



Organização
Mundial da Saúde

Região Africana

Surto de difteria

Orientações abrangentes para a
preparação e resposta da saúde pública
na Região Africana da OMS

fevereiro de 2024



**Organização
Mundial da Saúde**

Região Africana

Surto de difteria

Orientações abrangentes para a
preparação e resposta da saúde pública
na Região Africana da OMS

fevereiro de 2024

Surtos de difteria: orientações abrangentes para a preparação e resposta da saúde pública, fevereiro de 2024

WHO:AFRO/EPR:2024-01

© Região Africana, 2024

Alguns direitos reservados. Este trabalho é disponibilizado sob licença de Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>).

Nos termos desta licença, é possível copiar, redistribuir e adaptar o trabalho para fins não comerciais, desde que dele se faça a devida menção, como abaixo se indica. Em nenhuma circunstância, deve este trabalho sugerir que a OMS aprova uma determinada organização, produtos ou serviços. O uso do logótipo da OMS não é autorizado. Para adaptação do trabalho, é preciso obter a mesma licença de Creative Commons ou equivalente. Numa tradução deste trabalho, é necessário acrescentar a seguinte isenção de responsabilidade, juntamente com a citação sugerida: “Esta tradução não foi criada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A OMS não é responsável, nem pelo conteúdo, nem pelo rigor desta tradução. A edição original em inglês será a única utêntica e vinculativa”.

Qualquer mediação relacionada com litígios resultantes da licença deverá ser conduzida em conformidade com o Regulamento de Mediação da Organização Mundial da Propriedade Intelectual.

Citação sugerida. Surtos de difteria: orientações abrangentes para a preparação e resposta da saúde pública, fevereiro de 2024. Brazzaville: Organização Mundial da Saúde, Região Africana, 2024. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://apps.who.int/iris/>.

Vendas, direitos e licenças. Para comprar as publicações da OMS, ver <http://apps.who.int/bookorders>. Para apresentar pedidos para uso comercial e esclarecer dúvidas sobre direitos e licenças, consultar <http://www.who.int/about/licensing>.

Materiais de partes terceiras. Para utilizar materiais desta publicação, tais como quadros, figuras ou imagens, que sejam atribuídos a uma parte terceira, compete ao utilizador determinar se é necessária autorização para esse uso e obter a devida autorização do titular dos direitos de autor. O risco de pedidos de indemnização resultantes de irregularidades pelo uso de componentes da autoria de uma parte terceira é da responsabilidade exclusiva do utilizador.

Isenção geral de responsabilidade. As denominações utilizadas nesta publicação e a apresentação do material nela contido não significam, por parte da Organização Mundial da Saúde, nenhum julgamento sobre o estatuto jurídico ou as autoridades de qualquer país, território, cidade ou zona, nem tampouco sobre a demarcação das suas fronteiras ou limites. As linhas ponteadas e tracejadas nos mapas representam de modo aproximativo fronteiras sobre as quais pode não existir ainda acordo total.

A menção de determinadas companhias ou do nome comercial de certos produtos não implica que a Organização Mundial da Saúde os aprove ou recomende, dando-lhes preferência a outros análogos não mencionados. Salvo erros ou omissões, uma letra maiúscula inicial indica que se trata dum produto de marca registado.

A OMS tomou todas as precauções razoáveis para verificar a informação contida nesta publicação. No entanto, o material publicado é distribuído sem nenhum tipo de garantia, nem expressa nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e utilização deste material recai sobre o leitor. Em nenhum caso se poderá responsabilizar a OMS por qualquer prejuízo resultante da sua utilização.

Concepção gráfica e impressão: Brazzaville, Congo

Índice

Resumo	V
I. Contexto	1
Epidemiologia	1
Difteria na Região Africana da OMS, 2013–2023	2
Agente patogénico e doença	4
II. Recomendações.....	11
2.1 Vigilância da difteria	11
Definições de caso de difteria e classificação definitiva.....	12
2.2 Diagnóstico laboratorial de difteria.....	17
Colheita e armazenamento das amostras	18
Transporte de amostras	19
Isolamento da <i>C. diphtheriae</i> por cultura	19
Testes de toxigenicidade e de biotipagem	20
2.3 Gestão de caso e tratamento da difteria	23
Etapas de gestão de casos clínicos	23
Internamento hospitalar	24
Prevenção e controlo de infeções.....	25
Antibióticos.....	26
Antitoxina diftérica (DAT)	27
2.4 Prevenção da difteria	31
Posição da OMS relativamente à vacina da difteria	31
2.5 Preparação para surtos de difteria	35
Objectivos da preparação para surtos de difteria.....	35
Ferramentas orientadoras para dar resposta a surtos de difteria.....	36
Mapeamento detalhado e mobilização de recursos	36
Apoio laboratorial.....	37
Vigilância.....	37
Formação dos profissionais de saúde	38
Monitorização e supervisão	38
2.6 Resposta a surtos de difteria	38
Objectivos da resposta a surtos de difteria	38
Avaliação de riscos	38
Notificação de um surto	39
Investigação detalhada de casos.....	39
Gestão de contactos	39

Identificação dos contactos.....	40
Investigação laboratorial dos contactos próximos e dos contactos de risco elegíveis ...	40
Intensificação da vigilância.....	42
Comunicação em matéria de saúde.....	42
Vacinação reactiva.....	42
Reforço da vacinação de rotina	43
III. Anexos	44
Anexo 1: Protocolo operacional para a gestão clínica da difteria – adaptado a partir do protocolo de DAT de 2017	44
Anexo 2: Triagem via clínica	50
Anexo 3: Principais Indicadores de Desempenho (PID) sugeridos	51
IV. Referências	54

Resumo

Contexto e fundamentação. A Região Africana da OMS enfrenta, neste momento, um ressurgimento da difteria, uma doença rara e mortal, com cinco surtos activos actualmente na África do Sul, na Guiné, na Mauritânia, no Níger e na Nigéria. Angola, República Centro-Africana, Chade, Congo, República Democrática do Congo, Guiné Equatorial, Etiópia, Madagáscar, Mali, Somália e Sudão do Sul foram identificados como os países mais vulneráveis à doença, suscitando preocupações sobre a sua potencial transmissão. Apesar dos progressos significativos verificados no acesso a cuidados de saúde, historicamente muitos Estados-Membros têm tido uma cobertura vacinal insuficiente contra a difteria, que ficou ainda mais reduzida durante a pandemia de COVID-19. A OMS pretende compreender os riscos que correm outros Estados-Membros e dar prioridade a medidas de prevenção de surtos.

Para abordar estas questões, e de acordo com o seu mandato de fornecer orientações aos Estados-Membros sobre questões relacionadas com políticas de saúde, o Escritório Regional da OMS para a África (AFRO) elaborou orientações detalhadas sobre preparação e resposta da saúde pública a surtos de difteria. Este documento fornece recomendações operacionais actualizadas que foram revistas por peritos na matéria e que se baseiam em dados factuais disponíveis e avaliados sistematicamente em termos de qualidade, usando a metodologia de Classificação de Recomendações, Análise, Desenvolvimento e Avaliações e experiência no terreno (da Região do Pacífico Ocidental, por exemplo). Este guia técnico foca-se nos principais pilares de resposta, bem como na preparação nos países vulneráveis, aborda a potencial transmissão da doença e fornece orientações sobre questões relacionadas com políticas de saúde destinadas aos Estados-Membros.

Embora a carga mundial da difteria tenha diminuído em mais de 80% entre 1980 e 2018, os recentes surtos evidenciam a ameaça de saúde pública que representa a difteria respiratória, que provoca uma taxa de morbidade substancial junto das populações desprotegidas. Pelo menos oito países no mundo, incluindo cinco na Região Africana da OMS, registaram surtos da doença em curso, nomeadamente: a Guiné, a Mauritânia, o Níger, a Nigéria e a África do Sul. O Escritório Regional da OMS para a África está a apoiar estes países na resposta eficaz aos surtos, nomeadamente reforçando a coordenação, identificando casos de forma activa e pronta, garantindo o fornecimento de antitoxina diftérica (DAT) e de antibióticos, e apoiando campanhas de actualização da vacinação. A maioria dos casos ocorrem em crianças e jovens adultos que não estão totalmente vacinados contra a difteria.

Cerca de 20 outros países da Região Africana da OMS foram identificados como vulneráveis e em risco acrescido de surtos de difteria, tendo em consideração factores de risco como a cobertura de vacinação em crianças com menos de 15 anos, surtos activos de arbovírus (dengue, chikungunya, febre-amarela, etc.) registados actualmente, países vizinhos com surtos, a percentagem da população com acesso a instalações de lavagem das mãos, e a pontuação atribuída pela Segurança Sanitária Mundial (GHS) em matéria de preparação para epidemias. Uma vez que o risco de difteria está concentrado principalmente na Região Africana, sobretudo em áreas de risco em zonas de difícil acesso ou afectadas por conflitos, o Escritório Regional da OMS para a África está a oferecer assistência para a implementação eficaz das actividades de preparação.

De acordo com este mapeamento preliminar recente da vulnerabilidade a difteria na Região Africana da OMS, foi sugerida a seguinte categorização para estabelecer prioridades entre os países.

- Nível 1. Resposta de emergência – surtos activos, incluindo surtos de difteria em curso e baixa cobertura vacinal: Guiné, Mauritânia, Níger, Nigéria e África do Sul.
- Nível 2. Preparação para prioridade elevada/“modo de resposta” – cobertura muito fraca ou, provavelmente, vários focos subnacionais com fraca cobertura: Angola, República Centro-Africana, Chade, Etiópia, Mali e Somália.
- Nível 3. preparação para prioridade média – baixa cobertura vacinal: Congo, Guiné Equatorial, Madagáscar, República Democrática do Congo e Sudão do Sul.
- Nível 4. Preparação: Argélia, Benim, Camarões, Côte d’Ivoire, Gabão, Libéria e Moçambique.

A doença. A difteria é causada pela *Corynebacterium diphtheriae*, uma espécie anaeróbica facultativa, em forma de taco, que existe em quatro biótipos (*gravis*, *mitis*, *belfanti* e *intermedius*). A *Corynebacterium* é um género de bactérias Gram-positivas. A *C. diphtheriae* é transmitida através de **gotículas respiratórias, contacto físico próximo**, lesões contagiosas da difteria cutânea, vestuário e objectos contaminados. O período de incubação da difteria respiratória é de 2 a 5 dias. No entanto, a doença pode desenvolver-se até 10 dias após a exposição, e estima-se que a taxa de letalidade seja de 5-10%. A taxa básica de reprodução é de seis a sete casos secundários. Os factores de risco incluem sobrelotação, falta de higiene e vacinação inexistente ou incompleta.

A exotoxina produzida pela *C. diphtheriae* é de longe o factor patogénico mais importante associado ao organismo. A toxina (veneno) inibe a síntese proteica celular e causa a destruição celular local da mucosa. Um exsudado fibrinoso, juntamente com detritos acumulados, endurece e forma uma pseudomembrana característica, de textura semelhante a cabedal. A absorção da toxina na corrente sanguínea leva a manifestações sistémicas, afectando vários órgãos, como o coração, os nervos e os rins. A morbidade e a mortalidade provocadas pela *C. diphtheriae* toxigénica são mediadas pela toxina da difteria. A difteria apresenta diversas manifestações clínicas dependendo da área anatómica, sendo a forma mais comum a difteria respiratória/faríngea e a difteria amigdalina. As complicações incluem a absorção da toxina diftérica na corrente sanguínea, que provoca danos tóxicos em órgãos como o coração, os rins e os nervos periféricos.

Definições e classificação de casos. Os casos suspeitos de difteria caracterizam-se por doenças do tracto respiratório superior, tais como faringite, a nasofaringite, a amigdalite ou a laringite, e por uma pseudomembrana aderente. Alguns países podem alargar a definição de caso suspeito de forma a incluir casos ligeiros sem pseudomembrana, úlceras que não cicatrizam em pessoas com histórico de viagens a países endémicos ou afectados por difteria, e um inchaço no pescoço (“pescoço de touro”) provocado por gânglios linfáticos cervicais anteriores inchados, inflamação e edema dos tecidos circundantes. A classificação definitiva de casos de difteria inclui: a) casos confirmados em laboratório; b) casos confirmados e associados epidemiologicamente; c) casos confirmados e clinicamente compatíveis; e d) casos descartados (não um caso de difteria, diagnóstico definitivo a especificar).

- Os casos confirmados em laboratório consistem em indivíduos com *C. diphtheriae* isolados através de cultura e que apresenta resultado positivo em termos de produção de toxinas, independentemente dos sintomas. A toxigenicidade deve ser confirmada pelo teste fenotípico de Elek, e a reacção em cadeia da polimerase (PCR) pode complementar a vigilância.
- Os casos confirmados em laboratório podem também ser classificados em três subcategorias, de acordo com o tipo de vigilância utilizado no país.
- Os casos confirmados e associados epidemiologicamente encaixam na definição de caso suspeito e estão epidemiologicamente ligados a um caso confirmado em laboratório.

- Os casos confirmados e clinicamente compatíveis encaixam na definição de caso suspeito, mas não produziram resultados de testes laboratoriais confirmatórios nem possuem correlação epidemiológica a um caso confirmado em laboratório.
- Um caso descartado é um caso suspeito que cumpre qualquer um dos seguintes critérios: um *Corynebacterium spp* não toxigénica, mas um teste de Elek negativo, ou um PCR negativo para o gene da toxina da difteria.

Colheita, armazenamento, transporte e diagnóstico das amostras Para detectar *C. diphtheriae*, recolher duas zaragatoas (garganta e nasal) de casos suspeitos no primeiro contacto utilizando zaragatoas com aplicador com ponta de poliéster, alginato de cálcio, *dacron*, nylon ou floculada. (Não usar algodão, uma vez que este pode inibir as reacções ao PCR.) Se possível, recolha as amostras antes de começar a toma de antibióticos. No caso das zaragatoas faríngeas, examinar a faringe, pressionar a língua e esfregar vigorosamente as membranas. No caso das zaragatoas nasais, certifique-se de que a zaragatoa é inserida na cavidade nasal. Tenha em atenção que a haste da zaragatoa é um pouco volumosa e causará desconforto ao entrar na cavidade nasal do doente. No caso de lesões cutâneas cicatrizadas, pressione bem a zaragatoa na lesão e transfira-a para o laboratório para cultura. Armazenar e transportar prontamente as amostras, rotuladas com identificadores e origens únicos, colocadas em meios adequados (meios de transporte Amies ou Stuart) ou colocar zaragatoas secas em saquetas de gel de sílica. Transportar imediatamente as zaragatoas (dentro de 24 horas) para o laboratório à temperatura ambiente. Se houver atrasos no transporte, colocar as amostras a 2-8° C, e as amostras de pseudomembrana devem ser recolhidas e enviadas para o laboratório. As principais análises laboratoriais da difteria a realizar incluem, entre outras: 1) isolamento de *C. diphtheriae* por via de cultura; 2) testes de toxicidade e biotipagem para diagnóstico e confirmação da produção de toxinas; e 3) testes de sensibilidade aos antimicrobianos. Um diagnóstico de difteria é confirmado através da cultura e produção de toxinas, usando reacções de imunoprecipitação. O meio de cultura de sangue com telurito e o meio de cultura selectiva com cistina são usados para examinar amostras clínicas. Também são necessários testes de toxigenicidade e de biotipagem.

Resposta a surtos. Um único caso de difteria confirmado em laboratório e/ou dois casos associados epidemiologicamente a pelo menos um caso confirmado em laboratório é/são considerados um surto e desencadeia(m) uma resposta de saúde pública. Os principais objectivos da resposta incluem prevenir e minimizar a propagação de casos, prevenir complicações e mortes através de um diagnóstico precoce e de uma gestão adequada, auxiliar os profissionais de saúde pública na avaliação dos riscos, identificar áreas de alto risco, implementar medidas adequadas de controlo de saúde pública e sensibilizar as comunidades para a difteria e a sua prevenção.

No início de um surto, é fundamental testar todos os casos suspeitos, casos clinicamente compatíveis e aqueles com uma ligação epidemiológica, para melhor caracterizar o surto e orientar a gestão de casos. No entanto, devido à limitação dos recursos de colheita e transporte de amostras, não seria realista testar todos os casos quando o surto já foi identificado e a sensibilidade antimicrobiana já foi determinada. Por conseguinte, será aconselhável definir critérios de colheita de amostras e priorizar as zonas recentemente afectadas. Confirmação laboratorial e tratamento com antibióticos e DAT, nos casos graves. A escolha de antibióticos deve ser orientada pelos resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos. A administração de DAT neutraliza a toxina e reduz as complicações e a mortalidade. As reacções adversas à DAT incluem reacções de hipersensibilidade, reacções febris e doença de soro. A vacinação é fundamental para prevenir casos e travar os surtos. A preparação para surtos de difteria inclui compreender as principais áreas de risco, garantir uma boa coordenação da resposta preparatória aos surtos, detectar e avaliar rapidamente os eventos relacionados com a difteria, e estar a par dos abastecimentos de DAT existentes.

CONSELHOS DA OMS

- O controlo da difteria baseia-se na prevenção primária da doença, assegurando uma elevada imunidade da população através da vacinação, e na prevenção secundária da propagação, através da investigação rápida dos contactos próximos para garantir o tratamento imediato das pessoas infectadas.
- A notificação precoce e a gestão de casos suspeitos de difteria são cruciais para iniciar o tratamento dos casos e a gestão dos contactos em tempo oportuno.
- Todos os países devem ter implementada vigilância epidemiológica, para assegurar a detecção precoce de surtos de difteria, e todos os países devem ter acesso a unidades laboratoriais para uma identificação fiável da *C. diphtheriae* toxigénica.
- Para garantir uma gestão eficaz dos casos de difteria, devem ser adquiridas e pré-posicionadas antecipadamente quantidades adequadas de DAT, tanto a nível mundial como regional, com base num mapeamento aprofundado da vulnerabilidade.
- A vacinação é fundamental para prevenir casos e surtos.
- A gestão clínica adequada envolve a administração de antibióticos e de DAT para neutralizar a toxina e reduzir as complicações e a mortalidade.
- Conselhos para a implementação das seguintes medidas de prevenção e controlo de infeções em contextos de cuidados de saúde.
 - Adotar sempre precauções normalizadas, com especial atenção à higiene das mãos, ao uso de equipamento de protecção individual e à limpeza e desinfeção das imediações.
 - No ponto de rastreio ou de triagem, isolar imediatamente os doentes com sintomas de infeção do tracto respiratório superior até serem examinados e, se forem casos suspeitos, alojá-los e tratá-los juntamente com doentes com um diagnóstico semelhante. Separar a área de isolamento das outras áreas de tratamento dos doentes.
 - Manter distância de um metro entre doentes. Manter as áreas de tratamento dos doentes bem ventiladas.
 - Evitar mover ou transportar doentes para fora da área de isolamento. Se for necessário transportar o doente para fora da área de isolamento, solicitar ao doente que use uma máscara cirúrgica, e tapar quaisquer feridas ou lesões presentes no corpo do doente.
- A gestão dos casos deve ser realizada de acordo com as orientações da OMS. Além disso, as populações de alto risco, como as crianças com menos de 5 anos, as crianças em idade escolar, os idosos, as pessoas em contacto próximo com casos de difteria e os profissionais de saúde devem ter prioridade na vacinação.
- A coordenação eficaz e o envolvimento comunitário são cruciais para o sucesso da resposta ao surto.
- Os antibióticos profilácticos (penicilina ou eritromicina, dependendo dos padrões de sensibilidade aos antibióticos) estão indicados para contactos próximos de casos confirmados durante 7 dias. Se o resultado da cultura for positivo para *C. diphtheriae* toxigénica, todos os indivíduos em contacto com o doente devem ser tratados como casos, com um tratamento com antibióticos durante 2 semanas (em casos assintomáticos ou sem pseudomembrana, não é necessária a administração de DAT).

- Embora os viajantes não apresentem um risco especial de infecção por difteria, recomenda-se que as autoridades nacionais lembrem os viajantes que vão para zonas com surtos de difteria a vacinar-se de forma adequada antes de viajarem, de acordo com o plano nacional de vacinação estabelecido em cada país. Recomenda-se uma dose de reforço se tiverem decorrido mais de 5 anos desde a última dose.
- Os países com surtos activos devem documentar os progressos alcançados em relação às normas de desempenho definidas pela OMS para surtos de difteria de Grau 2 e Grau 3, ou quaisquer emergências relacionadas.

I. CONTEXTO

EPIDEMIOLOGIA

A difteria respiratória é uma doença bacteriana potencialmente fatal causada por estirpes de *C. diphtheriae* produtoras de toxinas. Ao longo da história, a difteria tem sido uma das doenças infecciosas mais temidas a nível mundial, tendo causado epidemias devastadoras, afectando sobretudo as crianças. Durante as principais epidemias de difteria na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) na década de 1880, a taxa de letalidade da difteria respiratória atingiu os 50% em algumas áreas. As taxas de letalidade na Europa caíram para cerca de 15% durante a Primeira Guerra Mundial, sobretudo como resultado do uso generalizado do tratamento com DAT. Epidemias de difteria também assolaram a Europa durante a Segunda Guerra Mundial, resultando em cerca de 1 milhão de casos e 50 000 mortes em 1943. As vacinas à base de toxoides diftéricos surgiram no final da década de 1940 na Europa e na América do Norte, tendo demonstrado reduzir os surtos em populações vacinadas. Na década de 1970, antes de estas vacinas se tornarem facilmente acessíveis e utilizadas em todo o mundo, cerca de 1 milhão de casos de difteria, incluindo 50 000 a 60 000 óbitos, ocorriam todos os anos em países de baixo e médio rendimento. Após a criação do Programa Alargado de Vacinação (PAV), em 1974, com a vacina contra a difteria como uma das seis vacinas originais do PAV, a incidência da difteria diminuiu drasticamente em todo o mundo. O número total de casos de difteria notificados diminuiu em >90% durante o período 1980-2000.

A difteria respiratória, que já foi uma das principais causas de morbidade e de mortalidade infantil em todo o mundo, é agora rara nos países com uma elevada cobertura da vacina que contém toxoides diftéricos. A carga mundial da difteria diminuiu em mais de 80%, de 97 511 casos notificados em 1980 para 16 651 casos em 2018. No entanto, surtos recentes evidenciam a ameaça de difteria respiratória para a saúde pública, causando uma morbidade substancial nas populações desprotegidas. O maior surto do passado recente foi notificado na Federação Russa e nas antigas Repúblicas Soviéticas na década de 1990, com mais de 170 000 casos e 5000 mortes notificados durante o período de 1990-1998. Em 2017, foram notificados em todo o mundo cerca de 8819 casos de difteria, o mais elevado desde 2004. De acordo com a estimativa mais recente, 86% das crianças em todo o mundo recebem as três doses recomendadas da vacina contra a difteria no plano de vacinação infantil, deixando 14% sem vacinação ou com vacinação incompleta. Existem zonas com crianças não vacinadas em todos os países, e foram registadas taxas de mortalidade acima dos 10%, sobretudo em locais onde os DAT não estão disponíveis. Em regiões com climas temperados, a maioria dos casos ocorre durante as estações mais frias, ao passo que, em climas mais quentes, a transmissão ocorre ao longo de todo o ano.

Uma recente análise da epidemiologia da difteria revelou a probabilidade de que o verdadeiro fardo da doença seja maior do que o registado. A maioria dos casos ocorre em adolescentes e adultos, reflectindo o declínio na incidência devido ao aumento da cobertura vacinal em crianças. Nos Estados Unidos, de 1996 a 2018, foram notificados 14 casos, com cinco casos de doenças semelhantes à difteria, causadas por *C. ulcerans*. Os pedidos de DAT para casos suspeitos diminuíram,

sugerindo que pode ser necessária a vigilância desta doença. A cobertura mundial com a terceira dose da vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (DTP3) é insuficiente, e para diminuir a incidência da difteria é necessária uma elevada cobertura da DTP3 e a implementação de doses recomendadas de reforço. A recolha e utilização de dados sobre a cobertura subnacional e da dose de reforço, a melhoria da capacidade laboratorial e a vigilância baseada nos casos melhoraria a qualidade dos dados.

O controlo da difteria baseia-se na prevenção primária da doença, garantindo uma elevada imunidade da população através da vacinação, e a prevenção secundária da propagação através da investigação rápida de contactos próximos, para garantir o tratamento atempado das pessoas infectadas.

DIFTERIA NA REGIÃO AFRICANA DA OMS, 2013–2023

Na Região Africana, a difteria é pouco comum. Dos 97 438 casos registados a nível mundial entre 2013 e 2022, 29 163 (29,9%) foram registados na Região Africana (média: 2916 casos por ano; mediana: 1812 casos por ano [mín 1: máx 11 400]). Embora alguns casos esporádicos possam não ter sido detectados devido a falhas nos sistemas de vigilância e à falta de capacidades especializadas de diagnóstico laboratorial em alguns países, foram identificados alguns casos. Pensa-se que a elevada cobertura regional de vacinação com a DTP3 seja responsável, em grande parte, pela baixa incidência de doenças na Região verificada anteriormente. De acordo com as estimativas da Cobertura Vacinal Nacional da OMS/UNICEF (WUENIC) para o período de 2013-2022, a cobertura com a primeira dose da vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa (DTP1) e a DTP3 foi de 77-83% (média: 80,5%) e 70-77% (média: 73%), respectivamente. Mais uma vez, em África, de 2019 a 2022, cerca de 29 milhões de crianças não receberam a primeira dose de DTP. É necessária uma cobertura de 80% a 85% para controlar a ameaça de surtos (posição da OMS, 2017).

De 1 de Janeiro a 20 de Dezembro de 2022, foram registados 910 casos de difteria junto do Escritório Regional da OMS para a África através do sistema do Regulamento Sanitário Internacional (RSI) ou directamente junto do Programa das Doenças Evitáveis pela Vacinação (DEV) do Escritório Regional. Por ordem decrescente, os casos foram registados pelo Níger (736), Madagáscar (92), República Democrática do Congo (44), Burquina Faso (34) e Argélia (4). A maioria dos países africanos apresentam uma cobertura baixa da DTP3.

Desde o início de Julho de 2023 (26.ª semana epidemiológica), pelo menos cinco países da Região Africana (Guiné, Mauritânia, Níger, Nigéria e África do Sul) registaram um aumento invulgar de casos de difteria e enfrentam surtos activos.

À data de 12 de Novembro de 2023, foram notificados **21 641 casos suspeitos de difteria e 775 óbitos** na África do Sul, na Guiné, na Mauritânia, no Níger e na Nigéria. De entre estes casos suspeitos, **12 351 foram confirmados por testes laboratoriais, correlação epidemiológica ou por compatibilidade clínica.**

Tabela 1. Número total de casos suspeitos e confirmados e de mortes notificados pelos países da Região Africana da OMS, de 1 de Janeiro a 12 de Novembro de 2023

País	Total de casos suspeitos	Total de mortes	Taxa de letalidade (%)	Casos confirmados			
				Confirmados em laboratório	Ligados epidemiol.	Clinicamente compatíveis	Total confirmado
Nigéria	18 239	572	3,1	288	219	10 707	11 214
Guiné	1 017	69	6,8	21	92	768	881
Níger	2 286	128	5,6	123	-	104	227
Mauritânia	20	5	25,0	-	-	20	20
África do Sul	79	1	1,2	9	-	-	9
TOTAL	21 641	775	3,6	441	311	11 599	12 351

O apoio da OMS a estes cinco países inclui, entre outras medidas, criar um sistema de gestão de incidentes (SGI) para reforçar a coordenação, a identificação de casos e a gestão de contactos, a aquisição de DAT e de antibióticos, assim como a organização de campanhas de vacinação de reforço de uma vacina contra a difteria com doses suplementares ou de reforço necessárias junto de todas as populações. A maioria dos casos são crianças e jovens adultos que não foram totalmente vacinados contra a difteria (59,2% dos casos confirmados na Nigéria e 100% dos casos no Níger). A cobertura vacinal de rotina é de 62%, 50% e 47%, respectivamente, na Nigéria, no Níger e na Guiné. Este surto exige medidas urgentes para chegar às crianças não vacinadas (zero doses) e para implementar intervenções de recuperação para aumentar a cobertura para os 85% recomendados em todos os países da Região.

Mapeamento preliminar da vulnerabilidade da Região Africana da OMS à difteria (Novembro de 2023)

A OMS procedeu ao mapeamento da vulnerabilidade à difteria e estabeleceu a prioridade dos países, tendo em consideração o risco de contracção de difteria, incluindo surtos activos com baixa cobertura vacinal, e o risco consoante a cobertura vacinal; deu também prioridade aos países que fazem fronteira com um país com surtos e a todos os países com focos de incidência subnacionais que precisam de ser visados.

De acordo com um mapeamento preliminar recente da vulnerabilidade à difteria na Região Africana da OMS, que ainda não foi publicado, os países identificados como prioritários podem ser classificados do seguinte modo.

- **Nível 1. Resposta de emergência**—surtos activos, incluindo surtos de difteria em curso, e baixa cobertura vacinal: **Guiné, Mauritânia, Níger, Nigéria e África do Sul.**
- **Nível 2. Preparação para prioridade elevada/“modo de resposta”**—cobertura muito fraca ou, provavelmente, vários focos subnacionais com fraca cobertura: **Angola, República Centro-Africana, Chade, Etiópia, Mali e Somália.**
- **Nível 3. Preparação para prioridade média**—baixa cobertura vacinal: **Congo, Guiné Equatorial, Madagáscar, República Democrática do Congo e Sudão do Sul.**
- **Nível 4. Preparação:** **Argélia, Benim, Camarões, Côte d’Ivoire, Gabão, Libéria e Moçambique.**

É crucial notar que o maior risco de difteria está concentrado na Região Africana, com as áreas de maior risco localizadas em zonas de difícil acesso e/ou afectadas por conflitos.

AGENTE PATOGENICO E DOENÇA

A *Corynebacterium* é um género de bactérias Gram-positivas. Existem várias espécies do género *Corynebacterium*. A difteria é causada pela *C. diphtheriae*, uma espécie anaeróbica facultativa, em forma de taco, que existe em quatro biótipos (*gravis*, *mitis*, *belfanti* e *intermedius*). Os quatro biótipos diferem ligeiramente na sua morfologia colonial e nos seus parâmetros bioquímicos, mas não foram encontradas diferenças consistentes na prevalência ou na gravidade da doença causada pelos diferentes tipos. O factor de virulência mais importante da *C. diphtheriae* é a exotoxina da difteria. Esta é codificado por uma sequência altamente conservada do gene *tox* do β -corynebacteriophage, que está integrado no cromossoma bacteriano circular. A exotoxina consiste em dois fragmentos: A e B. Após a ligação mediada pelo fragmento B não-tóxico e a penetração da célula hospedeira, o fragmento altamente tóxico A é descolado, e inibe a síntese proteica que conduz à morte celular. Fora da célula hospedeira, a exotoxina é relativamente inactiva.

Além da exotoxina bacteriana, os componentes da parede celular como os antígenos O e K são importantes na patogénese da doença. O β -corynebacteriophage pode infectar estirpes não toxigénicas de duas outras espécies de *Corynebacterium*, a *C. ulcerans* e a *C. pseudotuberculosis*, o que leva à produção da toxina diftérica e à transformação numa estirpe toxigénica. Ambos são agentes zoonóticos sem transmissão entre seres humanos documentada. Os seres humanos são o hospedeiro natural da *C. diphtheriae*, embora esta tenha sido isolada ocasionalmente em bovinos (15) e equinos. Os seres humanos são o reservatório da *C. diphtheriae*. No decorrer de surtos, percentagens elevadas de crianças são consideradas portadoras transitórias.

Transmissão

A transmissão de *C. diphtheriae* ocorre de pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias (através da tosse ou do espirro) e de contacto físico próximo. A transmissão também pode ocorrer através de lesões cutâneas contagiosas de difteria, como foi documentado em algumas zonas dos trópicos e em condições de fraca higiene. Também pode ser propagada através de vestuário e de objectos contaminados. A difteria cutânea é mais comum em climas mais quentes e em contextos de fraca higiene e de sobrelotação. A taxa básica de reprodução da difteria é de seis a sete casos secundários. Os factores de risco de transmissão/surtos de difteria incluem sobrelotação, fraca higiene e vacinação inexistente ou incompleta, incluindo doses de reforço. A transmissão de *C. diphtheriae* não toxigénica a indivíduos susceptíveis resulta frequentemente em transporte faríngeo assintomático transitório ou em doença clínica ligeira. A infecção pode causar difteria respiratória ou cutânea e, em casos raros, pode levar à difteria sistémica.

Padrão temporal

Em regiões temperadas, a difteria ocorre mais frequentemente durante o Inverno e a Primavera.

Período de incubação

O período de incubação da difteria respiratória é de 2 a 5 dias; no entanto, a doença pode desenvolver-se até 10 dias após a exposição.

Patogénese

A exotoxina produzida pela *C. diphtheriae* é de longe o factor patogénico mais importante associado ao organismo. A toxina (veneno) inibe a síntese proteica celular e causa a destruição celular local da mucosa. Um exsudado fibrinoso, juntamente com detritos acumulados, endurece e forma uma pseudomembrana característica, de textura semelhante a cabedal. A absorção da toxina na corrente sanguínea leva a manifestações sistémicas, afectando vários órgãos, como o coração, os nervos e os rins. A morbidade e a mortalidade provocadas pela *C. diphtheriae* toxigénica são mediadas pela toxina da difteria.

Características clínicas

A doença tem um início insidioso, embora no começo os sintomas sejam pouco específicos e ligeiros. Durante todo o curso da doença, a temperatura do paciente não costuma exceder 38,5 °C (101,3 °F). O início costuma ser relativamente lento e caracterizado por febre leve, garganta inflamada e faringite exsudativa, e os sintomas costumam evoluir ao longo de 2 a 3 dias. Nos casos típicos, o exsudado organiza-se para formar gradualmente uma pseudomembrana no nariz, na faringe, nas amígdalas ou na laringe. A pseudomembrana é tipicamente assimétrica, branca acinzentada e firmemente ligada ao tecido subjacente. As tentativas de remoção da pseudomembrana resultam em hemorragia no local afectado. A pseudomembrana pode estender-se para a cavidade nasal e laringe, causando obstrução das vias respiratórias, uma emergência médica que obriga frequentemente à realização de uma traqueotomia. Os gânglios linfáticos cervicais anteriores incham visivelmente e, em alguns pacientes, há inflamação e edema consideráveis dos tecidos circundantes (aparência de “pescoço de touro”), apresentando maior morbidade e mortalidade. Dependendo da localização anatómica, a doença respiratória pode ser nasal, faríngea ou laríngea, ou uma combinação destes locais. A difteria faríngea é a forma mais comum. Em conjunto, as difterias aural, vaginal, conjuntival e cutânea representam aproximadamente 2% dos casos. As manifestações clínicas podem ser classificadas de acordo com o local anatómico onde ocorre a doença.

- **Difteria respiratória/faríngea e amigdaliana:** Esta é a forma mais comum da doença observada em populações não vacinadas. No início dos sintomas, a faringe não apresenta membrana. Cerca de um dia após o início, pequenas manchas de exsudado surgem na faringe. Dentro de 2 ou 3 dias, as manchas de exsudado espalham-se e tornam-se confluentes, podendo formar uma membrana que cobre toda a faringe, incluindo as zonas amigdalianas, o véu palatino e a úvula (Fig. 1). As tentativas de desalojar a pseudomembrana resultam em hemorragia. Os gânglios linfáticos cervicais anteriores tornam-se visivelmente inchados e sensíveis. Em doentes com doença grave, o inchaço dos gânglios linfáticos está associado a uma inflamação considerável e a um edema dos tecidos moles circundantes, dando origem à aparência de “pescoço de touro” (Fig. 2).



Fig. 1. Ípica membrana aderente branca acinzentada das amígdalas e da faringe



Fig. 2. A aparência de “pescoço de touro”



Fig. 3. Lesão cutânea causada por difteria (CDC dos EUA)

- **Difteria respiratória/laríngea** A difteria laríngea ocorre em 25% dos casos, e 75% desses casos abrangem a faringe. Esta forma de difteria pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais provável que ocorra em crianças com menos de 4 anos de idade. A difteria laríngea define-se por um início insidioso com aumento gradual de rouquidão e estridor. Quando a faringe não é afectada simultaneamente, o diagnóstico é muitas vezes errado ou tardio. A difteria laríngea está associada a uma maior morbidade e mortalidade, como resultado da obstrução das vias respiratórias e maior grau de absorção de toxinas da membrana extensa.
- **Difteria respiratória/nasal** A difteria nasal caracteriza-se por uma secreção nasal mucopurulenta (que contém muco e pus) que pode conter sangue. Em geral, forma-se uma membrana branca no septo nasal. A difteria nasal isolada é pouco comum (cerca de 2% dos casos) e pode não ser identificada, uma vez que os sintomas são semelhantes aos da constipação.
- **Difteria cutânea (pele)** A difteria cutânea é uma infecção cutânea indolente que ocorre frequentemente em zonas de queimaduras ou outras feridas, e que pode actuar como uma fonte de infecção respiratória noutras pessoas (Fig. 3). A *C. diphtheriae* reproduz-se na superfície da mucosa, mas também pode manifestar-se sob forma cutânea. Esta forma de difteria ocorre raramente, mais frequentemente como resultado de estirpes não toxigénicas, embora tenham sido notificados casos de difteria cutânea causada pela toxina produtora de *C. diphtheriae*. A difteria cutânea não é referida no formulário conjunto de notificação sobre vacinação da OMS/UNICEF, mas existe informação ocasional disponível noutras publicações.
- **Outras zonas** Em conjunto, as difterias aural, vaginal, conjuntival e cutânea representam aproximadamente 2% dos casos.

Complicações

A absorção da toxina diftérica na corrente sanguínea provoca danos tóxicos em órgãos como o coração, os rins e os nervos periféricos. O grau de absorção da toxina no contexto de doença respiratória depende em grande parte da área anatómica da infecção, da extensão das lesões nas mucosas e da duração da doença não tratada.

- A principal ameaça da difteria laríngea é a obstrução respiratória. As pseudomembranas podem progredir para a laringe ou para a árvore traqueobrônquica, resultando em obstrução respiratória potencialmente fatal ou em pneumonia. A descamação das pseudomembranas pode levar à asfixia e à morte. As crianças são particularmente propensas a obstrução uma vez que as suas vias respiratórias são exíguas.

- A toxicidade sistémica aguda grave com envolvimento do miocárdio pode ocorrer entre o terceiro e o sétimo dia da doença, muitas vezes classificada como miocardite precoce e implica um prognóstico desfavorável. As alterações electrocardiográficas (ECG), tais como alterações na onda ST-T, o prolongamento do QTc ou o bloqueio cardíaco de primeiro grau, podem ser detectadas em até dois terços dos doentes. Mais frequentemente, a miocardite tardia aparece geralmente na segunda ou terceira semana de doença, quando os sintomas locais da difteria no tracto respiratório estão a resolver-se e o doente apresenta melhoria geral. A miocardite é tipicamente associada a arritmia e cardiomiopatia.
- As complicações neurológicas são principalmente neuropatias periféricas tóxicas e ocorrem em 15 a 20% dos casos. Normalmente, começam 2 a 8 semanas após o início da doença. Pode ocorrer paralisia dos músculos dos olhos, dos membros e do diafragma, geralmente durante a quinta a sexta semana após o início. A paralisia diafragmática pode ser grave e exigir ventilação mecânica.
- Outras complicações associadas à difteria incluem pneumonia, otite média, insuficiência renal, encefalite, infarto cerebral e embolia pulmonar.

Período de contágio

Uma pessoa é infecciosa desde que as bactérias virulentas estejam presentes em secreções respiratórias (normalmente 2 semanas e raramente mais de 4 semanas) sem antibióticos. Em casos raros, os portadores crónicos podem libertar organismos durante 6 meses ou mais. A terapia antibiótica eficaz, por exemplo, penicilina ou eritromicina, trava a disseminação imediatamente.

Diagnóstico diferencial

A difteria respiratória deve ser diferenciada clinicamente de outras causas de faringite membranosa ou de estridor.

Tabela 2. Diagnóstico diferencial de faringite

Differential diagnosis of pharyngitis	
Group A streptococcus	Fever, no coughing, tonsillar exudate and follicles, tender anterior deep cervical lymph nodes
Epstein-Barr virus (EBV)	Fever, pharyngitis, adenitis, hepatomegaly, splenomegaly
Adenovirus	Fever, pharyngitis, adenitis
Vincent's angina	Acute onset of painful bleeding gums, ulcers and sluffing of the gingiva
Oral candida	White/yellow patches on the inner cheeks, tongue, roof of the mouth, and throat; gelatinous mass can be removed Cracking and redness at the corners of the mouth

Differential diagnosis of stridor	
Viral croup	Barking cough, respiratory distress, hoarse voice
Retropharyngeal abscess	Soft tissue swelling in back of the throat, difficulty in swallowing, fever
Epiglottitis	Stridor, septic, little or no cough, drooling of saliva, inability to drink
Ludwig's angina	Swelling and pain of submandibular space, neck and oral base, stridor, septic, fever
Anaphylaxis	History of allergen exposure, wheeze, shock, urticaria and oedema of lips and face

Fonte: Reproduzida a partir da apresentação do curso OpenWHO sobre gestão clínica da difteria respiratória e sobre o protocolo operacional da OMS para a gestão clínica da difteria.

Surtos

Mesmo um caso único de difteria confirmado em laboratório deverá desencadear uma resposta de saúde pública. Dois casos associados epidemiologicamente, dos quais pelo menos um está confirmado em laboratório, são considerados um surto de difteria.

Nos países onde a difteria é endémica, a doença manifesta-se sobretudo como casos esporádicos ou em pequenos surtos.

Factores que se verificaram influenciar os surtos:

- população susceptível (crianças com zero doses (não vacinadas) e com vacinação incompleta)
- alteração no biótipo
- rápida urbanização (higiene deficiente e sobrelotação)
- aumento do movimento populacional (por exemplo, migração ou campos de refugiados).

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da difteria geralmente depende da presença de faringite pseudomembranosa. Embora a investigação laboratorial de casos suspeitos seja recomendada para confirmação de casos, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, sem esperar pelos resultados laboratoriais. O material para cultura deve ser obtido esfregando as extremidades das lesões da mucosa, colocado em meios de transporte apropriados (meios Amies ou Stuart, em bolsas de gelo; ou zaragatoas secas em saquetas de gel de sílica), seguidos de inoculação imediata em meios ágar sangue e telurito contendo, por exemplo, meios de Tinsdale. As colónias suspeitas podem ser testadas em relação à produção de toxinas usando o teste de imunoprecipitação de Elek modificado para detecção de toxinas; este ensaio padrão demora 24-48 horas. Uma cultura positiva com *C. diphtheriae* produtora de toxinas confirma o diagnóstico etiológico. O gene da toxina diftérica (*tox*) pode ser detectado directamente em isolados de *C. diphtheriae* utilizando técnicas de reacção em cadeia da polimerase (PCR). No entanto, em alguns casos, a presença do gene *tox* não confirma a produção de toxinas; os resultados positivos de PCR devem, portanto, ser confirmados com um teste de imunoprecipitação.

Tratamento

A administração intravenosa ou intramuscular de DAT derivada de equinos (anticorpo IgG policlonal) é altamente eficaz e é a referência no tratamento da difteria. A toxina diftérica que já entrou nas células hospedeiras não é afectada pela DAT. Por conseguinte, para reduzir as complicações e a mortalidade, as DAT devem ser administradas o mais rapidamente possível após o início da doença, de preferência por via intravenosa, nos casos graves. Toda a dose terapêutica deve ser administrada de uma só vez. A quantidade de antitoxina recomendada varia entre 20 000 e 100 000

unidades, com quantidades mais elevadas recomendadas para pessoas com lesões locais extensas e com um intervalo mais longo desde o início da doença. A dose é a mesma para crianças e adultos. Podem ocorrer eventos adversos, tais como anafilaxia.

O acesso mundial à DAT é limitado, uma vez que a maioria dos fabricantes deixou de a produzir, e recentemente registaram-se, na Europa e noutros lugares, episódios de atraso ou indisponibilidade de DAT derivada de equinos. As novas abordagens à imunização passiva incluem o desenvolvimento de anticorpos monoclonais à toxina diftérica, e o desenvolvimento de moléculas recombinantes modificadas do receptor da toxina diftérica para ligar a toxina diftérica. A eficácia dos anticorpos monoclonais foi demonstrada em modelos pré-clínicos, mas o desenvolvimento clínico demorará ainda vários anos. Os antibióticos (penicilina ou eritromicina) eliminam a produção de bactérias e toxinas, impedem a continuidade da transmissão a indivíduos não infectados e limitam a propagação que pode persistir mesmo após a recuperação clínica. O tratamento deve continuar durante 2 semanas. A gestão das vias respiratórias é crucial para doentes com dificuldades respiratórias iminentes ou na presença de membranas laríngeas. As intervenções para prevenir o risco de asfixia súbita envolvem traqueotomia ou remoção mecânica de pseudomembranas traqueobrônquicas e/ou intubação, ventilador e possivelmente oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), quando disponível. Os doentes devem também ser continuamente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de complicações cardíacas.

Profilaxia pós-exposição

Para indivíduos expostos e susceptíveis, recomenda-se vivamente a vacinação activa com a vacina que contém toxoides diftéricos. Devem ser colhidas amostras dos contactos, e estas devem ser cultivadas para *C. diphtheriae*, e deve ser administrado um ciclo de penicilina ou eritromicina durante 7 dias. Não é recomendada a utilização de DAT na profilaxia após a exposição, uma vez que não existem muitos dados que comprovem o seu benefício. Durante os surtos, devem ser analisados os registos de vacinação de todos os contactos de cada caso. Os contactos não vacinados devem receber um ciclo completo de vacina que contém toxoides diftéricos e os contactos com vacinação incompleta devem receber as doses necessárias para completar o seu ciclo vacinal.

Imunidade adquirida naturalmente

A imunidade à doença depende sobretudo da presença de anticorpos antitoxina diftérica (IgG). A imunidade mediada por células também pode contribuir para essa imunidade. Em geral, existe uma boa correlação entre a protecção clínica e o nível de anticorpos antitoxina diftérica no sangue, independentemente de resultar da doença ou de vacinação. Quando medido através de um teste de neutralização de toxinas, considera-se que uma concentração de anticorpos diftéricos de 0,01 unidades internacionais (UI)/mL é o nível mínimo necessário para algum grau de protecção. Níveis de anticorpos de 0,1 UI/mL ou superiores conferem uma protecção total, e níveis de 1,0 UI/mL ou superiores estão associados a uma protecção contra a difteria a longo prazo. Em raros casos, foi registada difteria em pessoas com níveis de anticorpos protectores mais elevados. Ocasionalmente, a imunidade protectora não se desenvolve após a recuperação da doença. Assim, os indivíduos que estão a recuperar da difteria devem receber um ciclo completo da vacina que contém toxoides diftéricos durante a convalescença. Os anticorpos maternos transplacentários conferem imunidade passiva ao recém-nascido durante os primeiros meses de vida.

Vacinas contra a difteria

As vacinas que contêm toxoides diftéricos estão entre as vacinas mais antigas utilizadas actualmente. As primeiras abordagens à imunização activa contra a difteria baseavam-se numa mistura de toxinas e antitoxinas. Estas vacinas eram amplamente utilizadas nos EUA em 1914. Em 1923, a vacina que contém toxoides diftéricos foi desenvolvida através da desintoxicação de formaldeído da toxina diftérica. Em 1926, foi desenvolvido um toxoide diftérico precipitado pelo alumínio que era mais imunogénico. Na década de 1940, o toxoide diftérico, o toxoide tetânico e os antigénios da tosse convulsa foram conjugados na vacina combinada contra a tosse convulsa, o tétano e a difteria (DTP), que é amplamente utilizada em todo o mundo. Uma análise sistemática dos dados indica que duas doses primárias resultam em titulações de antitoxinas substancialmente mais baixas do que três doses no ciclo primário. No entanto, esta diferença não persiste durante o segundo ano de vida e após o reforço, nem parece ter impacto na protecção clínica. A análise também constatou que a vacinação de reforço durante o segundo ano de vida após um ciclo de imunização primário de duas ou três doses aumenta substancialmente as titulações de antitoxinas. No que respeita ao efeito da duração do intervalo entre as doses primárias, os dados sugerem que um calendário acelerado (2, 3, 4 meses; 3, 4, 5 meses; 2, 4, 6 meses) resulta em titulações de anticorpos duas vezes mais baixas quando medidas após a terceira dose ou durante o segundo ano de vida, comparativamente a um calendário mais longo (com um intervalo de cerca de 6 meses entre a segunda e a terceira doses).

Por razões imunológicas, um intervalo de 6 meses entre a segunda dose de preparação e a terceira dose (2p+1) resulta numa protecção mais duradoura do que três doses administradas com intervalos de 1 mês (3p+0). No entanto, o objectivo da vacinação precoce de lactentes com três doses da vacina que contém DTP, com intervalos de 4 a 8 semanas, é assegurar uma protecção precoce contra a tosse convulsa, dado que a doença grave e a mortalidade por tosse convulsa estão quase totalmente limitadas às primeiras semanas e aos primeiros meses de vida. A vacinação levou a reduções significativas na incidência da difteria em todo o mundo, e é também responsável pelo desenvolvimento da imunidade de grupo. Ao nível da população, julga-se que deve ser mantida uma cobertura da vacina de 80% a 85% para manter a imunidade de grupo/da comunidade e reduzir a ameaça de um surto. Uma vez que os indivíduos não imunes que vivem em populações com elevadas taxas de vacinação podem desenvolver difteria respiratória, todas as pessoas devem ser protegidas adequadamente através da vacinação.

II. Recomendações da OMS

2.1 VIGILÂNCIA DA DIFTERIA

A vigilância da difteria deve ser feita a nível nacional e das unidades de saúde; e, como a doença é relativamente rara na Região Africana, a vigilância deve também ser feita a partir dos casos. Deve ser exigido a todos os profissionais de saúde que identifiquem os casos que notifiquem esses casos. Idealmente, devem ser realizados testes laboratoriais de todos os casos suspeitos para confirmação dos casos. A vigilância com base em casos poderá não ser possível durante surtos de grande dimensão, quando se torna logisticamente difícil testar todos os casos suspeitos em laboratório.

Os objectivos da vigilância da difteria são os seguintes: (1) monitorizar o fardo da doença e definir os padrões de transmissão; (2) identificar surtos para desencadear a investigação e prevenir mais casos; e (3) determinar uma política de vacinas adequada no país, como a necessidade de introduzir doses de reforço ou alterar a formulação da vacina.

Melhorar a vigilância, com um enfoque particular nas doenças respiratórias causadas por espécies toxigénicas de *Corynebacterium*

Os sistemas de vigilância da difteria, incluindo a capacidade de diagnóstico laboratorial, devem ser adequados para evitar que casos fiquem por detectar. Os médicos devem recolher e enviar amostras clínicas de casos suspeitos para **confirmação laboratorial de difteria toxigénica**. Também é recomendável a realização de testes de sensibilidade aos antimicrobianos em todos os isolados de *C. diphtheriae*, devido à ampla resistência aos antibióticos comuns. Os laboratórios devem estar equipados com materiais adequados e enviar isolados de *C. diphtheriae* potencialmente **toxigénica** a um laboratório de referência ou especializado para confirmação. Foi publicado um manual revisto da OMS para orientar os profissionais de laboratório no diagnóstico de casos de difteria e nas opções de tratamento. Recomenda-se que os países adiram às normas de vigilância da difteria recomendadas pela OMS, que se centram principalmente na difteria respiratória típica. As apresentações não respiratórias são menos comuns, perfazendo aproximadamente 2% de todos os casos de difteria. Os casos respiratórios assintomáticos e ligeiros costumam ser identificados através do rastreio de contactos. A vigilância alargada da difteria pode ser realizada de modo a incluir outras áreas anatómicas.

Utilizar dados para tomar decisões

Para melhorar as políticas e estratégias de vacinação, usar a descrição dos casos para orientar as mudanças e servir de base para medidas correctivas. Monitorizar a taxa de letalidade para identificar causas como gestão inadequada de casos, falta de antibióticos e tratamento tardio. Determinar as taxas de incidência específicas à idade, áreas geográficas e épocas em que ocorrem os casos de difteria para compreender melhor os grupos e os períodos de risco. Avaliar o impacto dos esforços de controlo, identificar falhas nas vacinas e modificar as políticas de vacinação. Detectar surtos e implementar medidas de controlo, incluindo a resposta a surtos através da vacinação e

da actualização da vacinação. Investigar surtos para compreender a epidemiologia e garantir uma gestão adequada dos casos. Assegurar testes laboratoriais junto de uma elevada percentagem de casos (> 80%). Utilizar dados de vigilância, dados sobre a cobertura vacinal e dados de inquéritos serológicos para identificar áreas com fraco desempenho programático.

Maior sensibilização e investigação de casos

O Escritório Regional da OMS para a África gostaria de alertar todos os médicos, especialmente os responsáveis pela saúde dos requerentes de asilo, refugiados e outros migrantes recém-chegados, para a potencial presença de difteria cutânea e respiratória. Incentivam-se os médicos que examinam ou cuidam de doentes que apresentem lesões na pele, como úlceras, ou a garganta inflamada a considerar a possibilidade de difteria.

O risco de propagação da doença é maior em espaços fechados e lotados, como acontece muitas vezes em centros de requerentes de asilo. Em contrapartida, o risco de propagação à comunidade em geral é baixo, sobretudo devido à elevada cobertura vacinal contra a difteria. Um médico deve notificar as autoridades de saúde pública sobre qualquer caso suspeito de difteria no espaço de 24 horas, a fim de providenciar a administração de DAT ao caso identificado. Os responsáveis pela vigilância devem investigar o caso nas 48 horas seguintes à notificação, independentemente da situação vacinal do caso. No contexto da vigilância com base em casos, deve ser preenchido um formulário de investigação de casos para cada caso e identificados os contactos próximos. Todos os casos suspeitos de difteria devem ser isolados e sujeitos à recolha de duas amostras (uma zaragatoa nasal e faríngea à superfície e em torno dos contornos da pseudomembrana) antes do tratamento antibiótico. Em seguida, os casos devem ser tratados prontamente sem esperar por confirmação laboratorial.

Definições de caso de difteria e classificação definitiva

Definição de casos suspeitos para detecção de casos

Para efeitos de detecção de casos, a definição de um caso suspeito de difteria é uma doença do tracto respiratório superior com as seguintes características:

- faringite, nasofaringite, amigdalite ou laringite;
- E
- pseudomembrana aderente da faringe, amígdalas, laringe e/ou nariz. Uma pseudomembrana da difteria é um exsudado acinzentado, espesso, firmemente aderente e fragmentado a confluyente. É provável que a deslocação da pseudomembrana provoque hemorragia profusa.

Alguns países podem optar por alargar a definição de caso suspeito de forma a incluir os seguintes:

- casos ligeiros sem pseudomembrana;
- úlceras que não cicatrizam numa pessoa com um histórico de viagens a países onde a doença é endémica ou países com surtos de difteria;
- uma aparência de “pescoço de touro” causada por nódulos linfáticos cervicais anteriores inchados, inflamação e edema do tecido circundante.

Classificação definitiva de casos

- **Caso confirmado em laboratório.** Um caso confirmado em laboratório é uma pessoa com *C. diphtheriae* isolada através de cultura e que apresenta resultado positivo em termos de produção de toxinas, independentemente dos sintomas. Em todos os casos, a toxigenicidade deve ser confirmada pelo teste fenotípico de Elek. A reacção em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction, PCR) pode complementar a vigilância e pode ser considerada uma confirmação em laboratório após a análise da epidemiologia e das manifestações clínicas do caso. Os casos confirmados em laboratório podem também ser classificados em três subcategorias, de acordo com o tipo de vigilância utilizado no país.
 - » Os casos típicos de difteria respiratória confirmados em laboratório correspondem à definição de caso suspeito e são confirmados em laboratório de acordo com os critérios definidos acima.
 - » Os casos ligeiros de difteria respiratória/assintomática confirmados em laboratório apresentam alguns sintomas respiratórios, como faringite e amigdalite, mas não apresentam pseudomembrana, ou não apresentam sintomas (normalmente, são identificados através do rastreio de contactos).
 - » Os casos de difteria não respiratória confirmados em laboratório apresentam uma lesão cutânea ou infecção da mucosa não respiratória (por exemplo, no olho, no ouvido ou nos órgãos genitais), a partir da qual a *C. diphtheriae* é isolada através de cultura, e apresentam um resultado positivo relativamente à produção de toxina.
- **Caso (confirmado) associado epidemiologicamente.** Um caso associado epidemiologicamente corresponde à definição de caso suspeito e está associado epidemiologicamente a um caso confirmado em laboratório. Nesta situação, uma pessoa teve contacto íntimo, a nível respiratório ou físico, com um caso confirmado em laboratório nos 14 dias anteriores ao início do aparecimento da garganta inflamada.
- **Caso (confirmado) clinicamente compatível.** Este tipo de caso corresponde à definição de caso suspeito e carece tanto de um resultado de teste laboratorial de confirmação como de uma correlação epidemiológica a um caso confirmado em laboratório. Um caso de difteria confirmado e clinicamente compatível pode incluir sintomas como faringite, nasofaringite, amigdalite, laringite, pseudomembrana acinzentada, aparência de “pescoço de touro” ou úlceras que não cicatrizam numa pessoa com histórico de viagens para um país onde a difteria é endémica ou que é afectado pela difteria (surto em curso).
- **Caso descartado (não é um caso de difteria, diagnóstico definitivo a especificar).** Um caso descartado é um caso suspeito que cumpre qualquer um dos seguintes critérios:
 - » *C. diphtheriae* mas teste de Elek negativo (*C. diphtheriae* não toxigénica) OU
 - » PCR negativo para o gene da toxina diftérica (tox).
- **Classificar casos assintomáticos ou ligeiros.** Por vezes, durante as investigações de surtos em que os contactos familiares são investigados, uma pessoa pode ser identificada com *Corynebacterium* e apresentar evidências de toxigenicidade, mas não corresponde à definição de caso suspeito porque é assintomática ou apresenta apenas doença ligeira. Estas pessoas devem continuar a ser registadas como casos confirmados em laboratório, uma vez que o tratamento e a resposta de saúde pública a estes casos são os mesmos aplicados a outros casos confirmados em laboratório.

Fig. 4. Classificação definitiva de casos de difteria

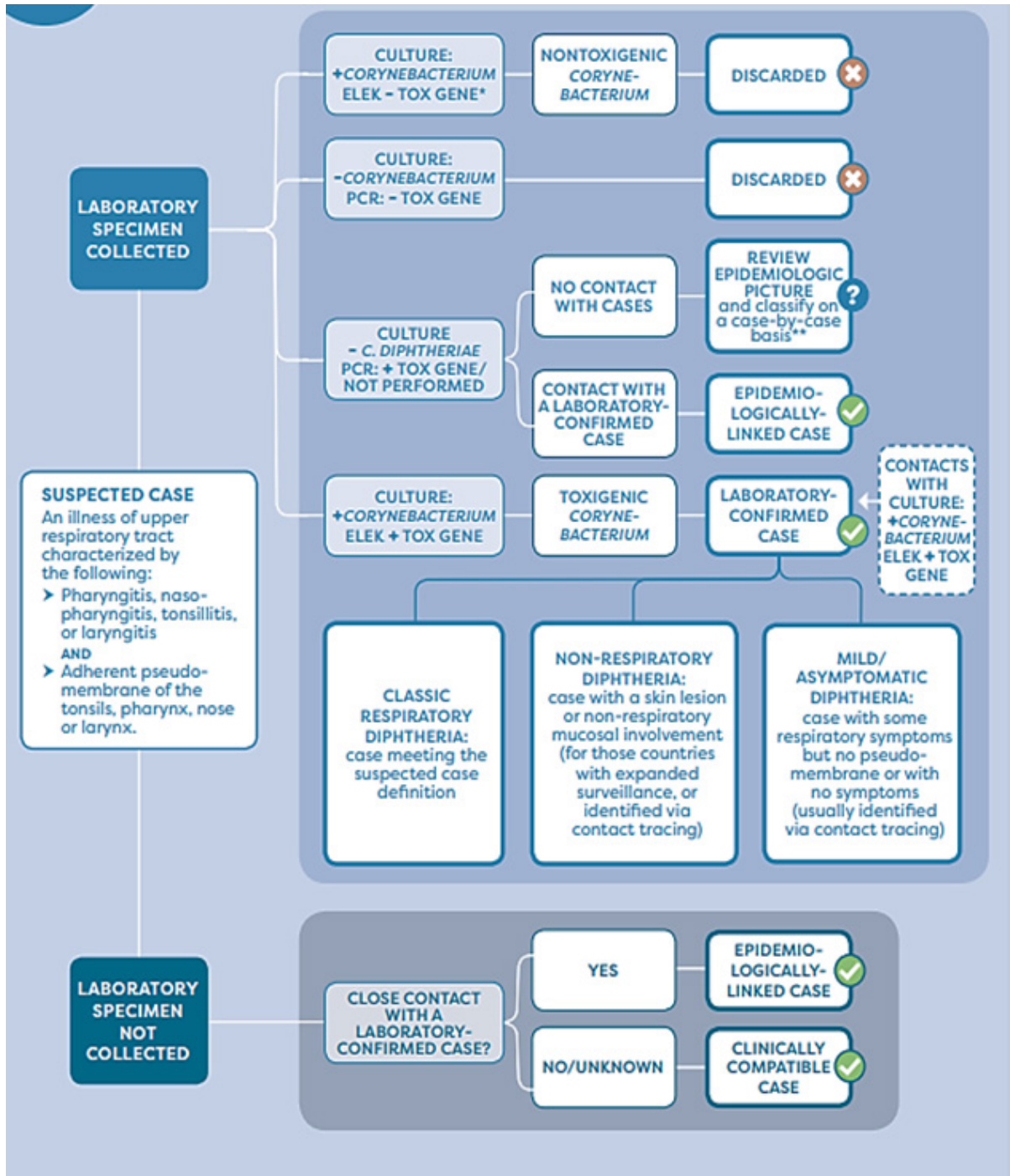


Fig. 5. Formulário de notificação e investigação de difteria

[Logo the country and Name of institution]



Diphtheria Notification and Investigation Form

Case number		District	
State/Province		Neighborhood/Landmarks	
Municipality		Telephone	
Informant			
Service			

I. CASE IDENTIFICATION

First and last name			
Address			
Telephone		Father's name	
Mother's name		Date of birth	
Sex	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	Day	Month Year
If date of birth unavailable, age		Months	Days

II. BACKGROUND

Date of symptom onset	Day	Month	Year	Consultation date	Day	Month	Year
Notification date	Day	Month	Year	Investigation date	Day	Month	Year
Case identified by:	<input type="checkbox"/> Spontaneous consultation (passive)			<input type="checkbox"/> Institutional search		<input type="checkbox"/> Community search	
Contact with confirmed case	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk			Attendance at school, kindergarten, or day care		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	
Number of diphtheria vaccine doses	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥ 3 <input type="checkbox"/> Unknown			Date of last dose		Day	Month Year
Type of vaccine:	<input type="checkbox"/> DTP <input type="checkbox"/> Pentavalent <input type="checkbox"/> Other _____			Vaccination information obtained by:		<input type="checkbox"/> Vaccination card <input type="checkbox"/> Health services <input type="checkbox"/> Parents or another adult	

III. CLINICAL DATA, FOLLOW-UP AND TREATMENT

Signs and symptoms		Complications	
Fever (grade _____)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Neurological	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Tonsillitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Cardiac	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Pharyngitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Renal	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Laryngitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Tracheotomy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Membranes (where _____)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Other complications	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Thoracic retraction	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Other symptoms and complications:	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
		Bull-neck appearance	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk
Hospitalization	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Admission date	Day Month Year
Name of hospital		Registry/history #	Day Month Year
Final status	<input type="checkbox"/> Recovered <input type="checkbox"/> Transferred to _____ <input type="checkbox"/> Dead <input type="checkbox"/> Unknown	Date of discharge/death	Day Month Year
Antibiotics	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk	Type of antibiotics	
Duration of antibiotic therapy (days)		Date of last antibiotic dose	Day Month Year
Antitoxin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unk		
Dose of antitoxin		Date of antitoxin	Day Month Year
Other treatment:			

Example of Diphtheria notification and investigation form. In: Control of diphtheria, pertussis, tetanus, Haemophilus influenzae type B, and hepatitis B. Field guide. Washington (DC): Pan American Health Organization, 2005. Annex 2 (Scientific and Technical Publication, No. 60478p.pdf). <http://paho.org/x/mul/handi/612345678946726/>

IV. SAMPLES AND LABORATORY ANALYSIS

	SAMPLE 1			SAMPLE 2			SAMPLE 3			SAMPLE 4		
Type of sample	<input type="checkbox"/> Nasopharyngeal <input type="checkbox"/> Membrane <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Other:			<input type="checkbox"/> Nasopharyngeal <input type="checkbox"/> Membrane <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Other:			<input type="checkbox"/> Nasopharyngeal <input type="checkbox"/> Membrane <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Other:			<input type="checkbox"/> Nasopharyngeal <input type="checkbox"/> Membrane <input type="checkbox"/> Serum <input type="checkbox"/> Other:		
Identification #												
Date taken	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year
Date sent												
FOR LABORATORY USE												
Date received	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year
Laboratory name												
Identification # in laboratory												
Type of test												
Results	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed		
If <i>C. diphtheriae</i> was isolated, toxigenicity	<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed			<input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Undetermined <input type="checkbox"/> Not processed		
Result dates	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year	Day	Month	Year

V. CLASSIFICATION

Final classification	<input type="checkbox"/> Laboratory confirmation <input type="checkbox"/> Confirmed by epidemiological association <input type="checkbox"/> Clinically compatible confirmed case <input type="checkbox"/> Discarded, final diagnosis -----	Date classified	Day	Month	Year
Classified by (Name)					

Investigator		Telephone	
Institution			
Signature		Date	

Observations:
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE DIFTERIA

O diagnóstico de difteria é confirmado através da cultura do organismo a partir da amostra e por demonstração de produção de toxinas usando uma reacção de imunoprecipitação (o teste de Elek modificado).

- Examinar as amostras sanguíneas através do meio de cultura de sangue com telurito, seguido da cultura selectiva com cistina (Tinsdale). Utilizar o rastreio e testes bioquímicos para identificar as espécies. O teste de confirmação da difteria baseia-se na detecção fenotípica da toxina (teste de Elek).
- A confirmação de *Corynebacterium* não deve basear-se em microscopia directa de esfregaços de lesões suspeitas utilizando métodos tradicionais de coloração, tais como manchas de Gram, Albert, Neisser ou Loeffler.
- As amostras podem ser negativas se o doente tiver recebido tratamento com antibióticos antes da colheita das amostras, se a amostra for de má qualidade ou se houver um atraso na testagem devido a atrasos no transporte. Tenha isto em consideração ao atribuir uma classificação definitiva.
- A identificação das espécies pode ainda ser confirmada por testes microbiológicos como o sistema API Coryne ou VITEK. Os testes bioquímicos essenciais para a identificação de *C. diphtheriae* são o teste da catalase (+); a redução de nitratos (+) *biovar belfanti* (nitrato negativo); a produção de ácido a partir de glicose, maltose e ribose. Dependendo do biovar, podem ser observadas reacções variáveis ao glicogénio/amido. A hidrólise da ureia por *C. diphtheriae* é negativa (urease -).
- O PCR pode ser feito directamente com o material do esfregaço para detectar a presença das subunidades A e B do gene da toxina diftérica (*tox*). No entanto, em alguns casos, a presença do gene *tox* não confirma a produção de toxinas; assim, os resultados positivos de PCR devem ser confirmados com um teste de Elek, se existir um isolado. O PCR só está disponível em alguns laboratórios de referência e não deve substituir a cultura bacteriana como teste de diagnóstico primário e de referência. No entanto, em algumas situações (por exemplo, amostras colhidas após a administração de antibióticos, amostras de má qualidade ou atraso na testagem devido a atrasos no transporte), o PCR pode ser positivo e a cultura, negativa. Estes casos devem ser revistos para determinar a sua classificação.
- A Agência de Segurança Sanitária do Reino Unido é um centro colaborador da OMS e está disponível em todas as regiões para testes de confirmação e de toxigenidade.
 - teste de susceptibilidade a antibióticos de colónias suspeitas pode ser feito como um teste complementar para servir de base aos programas sobre o tratamento de casos e contactos com antibióticos.
 - diagnóstico de *C. diphtheriae* depende em grande medida de:
 - recolher as amostras adequadas do doente aquando da apresentação dos sintomas
 - transporte das amostras dos doentes para o laboratório de microbiologia num prazo de 2-8 horas
 - as amostras dos doentes podem conter pequenos números de *C. diphtheriae* viáveis
 - realizar a cultura e os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) no prazo de 3 dias
 - estão a surgir estirpes de *C. diphtheriae* resistentes
 - efectuar a detecção de toxinas por dia
 - Elek ou detecção do gene *tox* através de PCR.

Colheita e armazenamento das amostras

Devem ser colhidas duas amostras de cada caso suspeito no primeiro contacto com o caso, nomeadamente: uma zaragatoa faríngea e uma zaragatoa nasal. Para a zaragatoa faríngea, use um aplicador com ponta de *dacron*, nylon, poliéster ou floculada. A amostra deve ser obtida sob visualização directa, preferencialmente a partir do contorno ou directamente abaixo da pseudomembrana. Para a zaragatoa nasal, deve ser colhida uma amostra das narinas usando um aplicador com ponta de *dacron*, nylon, poliéster ou floculada. Idealmente, as amostras devem ser colhidas antes do início do tratamento com antibióticos. No entanto, mesmo que o tratamento com antibióticos já tenha começado, devem recolher-se amostras. Para garantir a colheita de amostras do maior número possível de doentes antes do tratamento, os médicos devem dispor do material adequado e de formação sobre a colheita de amostras. Garantir que existe uma forma de armazenar e transportar as amostras para evitar os atrasos que podem ocorrer quando as autoridades de saúde pública têm de se deslocar para colher uma amostra. Os esfregaços devem ser rotulados de forma adequada com um identificador único e a origem da amostra. Colocar as amostras em meios de transporte apropriados (meio de transporte Amies ou Stuart) ou colocar zaragatoas secas em saquetas de gel de sílica. Transportá-las imediatamente para o laboratório à temperatura ambiente. Se houver atrasos no transporte, as amostras devem ser mantidas a 2-8 °C. Se possível, também deve ser colhida uma amostra da pseudomembrana e colocada em soro fisiológico (não formalina). Idealmente, todas as amostras devem ser enviadas para o laboratório no prazo de 24 horas após a colheita e chegar ao laboratório no prazo de 2 dias após a colheita, uma vez que atrasos podem comprometer a capacidade de isolar as bactérias. Uma cultura recolhida de uma ferida deve ser manuseada da mesma forma que os esfregaços nasais e da garganta.

- **Procedimento para a colheita de esfregaços da garganta de pessoas com suspeita de difteria**
 - Os prestadores de cuidados de saúde devem usar EPI adequado antes de colher a amostra do doente.
 - A faringe deve estar claramente visível e bem iluminada.
 - Pressionar a língua com um depressor da língua e esfregar a garganta sem tocar na língua nem na parte interior das bochechas.
 - Esfregar vigorosamente sobre qualquer membrana, manchas brancas ou áreas inflamadas; deve aplicar-se uma ligeira pressão com um movimento rotativo na zaragatoa.
 - Nos casos de presença de uma membrana, levantar a borda e esfregar por baixo para chegar aos organismos situados em zonas mais profundas.
 - Colocar o esfregaço num meio de transporte Amies ou Stuart e enviar imediatamente para o laboratório para cultura.
- **Procedimento para a colheita de esfregaços nasais de contactos de pessoas com suspeita de difteria**
 - Inserir a zaragatoa numa das narinas para além das narinas anteriores.
 - Introduzir cuidadosamente a zaragatoa ao longo da base da cavidade nasal, por baixo do corneto médio, até alcançar a parede faríngea. Agir cuidadosamente, uma vez que a espessura da haste da zaragatoa pode causar desconforto ao doente.
 - Não deve usar-se força para transpor qualquer obstrução.
 - Colocar o esfregaço num meio de transporte Amies ou Stuart e enviar imediatamente para o laboratório para cultura.

- **Procedimento para a colheita de esfregaços de lesões cutâneas**

- As lesões devem ser limpas com soro fisiológico normal estéril e devem remover-se as crostas.
- Pressionar firmemente a zaragatoa contra a lesão.
- Colocar a zaragatoa num meio de transporte Amies ou Stuart.
- Transportar imediatamente a zaragatoa até ao laboratório para cultura.

Transporte de amostras

Idealmente, todas as amostras devem ser enviadas para laboratórios de referência da difteria no prazo de 24 a 48 horas após a colheita, uma vez que os atrasos podem comprometer a capacidade de isolar as bactérias. As amostras devem ser acompanhadas de um formulário de entrega de amostras elaborado em cada país. A informação no formulário deve incluir dados como o nome, a morada, o horário de trabalho (sobretudo às sextas-feiras e aos fins-de-semana) e os números de contacto dos laboratórios de referência. Os países também devem ter sistemas eficientes de transporte e distribuição para a transferência de amostras laboratoriais a partir do terreno. Os países

Fig. 6. Colheita e transporte de amostras

Diphtheria: Specimen Collection and Transport

- **Collection of oropharynx or nasopharynx or wound**

- **At onset of symptoms**

- Before antimicrobial or antitoxin therapy

- **If a pseudomembrane is present**

- Collect a swab from beneath the membrane
 - Place in semi-solid transport (Amies/Stuart)
- Collect a piece of tissue if possible
- Place in a sterile plastic container.

- **Transfer immediately to the laboratory**

- Keep at 4-8°C if there is a delay in transport
 - A small number of *Corynebacterium* can be present in the patient sample
 - Transport within 2-8 hours from collection
 - For extended transit times, use silica gel packs



Isolamento da *C. diphtheriae* por cultura

Uma vez colocadas no meio de transporte apropriado e recebidas no laboratório, as zaragatoas devem ser imediatamente inoculadas em 5% de ágar sangue de ovelha ou cavalo e meios que contêm telurito (1). O diagnóstico de difteria é confirmado pela cultura do organismo a partir da amostra e pela demonstração da produção de toxinas. A identificação das espécies pode ainda ser confirmada por testes microbiológicos, como o sistema API Coryne ou VITEK.

- A confirmação de *Corynebacterium* não deve basear-se em microscopia directa de esfregaços de lesões suspeitas utilizando métodos tradicionais de coloração (por exemplo, manchas de Gram, Albert, Neisser ou Loeffler).
- É possível obter um resultado negativo da cultura se as amostras forem recolhidas de um doente tratado com antibióticos antes da colheita de uma amostra, ou se a amostra for de má qualidade, ou se tiver havido um atraso na testagem devido a problemas de transporte. Ao atribuir uma classificação definitiva, estes factores devem ser tidos em conta. Apresentamos em anexo o fluxograma de classificação definitiva de casos (Anexo 1).

Testes de toxigenicidade e de biotipagem

Após o isolamento da *C. diphtheriae*, deve ser realizada a biotipagem para determinar o biovar (*intermedius*, *gravis*, *mitis* e *belfanti*), e devem ser realizados testes de toxigenicidade para determinar se os organismos produzem a toxina da difteria. O teste de imunoprecipitação de Elek modificado é usado para a detecção de toxinas; este ensaio padrão demora 24-48 horas. Uma cultura positiva com *C. diphtheriae* produtora de toxinas confirma o diagnóstico etiológico.

Testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) realizados relativamente às espécies toxigénicas de *Corynebacterium*

- **Gestão e tratamento de qualquer caso suspeito de difteria:** todos os isolados de *C. diphtheriae* (independentemente da produção de toxinas), todos os isolados de *C. diphtheriae* (casos e portadores) e todas as estirpes clinicamente significativas de *C. ulcerans* e de *C. pseudotuberculosis*.
- **O Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI) M45 2015:** sem directrizes sobre disco-difusão e microdiluição em caldo (MIC).
- **O Comité Europeu de Testes de Susceptibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST):** directrizes sobre disco-difusão disponíveis e microdiluição em caldo (MIC).
- **EUCAST:** os testes de sensibilidade devem ser realizados com ágar Mueller-Hinton + 5% de sangue de cavalo desfibrinado e 20 mg/L β -NAD (MH-F caldo) e incubados a $35 \pm 1^\circ\text{C}$ no ar com 4-6% de CO_2

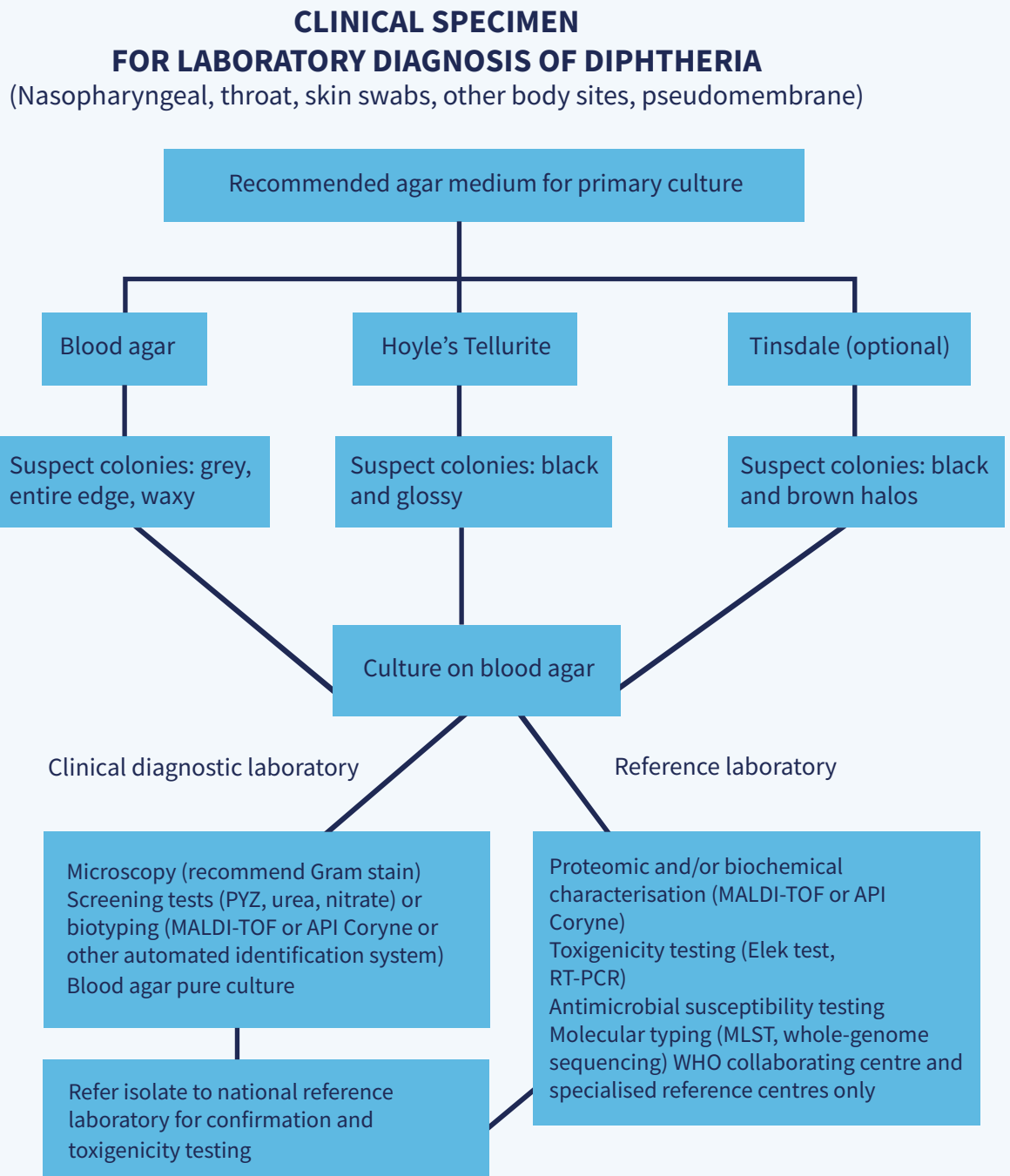
Antimicrobial class	Antimicrobial agent	Disc content (ug)	Zone diameter (mm) and breakpoint (EUCAST)	MIC value and breakpoint (CLSI)	MIC value and breakpoint (CLSI)
Penicillins	Penicillin	-	-	-	$S \leq 0.12$ I=0.25-2 R ≥ 4
Macrolides	Erythromycin	-	-	-	$S \leq 0.5$ I=1 R ≥ 2
Lincosamides	Clindamycin	2	R <20 S ≥ 20	$S \leq 0.5$ R >0.5	$S \leq 0.5$ I=1-2 R ≥ 4
Ansamycins	Rifampicin	5	R <25 S ≥ 30	$S \leq 0.06$ R >0.5	$S \leq 1$ I=2 R ≥ 4
Oxazolidinones	Linezolid	10	R <25 S ≥ 25	$S \leq 2$ R >2	$S \leq 2$
Tetracyclines	Tetracycline	30	R <25 S ≥ 25	$S \leq 2$ R >2	$S \leq 4$ I=8 R ≥ 16

- **O aumento da resistência da *Corynebacterium* a múltiplos medicamentos constitui um desafio em muitos países:** foram comunicadas estirpes resistentes ao cloranfenicol, eritromicina, clindamicina e trimetoprim-sulfametoxazol
- **Por conseguinte, recomenda-se vivamente o TSA, sobretudo se forem utilizados macrólidos em vez da penicilina em contexto clínico.**

Teste de reacção em cadeia da polimerase

Os testes de reacção em cadeia da polimerase (PCR) podem ser realizados directamente em amostras ou em isolados para detectar a presença do gene da toxina diftérica. No entanto, a presença do gene da toxina diftérica não confirma a produção de toxinas; por esta razão, a produção de toxina em isolados PCR-positivos deve ser confirmada através do teste de Elek. O PCR só está disponível em alguns laboratórios de referência e não deve substituir a cultura bacteriana como teste de diagnóstico principal e de referência. Em algumas situações (por exemplo, amostras colhidas após a utilização de antibióticos, amostras de má qualidade ou testes tardios devido a atrasos no transporte), a cultura pode ser negativa; no entanto, um resultado de PCR positivo pode apoiar o diagnóstico e pode ser utilizado para iniciar actividades de saúde pública. O teste de PCR é geralmente considerado complementar à cultura e ao teste de Elek; num surto muito grande, o PCR pode ser utilizado como teste de confirmação autónomo, desde que a difteria toxigénica tenha sido confirmada através de cultura e do teste de Elek em pelo menos cinco casos. No entanto, a cultura e o teste de Elek continuam a ser essenciais em surtos de grande dimensão e devem ser realizados se forem identificados novos casos suspeitos numa nova área sem associação epidemiológica ao surto actual. Além disso, para surtos com duração prolongada, pelo menos cinco amostras devem ser testadas através de cultura e de teste de Elek todos os meses entre os casos suspeitos sem correlação epidemiológica a um caso confirmado por PCR. Isto ajuda a equilibrar os recursos limitados e a lidar com os desafios no terreno existentes em contextos de poucos recursos, onde existe maior probabilidade de ocorrer um surto de difteria, ao mesmo tempo que garante que o surto de difteria toxigénica ainda está em curso. Muitos laboratórios de microbiologia clínica não dispõem de testes de Elek e PCR, por isso estes isolados devem ser enviados para um laboratório de referência experientes na realização destes testes. Para obter as orientações mais recentes sobre diagnóstico laboratorial, por favor consulte o manual laboratorial da OMS para o diagnóstico da difteria e de outras infecções relacionadas.

Fig. 7. Procedimentos recomendados e ordem a seguir para diagnóstico laboratorial da difteria e identificação de espécies toxigênicas de *Corynebacterium*



2.3 GESTÃO DE CASOS E TRATAMENTO DA DIFTERIA

Etapas de gestão de casos clínicos

A gestão de todos os casos suspeitos ou confirmados de difteria implica as seguintes etapas:

1. **Isolamento.** É necessário o isolamento das gotículas respiratórias de doentes com difteria respiratória e são necessárias precauções de contacto em casos de difteria cutânea. A difteria é altamente transmissível e os casos devem ser imediatamente isolados no momento de suspeita ou confirmação, de modo a prevenir a propagação da infecção. As unidades de isolamento devem ser enfermarias específicas onde os doentes ficam isolados até à apresentação de duas culturas negativas com um intervalo de 24 horas, após a conclusão do tratamento com antibióticos. Todos os doentes devem ser encorajados a usar máscaras e a fazer a despistagem para determinar a gravidade da doença utilizando a abordagem sistemática das vias respiratórias, respiração, circulação, incapacidade e exposição (ABCDE). Devem ser enviadas amostras das mucosas infectadas ou da ferida infectada para confirmação laboratorial. Os doentes com pseudomembranas extensas devem ser aconselhados a gargarejar 1% de peróxido de hidrogénio para acelerar a descamação da membrana enquanto aguardam confirmação laboratorial e tratamento. Se não houver unidades disponíveis para isolamento de gotículas, dispor biombos entre os doentes para limitar a potencial transmissão e o contacto entre o caso e outros doentes na unidade de saúde.
2. **Colheita de esfregaços nasais e faríngeos para cultura.** Os esfregaços devem ser colhidos o mais rapidamente possível após a suspeita de difteria, e o tratamento não deve ser adiado enquanto se espera pelos resultados laboratoriais.
3. **Antitoxina da difteria (DAT).** A base do tratamento é a DAT. A evolução e o desfecho da doença dependem de quão cedo é começado o tratamento antitoxina após o início da doença; após cerca de 3 dias desde o início, o risco de complicações e de um desfecho fatal aumenta a cada dia que a administração de DAT é adiada. Em caso de forte suspeita de difteria, o tratamento com DAT deve ser administrado imediatamente, sem esperar pelos resultados laboratoriais, de preferência por via intravenosa, em casos graves, e por via intramuscular nos outros casos. A dose de DAT administrada varia consoante o local e a extensão da infecção, o tempo desde o início e a gravidade da infecção.
4. **Tratamento com antibióticos.** Os antibióticos eliminam a produção de bactérias e toxinas, impedem a continuidade da transmissão e limitam a propagação que pode persistir mesmo após a recuperação clínica. O tratamento deve continuar durante 2 semanas. A escolha de antibióticos deve depender do antibiograma. O tratamento deve ser administrado por via parentérica até o doente conseguir engolir com facilidade.
5. **Vacinação conforme necessário durante a convalescença.** A imunidade protectora nem sempre se desenvolve após a recuperação da doença. Assim, os indivíduos que estão a recuperar da difteria devem receber um ciclo completo da vacina que contém toxoides diftéricos durante a convalescença. Mais informações sobre a gestão de casos podem ser consultadas em <https://openwho.org/courses/diphtheriaclinical-management>.
 - Tipo:
 - o **pentavalente (para idades entre 6 semanas e 6 anos de idade)**
 - o **tétano-difteria (Td) (para crianças com idade igual ou superior a 7 anos).**
 - Número de doses:
 - o **apenas uma dose se existirem provas documentais de que o indivíduo completou um ciclo de vacinação primária;**
 - o **três doses, com pelo menos 4 semanas de intervalo entre cada dose.**

Etapas operacionais da gestão de casos de difteria

- *Colocar o doente imediatamente em quarto (ou área) de isolamento e implementar as precauções padrão relativas às gotículas e aos contactos quando prestar cuidados ao doente.*
- *Administrar a DAT o mais rapidamente possível. Não esperar pela confirmação da cultura para iniciar o tratamento (demora 8 a 10 horas a crescer).*
- *Administrar antibióticos (penicilina, eritromicina, azitromicina ou clindamicina) o mais rapidamente possível. Solicitar a realização do TSA nas amostras. Não esperar pelo TSA!! Iniciar o tratamento.*
- *Monitorizar de perto e disponibilizar terapia de suporte em caso de complicações graves (por exemplo, gestão das vias respiratórias, insuficiência cardíaca, neurológica e renal).*
- *Imunizar com uma vacina que contenha toxoides diftéricos e adequada à idade.*

Internamento hospitalar

Os casos suspeitos ou confirmados de difteria e os casos com sintomas graves necessitarão de internamento em unidades de cuidados de saúde secundários ou terciários, capazes de lidar com complicações respiratórias e sistémicas, bem como facilitar o isolamento e a administração de DAT. Todos os casos na fase inicial de internamento (primeiras 48 horas) requerem avaliação a cada 2 a 4 horas, bem como observação rigorosa, sobretudo quando se trata de crianças pequenas. No caso de pacientes internados com pseudomembranas extensas, recomenda-se uma consulta de anesthesiologia ou de otorrinolaringologia, devido à possível necessidade de traqueotomia e intubação. Os doentes com difteria respiratória grave requerem uma monitorização cuidadosa (idealmente num contexto de cuidados intensivos) de complicações potencialmente fatais resultantes de problemas locais (por exemplo, obstrução das vias respiratórias ou dificuldades respiratórias devido a doença traqueobrônquica) ou manifestações sistémicas (sobretudo complicações cardíacas). Como os doentes sem evidência clínica de miocardite podem apresentar alterações significativas no ECG, é importante monitorizar regularmente os padrões do ECG em todos os doentes com difteria.

Se a família ou o doente recusarem o internamento, apresentamos em seguida alguns argumentos para os informar

- Doença contagiosa
 - A difteria respiratória é uma doença contagiosa.
 - O internamento permitirá o isolamento e o tratamento de forma a travar o surto.
 - Após 48 horas de administração de antibióticos, o paciente será menos contagioso.
- O tratamento salva vidas.
 - A difteria por tratar pode levar à asfixia e à morte.
 - A antitoxina salva vidas, mas só pode ser administrada no hospital.
 - A maioria dos antibióticos tem de ser tomada durante 14 dias.
 - Os contactos próximos também devem tomar antibióticos durante 7 dias.

- Se o doente continuar a recusar internamento, adoptar as seguintes medidas.
 - Enviar o doente para casa com antibióticos, sabão e máscaras cirúrgicas.
 - Aconselhar o doente a evitar o contacto com outras pessoas nas primeiras 48 horas da toma de antibióticos.
 - Se os sintomas piorarem (letargia, respiração ruidosa, entre outras coisas), aconselhar o doente a regressar ao hospital para receber cuidados médicos de imediato.

Prevenção e controlo de infecções

Colocar imediatamente os doentes com sintomas de infecção do tracto respiratório superior numa zona separada, até serem examinados. Além das precauções habituais, é necessário adoptar precauções contra gotículas para doentes com difteria respiratória; no caso de difteria cutânea, devem ser adoptadas precauções relativas ao contacto. Os casos suspeitos também devem ser internados numa unidade de tratamento com capacidade de isolamento; é preferível um quarto individual. Se não for possível, agrupar os doentes em áreas confinadas, mantendo os casos suspeitos e os casos confirmados separados. Separar a área de isolamento das outras áreas de tratamento dos doentes. Sempre que possível, manter um metro de distância entre os doentes e manter as áreas de tratamento dos doentes bem ventiladas. Evitar mover ou transportar doentes para fora da área de isolamento. Se for necessário deslocar o doente para fora da área de isolamento, peça ao doente para utilizar uma máscara médica ou cirúrgica. Limpar e desinfetar as superfícies e os equipamentos que são tocados frequentemente, utilizando materiais próprios. Designar funcionários de limpeza específicos para as salas de isolamento e equipá-los com equipamento de protecção individual (EPI) adequado. Garantir a disponibilidade de protocolos para limpeza e desinfecção de salas (tanto de rotina como terminais), incluindo a preparação de soluções e a utilização de EPI. Evitar a utilização de produtos de higiene ou EPI esgotados. No caso dos doentes com difteria confirmada, continuar o isolamento até que seja demonstrada a eliminação do organismo através de culturas negativas de duas amostras obtidas com pelo menos 24 horas de intervalo após a conclusão da terapêutica antibiótica. Na ausência destas culturas posteriores, os doentes devem permanecer isolados até completarem a terapêutica antibiótica recomendada.

Durante um surto de grandes dimensões, o espaço para isolamento pode ser limitado. Se não estiverem disponíveis quartos separados para isolamento, devem ser colocados biombos entre os doentes para limitar a potencial transmissão. As restrições logísticas também podem limitar a duração exequível do isolamento. Em geral, a doença deixa de ser contagiosa 48 horas após a instituição dos antibióticos. Assim, quando não é possível um isolamento mais prolongado, os doentes podem ser transferidos do isolamento para uma enfermaria com barreiras de protecção após completarem 48 horas de terapêutica com antibióticos, e as precauções contra as gotículas devem ser mantidas. Os doentes que se encontrem bem e que não estejam internados devem ser aconselhados a limitar o contacto com outros até à conclusão da terapêutica antibiótica.

Fig. 8. Formas de implementar as precauções contra gotículas e contactos**WAYS TO IMPLEMENT DROPLET AND CONTACT PRECAUTIONS****For family members:**

- A family member, such as mother, can stay with her sick child in the treatment facility, if desired.
- The family member should also be taught to practise hand hygiene.
- The family member should be provided with a medical mask to wear when within one metre of the patient, and also a disposable gown, eye protection and gloves when in close contact.
- Take this as an opportunity to give prophylactic antibiotics to the family member.

For health-care workers:

- Practise proper hand hygiene
- Wear a medical or surgical mask when within one metre of the patient or when entering room.
- Wear gown, gloves, eye protection and medical or surgical mask if he or she will be performing a close examination of the patient and may be exposed to respiratory secretions.
- Remove personal protective equipment in contaminated areas and then leave room. • Use disposable or dedicated patient equipment when possible. If not possible, then clean and disinfect between uses, if sharing among patients.
- Refrain from touching eyes, nose or mouth with contaminated gloved or ungloved hands after patient's care or before hand hygiene.
- Avoid contaminating surfaces not involved with direct patient care, such as doorknobs, light switches and mobile phones.

Antibióticos

Os antibióticos são usados na gestão da difteria respiratória e possuem três grandes benefícios: matam o organismo e, assim, impedem a formação de toxinas adicionais, retardam a propagação da infecção local e reduzem a transmissão. Todas as amostras para diagnóstico devem ser colhidas antes do início do tratamento com antibióticos. No entanto, mesmo que já tenha sido iniciado o tratamento com antibióticos, devem colher-se amostras. O tratamento com antibióticos deve ser iniciado imediatamente, sem esperar pelo TSA. Os antibióticos não substituem a DAT, mas matam o organismo. O antibiótico adequado depende do surto ou das sensibilidades locais, existindo o

risco de resistência à penicilina no surto actual. O tratamento com antibióticos baseia-se no peso e deve continuar durante 2 semanas, mesmo que os doentes tenham recebido alta das unidades de saúde.

Tabela 3. Tipos de antibióticos e dosagem conforme a gravidade da doença

Nível de gravidade da doença	Antibiótico/Via de administração	Dosagem (Tratar durante 14 dias)
Menos doente e capaz de engolir	Fenoximetilpenicilina V oral	Todas as pessoas 50 mg/kg/dia, administrar em doses divididas 10-15 mg/kg a cada 6 horas
	Eritromicina oral	Todas as pessoas: 40-50 mg/kg/dia (máximo, 2 g/dia). Administrar em doses divididas, 10-15 mg/kg a cada 6 horas, no máximo 500 mg por dose.
	Azitromicina oral	Crianças: 10-12 mg/kg uma vez por dia (máx. 500 mg/dia). Adultos: 500 mg uma vez por dia.
	Clindamicina oral	Adultos: 150-300 mg a cada 6 horas Crianças: 25 mg/kg/dia a cada 6 horas
Gravemente doente	Benzilpenicilina procaína (penicilina G): administrar por via intramuscular (IM)	Todas as pessoas: 50 mg/kg uma vez por dia (máximo 1,2 g por dia)
	Benzilpenicilina aquosa (penicilina G): administrar por via intramuscular (IM) ou intravenosa lenta (IV)	Todas as pessoas: 100 000 unidades/ kg/dia, administradas em doses divididas de 25 000 UI/ kg a cada 6 horas. Dose máxima de 4 milhões de unidades internacionais (MUI) ou 2,4 g por dia.
	Eritromicina IV	Todas as pessoas: 40-50 mg/kg/dia (máximo, 2 g/dia). Administrar em doses divididas, 10-15 mg/kg a cada 6 horas, no máximo 500 mg por dose.
	Clindamicina IM/IV	Adultos: 600-1 200 mg em 2-4 doses divididas Crianças: 15-25 mg/kg em 3-4 doses divididas

Antitoxina diftérica (DAT)

A DAT é um soro hiperimune produzido por cavalos. Uma vez que a antitoxina neutraliza apenas a toxina circulante sem ligação aos tecidos, a administração imediata de DAT é fundamental. A administração tardia aumenta o risco de complicações posteriores, como a miocardite e polineuropatias. Se os médicos suspeitarem de difteria, o tratamento com DAT deve ser administrado imediatamente, sem esperar pelos resultados laboratoriais. A dose terapêutica deve ser administrada na sua totalidade de uma só vez. A quantidade de antitoxina recomendada varia entre 20 000 e 100 000 unidades, com quantidades mais elevadas recomendadas para pessoas com lesões locais extensas e com um intervalo mais longo desde o início da doença. Se não houver escassez, todos os doentes confirmados devem receber DAT; no entanto, se houver poucas reservas, deve ser dada prioridade aos casos graves. Em geral, a DAT não é indicada em casos de difteria cutânea sem manifestações sistémicas. No entanto, nos casos em que a úlcera é muito grande (> 2cm) e membranosa, o risco de absorção sistémica da toxina e de complicações sistémicas posteriores aumenta, e pode ser considerada a administração de DAT. Embora existam poucos dados a este respeito, a administração de DAT em doentes clinicamente suspeitas que

estejam grávidas ou a amamentar deve ser considerada e pode salvar vidas. As possíveis reacções adversas após a administração de DAT são reacções de hipersensibilidade, reacções febris e doença do soro. Verificar os níveis glicémicos em crianças > 5 anos de hora a hora. Se não forem observadas reacções alérgicas, a taxa de infusão poderá ser aumentada progressivamente durante o período indicado.

A anafilaxia é uma emergência médica grave e instruções para o reconhecimento e a gestão da anafilaxia podem ser encontradas nas Orientações de Vigilância da Segurança da Vacinação para os Gestores de Programas de Vacinação sobre a Vigilância de Eventos Adversos Posteriores à Vacinação. Os testes de sensibilização têm sido amplamente utilizados durante surtos de difteria e são recomendados por algumas autoridades nacionais, bem como por fabricantes. Recomenda-se não esperar pela confirmação bacteriológica, pois qualquer atraso pode diminuir a eficácia.

Novas recomendações da OMS para o tratamento clínico da difteria (2 de fevereiro de 2024)

- Em doentes com difteria suspeita ou confirmada, a OMS recomenda a utilização de antibióticos macrólidos (azitromicina, eritromicina) em vez de antibióticos penicilínicos [Recomendação forte, evidência de baixa certeza].
- Em doentes com suspeita ou confirmação de difteria, a OMS recomenda a não realização de testes de sensibilidade de rotina antes da administração de antitoxina da difteria (DAT) [Recomendação forte, evidência de certeza moderada].
- Em doentes com suspeita ou confirmação de difteria sintomática, a OMS sugere um regime de dosagem crescente para a antitoxina da difteria (DAT) que se baseia na gravidade da doença e no tempo decorrido desde o início dos sintomas, em comparação com uma dose fixa para todos os doentes [recomendação condicional, evidência de certeza muito baixa].

Source: *Clinical management of diphtheria: guideline, 2 February 2024*. Geneva: World Health Organization; 2024 (WHO/DIPH/Clinical/2024.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Tabela 4. Doses recomendadas de DAT para crianças e adultos

Apresentação da clínica da difteria	Dose de DAT (unidades)	Via
Nasal	10 000-20 000	Intramuscular
Nasofaríngea	40 000-60 000	Intramuscular
Amigdalina	15 000-25 000	Intramuscular ou intravenosa
Faríngea/laríngea Laríngea ou faríngea com duração de 2 dias	20 000-40 000	Intramuscular ou intravenosa
Diagnóstico combinado/atrasado	40 000-60 000	Intravenosa
Doença extensa de duração igual ou superior a 3 dias, em qualquer doente com inchaço difuso do pescoço (dificuldade respiratória, instabilidade hemodinâmica)	80 000-10 0000	Intravenosa
Apenas lesões cutâneas (caso raro em que o tratamento está indicado acima)	20 000-40 0000	Intramuscular ou intravenosa

A dose recomendada de DAT depende do local, da extensão e da duração da doença, variando entre 20 000 e 100 000 unidades numa única dose administrada por via intravenosa ou intramuscular, e deve ser administrada imediatamente após a colheita de esfregaços nasais e da garganta.

Reacção adversa à DAT	Gestão de reacção adversa à DAT
<ul style="list-style-type: none"> Anafilaxia Angioedema ou outro edema facial Tosse Dessaturação de oxigénio Pieira Erupção cutânea generalizada Erupção cutânea localizada Comichão Agitação/inquietação Náuseas e/ou vómitos 	<ul style="list-style-type: none"> Adrenalina Hidrocortisona Prometazina Nebulização de salbutamol Oxigénio Fluidos por via IV Ondansetrona <p>Se ocorrer anafilaxia, administrar epinefrina IV 0,2-0,5 mL de solução 1:1 000. En cas d'anaphylaxie, administrer de l'épinéphrine par voie IV 0,2 à 0,5 mL de solution à 1:1 000.</p>

Administração de DAT

- **Cada ampola de 10 mL contém 10 000 UI de DAT**
- Instalar uma enfermaria de cuidados agudos ou uma unidade de alta dependência (UAD) para administrar a DAT.
- Medicação previamente os doentes com esteróides ou anti-histamínicos consoante o peso.
- Colher uma amostra de soro antes de administrar a DAT.
- Administrar uma dose completa de DAT lentamente, ao longo de 2-4 horas, em 250–500 mL de solução salina normal (SN).
- Vigiar o doente relativamente à ocorrência de eventos adversos (EA).
- Transferir o doente para a enfermaria geral caso não tenham ocorrido EA e manter sob observação durante 6 horas.

- Dar alta ao doente no segundo dia se não houver reacção adversa e se verificarem sinais de melhoria.
- As mulheres grávidas não devem receber DAT.

DICAS

- Se a disponibilidade for limitada, utilizar a gama de doses mais baixas e dar prioridade aos doentes com doença grave.
- Recomendam-se as mesmas doses para crianças e adultos.
- Não repetir a dosagem. A DAT é administrada numa dose única.
- Pode ser administrada por via intravenosa (preferível em casos graves) ou intramuscular (nos casos ligeiros a moderados).

Abastecimento mundial de DAT

- A OMS e os parceiros mundiais realizam uma avaliação diária do abastecimento de DAT com vista a manter a qualidade e a disponibilidade do tratamento a todas as pessoas infectadas.
- No entanto, actualmente (em Outubro de 2023) existem surtos em 16 países em todo o mundo, sendo o maior verificado na Índia.
- Se o abastecimento se esgotar, as implicações para o tratamento terão de ser geridas de acordo com princípios éticos.

Pontos de discussão em relação à difteria respiratória e à DAT

- Princípio de utilidade: provavelmente, a administração precoce de DAT é o método que salva mais vidas. A maioria dos casos graves apresentam a taxa de mortalidade mais elevada e, sem unidades de cuidados intensivos, é provável que o doente morra imediatamente, com ou sem a administração de DAT.
- Princípio de equidade: toda a população é vulnerável, deve obter preferência.
- Ciclo de vida: deve dar-se prioridade às crianças, mas não é recomendado o estabelecimento de uma idade específica.
- Sistema de lotaria: garante equidade e justiça se todas as crianças puderem aceder aos cuidados em tempo útil. Não se aplica a esta situação, as crianças estão demasiado vulneráveis.

Processo justo para a tomada de decisões

- Quando podem ser tomadas em conta várias considerações éticas, é essencial convocar um processo de decisão transparente para garantir um processo justo antes da ocorrência da crise.
- Uma representação abrangente deve incluir:
 - partes interessadas (internacionais e nacionais)
 - funcionários locais do ministério da saúde
 - representantes da comunidade.
- As decisões devem ser sustentadas por raciocínios relevantes.
- As decisões podem ser revistas com base em novos dados ou novo raciocínio.

Gestão de complicações

Podem ocorrer complicações tanto na fase inicial como numa fase tardia da doença. A maioria das complicações iniciais manifestam-se no espaço de uma semana após o início dos sintomas e incluem obstrução respiratória e dificuldade respiratória aguda. Na fase inicial, a obstrução das vias respiratórias ocorre devido a edema e revestimento de pseudomembrana na traqueia e nos brônquios, causando cianose ou sufocamento da pessoa infectada. Lesões renais agudas

e anomalias cardíacas podem conduzir a insuficiência cardíaca. Os doentes devem ser tratados por um especialista no ambiente apropriado. A gestão das vias respiratórias é crucial para doentes com dificuldades respiratórias iminentes ou na presença de membranas laríngeas. As intervenções para prevenir o risco de asfixia súbita envolvem traqueotomia ou remoção mecânica de pseudomembranas traqueobrônquicas e/ou intubação, ventilador e possivelmente oxigenação por membrana extracorporal (ECMO), quando disponível. Os doentes devem também ser continuamente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de complicações cardíacas.

As complicações tardias manifestam-se geralmente no espaço de 2 semanas a meses após o início dos sintomas e devem ser tratadas nos contextos apropriados. Incluem doenças crónicas cardíacas e renais, anomalias na marcha, distúrbios sanguíneos e, em alguns casos, reactivação de tuberculose latente.

- Duas semanas após a fase faríngea inicial, alguns pacientes podem desenvolver miocardite (insuficiência cardíaca congestiva, anormalidades de condução e arritmias).
- Entre 2 a 6 semanas, alguns doentes experimentam disfunção neurológica debilitante (neuropatia dos nervos cranianos e periféricos e/ou fraqueza motora/paralisia).
- Também ocorre insuficiência renal.

A obstrução das vias respiratórias e a miocardite são as principais causas de morte.

Cuidados de seguimento e rastreio de contactos

Os doentes podem receber alta após 48 horas de tratamento com antibióticos e são aconselhados a continuar a toma de antibióticos até 14 dias. Idealmente, os doentes são considerados negativos se se obtiver um resultado negativo em duas amostras com um intervalo de 24 horas entre si. Todos os contactos devem ser avaliados clinicamente e mantidos sob vigilância durante uma semana. Recomenda-se a administração de antibióticos como método profilático. Estes incluem:

1. benzatina por via intramuscular: crianças 600 UI e adultos 1200 UI em dose única
2. eritromicina oral: crianças 40 mg/kg a cada 6 horas e adultos 1 g/dia, durante 7 dias
3. azitromicina oral: crianças 10-20 mg/kg uma vez por dia e adultos 500 mg uma vez por dia durante 7 dias.

Contudo, estes dependem da susceptibilidade à bactéria. Avaliar a situação vacinal dos contactos próximos expostos relativamente à vacina que contém toxoides diftéricos. Se os contactos não estiverem totalmente vacinados, recomendar a vacinação de acordo com a estratégia da OMS.

2.4 PREVENÇÃO DA DIFTERIA

Posição da OMS relativamente à vacina da difteria

Todas as crianças em todo o mundo devem ser vacinadas contra a difteria. Os recentes surtos de difteria em vários países reflectem uma cobertura vacinal inadequada e demonstraram a importância de manter níveis elevados da cobertura nos programas de vacinação infantil. Todos os países devem procurar concretizar a vacinação atempada com um ciclo primário completo e doses de reforço. Quem não está totalmente vacinado, está em risco, independentemente do contexto.

Vacinação primária para lactentes

Como o toxoide diftérico está quase exclusivamente disponível em combinações fixas com outros antigénios, os programas de vacinação devem harmonizar os planos de vacinação entre a difteria, o tétano e a tosse convulsa. Para a vacinação de lactentes, a vacina que contém DTP inclui frequentemente outros antigénios programados ao mesmo tempo, como a haemophilus influenzae

tipo b (Hib), a vacina inactivada contra a poliomielite (VIP) e a hepatite B, de modo a reduzir o número de injeções. Recomenda-se um ciclo primário de três doses da vacina que contém toxoides diftéricos, sendo a primeira dose administrada logo às 6 semanas de idade. As doses posteriores devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. A terceira dose do ciclo primário deve ser completada aos 6 meses de idade, se possível. Se houver atrasos no início ou na conclusão do ciclo primário, as doses em falta devem ser administradas o mais cedo possível, com um intervalo de pelo menos 4 semanas entre as doses. A necessidade da vacinação precoce em lactentes com a vacina que contém DTP serve sobretudo para assegurar uma rápida protecção contra a tosse convulsa, uma vez que a doença grave e a morte causadas pela tosse convulsa estão quase totalmente limitadas às primeiras semanas e aos primeiros meses de vida. O ciclo primário de três doses é a base para o desenvolvimento de imunidade vitalícia à difteria. Tendo em conta o historial de fraca cobertura em muitos países, é importante fornecer os ciclos primários às pessoas que não receberam estas doses na infância. Em qualquer idade, as pessoas que não estão vacinadas contra a difteria ou cuja vacinação contra a difteria está incompleta devem receber as doses necessárias para completar a sua vacinação.

Doses de reforço

Os programas de vacinação devem assegurar a administração de três doses de reforço da vacina que contém toxoides diftéricos durante a infância e a adolescência. Este ciclo oferecerá protecção durante toda a adolescência e idade adulta. As doses de reforço da vacina contra a difteria devem ser administradas em combinação com a vacina que contém toxoides tetânicos, e utilizando o mesmo calendário, isto é, aos 12 a 23 meses de idade, aos 4 a 7 anos de idade, e aos 9 a 15 anos de idade, utilizando formulações de vacinas adequadas à idade. Dado o aumento da esperança de vida em todo o mundo, ainda não se sabe se poderá ser necessária uma dose de reforço numa fase posterior da vida para garantir protecção vitalícia. (63) Os planos nacionais de vacinação podem ser ajustados dentro dos limites etários especificados acima para permitir que os programas adaptem os seus calendários com base na epidemiologia local, no calendário das doses de vacinação e noutras intervenções agendadas, e em quaisquer outras questões programáticas. Com uma percentagem crescente de crianças que frequentam a escola em todo o mundo, os programas de vacinação dirigidos a crianças em idade escolar são cada vez mais importantes. Isto é particularmente relevante no caso das doses de reforço da vacina que contém toxoides diftéricos. Pode ser administrada uma segunda dose de reforço por volta da idade de ingresso no ensino primário e uma terceira dose de reforço no final do ensino primário ou no início do ensino secundário. O rastreio da situação vacinal no ingresso escolar também pode ser uma boa oportunidade para pôr em dia quaisquer vacinas em falta e reduzir o risco de surtos de doenças evitáveis pela vacinação nas escolas. Uma abordagem de vacinação com base na escola poderá ser associada a outras intervenções de saúde importantes para as crianças e os adolescentes.

Calendário de recuperação em crianças com idade ≥ 1 ano, adolescentes e adultos

Devem ser aproveitadas as oportunidades para fornecer ou completar o ciclo de três doses da vacina que contém toxoides diftéricos junto das pessoas que não foram vacinadas durante a infância, ou cuja vacinação está incompleta. Para crianças com idades entre os 1 e os 7 anos que não foram vacinadas anteriormente, o calendário primário recomendado é de três doses com um intervalo mínimo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose, e um intervalo de pelo menos 6 meses entre a segunda e a terceira doses, utilizando a vacina que contém DTP. No caso da vacina combinada contra o tétano e a difteria (Td) ou contra o tétano, a difteria e a tosse convulsa (Tdap), o calendário recomendado para a imunização primária de crianças mais velhas (>7 anos), adolescentes e adultos é de três doses com um intervalo mínimo de 4 semanas entre a primeira e a segunda dose, e um intervalo de pelo menos 6 meses entre a segunda e a terceira dose.

São necessárias duas doses posteriores de reforço utilizando as vacinas combinadas Td ou Tdap, com um intervalo de pelo menos 1 ano entre as doses (ver *Vacinas contra o tétano: documento de tomada de posição da OMS*).⁽⁶⁴⁾ Uma vez que as doses de reforço da vacinação ainda podem provocar resposta após 25-30 anos, não é necessário repetir um ciclo de vacinação primária se houver atrasos na toma das doses de reforço. Para promover ainda mais a imunidade contra a difteria, recomenda-se o uso da vacina TD em vez da vacina que contém toxoides tetânicos (TT) durante a gravidez, para prevenir o tétano materno e neonatal no contexto dos cuidados pré-natais, e quando é necessária a profilaxia do tétano na sequência de ferimentos. As oportunidades para a vacinação de reforço podem incluir a administração de vacinas que contêm toxoides diftéricos juntamente com outras vacinas para adolescentes, como a vacinação contra o vírus do papiloma humano (VPH), ou durante a vacinação de rotina aquando do ingresso no serviço militar ou noutras instituições com requisitos semelhantes.

Grupos de risco

As vacinas que contêm toxoides diftéricos podem ser utilizadas em pessoas imunocomprometidas, incluindo indivíduos infectados pelo VIH, embora a resposta imunitária possa ser inferior à de pessoas totalmente imunocompetentes. Todas as crianças infectadas pelo VIH devem ser vacinadas contra a difteria, seguindo as recomendações de vacinação para a população em geral. Não foi estabelecida a necessidade de doses adicionais de reforço para pessoas infectadas pelo VIH ou com outras imunodeficiências congénitas ou adquiridas. A vacinação pode ser administrada durante a gravidez e pode servir para reforçar a imunidade e aumentar a duração da protecção nas pessoas que não tinham recebido o programa completo das doses de reforço recomendadas.

Administração conjunta da vacina

A administração concomitante das três primeiras doses da vacina que contém toxoides diftéricos com outras vacinas infantis não interfere com a resposta a qualquer destes antigénios após a vacinação primária ou de reforço. Todas as vacinas consistentes com o historial de vacinação anterior da criança podem ser administradas durante a mesma consulta. Em particular, a vacina que contém toxoides diftéricos pode ser administrada em conjunto com a vacina do Bacilo Calmette- Guérin (BCG), contra o HPV, contra o VIP, a vacina oral contra a poliomielite (VOP), vacina pneumocócica conjugada (VPC), a vacina conjugada contra o rotavírus, o sarampo, a papeira e a rubéola, e as vacinas meningocócicas conjugadas. No programa de vacinação de rotina, as vacinas conjugadas que contêm material de reacção cruzada (CRM), tais como as vacinas Hib, pneumocócica e meningocócica, podem ser administradas juntamente com, ou antes da vacina que contém toxoides diftéricos, mas não depois. Quando duas vacinas são administradas durante a mesma consulta, devem ser injectadas em membros diferentes. Quando são administradas três vacinas, duas podem ser injectadas no mesmo membro e a terceira no outro membro. As injeções no mesmo membro devem ter um intervalo mínimo de 2,5 cm, para que as reacções locais possam ser diferenciadas. Existem métodos eficazes recomendados para mitigar a dor no momento da vacinação. ⁽⁶⁵⁾

Profissionais de saúde

Em contextos endémicos e durante surtos, os profissionais de saúde podem correr um risco mais elevado de contrair difteria do que a população em geral. Por conseguinte, deve ser dada especial atenção à vacinação de profissionais de saúde que possam ser expostos à *C. diphtheriae* em contexto profissional. Todos os profissionais de saúde devem ter a vacinação em dia, de acordo com a recomendação dos respectivos planos nacionais de vacinação.

Viajantes

Em geral, os viajantes não correm um risco especial de contrair difteria, a não ser que viajem para um país endêmico ou para um contexto de surto. Devem seguir as recomendações de vacinação para a população em geral e certificar-se de que têm a vacina contra a difteria em dia antes de viajarem.

Vigilância

É fundamental que todos os países disponham de sistemas nacionais eficientes de vigilância e notificação, com análise dos dados a nível distrital. Os países devem comunicar todos os dados disponíveis sobre casos de difteria, incluindo dados provenientes das suas bases de dados de vigilância e resposta integradas às doenças. Os casos de difteria causados por *C. diphtheriae* (e por *C. ulcerans*, quando existe capacidade laboratorial) devem ser notificados nos países com capacidades robustas para confirmação laboratorial. Todos os países devem ter implementado vigilância epidemiológica para assegurar a detecção precoce de surtos de difteria. Todos os países devem ter acesso a unidades laboratoriais para identificação fiável de *C. diphtheriae* toxigénica. Sempre que necessário, a capacidade laboratorial deve ser reforçada.

Investigação

Podem ocorrer falhas na imunidade em grupos etários mais velhos devido à diminuição da imunidade, mas os dados disponíveis são insuficientes para justificar recomendações mundiais sobre a vacinação contra a difteria junto destes grupos. São necessários mais estudos, incluindo inquéritos serológicos, para gerar informação sobre a duração da protecção e a possível necessidade de doses de reforço em grupos etários mais velhos. O impacto da vacinação materna Td ou Tdap na resposta imunitária infantil às vacinas combinadas que contêm toxoides diftéricos ou CRM não foi estudado adequadamente.

Tabela 5. Apresentações de vacinas adequadas para a prevenção da difteria

Type	Vaccine description	Route
DT	Diphtheria-tetanus (higher potency of diphtheria vaccine).	Children up to 6 years of age
Td	Diphtheria-tetanus (lower potency of diphtheria vaccine).	From 4 years of age under all circumstances,
Tdap	Diphtheria (reduced)-tetanus-pertussis (acellular)	Not indicated for children below the age of 4 years (ADACEL)
DTaP	Diphtheria-tetanus-pertussis (acellular)	Primary vaccination series, and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTwP	Diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell)	Primary vaccination series and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTwP-Hib* vaccine	Diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell)-haemophilus influenzae type b (conjugate vaccine)	Primary vaccination series and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTwP-Hep B	Diphtheria-tetanus-pertussis(whole cell) and Hepatitis B	Primary vaccination series and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTwP-Hep B-Hib*	Diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell), Hepatitis B and Haemophilus influenzae type b	Primary vaccination series and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years
DTaP-HepB- Hib*-IPV	Diphtheria-tetanus-pertussis (acellular)-hepatitis B-haemophilus influenzae type b-polio (inactivated)	Primary vaccination series, and booster as indicated by national schedule and licensed for use in children aged 6 weeks to 7 years

* Hib – Não recomendada para crianças > 5 anos de idade. Nota: para informações actualizadas sobre os diferentes toxoides diftéricos pré-qualificados pela OMS, consultar: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/list-prequalified-vaccines>. Para informações actualizadas sobre os preços das vacinas da Divisão de Abastecimento da UNICEF, consultar: <https://supply.unicef.org/>. Fonte: Pré-qualificação de produtos médicos, vacinas pré-qualificadas pela OMS. 2018.

2.5 PREPARAÇÃO PARA SURTOS DE DIFTERIA

Objectivos da preparação para surtos de difteria

Os principais objectivos da preparação para surtos de difteria são:

- conhecer as principais áreas de risco e tomar medidas para minimizar o risco ou detectar quaisquer problemas o mais cedo possível;
- assegurar uma boa coordenação preparatória da resposta a surtos antes do surto ocorrer, de forma a obter uma resposta atempada e eficaz;
- detectar e avaliar rapidamente eventos relacionados com a difteria nos países; e
- estar a par dos abastecimentos de DAT existentes, incluindo reservas para garantir um acesso rápido e fácil em caso de surtos.

Ferramentas orientadoras para dar resposta a surtos de difteria

O objectivo dos procedimentos operacionais normalizados (PON) é realizar as operações de forma correcta e consistente. Os PON devem estar disponíveis no local onde o trabalho é realizado. Nem sempre é necessário utilizar o termo PON; em alternativa, estas orientações podem ser designadas como protocolos, instruções ou simplesmente formulários de registo.

As ferramentas orientadoras devem abordar os seguintes tópicos e podem ser específicas à difteria ou genéricas para doenças transmissíveis e doenças evitáveis pela vacinação:

- PON para métodos analíticos epidemiológicos
- termos de referência para um comité de coordenação de surtos
- PON para a colheita de amostras, procedimentos laboratoriais e garantia de qualidade
- PON para gestão de DAT
- PON para práticas seguras de injeção
- PON para o controlo de infecções nos hospitais
- PON para uma comunicação e consciencialização do público eficazes.

Mapeamento detalhado e mobilização de recursos

Um mapeamento previamente detalhado e um plano de mobilização dos recursos necessários, incluindo fundos para a resposta a surtos, otimizariam e distribuiriam melhor o uso dos recursos nas áreas vulneráveis. O mapeamento dos recursos inclui:

- os antibióticos e os medicamentos necessários para os casos e para os contactos;
- Abastecimentos e requisitos de DAT;
- vacinas contra a difteria (adequadas à idade) que permitiriam o fornecimento adequado de vacinas para resposta a surtos;
- uma análise regular das falhas nas reservas necessárias;
- formação de recursos humanos (médicos, enfermeiros, profissionais de saúde pública e profissionais de laboratório);
- recursos financeiros;
- ferramentas, incluindo formulários de investigação de casos, formulários com listas de casos e de contactos, e formulários de requisição laboratorial;
- materiais informativos, educativos e de comunicação (folhetos e brochuras); e
- canais de encaminhamento para centros de saúde e hospitais de nível superior.

Papéis e responsabilidades nos diferentes níveis administrativos durante surtos

Como parte de actividades eficazes de preparação e resposta a surtos de difteria, devem ser claramente explicitados os papéis e as responsabilidades dos funcionários e prestadores de cuidados de saúde aos níveis nacional e subnacional no decurso de um surto. Seguem-se abaixo as funções gerais necessárias que devem estar em vigor durante uma situação de surto, mas que podem ser adaptadas ao contexto local.

Nível nacional:

- realizar avaliações dos riscos e análises da situação para reconhecer os eventos e os surtos em tempo útil;
- notificar as autoridades e o público em geral sobre o surto e coordenar as medidas de controlo do surto em todo o país, incluindo junto da OMS e de outros parceiros;
- organizar confirmação laboratorial das amostras;
- convocar uma comissão de coordenação do surto de difteria e delinear as responsabilidades;
- prever as necessidades de DAT, avaliar as reservas de DAT existentes (disponíveis aos níveis nacional, regional ou mundial), incluindo aprovações regulamentares junto de mecanismos regulamentares;

- determinar os requisitos em termos de vacinas, antibióticos e medicamentos;
- coordenar com todos os parceiros para melhorar o fornecimento imediato de DAT, sempre que necessário; e
- supervisionar e monitorizar as investigações no terreno.

Níveis distrital/regional/província:

- apoiar as unidades de saúde na investigação de casos;
- supervisionar e monitorizar a vigilância, e efectuar pesquisas activas de casos e rastreio de contactos junto das unidades de saúde para melhorar a vigilância;
- elaborar um planeamento detalhado das investigações sobre surtos, planear intervenções adequadas e uma gestão com base na epidemiologia local dos surtos;
- realizar vigilância e levar a cabo uma revisão periódica dos dados;
- definir a estratégia de comunicação necessária para aumentar a sensibilização da comunidade para o surto e a resposta adequada, incluindo estratégias de vacinação;
- semanalmente, divulgar resumos dos dados de vigilância do surto de difteria junto das autoridades governamentais e das unidades de saúde relevantes;
- gerir os contactos de forma adequada, incluindo a vacinação de resposta a surtos;
- determinar as necessidades a nível de abastecimento e de logística para apoiar o surto; e
- comunicar com as autoridades superiores apropriadas e aumentar a sensibilização do público de forma a prevenir um aumento da propagação.

Nível da unidade de saúde:

- detectar, investigar, registar e notificar todos os casos suspeitos de difteria;
- recolher amostras para confirmação laboratorial;
- intensificar a vigilância através de pesquisas activas de casos e de análises dos registos;
- gerir adequadamente os casos e os contactos; e
- nos casos que necessitam de internamento, encaminhar os doentes para centros de saúde de nível superior e para hospitais.

Apoio laboratorial

Para um apoio laboratorial rápido e eficiente, devem ser identificados os seguintes procedimentos laboratoriais de preparação:

- assegurar uma capacidade laboratorial adequada no país e nas áreas afectadas, incluindo a disponibilidade de reagentes laboratoriais de qualidade e de sistemas de controlo de qualidade aos níveis nacional e subnacional;
- garantir a existência de sistemas eficazes e eficientes para transporte de amostras laboratoriais, conforme necessário;
- identificar laboratórios de referência nacionais ou subnacionais com capacidade de testagem das amostras; e
- colaborar com laboratórios de referência (no caso de países que não possuem capacidade laboratorial para lidar com surtos de difteria).

Vigilância

A vigilância da difteria deve ocorrer aos níveis nacional, subnacional e das unidades de saúde. Como a difteria se tornou relativamente rara, a vigilância deve ser feita com base em casos. Todas as unidades de saúde que identificam os casos são obrigadas a comunicá-los. Mesmo nos países

com notificação agregada, todos os surtos devem ser imediatamente investigados e devem ser recolhidos dados baseados nos casos. Idealmente, todos os casos suspeitos devem ser sujeitos a testes laboratoriais para confirmação dos casos.

Formação dos profissionais de saúde

Com vista a preparar funcionários eficientes e com formação adequada – para a detecção precoce, incluindo a detecção do caso índice, e para a gestão e controlo necessários dos surtos –, é necessário realizar formação junto dos profissionais de saúde em áreas propensas a surtos. Os componentes da formação poderão incluir informação sobre a doença, definição normalizada de casos utilizada nos países, contactos, colheita de amostras, transporte, diagnóstico laboratorial e gestão dos casos-controlo, incluindo estratégias de vacinação. Entre os participantes deverão estar médicos de clínicas e laboratórios privados. Se os recursos o permitirem, poderá ser benéfica a formação de agentes comunitários de saúde. Garantir que todas as unidades de saúde dispõem de orientações-padrão sobre a gestão de casos e a resposta de saúde pública e estão alinhadas com estas. A OMS elaborou material que pode ser consultado para formação relacionada com a difteria.

Monitorização e supervisão

Deve ser realizada a monitorização e a supervisão periódicas para rever o nível de preparação, incluindo avaliações periódicas dos riscos para a saúde pública. A definição de padrões específicos durante a implementação dos procedimentos poderá ajudar a fomentar a aferição qualitativa e quantitativa do nível de preparação.

2.6 RESPOSTA A SURTOS DE DIFTERIA

Objectivos da resposta a surtos de difteria

Os principais objectivos da resposta a surtos de difteria:

- prevenir e minimizar a propagação adicional de casos de difteria;
- prevenir complicações e mortes através do diagnóstico precoce e de gestão e tratamento adequados;
- prestar assistência aos profissionais de saúde pública na realização da avaliação dos riscos;
- identificar áreas de alto risco e implementar medidas adequadas de controlo de saúde pública, incluindo a vacinação de resposta a surtos; e
- sensibilizar a comunidade para a difteria e respectiva prevenção.

Avaliação de riscos

Deve ser realizada uma avaliação dos riscos no início de um surto para ajudar a determinar o nível de risco para a saúde pública e orientar as actividades de resposta. Antes de realizar a avaliação de riscos, a comissão de coordenação do surto deve garantir que existem experiência e competências relevantes no grupo para realizar a avaliação dos riscos. A avaliação dos riscos deve utilizar várias fontes de informação para desenvolver uma clara compreensão do perigo, da exposição e do contexto. As fontes de informação podem incluir dados epidemiológicos agregados e baseados em casos, dados sobre a cobertura vacinal, dados dos censos e outras informações demográficas, socioeconómicas e geográficas, bem como informações sobre a capacidade e função dos sistemas de saúde. Ao realizar uma avaliação dos riscos relativos à difteria, a informação específica que pode ser utilizada para determinar o fardo da doença e o grau de endemicidade pode incluir informação sobre casos, assim como vários outros indicadores, tais como dados sobre a cobertura

vacinal nacional e subnacional e as causas subjacentes, incluindo grupos hesitantes, populações itinerantes e étnicas, doses de reforço de acordo com os planos nacionais, taxas de desistência da vacina contra a difteria, a tosse convulsa e o tétano (DTP1) e da DTP3, condições socioeconómicas e de vida (sobrelotação), áreas de alto risco identificadas nos planos detalhados, e acesso a serviços de saúde.

Após a recolha e avaliação desta informação, o próximo passo seria categorizar as áreas de alto e baixo risco em termos de vulnerabilidade e otimizar o planeamento para que sejam direccionados os recursos e as respostas adequadas às áreas vulneráveis. No entanto, podem ser realizadas avaliações estruturadas dos riscos como actividades periódicas de rotina para servir de base e ajudar a orientar as medidas de preparação. Estas podem ser realizadas em conjunto com as análises do PAV e as avaliações da vigilância das DEV em países com áreas de alto risco, medindo o aumento da incidência da doença, a fraca cobertura vacinal e as populações migrantes.

Notificação de um surto

Uma vez confirmado um surto de difteria, os profissionais do centro de saúde devem notificar imediatamente o nível administrativo imediatamente acima, por exemplo, o distrito ou a província, utilizando os meios de comunicação mais rápidos disponíveis. O relatório de notificação imediata deve incluir informação sobre o número de casos e mortes por faixa etária, situação vacinal e data de início (primeiro dia de garganta inflamada), hospitalização e tratamento (utilização de antibióticos e DAT), localização geográfica do surto, e as actividades planeadas para investigar e gerir o surto. Se forem registados casos ao longo das zonas fronteiriças, os responsáveis de saúde nas zonas adjacentes devem ser notificados e devem ser envidados esforços para partilhar informação.

Investigação detalhada de casos

Obter informações de cada caso (nome, morada, idade, sexo, situação vacinal, data da última vacinação, data de início, sintomas, data de colheita da amostra, tratamento e resultado), que devem ser acrescentadas ao formulário de investigação de casos e compiladas numa lista de casos. Todos os contactos próximos devem ser identificados e reunidos num formulário de lista de contactos. Os dados devem ser analisados rapidamente e tratados como informações fiáveis que podem ajudar a tomar medidas apropriadas.

Gestão de contactos

A gestão de contactos próximos de um caso confirmado de difteria inclui três componentes principais: seguimento dos contactos, profilaxia com antibiótico adequado e vacinação para os indivíduos não vacinados ou com a vacinação incompleta.

- Monitorizar os contactos próximos relativamente a sinais e sintomas durante 10 dias a partir da data do último contacto com um caso suspeito. No mínimo, consideram-se contactos próximos os membros do agregado familiar e outras pessoas com um historial de contacto directo com um caso. Estes podem incluir cuidadores, familiares, contactos sexuais, colegas e amigos que visitam regularmente a casa. O pessoal médico exposto às secreções orais ou respiratórias do caso ou exposto à ferida do caso também deve ser monitorizado. Idealmente, o pessoal de vigilância deve comunicar diariamente com os contactos para monitorizar novos sintomas, mas o grau de monitorização está dependente dos recursos de saúde pública. Colher um esfregaço nasal e um esfregaço faríngeo de todos os contactos próximos antes de iniciar o tratamento profiláctico com antibióticos.
- Os antibióticos profilácticos (penicilina ou eritromicina) estão indicados para contactos próximos durante 7 dias. Se o resultado da cultura for positivo para *C. diphtheriae* toxigénica, o contacto

deve ser tratado como um caso, com um tratamento com antibióticos durante 2 semanas (em casos assintomáticos ou sem pseudomembrana, não é necessária a administração de DAT). Levar a cabo nova investigação dos contactos e implementar uma gestão adequada dos casos, incluindo o isolamento. Este contacto seria agora classificado como um caso confirmado em laboratório.

- Se o resultado da cultura for positivo para *Corynebacterium spp* não toxigénica, o contacto deve completar o ciclo de antibióticos e voltar a ser testado, embora não seja classificado como um caso confirmado em laboratório.
- Se o resultado for negativo para *Corynebacterium spp.*, podem interromper-se os antibióticos e a monitorização.
- Não é recomendada a utilização de DAT na profilaxia de contactos após a exposição, uma vez que não existem muitos dados que comprovem o seu benefício. Avaliar a situação dos contactos próximos relativamente à vacinação contra a difteria.
- Os contactos não vacinados devem receber um ciclo completo de vacina que contém toxoides diftéricos. Os contactos com vacinação incompleta devem receber as doses necessárias para completar o seu ciclo vacinal.

Identificação dos contactos

Os contactos próximos incluem:

- membros do agregado familiar (todas as pessoas que dormiram na mesma casa/tenda durante as últimas 5 noites antes do início do caso);
- quaisquer pessoas com um histórico de contacto directo com o caso; e
- profissionais de saúde expostos a secreções orais ou respiratórias ou a feridas de um caso;
- contactos em risco. Para este grupo elegível, o risco de doença dependerá da duração do contacto e da sua situação vacinal. Os contactos em risco devem ser avaliados caso a caso pelas autoridades de saúde para determinar o nível provável de risco e a necessidade de tratamento profilático.

Exemplos desses contactos incluem:

- amigos, parentes e cuidadores que visitam regularmente a casa;
- contactos da turma da escola/creche;
- pessoas que partilham a mesma sala no local de emprego; e
- outros profissionais de saúde que tenham estado em contacto com o caso.

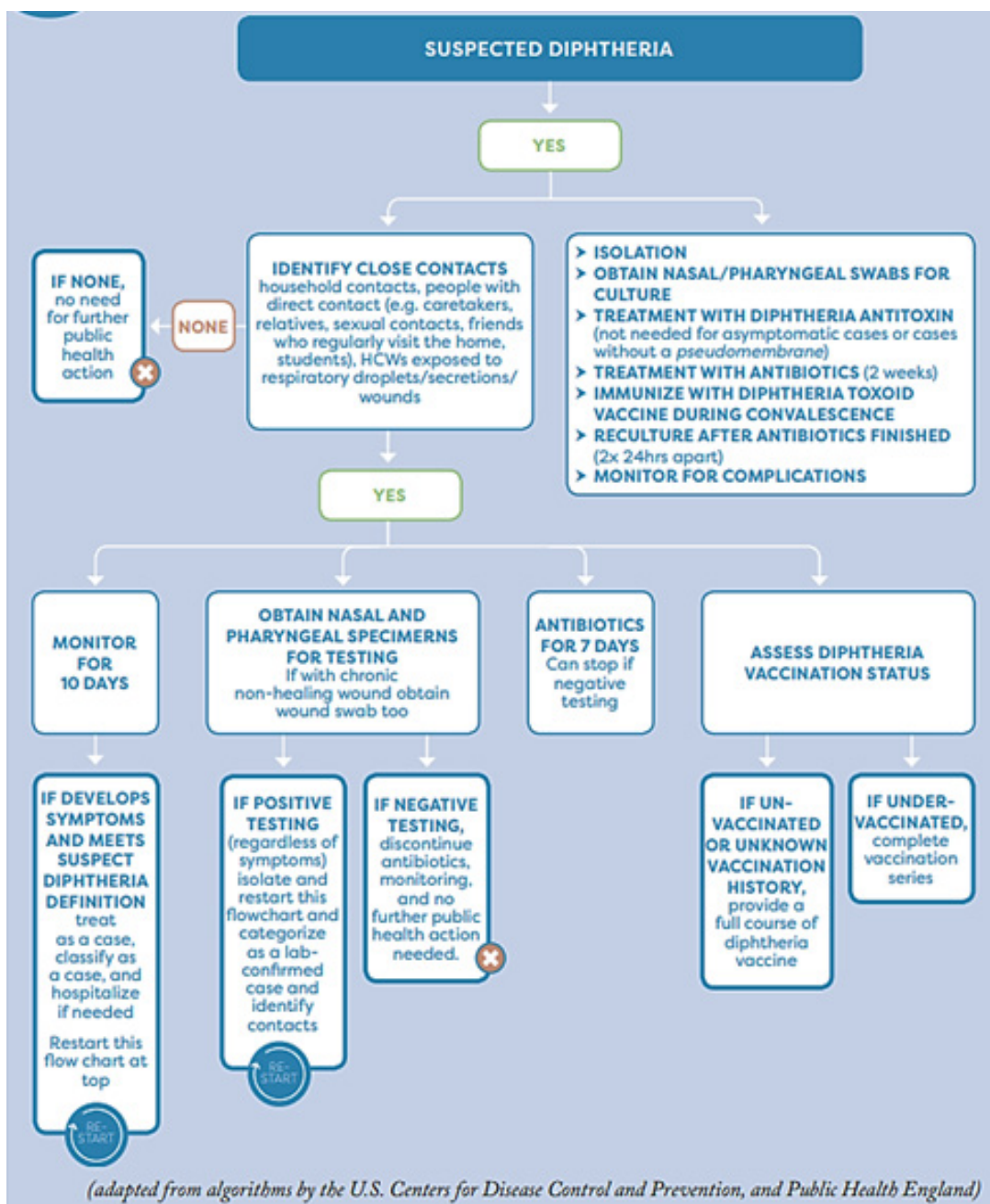
Durante a identificação de contactos, podem ser identificados portadores assintomáticos e casos respiratórios ligeiros sem pseudomembranas ou manifestações não respiratórias da doença. Os portadores assintomáticos, ao contrário das pessoas com doença evidente, são geralmente a maior fonte de transmissão durante os surtos comunitários. Devem ser identificados e contabilizados como casos confirmados em laboratório. Devem ser tratados de acordo com os procedimentos descritos na Secção 5 (Gestão e tratamento da difteria) mas não requerem internamento hospitalar.

Investigação laboratorial dos contactos próximos e dos contactos de risco elegíveis

Devem ser obtidas duas amostras para cultura de todos os contactos próximos e contactos de risco elegíveis, um esfregaço nasal e um esfregaço faríngeo antes de se iniciar o tratamento profilático com antibióticos.

- Se o resultado da cultura for positivo para *C. diphtheriae* toxigénica, o contacto deve ser tratado como um caso, deve ser realizada nova investigação dos contactos, e deve ser implementada uma gestão adequada dos casos. Estas situações são classificadas como casos confirmados em laboratório.
- Se o resultado for negativo para *C. diphtheriae*, estes contactos podem parar a toma de antibióticos e a monitorização.
- Se o resultado da cultura for positivo para *C. diphtheria* não-toxigénica, estes contactos devem completar o ciclo de antibióticos e voltar a ser testados, embora não sejam considerados como casos, uma vez que a bactéria presente é não-toxigénica.

Fig. 8. Gestão de casos e gestão de contactos de difteria



Intensificação da vigilância

Durante um surto, deve intensificar-se a vigilância para determinar a dimensão e a extensão geográfica do surto. Devem ser tomadas as seguintes medidas para intensificar a vigilância e procurar activamente casos adicionais:

- instituir a notificação de todos os casos em todos os centros de notificação;
- instituir a notificação semanal, independentemente da frequência de notificação anterior ao surto;
- realizar visitas regulares a escolas, hospitais e clínicas privadas para encontrar casos adicionais; e
- se o tempo e os recursos o permitirem, deve ser realizada uma detecção adicional de casos nas comunidades e nas unidades de saúde das áreas afectadas, incluindo:
- procura activa de casos nas comunidades, em que os profissionais de saúde costumam ir de porta em porta perguntar sobre casos suspeitos de difteria; e
- pesquisas retrospectivas de registos de hospitais e clínicas, incluindo unidades privadas, para reexaminar os registos e os históricos para detectar mais casos.

Comunicação em matéria de saúde

Antes e durante um surto, as populações devem compreender os riscos e como se protegerem. A comunicação estratégica, que dá resposta às preocupações da comunidade e a lacunas de conhecimento, é uma intervenção fundamental para proteger a saúde. A utilização de uma abordagem de Comunicação em matéria de Saúde (C4H) e a garantia de um fluxo regular de informações precisas assim que ficam disponíveis podem capacitar as pessoas a fazerem escolhas saudáveis para si próprias, para as suas famílias e comunidades. A credibilidade e a confiança nas instituições, nos portadores das mensagens e nas informações que fornecem são desenvolvidas ao longo do tempo. Os alicerces devem ser construídos em “tempo de paz”, e desenvolvidos em tempos de crise.

As actividades recomendadas incluem:

- actividades de comunicação dos riscos e de envolvimento da comunidade, lideradas pelo Ministério da Saúde e em colaboração com parceiros, com base em dados factuais, alicerçados na auscultação, na resposta a preocupações, a rumores, a informações falsas/desinformação e na resposta às necessidades das comunidades afectadas;
- colaborar com as comunidades através de múltiplos canais fidedignos, tanto *online* como *offline*, com mensagens e formatos adequados e centrados nas pessoas;
- aproveitar as redes existentes para mobilizar vozes motivadoras e de confiança, com vista a encorajar comportamentos de protecção sanitária, como a higiene das mãos e a etiqueta da tosse, de modo a alcançar populações de risco, como crianças em idade escolar e profissionais de saúde;
- medir, avaliar e aprender com as actividades C4H para maximizar os resultados e o impacto.

Vacinação reactiva

Em caso de surto, devem ser consideradas campanhas selectivas de vacinação dirigidas às populações em risco, incluindo profissionais de saúde e outros agentes de resposta a surtos. Num contexto de surto com populações com fraca cobertura vacinal e de risco elevado, a capacidade para levar a cabo uma campanha de vacinação em massa de alta qualidade deve ser rapidamente

avaliada. As estratégias de vacinação devem basear-se na epidemiologia da doença – por exemplo, em grupos etários ou populações especiais –, visando as áreas afectadas e de alto risco. Os países devem planear períodos de preparação e implementação, número de rondas, orçamentos e a possibilidade de integração com outras intervenções de saúde. Podem ser empregadas várias estratégias de vacinação, como vacinações porta a porta, postos de vacinação fixos e vacinação nas escolas.

- A rapidez da intervenção é importante, devendo esta ser realizada imediatamente após a tomada de decisão. A rapidez da intervenção desempenha um papel fundamental no número de casos e mortes que podem ser prevenidos potencialmente.
- A faixa etária-alvo depende do perfil de susceptibilidade da população, e os principais factores a considerar são a cobertura vacinal de rotina em cada coorte de nascimento, o número absoluto de casos em grupos etários específicos, e actividades de vacinação suplementar (AVS) prévias. Uma vez determinada a faixa etária visada para vacinação, todas as pessoas nessa faixa etária devem ser vacinadas independentemente da sua situação vacinal anterior.
- A área de intervenção para a resposta à vacinação deve incluir tanto as áreas afectadas pelo surto como as áreas adjacentes de alto risco. As equipas de vacinação devem garantir, em particular, a vacinação de grupos e em áreas com elevada probabilidade de não serem alcançados, como os que têm uma fraca cobertura vacinal, populações migrantes e que residem em bairros urbanos degradados. Durante os surtos em zonas fronteiriças, as medidas devem incluir a partilha transfronteiriça de informação e, se possível, a sincronização das actividades de vacinação.

Reforço da vacinação de rotina

Um surto de difteria constitui uma oportunidade para identificar os pontos fracos do programa de vacinação e para os corrigir. Deverão ser tomadas as seguintes medidas para reforçar a vacinação de rotina:

- rever e reforçar os planos detalhados nos distritos e nas unidades de saúde afectadas;
- analisar os dados de cobertura da DTP1 e a taxa de desistência (comparar a DTP1 com a DTP3) para identificar problemas no acesso e na utilização dos serviços de vacinação de rotina e para planejar actividades de resposta;
- localizar centros de saúde que realizam sessões de vacinação fixas que possam necessitar de recursos adicionais (vacinadores, vacinas ou logística da cadeia de frio);
- organizar medidas correctivas, tais como serviços adicionais de proximidade em acampamentos e junto de comunidades itinerantes com uma elevada percentagem de crianças não abrangidas;
- rastrear e vacinar as crianças não vacinadas através do sistema de monitorização do rastreio de incumprimento;
- realizar avaliações rápidas da cobertura da vacinação de rotina nas zonas afectadas e de alto risco;
- implementar estratégias de vacinação de reforço para as crianças que não foram vacinadas, como a intensificação da vacinação de rotina, as AVS selectivas e outras actividades; e
- encontrar oportunidades para reforçar ainda mais a vacinação de rotina, como a Semana Mundial da Vacinação e a intensificação periódica da vacinação de rotina.

III. Anexos

ANEXO 1. PROTOCOLO OPERACIONAL PARA A GESTÃO CLÍNICA DA DIFTERIA – ADAPTADO A PARTIR DO PROTOCOLO DE DAT DE 2017, DE COX’S BAZAR, BANGLADECHE

Terapêutica antitoxina (DAT): administrar o mais cedo possível.

1. A DAT é um produto de soro equino altamente eficaz, e é o método de referência no tratamento da difteria. (7)
2. A DAT deve ser administrada **imediatamente** em casos prováveis de difteria respiratória (garganta inflamada, febre baixa e presença de membrana aderente nas amígdalas, na faringe ou no nariz) com base no diagnóstico clínico. Não esperar pelo diagnóstico laboratorial.
(Caso Provável 2. Uma pessoa com uma doença caracterizada por laringite, faringite ou amigdalite, e uma membrana aderente nas amígdalas, na faringe e/ou no nariz OU linfadenopatia grave).
3. A toxina diftérica que já entrou nas células hospedeiras não é afectada pela DAT. Por conseguinte, para reduzir as complicações e a mortalidade, deve ser administrada DAT o mais rapidamente possível após o início da doença (ver Anexo D).
4. A DAT deve ser administrada num contexto cuidadosamente monitorizado, com intervenções médicas apropriadas e disponíveis, conforme necessário.
5. As mulheres grávidas não devem receber DAT.
6. A quantidade de antitoxina recomendada varia; recomendam-se quantidades mais elevadas em pessoas com pseudomembrana extensa, inchaço do pescoço, sinais sistémicos e um intervalo mais longo desde o início dos sintomas. A dose é a mesma para crianças e adultos. Não repetir a dosagem. **Quando a disponibilidade for limitada, utilizar o intervalo de doses mais baixo.**

Como administrar a DAT

Dose. A quantidade de antitoxina recomendada varia; recomendam-se quantidades mais elevadas em pessoas com lesões locais extensas e um intervalo mais longo desde o início dos sintomas. A dose é a mesma para crianças e adultos. Não repetir a dosagem. Quando a disponibilidade for limitada, utilizar o intervalo de doses mais baixo.

Apresentação da clínica da difteria	Dose de DAT (unidades)	Via
Nasal	10 000 à 20 000	Intramuscular
Nasofaríngea	40 000 à 60 000	Intramuscular
Amigdalina	15 000 à 25 000	Intramuscular ou intravenosa
Faríngea/laríngea Laríngea ou faríngea com duração de 2 dias	20 000 à 40 000	Intramuscular ou intravenosa
Diagnóstico combinado/atrasado	40 000 à 60 000	Intravenosa
Doença extensa de duração igual ou superior a 3 dias, em qualquer doente com inchaço difuso do pescoço (dificuldade respiratória ou instabilidade hemodinâmica)	80 000 à 10 0000	Intravenosa
Apenas lesões cutâneas (caso raro em que o tratamento está indicado acima)	20 000 à 40 0000	Intramuscular ou intravenosa

Via. A via intravenosa (IV) é a via preferencial de administração de DAT, sobretudo em casos graves. A dose de antitoxina deve ser misturada em 250-500 mL de solução salina normal e administrada lentamente ao longo de 2 a 4 horas, monitorizando de perto a possibilidade de anafilaxia. Em casos ligeiros ou moderados, a antitoxina pode ser administrada por via intramuscular (IM).

Temperatura. A antitoxina deve ser aquecida a 32–34 °C (90–95 °F) antes da injeção.

Contexto. Garantir a possibilidade de intervenções médicas e de monitorização adequadas junto de doentes adultos e pediátricos, caso surjam reacções alérgicas graves.

- Dispositivos de monitorização: oxímetro de pulso, braçadeira para medir a pressão arterial (PA) e termómetro.
- Medicamentos de emergência: adrenalina (1:1000), salbutamol, anti-histamínico, prednisolona, fluido cristalóide, abastecimento de oxigénio e dispositivos de entrega.
- Equipamento de emergência: ambu, dispositivos IV, gestão das vias respiratórias.

Procedimento

1. O profissional de saúde utiliza precauções relativamente ao contacto e a gotículas: luvas, bata de manga comprida, máscara cirúrgica e protecção ocular.
2. Monitorizar os sinais vitais do doente: PA, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), saturação de oxigénio periférico (SpO2) e estado mental antes e após a administração.
3. Efectuar testes de sensibilização.

Monitorizar eventos adversos. Se estes ocorrerem, interromper imediatamente a administração.

Evento adverso	Descrição clínica
Anafilaxia (início rápido)	<p>Geralmente começa a manifestar-se em poucos minutos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cutânea: prurido, rubor, urticária e angioedema. • Respiratória: voz rouca e estridor, pieira, dispneia e cianose. * • Cardíaca: pulsação rápida e fraca, hipotensão e arritmias. A anafilaxia é uma emergência médica grave, deve pedir ajuda.
Reacção febril (no espaço de 20–60 minutos)	<p>Quando ocorre febre, esta é caracterizada por uma sensação de frio, dispneia ligeira e um rápido aumento da temperatura. A maioria das reacções febris são ligeiras. Tratar apenas com antipiréticos (ou seja, paracetamol); reacções graves podem exigir outras medidas (banhos de água tépida, entre outras) para reduzir a temperatura.</p>
Doença do soro (manifesta-se geralmente 7–10 dias após a exposição inicial, entre 5 a 25 dias)	<p>Os sintomas são febre, erupções cutâneas maculopapulares ou urticária em formas mais ligeiras (90% das instâncias); em casos mais graves, pode surgir artrite, artralgia e linfadenopatia. Raramente, pode ocorrer angioedema, glomerulonefrite, síndrome de Guillain-Barré, neurite periférica ou miocardite. Os casos ligeiros de doença do soro muitas vezes resolvem-se espontaneamente no prazo entre alguns dias e 2 semanas. Alguns dos medicamentos que podem ser úteis incluem anti-histamínicos, anti-inflamatórios não esteróides e corticosteróides.</p>

Tratamento da anafilaxia

Se ocorrer anafilaxia, INTERROMPER a perfusão.

1. Pedir ajuda.
2. Avaliar as vias respiratórias, a respiração e a circulação. Iniciar tratamentos de emergência – se a criança não estiver a respirar, verificar a pulsação. Se não houver pulsação, iniciar o suporte básico de vida e administrar cinco respirações de resgate com um ambu e oxigénio a 100%.
3. Administrar adrenalina (1:1000, 1 mg/mL) imediatamente por via intramuscular:
 - 0,15 mL de 1:1000 a crianças <6 anos, repetir a cada 5 minutos conforme necessário
 - 0,3 mL de 1:1000 a crianças entre os 6 e os 12 anos, repetir a cada 5 minutos conforme necessário
 - 0,5 mL de epinefrina 1:1000 a adolescentes e adultos, repetir a cada 5 minutos, conforme necessário.
4. Garantir a estabilização das vias respiratórias, da respiração e da circulação.
 - Aceder a perfusão intravenosa/intra-óssea (IO), administrar oxigénio a 100%, administrar fluidos cristalóides (20 mL/kg IV) rapidamente para o choque e salbutamol nebulizado para pieira.
5. Administrar também anti-histamínicos e esteróides (ou seja, prednisolona 1 mg/kg).

Tratamento com antibióticos para casos prováveis e confirmados: os antibióticos devem ser administrados o mais rapidamente possível.

1. Para doentes que não conseguem engolir ou que estão gravemente doentes, utilizar preparações para administrar por via intravenosa ou intramuscular.
2. Para doentes gravemente doentes incapazes de fazer terapêutica oral, utilizar a formulação IV/IM no início. Quando o doente melhorar clinicamente, passar para os antimicrobianos orais.
3. Para pacientes menos doentes, a terapêutica oral pode ser utilizada logo de início.
4. Verificar se o doente é alérgico à penicilina (o risco de anafilaxia pela penicilina é muito raro).

Nível de gravidade da doença	Antibiótico/Via de administração	Posologie (Traiter pendant 14 jours)
Menos doente e capaz de engolir	Fenoximetilpenicilina V oral	Todas as pessoas 50 mg/kg/dia, administrar em doses divididas 10-15 mg/kg a cada 6 horas
	Eritromicina oral	Todas as pessoas: 40-50 mg/kg/dia (máximo, 2 g/dia). Administrar em doses divididas, 10-15 mg/kg a cada 6 horas, no máximo 500 mg por dose.
	Azitromicina oral	Crianças: 10-12 mg/kg uma vez por dia (máx. 500 mg/dia). Adultos: 500 mg uma vez por dia.
	Clindamicina oral	Adultos: 150-300 mg a cada 6 horas Crianças: 25 mg/kg/dia a cada 6 horas
Gravemente doente	Benzilpenicilina procaína (penicilina G): administrar por via IM	Todas as pessoas: 50 mg/kg uma vez por dia (máximo 1,2 g por dia)
	Benzilpenicilina aquosa (penicilina G): administrar por via IM ou IV lenta	Todas as pessoas: 100 000 unidades/ kg/dia, administradas em doses divididas de 25 000 UI/ kg a cada 6 horas. A dose máxima é de 4 MUI ou 2,4 gramas por dia
	Eritromicina IV	Todas as pessoas: 40-50 mg/kg/dia (máximo, 2 g/dia). Administrar em doses divididas, 10-15 mg/kg a cada 6 horas, no máximo 500 mg por dose.
	Clindamicina IM/IV	Adultos: 600-1200 mg em 2-4 doses divididas. Crianças: 15-25 mg/kg em 3-4 doses divididas.

Terapia de suporte para doentes com complicações

Monitorizar de perto o doente

1. A condição do doente, sobretudo o seu estado respiratório, deve ser avaliada com frequência, pelo menos a cada 2-4 horas, relativamente a quaisquer sinais de dificuldades respiratórias resultantes do desenvolvimento de obstrução ou aspiração das vias respiratórias. Esta avaliação deve incluir a verificação dos sinais vitais e da oximetria de pulso.
2. Monitorizar igualmente a função cardíaca através de ECG relativamente a anomalias da condução e arritmias (se possível).

Se o doente apresentar qualquer sinal de estridor inspiratório, frequência respiratória rápida, retracção intercostal, inquietação, letargia ou cianose, pedir ajuda e prosseguir com o tratamento das vias respiratórias.

A oxigenoterapia pode esconder a obstrução das vias respiratórias; utilizar com precaução

1. Evitar a utilização sistemática de oxigénio. Os sinais de dificuldades respiratórias (como frequência respiratória rápida, retracção intercostal grave da parede torácica inferior e inquietação) são sinais de necessidade de apoio na função respiratória; avançar com tratamento de desobstrução da respiração. A dessaturação na obstrução isolada das vias respiratórias superiores é um sinal sensível do comprometimento iminente e deterioração das vias respiratórias. Se houver dessaturação ($SpO_2 < 90\%$), é sinal de que as vias respiratórias estão obstruídas e de que é preciso agir para as desobstruir. Utilizar oxigénio durante o processo de assegurar a desobstrução das vias respiratórias.
2. Administrar oxigénio se houver obstrução incipiente das vias respiratórias e se for considerado necessário e urgente desobstruir as vias respiratórias, ou se $SpO_2 < 90\%$.
Evitar intervenções faríngeas irritantes, tais como a utilização regular de sondas nasogástricas e de cateteres nasofaríngeos. Mesmo a colocação de uma cânula nasal pode perturbar a criança e precipitar a obstrução das vias respiratórias.

Se houver sinais de que as vias respiratórias estão comprometidas, prosseguir com a desobstrução (ver Anexo D). Proceder à desobstrução das vias respiratórias constitui uma intervenção que salva vidas. Peça ajuda imediatamente.

1. Proceder à desobstrução das vias respiratórias constitui uma intervenção que salva vidas. Consultar imediatamente um médico com vasta experiência na gestão de vias respiratórias difíceis. Este procedimento envolve um anestesista, um intensivista, um cirurgião (de preferência, um cirurgião de otorrinolaringologia). A traqueotomia, quando realizada em lactentes, acarreta riscos significativos; por isso, deve ser realizada com muita cautela por cirurgiões qualificados.
2. Se houver sinais de obstrução incipiente (iminente) completa das vias respiratórias (sinais de dificuldades respiratórias, tais como estridor inspiratório, frequência respiratória rápida, inquietação, retracção intercostal da parede torácica, uso dos músculos acessórios e dessaturação), proceder imediatamente à desobstrução das vias respiratórias. Se estiver disponível pessoal qualificado, levar o doente para a sala de operações. Recomenda-se uma abordagem progressiva, com preferência por uma abordagem orotraqueal (quando possível); utilizar sempre um algoritmo das vias respiratórias difíceis. Se as vias respiratórias não forem desobstruídas através de uma abordagem orotraqueal, prosseguir para a traqueotomia (se estiver disponível um cirurgião experiente) ou a cricotireoidotomia por punção (como procedimento temporizador de emergência até que a traqueotomia possa ser efectuada como procedimento de emergência).
3. Se o paciente desenvolver obstrução completa das vias respiratórias (cianose, $SpO_2 < 90-94$, letargia), realizar uma traqueotomia emergente (se estiver disponível um cirurgião experiente) ou uma cricotireoidotomia por punção (procedimento temporizador de emergência). Nestas circunstâncias, a intubação orotraqueal pode não ser possível, e pode desalojar a membrana sem resolver a obstrução; só deve ser realizada por pessoal qualificado. Após esta tentativa, deve também estar preparado para realizar um procedimento emergente de desobstrução das vias respiratórias.

1. A administração de adrenalina nebulizada é utilizada em muitas causas de obstrução das vias respiratórias superiores como medida temporizadora. Embora não existam dados específicos sobre a sua eficácia na difteria respiratória aguda, deve-se considerar a sua utilização em caso de obstrução das vias respiratórias superiores. Como teste, administrar adrenalina nebulizada (2 mL de solução 1:1000). Se for eficaz, pode ser repetido de hora a hora.

Gerir situações de choque

1. Uma criança que apresente todos os sinais de choque (recarga capilar (RC) tardia > 3 segundos + pulsação fraca e rápida + extremidades frias ou hipotensão clara) precisa de uma reanimação cuidadosa. Uma vez que o choque se pode dever a sépsis ou a insuficiência cardíaca, é imperativo procurar sinais de insuficiência cardíaca. Além disso, deve verificar-se se a criança sofre de malnutrição grave. Se não houver sinais de insuficiência cardíaca e/ou de sobrecarga de fluidos (ausência de crepitações, hepatomegalia e edema), administrar bólus de fluido ligeiro. Se a suspeita de choque se dever a insuficiência cardíaca, utilizar inotrópicos (como a dopamina ou adrenalina) e não administrar fluidos. Consultar o manual da OMS sobre Gestão Integrada de Doenças Infantis para crianças doentes.

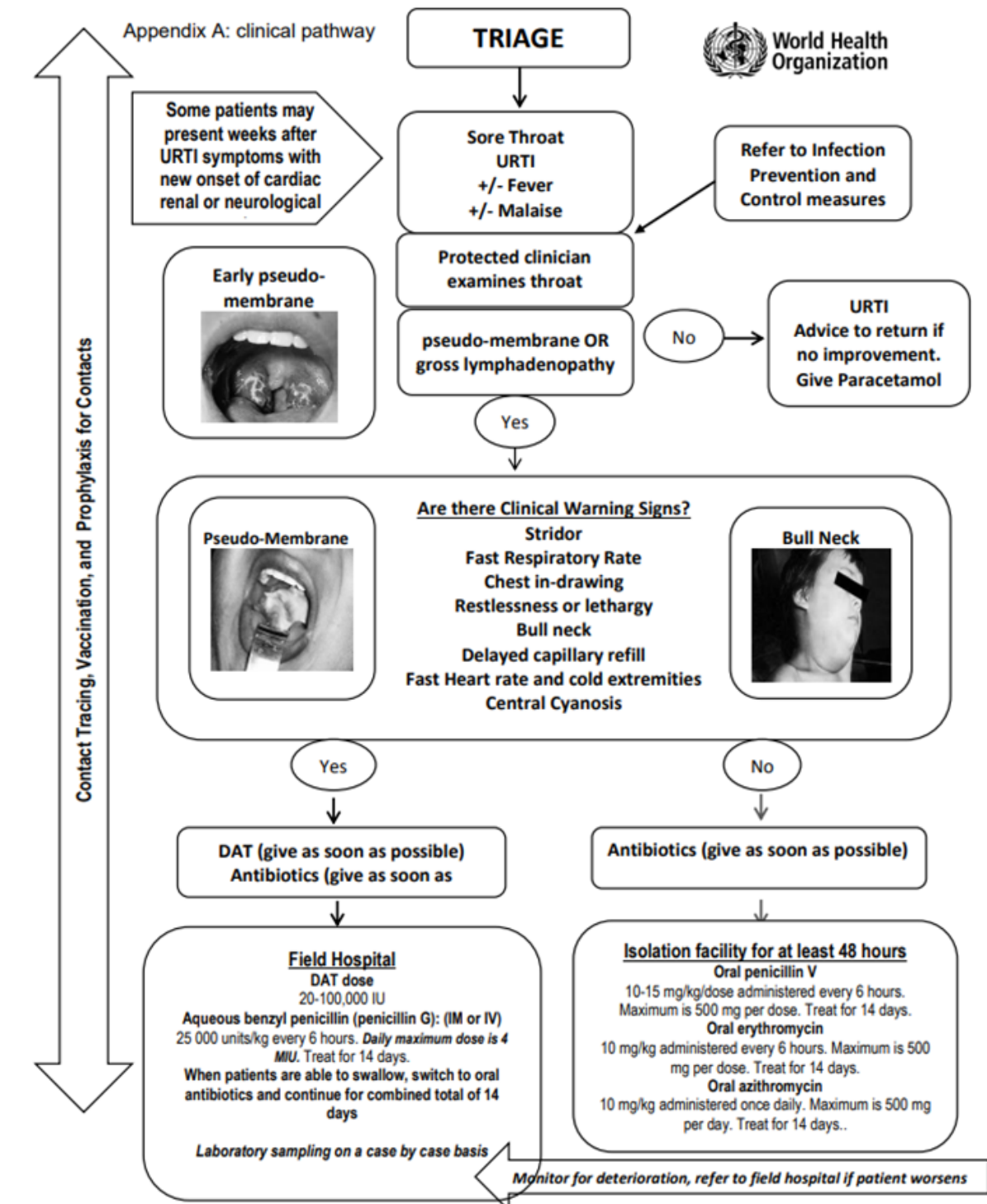
Outros tratamentos de suporte

1. Se o doente tiver febre (>38 °C) ou dor que pareça estar a causar desconforto, administrar paracetamol.
2. Incentive a criança a comer e a beber. Se a criança tiver dificuldade em engolir, pode ser necessária alimentação por sonda nasogástrica. A sonda nasogástrica deve ser colocada com extrema cautela por um médico experiente ou, quando disponível, por um anestesista.
3. Sempre que possível, evitar exames frequentes e procedimentos invasivos, ou perturbar a criança desnecessariamente.

A **miocardite** (que pode ocorrer 2 a 7 semanas após o início da doença) pode manifestar-se por pulsação fraca e irregular e sinais de insuficiência cardíaca. Tratar com terapias de suporte, de acordo com as normas nacionais.

A **paralisia neurológica** pode ocorrer 1 a 3 meses após o início da doença e pode levar a dificuldades em engolir (paralisia do véu palatino), na visão (paralisia motora ocular), respiração (paralisia dos músculos respiratórios) e ambulação (paralisia dos membros). Tratar com terapias de suporte, de acordo com as normas nacionais.

ANEXO 2: TRIAGEM E VIA CLÍNICA



ANEXO 3: PRINCIPAIS INDICADORES DE DESEMPENHO (PID) SUGERIDOS

A gestão da prevenção e do controlo da difteria deve ser avaliada pelo menos uma vez por ano, para garantir que o país é capaz de cumprir com exactidão os objectivos esperados. Para avaliar a eficácia da resposta geral a surtos de difteria, estes objectivos são complementados por principais indicadores de desempenho (PID), que medem o nível de desempenho ou de resultados.

Os PID serão acordados caso a caso. Normalmente, são comunicados semanalmente durante um surto e podem ser ajustados com base na evolução da emergência. Seguem-se algumas sugestões de indicadores de desempenho.

N	Indicador	Meta	Como calcular (numerador/denominador)	Comentários
1	Percentagem de todos os casos suspeitos de difteria cuja investigação foi iniciada nas 48 horas seguintes à notificação	≥ 80%	Número de casos suspeitos de difteria para os quais foi iniciada uma investigação nas 48 horas seguintes à notificação/número de casos suspeitos de difteria x 100	Rapidez da investigação
2	Percentagem de casos suspeitos de difteria com duas amostras colhidas (esfregaço faríngeo e esfregaço nasal)	≥ 80%	Número de casos suspeitos de difteria com duas amostras colhidas/número de casos suspeitos de difteria x 100	Colheita de amostras. Durante as investigações de surtos, em que aumenta a correlação epidemiológica, os casos associados epidemiologicamente devem ser removidos do denominador.
3	Percentagem de casos suspeitos de difteria com amostras colhidas antes da administração de antibióticos	≥ 80%	Número de casos suspeitos de difteria com uma amostra colhida antes de antibióticos / número de casos suspeitos de difteria com uma amostra colhida x 100	Rapidez da colheita da amostra
4	Percentagem de amostras testadas a nível de toxigenicidade por teste de Elek	≥ 80%	Número de amostras testadas a nível de toxigenicidade por teste de Elek/número de amostras recebidas x 100	Taxa de testagem de toxigenicidade. O indicador aplica-se apenas a laboratórios públicos
5	Percentagem de amostras recebidas no laboratório nos 2 dias após a colheita	≥ 80%	Número de amostras recebidas nos 2 dias após a colheita pelo laboratório/número de amostras x 100	Rapidez do transporte das amostras. O indicador aplica-se apenas a laboratórios públicos

6	Percentagem de amostras testadas por cultura cujos resultados foram comunicados no prazo de 3 dias após a recepção das amostras	≥ 80%	Número de amostras testadas por cultura cujos resultados foram comunicados no prazo de 3 dias após a recepção da amostra/número de amostras testadas por cultura x 100	Rapidez da comunicação dos resultados laboratoriais
7	Percentagem de testes de susceptibilidade aos antibióticos realizados em amostras com colónias suspeitas		Número de amostras testadas a nível de susceptibilidade aos antibióticos/número de amostras recebidas x 100	O teste de susceptibilidade a antibióticos de colónias suspeitas pode ser feito como um teste complementar para servir de base aos programas sobre o tratamento de casos e contactos com antibióticos.
8	Percentagem de casos de difteria (1) confirmados por cultura e causados por espécies toxigénicas de <i>Corynebacterium</i> OU (2) baseados em diagnóstico clínico com evidência de produção de toxinas (incluindo a presença de membrana aderente nas amígdalas, na faringe e/ou no nariz ou linfadenopatia grave) que receberam DAT em contextos hospitalares	≥ 80%	Número de casos de difteria clínica e difteria confirmada em laboratório, com evidência de produção de toxinas, que receberam DAT/número de casos comunicados de difteria causada por espécies toxigénicas de <i>Corynebacterium</i> x 100	Utilização eficaz de DAT. A DAT deve ser administrada imediatamente em casos prováveis de difteria respiratória (garganta inflamada, febre baixa e presença de membrana aderente nas amígdalas, na faringe ou no nariz) com base no diagnóstico clínico. Não esperar pelo diagnóstico laboratorial.
9	Percentagem de contactos próximos de casos de difteria com duas amostras colhidas (esfregaço faríngeo e esfregaço nasal) antes da administração de antibióticos	≥ 80%	Número de contactos próximos de casos de difteria com duas amostras colhidas/número de contactos próximos x 100	Faz parte do rastreio de contactos. Deve ser dada prioridade aos contactos que se tornem casos suspeitos com o início de sinais ou sintomas.
10	Percentagem de contactos próximos de casos de difteria que receberam tratamento profilático com antibióticos durante 7 dias	≥ 85%	Número de contactos próximos de casos de difteria que receberam tratamento profilático com antibióticos durante 7 dias/número de contactos próximos x 100	Tratamento profilático com antibióticos após a exposição de contactos próximos de casos de difteria

11	Percentagem de contactos próximos de casos de difteria que completaram pelo menos três doses de vacinas que contêm difteria	$\geq 85\%$	Número de contactos próximos de casos de difteria que completaram pelo menos três doses de vacinas que contêm difteria/número de contactos próximos x 100	Administrar um ciclo completo da vacina contra a difteria a todas as pessoas não vacinadas ou com historial de vacinação desconhecido
12	Taxa de letalidade	$\leq 5 - 10\%$	Número de óbitos comunicados relacionados com difteria/número de casos de difteria comunicados x 100	Administrar um ciclo completo da vacina contra a difteria a todas as pessoas não vacinadas ou com historial de vacinação desconhecido

IV. Referências

- Field Guide for Preparedness and Response to Diphtheria Outbreaks in the Western Pacific Region. Região do Pacífico Ocidental da OMS, 2023. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789290619925>, consultado em 23 de Outubro de 2023)
- Diphtheria Vaccine: WHO Position Paper, 2017. (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1)
- Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar (versão de 10 de Dezembro de 2017). OMS 2017. (https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/operational-protocol-for-clinical-management-of-diphtheria.pdf?sfvrsn=70868342_1)
- Vaccine-preventable disease update: reported diphtheria cases in the WHO European Region, 2022. Região Europeia da OMS, 19 de Janeiro de 2023. (<https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2023-6208-45973-68002>)
- Diphtheria. Última actualização: 5 de Setembro de 2018. WHO Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards, OMS, 2018. (<https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-diphtheria>)
- WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. Organização Mundial da Saúde, 2021. (<https://iris.who.int/handle/10665/352275>)
- Quadro de Resposta a Emergências da OMS. Genebra: OMS, 2022. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Clinical Guide: Diphtheria. MSF. Outubro de 2022 (<https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html>)
- Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for suspected diphtheria cases. Centros de Controlo e Prevenção de Doenças. 9 de Fevereiro de 2023 (<https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>)
- Guide for the management of snake-bites. Escritório Regional da OMS para o Sudeste Asiático. 2016 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17111e/s17111e.pdf>)
- WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. OMS. Maio de 2003 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68334/1/WHO_V-B_03.01_eng.pdf?ua=1)
- Diphtheria: Diagnosis and treatment. Mayo Clinic. 6 de Outubro de 2023 (<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diphtheria/diagnosis-treatment/drc20351903>)
- Barroso LF, Pegram S. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diphtheria. Actualizado em Junho de 2023 (<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-diphtheria>)
- Diphtheria photos. The Immunization Action Coalition (IAC). Actualizado a 11 de Abril de 2021. (<http://www.vaccineinformation.org/diphtheria/photos.asp>)
- Diphtheria Data. OMS (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/diphtheria/en/)
- Vitek CR, Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. 1998 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2640235/pdf/9866730.pdf>)
- Bangladesh moves to protect Rohingya children from diphtheria. OMS-SEA. 12 de Dezembro

de 2017 (http://www.who.int/immunization/newsroom/news_bangladesh_rohingya_children_diphtheria/en/)

- WHO Model list of essential medicines. OMS. (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1)
- Information for Close Contacts: Diphtheria. CDC. 2014 (<https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/close-contacts.pdf>)
- Clinical Guide: Diphtheria MSF (<https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html>)
- Diphtheria: NCID recommendations for diagnosis, management and public health response. The National Institute For Communicable Diseases, South Africa. 2018 ([http://www.nicd.ac.za/assets/files/Guidelines_diphtheria_20160322_v2_3\(1\).pdf](http://www.nicd.ac.za/assets/files/Guidelines_diphtheria_20160322_v2_3(1).pdf))
- WHO delivers medicines as diphtheria spreads in Yemen. OMS. 27 de Novembro de 2017 (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/medicines-diphtheria-yemen/en/>)
- Uthman S, Liu S, Giorgini F, Stark M, Costanzo M, Schaffrath R. 2012. Diphtheria Disease and Genes Involved in Formation of Diphthamide, Key Effector of the Diphtheria Toxin. Insight and Control of Infectious Disease in Global Scenario, (Capítulo 17) (https://www.researchgate.net/publication/221929564_Diphtheria_Disease_and_Genes_Involved_in_Formation_of_Diphthamide_Key_Effector_of_the_Diphtheria_Toxin)
- WHO Daily Epidemiological Bulletin: Diphtheria Outbreak, Cox's Bazar, Bangladesh. OMS, 20 de Dezembro de 2017.
- Guidance for the development of evidence-based vaccine related recommendations. OMS. 31 de Maio de 2017 (http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, consultado em Janeiro de 2017).
- Walsh JA, Warren KS. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med.* 1979;301(18):967–974.
- Tiwari TSP, Wharton M. Capítulo 19: Diphtheria Toxoid. In Plotkin's Vaccines, 2017. Seventh Edition:261–275.
- Review of the Epidemiology of Diphtheria- 2000-2016. (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1, consultado em Abril de 2017).
- Diphtheria reported cases. OMS. (http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidediphtheria.html, consultado em Abril de 2017).
- OMS/UNICEF. Joint Reporting Form. (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/reporting/en/, consultado em Abril de 2017).
- Dittmann S, Wharton M, Vitek C, Ciotti M, Galazka A, Guichard S et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J Infect Dis.* 2000;181(1):S10-S22.
- Immunization coverage fact sheet. Organização Mundial da Saúde. 18 de Julho de 2023 (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/, consultado em Junho de 2017).
- Otshudiema JO, Acosta AM, Cassiday PK, Hadler SC, Hariri S, Tiwari TSP. Respiratory Illness Caused by *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*, and Use of Diphtheria Antitoxin in the United States, 1996-2018. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):e2799-e2806. doi: 10.1093/cid/ciaa1218. PMID: 32818967; PMCID: PMC8876369. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876369/>)
- Clarke K, MacNeil A, Hadler S, Scott C, Tiwari T, Cherian T. Global Epidemiology of Diphtheria, 2000–2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1834-1842. (<https://doi.org/10.3201/eid2510.190271>)

- WHO African Region Health Emergency Situation Report. Multi-country outbreak of diphtheria: Nigeria, Guinea, and Niger. Consolidated Regional Situation Report # 1, publicado a 25 de Setembro de 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition, Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Diphtheria. (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>, consultado em Junho de 2017).
- Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. *J Infect Dis.* 2000;181(Suppl 1):52–59
- Dhanashekar R et al. Milk-borne infections. An analysis of their potential effect on the milk industry. *Germs.* 2012;2:101–109.
- Leggett BA, De Zoysa A, Abbott YE, Leonard N, Markey B, Efstratiou A. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from a wound in a horse. *Vet Rec.* 2010;166:656–657.
- Organização Mundial da Saúde. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries. Genebra, 2000. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42335/1/WHO_FCH_CAH_00.1.pdf, consultado em Julho de 2017).
- Organização Mundial da Saúde. Model Formulary 2008. (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>, consultado em Junho de 2017).
- Organização Mundial da Saúde. Diphtheria anti-toxin (DAT) supply issues: brief review and proposition. SAGE meeting, 2017. (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/3_Diphtheria_anti_toxin.pdf?ua=1, consultado em Junho de 2017).
- Organização Mundial da Saúde. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed). WHO Technical Report Series No. 980, Annex 4. 2014;66:211–270. (http://www.who.int/biologicals/vaccines/Diphtheria_Recommendations_TRS_980_Annex_4.pdf?ua=1, consultado em Maio de 2017).
- Organização Mundial da Saúde. Scheifele DW and Ochnio JJ. Immunological basis for vaccination series. Diphtheria Update 2009. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44094/1/9789241597869_eng.pdf, consultado em Abril de 2017).
- Ekwueme DU, Strebel PM, Hadler SC, Meltzer MI, Allen JW, Livengood JR. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. Agosto de 2000. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(8):797–803.
- Zhou F, Santoli J, Messonnier ML, Yusuf HR, Shefer A, Chu SY et al. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood immunization schedule in the United States, 2001. Dezembro de 2005. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(12):1136–1144.
- Evidence to recommendation table. Organização Mundial da Saúde. (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria_evidence_recommendation_table.pdf)
- Tiwari TSP, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines.* 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2018:259–73.
- Centros de Controlo e Prevenção de Doenças. Diphtheria. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015.
- Bisgard KM, Hardy IR, Popovic T, et al. Respiratory diphtheria in the United States, 1980 through 1995. *Am J Public Health* 1998; 88:787–91.

- WHO vaccine-preventable disease monitoring system, 2019 global summary. Organização Mundial da Saúde. (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/glo-profile.pdf?ua=1).
- Rahman MR, Islam K. Massive diphtheria outbreak among Rohingya refugees: lessons learnt. *J Travel Med* 2019; 26. doi: 10.1093/jtm/tay122
- Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde. Epidemiological update: diphtheria. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2020. 3 de Março de 2020.
- Dureab F, Al-Sakkaf M, Ismail O, Kuunibe N, Krisam J, Müller O. Diphtheria outbreak in Yemen: the impact of conflict on a fragile health system. *Confl Health* 2019; 13:19.
- Finger F, Funk S, White K, Siddiqui MR, Edmunds WJ, Kucharski AJ. Real-time analysis of the diphtheria outbreak in forcibly displaced Myanmar nationals in Bangladesh. *BMC Med* 2019; 17:58

Para mais informações, queira contactar:

Responsáveis de incidentes no Escritório Regional da OMS para a África:

- Dr. Abdou Salam GUEYE, email: gueyea@who.int
- Dr.^a Fiona BRAKA, email: brakaf@who.int
- Dr. Dick CHAMLA, email: chamlad@who.int
- Dr. Etien KOUA, email: kouae@who.int
- Professor Dr. Charles SHEY WIYSONGE, email: sheyc@who.int

Equipa de gestão de incidentes, EAGI regional para a Difteria, Escritório Regional da OMS para a África:

- Dr. Patrick Otim RAMADAN, email: ramadano@who.int
- Dr. John Otokoye OTSHUDIEMA, email: otshudiemaj@who.int

Operações sanitárias e competências técnicas, EAGI regional para a Difteria, OMS:

- Professor André Arsène BITA FOUA, email: abita@who.int
- Professora Jayne Byakika TUSIIME, email: jtusiime@who.int

Responsáveis de incidentes, Sede da OMS, Genebra:

- Dr. Abdi Rahman MAHAMUD, email: mahamuda@who.int
- Dr.^a Marie Roseline BELIZAIRE, email: belizairem@who.int

EQUIPA EDITORIAL E COLABORADORES

- Escritório Regional da OMS para a África: Dr. John OTSHUDIEMA, Dr. Patrick Otim RAMADAN, Professor Arsène BITA, Dr.^a Jayne TUSIIME, Dr. Charles Okot LUKOYA, Dr.^a Kamara RASHIDATU FOUAD, Dr. Nicksy GUMEDE, Dr.^a Reena DOSHI, Dr. Joseph BIEY, Aminata Grace KOBIE, Professora Adebola OLAYINKA, Tobias HOMAN, Dr. Olaniyi Felix SANNI, Dr Charles Kuria NJUGUNA, Alice LADU, Mamadou INRAHIM e Anderson LATT.
- Sede da OMS: S. KHARE, C. HENDERSON, L. HUANG, B. MILLINCHIP, MUSA HINDI YEH, MICK N. MULDER, BOUARE SORY IBRAHIMA, Victor ALEGANA, D. CHANG-BLANC, A. WALLACE, S. MCGLOUGHLIN, V. WILLET, L. CARTER, L. STEVENS, D. CHANG-BLANC, T. MORAN, Q. HE, S. ADELE, A. BOSE e M. MCMENAMIN.
- COLABORADORES: Dr. Ado Mpia BWAKA, Dr. Thierry INEZA, Dr. Olaolu ADERINOLA, Dr. Johnson Mulu TICHA, Dr. Felix SANNI, Dr. Tamayi MLANDA, Beryl NJEBA, Joyce NGUNA, Dr. Ramazani MANGOSA, Dr. Ernest DABIRE, Dr. Solomon WOLDETSADIK e Junior-Caius IKEJEZIE.

© Escritório Regional da OMS para a África

Esta não é uma publicação oficial da Organização Mundial da Saúde. Os pedidos de autorização com vista à reprodução ou tradução desta publicação – seja para venda ou distribuição sem fins comerciais – devem ser remetidos para o mesmo endereço de correio electrónico. As denominações usadas e a apresentação de materiais constantes desta publicação não implicam de modo algum a expressão de qualquer posição por parte da Organização Mundial da Saúde em relação ao estatuto jurídico de um país, território, cidade ou zona nem às suas autoridades ou no que se refere à delimitação das suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas nos mapas representam fronteiras aproximadas sobre as quais poderá ainda não existir acordo pleno. A Organização Mundial da Saúde tomou as devidas precauções para verificar a informação contida nesta publicação. Todavia, o material publicado é distribuído sem qualquer tipo de garantia, nem explícita nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e utilização deste material recai sobre o leitor. Em caso algum, poderá a Organização Mundial da Saúde ser responsabilizada por danos decorrentes da sua utilização.

Escritório Regional da OMS para a África

A Organização Mundial da Saúde (OMS) é uma agência especializada das Nações Unidas, criada em 1948, com a responsabilidade principal de gerir os assuntos internacionais de saúde e de saúde pública. O Escritório Regional da OMS para a África é um dos seis escritórios regionais em todo o mundo, cada um com o seu próprio programa orientado para os problemas de saúde específicos dos países que serve.

Estados-Membros

Argélia	Lesoto
Angola	Libéria
Benim	Madagáscar
Botsuana	Maláui
Burquina Faso	Mali
Burundi	Mauritânia
Cabo Verde	Maurícia
Camarões	Moçambique
República Centro-Africana	Namíbia
Chade	Níger
Comores	Nigéria
Congo	Ruanda
Côte d'Ivoire	São Tomé e Príncipe
República Democrática do Congo	Senegal
Guiné Equatorial	Seicheles
Eritreia	Serra Leoa
Essuatíni	África do Sul
Etiópia	Sudão do Sul
Gabão	Togo
Gâmbia	Uganda
Gana	República Unida da Tanzânia
Guiné	Zâmbia
Guiné-Bissau	Zimbabué
Quénia	

Organização Mundial da Saúde Escritório Regional para a África

Cité du Djoué

Caixa Postal n° 6 Brazzaville

Congo

Telefone: +(47 241) 39402

Fax: +(47 241) 39503

Correio electrónico: afrgocom@who.int

Website: <https://www.afro.who.int/>