adolescent immunization schedules for ages 18 years or younger, United States, 2019

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

**Última publicação em:**  
2019

#### Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

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

**Última publicação em:**  
2018

#### ACOG Committee Opinion No. 718: update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination

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

**Última publicação em:**  
2017

## Recursos online

1. [CDC: immunisation schedule](#) (*external link*)
2. [NHS Choices: vaccinations](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Public Health England. Public health control and management of diphtheria (in England and Wales). Mar 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
- American Academy of Pediatrics. Red Book Online: Diphtheria. 2015:325-329. <http://aapredbook.aappublications.org/> (last accessed 18 March 2017). [Texto completo](#)

## Referências

1. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Chapter 1: diphtheria. Mar 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. Lee PL, Lemos B, O'Brien SH, et al. Cutaneous diphtheroid infection and review of other cutaneous Gram-positive Bacillus infections. *Cutis*. 2007 May;79(5):371-7. [Resumo](#)
3. 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](#)
4. Afghani B, Stutman HR. Bacterial arthritis caused by *Corynebacterium diphtheriae*. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Oct;12(10):881-2. [Resumo](#)
5. Vitek CR, Bogatyreva EY, Wharton M. Diphtheria surveillance and control in the former Soviet Union and the newly independent states. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181 Suppl 1:S23-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *J Infect Dis*. 2000 Feb;181 Suppl 1:S2-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. 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](#) [Resumo](#)
8. Tiwari TS. Diphtheria. In: Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2018: health information for international travel. Chapter 3 - infectious diseases related to travel. New York, NY: Oxford University Press; 2017. [Texto completo](#)
9. World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper - August 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017 Aug 4;92(31):417-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. World Health Organization. Diphtheria - Yemen. Disease outbreak news 22 December 2017. Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
11. World Health Organization. Diphtheria - Cox's Bazar in Bangladesh. Disease outbreak news 13 December 2017. Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)

12. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria: clinicians. Jan 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
13. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2018;67(2):1-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Centers for Disease Control and Prevention; Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Washington D.C: Public Health Foundation; 2015. [Texto completo](#)
15. Murphy JR. Corynebacterium diphtheriae. In: Baron S, ed. Medical microbiology. 4th ed. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Diphtheria. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:319-23. [Texto completo](#)
17. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory diphtheria caused by Corynebacterium ulcerans: Terre Haute, Indiana, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1997 Apr 18;46(15):330-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Feb 8;68(5):112-114. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed and inactivated poliovirus vaccine and guidance for use as a booster dose. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Oct 3;57(39):1078-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Halperin SA, Tapiero B, Diaz-Mitoma F, et al. Safety and immunogenicity of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 3, 4, and 12-14 months of age. Vaccine. 2009 Apr 28;27(19):2540-7. [Resumo](#)
21. Department of Health. Diphtheria: the green book, chapter 15. Apr 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
22. 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](#)
23. Kim DK, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Feb 8;68(5):115-118. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. ACOG Committee on Obstetric Practice, Immunization and Emerging Infections Expert Work Group. Committee opinion no. 718. Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Obstet Gynecol. 2017 Sep;130(3):e153-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)



25. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, et al. Infant hospitalizations and mortality after maternal vaccination. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20173310. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Stephen Buescher. Diphtheria. In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2004:886-9.
27. 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](#)
28. Public Health England. Public health control and management of diphtheria (in England and Wales). Mar 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
29. Tejpratap SP, Tiwari MD. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases (5th ed): Diphtheria. August 2011. <http://www.cdc.gov> (last accessed 18 March 2017). [Texto completo](#)
30. American Academy of Pediatrics. Red Book Online: Diphtheria. 2015:325-329. <http://aapredbook.aappublications.org/> (last accessed 18 March 2017). [Texto completo](#)
31. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria. January 2016. <http://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.html/> (last accessed 18 March 2017). [Texto completo](#)
32. Centers for Disease Control and Prevention. Use of diphtheria antitoxin (DAT) for suspected diphtheria cases. Sep 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
33. 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](#)



## Imagens



IMAGES

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

*Public Health Image Library (PHIL), CDC*

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 05, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.



*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*



*Figura 5: Aparência clássica de pescoço de touro em um paciente com difteria*

*Public Health Image Library (PHIL), CDC*



Dose number (administered consistently at 15-minute intervals)	Dilution of serum in isotonic sodium chloride	Amount of intravenous injection
1	1:1000	0.1 mL
2	1:1000	0.3 mL
3	1:1000	0.6 mL
4	1:100	0.1 mL
5	1:100	0.3 mL
6	1:100	0.6 mL
7	1:10	0.1 mL
8	1:10	0.3 mL
9	1:10	0.6 mL
10	Undiluted	0.1 mL
11	Undiluted	0.3 mL
12	Undiluted	0.6 mL
13	Undiluted	1.0 mL

*Figura 6: Dessensibilização ao soro usando a via intravenosa*

*American Academy of Pediatrics. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 05, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Walid Abuhammour, MD, FAAP, FIDSA**

Professor of Paediatrics

Al Jalila Children's Specialty Hospital, Dubai, UAE

DIVULGAÇÕES: WA declares that he has no competing interests.

---

**Sarmad Farook Yahya Alhamdani, MBCHB, CABP, FICMS**

Consultant Paediatrician

Al Jalila Children's Specialty Hospital, Dubai, UAE

DIVULGAÇÕES: SFYA declares that he has no competing interests.

---

**Nida Yousef, MD**

Pediatric Cardiology Fellow

Advocate Hope Children's Hospital, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: NY declares that she has no competing interests.

### // Colegas 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

DIVULGAÇÕES: WAP declares that he has no competing interests.

---

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

Professor of Medicine

University of Connecticut Health Center, Farmington, CT

DIVULGAÇÕES: 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

DIVULGAÇÕES: LSN declares that she has no competing interests.