

**Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Instituto Adolfo Lutz**

**Curso de Especialização
Vigilância Laboratorial em Saúde Pública**

Carla Adriana dos Santos

CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA DIFTERIA NA ATUALIDADE

São Paulo - SP

2019

Carla Adriana dos Santos

CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA DIFTERIA NA ATUALIDADE

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto Adolfo Lutz - Unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP-Doutor Antônio Guilherme de Souza como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública.

Orientador: Me. Sérgio Bokermann.

São Paulo - SP

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Santos, Carla Adriana
Cenário epidemiológico da difteria na atualidade/
Carla Adriana Santos– São Paulo, 2019.
27 f. il

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização-
Vigilância Laboratorial em Saúde Pública)-Secretaria de Estado da
Saúde de São Paulo, CEFOR/SUS-SP, Instituto Adolfo Lutz, São
Paulo, 2019.

Área de concentração: Bacteriologia em Saúde Pública
Orientação: Prof. Me. Sérgio Bokermann

1-Difteria; 2-Epidemiologia; 3-Infecções por
Corynebacterium.

SES/CEFOR/IAL-28/2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe Eliane Rosa Correia, ao meu pai Eliezer Francisco dos Santos, à minha irmã Izadora Correia dos Santos, à minha tia Selma Rosa Correia, às minhas amigas Maysa Peres e Michellin Albuquerque por sempre me apoiarem, me incentivarem e estarem ao meu lado sempre que precisei.

Por fim, dedico ao meu querido orientador Me. Sérgio Bokermann que sempre esteve disponível e pronto para me ajudar quando precisei.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por me guiar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

Agradeço a minha companheira de estágio, Maysa e colega de quarto Michellin por me acompanhar e me ajudar durante todo o curso, que vivenciaram e compartilharam momentos de estudos. Assim como, agradeço a todos os meus colegas de curso onde sempre estiveram dispostos a ajudar, quando possível.

Agradeço a todos os funcionários do setor de bacteriologia no Instituto Adolfo Lutz, pelo conhecimento que me proporcionou não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram, não somente por terem ensinado, mas por terem me feito aprender cada dia mais.

Agradeço ao Instituto Adolfo Lutz e a Secretaria Estadual da Saúde – SES- SP pela oportunidade que proporcionaram tanto a mim, quanta a diversos outros profissionais. Assim como a Prof.^a Dra. Cristiane Bonaldi e a Prof. Me. Elaine Lopes por sempre buscar o melhor para os alunos da especialização e pela dedicação com os mesmos.

E por último, não menos importante, agradeço ao meu orientador Me. Sérgio Bokermann por toda sua dedicação e disponibilidade comigo, pela sua paciência e por compartilhar de seu conhecimento, algo tão importante e valioso.

RESUMO

A difteria é uma doença aguda, toxi-infecciosa, imunoprevenível, de notificação compulsória e de distribuição mundial, sendo prevalente em locais com higienização inadequada e/ou baixa cobertura vacinal. Tem como agente etiológico o micro-organismo *Corynebacterium diphtheriae* (bacilo diftérico) e, em alguns casos, por *C. ulcerans*, bactéria relacionada às infecções de natureza zoonótica e responsável por provocar uma doença semelhante à difteria respiratória clássica, muitas vezes chamada de difteria zoonótica. Ambos podem produzir uma exotoxina responsável por causar toda a sintomatologia deste agravo.

A doença em sua forma clássica é caracterizada pela formação de uma ou mais pseudomembranas de cor acinzentada principalmente nas tonsilas, orofaringe e nasofaringe, mas raramente, a difteria, pode se apresentar como lesões na pele, chamada de difteria cutânea. Além disso, pode resultar em diversas complicações, principalmente quando não tratada ou tratada de forma inadequada, como por exemplo, a obstrução das vias aéreas, miocardite e neuropatias. Nos séculos passados, foi importante causa de morbidade e mortalidade no mundo e após 1973, com a implementação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) no Brasil, e consequente introdução da vacinação em massa contra a difteria em nosso país, houve uma diminuição da incidência da doença. Apesar disso, somente na década de 1990 houve uma queda significativa dos casos de difteria graças ao aumento da cobertura vacinal. Em termos mundiais, graças aos esforços da Organização Mundial de Saúde na década de 1980, o toxóide diftérico se tornou mais acessível para a população dos países em desenvolvimento. Mesmo assim, a difteria ainda é endêmica em alguns lugares, com surtos esporádicos devido à falha na implementação da vacinação para a população.

Após o aumento da cobertura vacinal, houve um aumento das infecções por cepas de *C. diphtheriae* não-toxigênicas, adquirindo outros mecanismos de patogenicidade causando doenças invasivas, tais como: endocardite, artrite séptica e osteomielite, com uma taxa elevada de letalidade. Deste modo, acrescentam-se novas características no processo infeccioso e o identifica como emergente.

O reforço na imunização de cada país e o aumento no controle de casos da doença é essencial para sua erradicação, entretanto, é necessário ainda trabalhar muito com o consentimento da população e líderes de saúde pública em países onde a difteria é endêmica para proporcionar um aumento da cobertura vacinal, e, até mesmo, naqueles países em que há pouco ou nenhum caso da doença, fortalecer as campanhas para o reforço vacinal.

Palavras-chave: Difteria, epidemiologia, *Corynebacterium*, toxina diftérica, soro antidiftérico.

ABSTRACT

Diphtheria is an acute disease, toxi-infectious, immunopreventable, compulsory notification and worldwide distribution, being prevalent in places with high inadequacy and / or low vaccination coverage. The organism is the agent of microorganism *Corynebacterium diphtheriae* (diphtheria bacillus) and in some cases by *C. ulcerans*, a bacterium associated with zoonotic nature and responsible for a disease similar to classical respiratory diphtheria, often called zoonotic diphtheria. Both may have an exotoxin responsible for the whole symptomatology of this condition.

The disease in its classical form is characterized by the formation of one or more gray-colored pseudomembranes mainly in the tonsils, oropharynx and nasopharynx, but rarely diphtheria may present as skin lesions called cutaneous diphtheria. In addition, it can result in several complications, especially when not treated or inadequately treated, such as airway obstruction, myocarditis and neuropathies. In the past centuries, it was an important cause of morbidity and mortality in the world and after 1973, with the implementation of the National Immunization Program (PNI) in Brazil, and consequent introduction of mass vaccination against diphtheria in our country, there was a decrease in incidence of the disease. Despite this, only in the 1990s did diphtheria cases fall significantly due to increased vaccination coverage. Globally, thanks to the efforts of the World Health Organization in the 1980s, diphtheria toxoid has become more accessible to the population in developing countries. Even so, diphtheria is still endemic in some places, with sporadic outbreaks due to failure to implement vaccination for the population.

After increasing vaccination coverage, there was an increase in non-toxicogenic *C. diphtheriae* strains, acquiring other mechanisms of pathogenicity, causing invasions, such as: endocarditis, septic arthritis and osteomyelitis, with a high lethality rate.

In this way, new characteristics are added in the infectious process and identified as emerging. Strengthening immunization in each country and increasing disease control is essential for its eradication. However, much work still needs to be done with the consent of the population and public health leaders in countries where diphtheria is endemic to provide an increase of vaccination coverage, and even in those countries where there is little or no case of the disease, strengthen vaccination campaigns.

Key-words: Diphtheria, epidemiology, *Corynebacterium*, diphtheria toxin, anti-diphtheric serum.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Incidência de difteria em diferentes regiões do mundo no ano de 2017	26
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Países onde a difteria ainda é endêmica de acordo com CDC Yellow Book 2012.....	22
Tabela 2: Distribuição de casos/ano nas regiões do Brasil entre 1991 a 2004.....	23
Tabela 3: Distribuição de casos/ano nas regiões do Brasil entre 2005 a 2017.....	23
Tabela 4: Distribuição de casos de difteria no mundo e a cobertura vacinal (%) em cada região nos últimos anos.....	25

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO.....	8
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
4. DIFTERIA – BREVE HISTÓRICO	8
5. A DOENÇA.....	10
5.1. AGENTE ETIOLÓGICO.....;	12
5.2. DEFINIÇÃO DE CASO	13
5.3. DIAGNÓSTICO	14
5.4. TRATAMENTO	16
5.5. IMUNIZAÇÃO	17
6. EMERGÊNCIA DE <i>Corynebacterium ulcerans</i>	19
7. EMERGÊNCIA DE <i>Corynebacterium diphtheriae</i> NÃO TOXIGÊNICO.....	20
8. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL DESDE 1991 E ATUAL NO MUNDO	21
9. CONCLUSÃO	27

1. INTRODUÇÃO

A difteria é uma doença aguda, toxi-infecciosa, imunoprevenível, de notificação compulsória e distribuição mundial, sendo prevalente em locais com higienização inadequada e/ou baixa cobertura vacinal. Tem como agente etiológico o micro-organismo *Corynebacterium diphtheriae*, também conhecido como bacilo diftérico, e, em alguns casos, por *C. ulcerans*, sendo este último responsável por provocar uma doença semelhante a difteria e também produzir a toxina diftérica (DIAS, *et al.*, 2011; SEKAR *et al.*, 2017). São bacilos Gram-positivos irregulares, pleomórficos, com estruturas claviformes semelhantes à "letras chinesas" ou "paliçadas". A espécie *C. diphtheriae* pode ser caracterizada em quatro biótipos ou variedades: gravis, intermedius, mitis e belfanti (GUARALDI, HIRATA JUNIOR & DAMASCO, 2011).

As principais manifestações locais e sistêmicas desta doença são devido à toxina diftérica (TD) produzida por este micro-organismo (principal fator de virulência). A TD uma vez liberada, se dissemina pela corrente sanguínea, atuando em diversos tecidos e causando o quadro clínico típico da difteria (pseudomembranas de cor acinzentada principalmente nas tonsilas, oro e nasofaringe), entretanto, não é eliminada apenas com antibióticos (GUARALDI, HIRATA JUNIOR & DAMASCO, 2011). É utilizado o soro antidiftérico (SAD) para tratamento específico em caso difteria causada por cepas toxigênicas e age neutralizando a toxina circulante, é combinado com antibioticoterapia que auxilia no tratamento da doença (PEREIRA *et al.*, 2008; SEKAR *et al.*, 2017).

Em 1973 foi implementado o Programa Nacional de Imunizações – PNI, para levar imunização a toda população brasileira, reduzindo conseqüentemente a incidência das doenças endêmicas que configurava um problema de saúde pública. Após 1994, foi implementada no PNI, a vacina DTP (toxóides da difteria, tétano e antígeno particulado pertussis de células inteiras) que reduziu significativamente o número de casos de difteria no Brasil (Ministério da Saúde(c), 2003; PONTES, *et al.*, 2016).

Após a implementação da vacina e, principalmente, no aumento da cobertura vacinal, observou-se o crescente número de infecções por *C. diphtheriae* não-toxigênico causando faringite, endocardite, artrite séptica e

osteomelite, além de infecções de pele, levando a uma taxa elevada de letalidade por essas infecções invasivas. Estas cepas possuem outros fatores de virulência e acomete indivíduos vacinados e não vacinados, visto que, a vacina previne a ação da toxina diftérica. Desse modo, acrescentam-se novas características no processo infeccioso das infecções pelo bacilo diftérico caracterizando-as como emergente (HIRATA JUNIOR *et al.*, 2008; SANGAL *et al.*, 2015; SOCIEDAD CHILENA DE INFECTOLOGÍA, 2018).

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a difteria, enfatizando o panorama epidemiológico atual desta doença, com a finalidade de alertar ao leitor para a importância de uma contínua vigilância deste importante agravo em saúde pública.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre a difteria, com ênfase no cenário epidemiológico desta importante doença. Para este fim, foram compilados artigos científicos, manuais, boletins, etc, por via impressa ou mídia eletrônica.

O levantamento dos dados epidemiológicos de difteria do Brasil foi obtido a partir das informações colhidas no banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no período compreendido entre 1991 e 2017 de casos confirmados e notificados no Brasil de modo geral e em suas cinco regiões (norte, nordeste, sudeste, sul e centro-oeste). As informações de dados mundiais foram adquiridas através da plataforma online do *World Health Organization* - WHO. As tabelas foram desenvolvidas à partir do programa Microsoft Office Excel® 2016 e o mapa pelo programa online mapchart.net.

4. DIFTERIA – BREVE HISTÓRICO

Há relatos da doença na antiguidade por Hipócrates (300-400 a.C.), sendo caracterizada clinicamente por Pierre Bretonneau em 1826, e em 1883 o micro-organismo é identificado por Edwin Klebs e cultivado por Friedrich Loeffler em 1884. Nos séculos passados foi importante causa de morbidade e mortalidade no

mundo. Sua epidemia se iniciou na Espanha em 1600, se disseminando pela Itália em 1618, Nova Inglaterra em 1730 e o Leste Europeu em 1850 à 1890. Durante grandes epidemias de difteria na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) na década de 1880, a taxa de letalidade de difteria respiratória clássica chegou a 50% em algumas áreas. Uma grande epidemia foi registrada em 1735 e 1740 em Nova Inglaterra onde 5.000 morreram. Durante a primeira Guerra Mundial, essa taxa caiu para 15% na Europa devido a produção e uso da antitoxina como tratamento. Entretanto, na segunda Guerra Mundial houve uma devastadora epidemia na Europa, atingindo cerca de 1 milhão de casos e 50 mil mortes em 1943. Essas epidemias atingiram países em desenvolvimento até o toxóide diftérico se tornar acessível nos anos 1980 (HADFIELD *et al.*, 2000; HIDAYATI, 2017; VITEK & WHARTON, 1998; WHO(c), 2018).

Na Inglaterra e no país de Gales, a difteria era considerada uma das três principais causas de morte em crianças menores de 15 anos em 1930, já em 1920 essa doença chegava a 200 mil casos por ano nos Estados Unidos, com até 15 mil mortes registradas, diminuindo gradualmente após o uso maciço do toxóide diftérico em 1940 (CDC, 2018).

A doença ainda é comum no Caribe, América Latina e no subcontinente Indiano, onde não há imunização adequada, além disso, ocorreram grandes epidemias em países da antiga União Soviética (>150 mil casos e >5 mil mortos) e surtos adicionais em Algéria, China e Equador na década de 90. Em 2007, foi relatado mais de 3 mil casos dessa doença na Índia, o país com maior número de casos no mundo principalmente devido a falta de imunização. De modo geral, foi relatado cerca de 7 mil casos em 2008 e 4.000 mortes em 2004 em todo o mundo. Em 2011, de 4.880 casos ocorridos globalmente, 3.485 foram na Índia. Já na América do Sul, com o programa de imunizações da OMS nos anos 80, obteve-se uma redução drástica da incidência de difteria, assim como na Europa, mas continuou a se espalhar na Ucrânia e em alguns países asiáticos acometendo nova faixa etária (acima dos 15 anos), evidenciando a baixa cobertura vacinal. A transmissão autóctone ainda continua em alguns países da Europa, como Letônia, Ucrânia e Rússia deixando em risco todo o continente a uma epidemia, ressaltando a importância dos programas de vacinação (AMSE, 2012; KASPER & FAUCI, 2015).

Nos últimos anos aumentaram os relatos de infecções zoonóticas por *C. ulcerans*, sendo este reconhecido como um patógeno emergente no mundo (SEKAR *et al.*, 2017). Em alguns países, os casos de difteria por *C. ulcerans* sobrepujam os causados por *C. diphtheriae* (DIAS *et al.*, 2011).

5. A DOENÇA

A doença é causada por cepas do gênero *Corynebacterium*, principalmente as espécies *Corynebacterium diphtheriae* e mais raramente por *C. ulcerans*, sendo este último responsável por provocar uma doença semelhante à difteria e também produzir a toxina diftérica. Ambas as espécies podem albergar o gene *tox* que codifica a produção de toxina diftérica, e, por isto, juntamente com *C. pseudotuberculosis* são chamadas de corinebactérias toxigênicas. Esta última é uma bactéria de grande importância veterinária e também está relacionada a infecções zoonóticas. Sua manifestação mais comum é a difteria respiratória clássica, que possui manifestações locais e sistêmicas, acometendo primariamente o aparelho respiratório superior, com a presença característica de uma ou mais pseudomembrana de cor acinzentada principalmente nas tonsilas, oro e nasofaringe. A infecção também pode afetar a pele causando úlceras, sendo chamada de difteria cutânea, comum nas mucosas da pele (locais não respiratórios) como genitália e conjuntiva (DIAS *et al.*, 2011; GUARALDI, HIRATA JUNIOR & DAMASCO, 2011; WHO, 2018). Outras manifestações clínicas foram observadas, como casos raros de endocardite e de artrite séptica. As complicações mais comuns são as obstruções das vias aéreas em casos de difteria avançada. A polineuropatia e miocardite são complicações tardias da doença. Outras complicações incluem: pneumonia, insuficiência renal, infarto cerebral e embolia pulmonar. Além disso, o tratamento com o soro antidiftérico pode causar a doença do soro – uma reação de hipersensibilidade mediada por imunocomplexos (KASPER & FAUCI, 2015).

Os principais sinais e sintomas da difteria são correspondentes à produção da TD pelo micro-organismo, que se dissemina sistematicamente, atuando em diversos tecidos (GUARALDI, HIRATA JUNIOR & DAMASCO, 2011). Em países tropicais, a difteria cutânea é mais prevalente que a doença em sua forma

respiratória, o inverso acontece em países com clima temperado. Fatores de risco associados à doença incluem o etilismo, baixo nível socioeconômico, aglomeração de casas residenciais e origem étnica dos índios norte-americanos (KASPER & FAUCI, 2015). Os fatores de risco que levam à morte do paciente se dá pela difteria “em pescoço de touro”, miocardite com taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular completo, idade (superior a 60 e inferior a 6 meses), etilismo, aumento excessivo da pseudomembrana com comprometimento da laringe, traqueia ou brônquios. Além disso, a difteria também pode se desenvolver em pacientes que sofrem de desnutrição. A desnutrição torna uma pessoa suscetível a infecções, além de interferir em seu prognóstico (HIDAYATI, 2017; KASPER & FAUCI, 2015).

A transmissão é através do contato direto de secreções de doentes ou portadores. Além disso, pode ser considerado como veículo de transmissão, os objetos contaminados por estas secreções ou pelo contato direto com lesões, como nos casos de difteria cutânea. Entretanto, houve surtos onde o leite não pasteurizado (cru) foi considerado o veículo de transmissão, cujo o agente etiológico foi *C. ulcerans*. A sazonalidade é no inverno devido ao seu mecanismo de transmissão, e seu período de incubação varia entre 2 a 5 dias, podendo ser maior (AMSE, 2018; CVE, 2018). O reservatório significativo é o ser humano e seu período de transmissibilidade dura em média de 2 semanas após o início da doença, em casos onde não há a realização do tratamento recomendado, a transmissão pode durar 6 meses ou mais. A identificação de portadores em casos suspeitos ou confirmados, é de extrema importância para reduzir e controlar a disseminação da doença, onde possuem este micro-organismo alojado em sua nasofaringe e, às vezes, na pele (CVE, 2018; KASPER & FAUCI, 2015).

A notificação compulsória é obrigatória e de imediato (em até 24 horas) por todos os centros de saúde, tanto de casos suspeitos como de confirmados, e exige medidas de controle imediatas junto aos comunicantes (àqueles que obtiveram contato direto com caso suspeito), conforme a Portaria da Consolidação nº4, de 28 de Setembro de 2017. No Brasil, o sistema de vigilância funciona visando a investigação e adoção de medidas de controles para casos confirmados e suspeitos de difteria a fim de evitar surtos e epidemias, além da pesquisa de resistência bacteriana aos antimicrobianos e estudos moleculares (CVE, 2018). Os padrões de vigilância são focados em cepas toxigênicas de *Corynebacterium*

spp., visto que, as cepas não-toxigênicas se manifestam de forma mais branda e não são evitáveis pela vacinação. De modo geral, os objetivos da vigilância são monitorar o ônus da doença e definir seus padrões de transmissão, identificar os surtos para investigação e prevenção de novos casos e determinar a política da vacina apropriada no país (WHO(b), 2018).

5.1. AGENTE ETIOLÓGICO

O gênero, de acordo com a última edição do *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, faz parte da família Corynebacteriaceae, ordem Corynebacteriales, classe Actinobacteria. Foi descrito pela primeira vez por Lehmann e Neumann em 1896 e ao todo, 97 espécies nomeadas foram validamente publicadas e atribuídas ao gênero, incluindo corinebactérias com importância biotecnológica, comensais de humanos e de animais, bem como bactérias patogênicas. O membro mais proeminente do gênero é *Corynebacterium diphtheriae*, principal causador da difteria respiratória clássica (HACKER *et al.*, 2016). São bacilos Gram-positivos irregulares, não encapsulados e não esporulados, pleomórficos, catalase positiva, podendo se apresentar em forma de letras chinesas ou paliçadas, com as pontas ligeiramente mais espessas lembrando um aspecto de clavas. O gênero é pertencente ao grupo CMN (*Corynebacterium*, *Mycobacterium* e *Nocardia*) que apresentam em comum, ácidos micólicos na composição de sua parede celular. Pode ser caracterizado em quatro biótipos: gravis, intermedius, mitis e belfanti (GUARALDI, HIRATA JUNIOR & DAMASCO, 2011).

Estes micro-organismos podem produzir uma exotoxina de origem proteica (toxina diftérica) que pode causar miocardite e polineuropatias. A TD é o principal fator de virulência da difteria, codificada pelo gene *tox* adquirido através da lisogênese pelo fago β , e uma vez liberada, causará todo o quadro clínico clássico da doença que dura em média de uma semana, podendo se prolongar se não houver tratamento. A toxina é composta de dois fragmentos, o A (TDA) enzimaticamente ativo, e o B (TDB) mesmo não sendo tóxico, é imprescindível para a penetração da TDA no citoplasma da célula, além disso, uma única molécula da TD é suficiente para matar a célula eucariótica inibindo a síntese

proteica e induzindo à apoptose por meio da clivagem internucleossomal de DNA. A toxina possui um tropismo para o miocárdio, sistema nervoso, rins e supra-renais. As cepas toxigênicas transportam gene *tox* presente em corinebacteriófagos lisogênicos e sua expressão é regulada pelo micro-organismo, onde o gene regulador (*dtxR*) é inibido na diminuição ou ausência de ferro, resultando no aumento de produção de TD (GUARALDI, HIRATA JUNIOR & DAMASCO, 2011; KASPER & FAUCI, 2015).

5.2. DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeita-se de um caso de difteria quando o indivíduo, independentemente da idade e do estado vacinal, apresentar uma infecção no trato respiratório superior, sendo faringite, amigdalite ou laringite com uma aderente pseudomembrana acinzentada, grossa e firme, podendo ser desigual ou confluyente, havendo ou não sangramento abundante. Pode ser considerado um caso suspeito, aqueles leves sem pseudomembrana ou apresentando úlceras que não cicatrizam em uma pessoa com histórico de viagem para países endêmicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE(a); WHO(b), 2018).

A confirmação de um caso de difteria se dá, normalmente, por diagnóstico laboratorial, isto é, o agente é isolado por cultura e positivo para a produção de toxina pelo teste de Elek ou pela “*Polymerase Chain Reaction*” (PCR). A PCR pode auxiliar também na identificação da espécie. Um caso de difteria pode ser também classificado em três subcategorias: difteria respiratória clássica (apresentando sintomas característicos da doença), difteria respiratória leve/assintomática (apresentando sintomas respiratórios sem a pseudomembrana ou assintomático, com caso definido por contato) ou difteria não respiratória (casos cutâneos com isolamento do agente). Os casos podem ser definidos epidemiologicamente, por estar ligado a um caso suspeito e um laboratorialmente confirmado, onde houve o contato respiratório ou físico íntimo. Além disso, podem ser definidos como clinicamente compatíveis, quando não foi possível a confirmação do caso por link epidemiológico ou por laboratório (WHO(b), 2018).

5.3. DIAGNÓSTICO

Para um diagnóstico preciso de difteria é necessário uma combinação de exame clínico e laboratorial, pois, pode ser confundida com outras doenças, devido a similaridade dos sintomas. A detecção da produção da TD é um teste definitivo para o diagnóstico laboratorial da difteria. Um diagnóstico eficaz, precoce e com rápida intervenção é poderoso em auxiliar na solução de diversos desafios na epidemiologia da difteria, como a redução da sua incidência, a contenção de sua distribuição pela comunidade e redução da morbidade e mortalidade (BHAGAT *et al.*, 2015).

O diagnóstico presuntivo da doença se baseia no exame clínico do paciente, onde apresenta a sintomatologia caracterizada doença e só então é confirmado através do exame bacteriológico, entretanto, após o diagnóstico presuntivo o paciente já é encaminhado para o tratamento com antibiótico e SAD antes mesmo do diagnóstico laboratorial (AMSE, 2018). No Brasil, devido às condições econômicas desfavoráveis em algumas regiões, o envio de material de casos suspeitos para laboratórios de referência pode não ser realizado, assim como o diagnóstico e a notificação de forma correta (PIMENTA *et al.*, 2006).

As amostras de nasofaringe e orofaringe, no caso da difteria respiratória, devem ser semeadas em ágar sangue de carneiro e ágar sangue telurito. Este último favorece o isolamento do bacilo diftérico, assim como meios contendo colistina e ácido nalidíxico, inibindo o crescimento de certas bactérias pertencentes à microbiota do paciente, como, por exemplo, estreptococos. Em ágar sangue as colônias características do bacilo diftérico são brancas, pontudas e em ágar telurito, variam de cinza a preto. Dois tipos de colorações por microscopia óptica são mais comumente utilizadas para este micro-organismo: Coloração de Gram e Albert-Laybourn. A coloração de Albert-Laybourn (1924), se baseia na coloração forte por Lugol nos corpúsculos metacromáticos ou corpúsculos de Babes Ernst presentes em algumas bactérias. Estes assumem a coloração marrom que se contrasta com o corpo do micro-organismo corado em verde-azulado, características apresentadas pelo *C. diphtheriae*. A coloração de Gram (1884) permite caracterizar as bactérias como Gram-positivas ou Gram-negativas, de acordo com a constituição da parede celular. Tanto *C. diphtheriae* quanto *C. ulcerans* apresentam características morfológicas e de disposição em

esfregaço típicas como descrito no início do trabalho (MOLINARO, CAPUTO & AMENDOEIRA, 2009).

Uma vez isolado, deve ser distinguido de outras espécies do gênero que normalmente habitam a nasofaringe e a pele (por exemplo, difteróides). Para isso existem os métodos bioquímicos, como: fermentação de hidratos de carbono, produção de ácido láctico, etc. Em todos os isolados de *C. diphtheriae* e *C. ulcerans*, a toxigenicidade deve ser estudada (KASPER & FAUCI, 2015; SOCIEDAD CHILENA DE INFECTOLOGÍA, 2018). Além disso, pode ser realizado técnicas de MALDI-TOF, PCR, PCR em tempo real e ensaios de genotipagem para identificação (SEKAR *et al.*, 2017). Quando resultar em cultura negative, deve-se realizar a PCR em tempo real para pesquisa do gene da toxina (*tox*) diretamente do material clínico. Em um estudo realizado por Mothershed e colaboradores (2002), foi comparada a sensibilidade e especificidade dos ensaios da PCR tradicional e em tempo real, onde PCR em tempo real foi mais sensível e específica. Além disso, é um método rápido e elimina a necessidade de manuseio após a amplificação (ideal em casos de surtos) e mesmo em amostras clínicas com muito pouco DNA bacteriano, já que este método consegue detectar o gene que codifica a toxina diftérica apenas com duas ou três cópias presentes na amostra.

Um estudo realizado por Pimenta e colaboradores (2008), avaliou a técnica da DNase como teste de triagem na identificação presuntiva do bacilo diftérico. Observou-se que a atividade da enzima DNase para *C. diphtheriae* e seus biotipos, assim como *C. ulcerans*, pode ser utilizada para se distinguir das outras espécies do gênero *Corynebacterium*, já que estas últimas apresentaram resultados negativos para a presença da enzima DNase em 93,9% das cepas testadas.

Quando difteria cutânea, as lesões cutâneas são indistinguíveis de outras dermatoses, podendo em alguns casos se diferenciar por se apresentar “em saca-bocado”. Nestes casos, também realiza investigação de *C. diphtheriae* na nasofaringe (KASPER & FAUCI, 2015).

Em 1988 foi introduzida, no estado de São Paulo, a coleta de material de comunicantes íntimos de casos suspeitos de difteria, metodologia importante para

auxílio no diagnóstico desta doença. Este é dificultado devido ao tratamento prévio com antibióticos pelo paciente antes da coleta do material, podendo inibir o crescimento bacteriano do agente em questão. Portadores são importantes na transmissão da doença, pois a imunidade vacinal ou natural não previne o estado de portador. A pesquisa do bacilo diftérico em comunicantes a partir de material da nasofaringe e orofaringe destes indivíduos auxilia no controle de transmissão da doença e a confirmação do agente etiológico (CASAGRANDE *et al.*, 2005).

5.4. TRATAMENTO

O tratamento se dá através da administração do soro antidiftérico (SAD) logo quando se tem a suspeita clínica da doença. Utiliza-se também os antibióticos: eritromicina (via oral) durante 14 dias ou penicilina G (via intravenosa/intramuscular) por 10 dias. A rifampicina e clindamicina são agentes de escolha em casos onde o paciente é alérgico a penicilina ou que não pode tomar eritromicina. O mesmo se configura em casos onde é cutânea. Os contatos (somente em caso de doença por cepas toxigênicas) devem ser tratados com um reforço de toxóide diftérico e antibacterianos. O portador assintomático possui uma grande capacidade de disseminação pela comunidade (seis meses ou mais), portanto, é necessário também ser submetido ao tratamento. A antibioticoterapia elimina a infecção, entretanto não reverte o efeito da toxina, portanto é indispensável a disponibilidade de SAD em hospitais e centros de saúde (KASPER & FAUCI, 2015; PARANDE *et al.*, 2017; SEKAR *et al.*, 2017; SOCIEDAD CHILENA DE INFECTOLOGÍA, 2018).

O SAD é utilizado para tratamento específico em caso de difteria causada por cepas toxigênicas e age neutralizando a toxina circulante. Atualmente, no Brasil, é produzido pelo Instituto Butantan e apresentado em forma de frasco-ampolas de 10mL de solução injetável. Deve ser administrado de imediato no paciente, assim que há a suspeita clínica da doença devido a fato de que este não neutraliza a toxina já fixada no tecido. Além disso, pode causar reações adversas por ser heterólogo, como por exemplo, o choque anafilático e a doença do soro, portanto, é necessário observar se o paciente possui histórico de reações a este soro, se já fez uso de imunoglobulinas de origem equina e se mantém contato

frequente com animais, preferencialmente equinos. Porém, mesmo com todo o risco dessa reação, a administração do soro é imprescindível devido os efeitos que a toxina pode causar após sua fixação nos tecidos. A administração do SAD é realizada de acordo com a gravidade da doença: em casos graves é recomendado o uso de 80.000 a 120.000 U, em casos leves 20.000 a 40.000 U e moderados é recomendado a dose de 40.000 a 80.000U (sendo metade da dose pela via intramuscular e outra endovenosa nesses dois últimos casos, e àqueles considerados graves é necessário administrar dois terços pela via endovenosa e restante intramuscular). A antibioticoterapia é considerada como medida complementar ao SAD por eliminar os bacilos diftéricos e também prevenir a sua transmissão, além de ser utilizado como medida profilática em comunicantes de doentes. Contudo, vale ressaltar que a proteção beneficiada pelo soro é de curto prazo (em média de duas semanas) e o paciente então, deverá continuar com o esquema de imunização (CVE, 2001; Ministério da Saúde(b), 2018). No entanto, há cepas brasileiras apresentando resistência a múltiplos antibióticos utilizados na terapia antimicrobiana (PEREIRA *et al.*, 2008; SEKAR *et al.*, 2017).

5.5. IMUNIZAÇÃO

Em 1888 foi descoberto a toxina diftérica por Roux e Yersin e então no final do século XIX a imunização passiva foi alcançada por Von Bering e Ehrlich, havendo sua introdução de forma gradual a partir dos anos 20 até chegar em meados de 1940, onde surgiu o toxóide diftérico era combinado com o toxóide tetânico e ao antígeno particulado pertussis, sendo denominado como vacina DTP/tríplice levou ao quase eliminação da doença nos países ocidentais, sendo considerada a imunização universal ativa contra difteria (Ministério da Saúde(c), 2003; MORTIMER & WHARTON, 1999). Em 1973 foi criado o Programa Nacional de Imunizações – PNI no Brasil, levando cobertura vacinal em todo território nacional, sendo um sucesso na redução da incidência de doenças endêmicas de grande preocupação na saúde pública, podendo ser observado o declínio de casos após 1980. Em 1977 se torna obrigatória a vacinação para menores de 1 ano de idade contra difteria e outras doenças, e em 1999 são oferecidas para idosos a partir de 65 anos (Ministério da Saúde(c), 2003).

Atualmente estão disponíveis as vacinas dT/DT (dupla adulto), DTPw/DTPa (tríplice), DTP-HiB (tetavalente) e DTPa-HB-IPV+Hib (pentavalente) para imunização contra difteria. A vacina dT (vacina adsorvida difteria e tétano adulto) contém em sua composição a anatoxina diftérica em até 2 Lf/dose e a anatoxina tetânica em até 25 Lf/dose, recomendada para adultos e crianças à partir dos 7 anos de idade pelo risco de reações adversas, com reforço a cada dez anos, sendo recomendada a ser substituída pela tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (DTPa) para conferir proteção também para coqueluche (Anvisa(a), 2018; Anvisa(b), 2019; Ministério da Saúde(b), 2018; SBIM(a), 2018). É uma vacina inativada que confere proteção para difteria, tétano e coqueluche sem causar doença, possui sua forma em DTPw (celular) que possui mais chances de causar reações adversas (SBIM(b), 2018). Em 2001 foi introduzida a vacina tetavalente (DTP-HiB) pela Bio-Manguinhos (unidade produtora de imunobiológicos da Fiocruz) em parceria com Instituto Butantan, onde confere proteção contra difteria, tétano, pertussis (coqueluche) e infecções graves pelo *Haemophilus influenzae* tipo b. É indicada para bebês com dois, quatro e seis meses de vida (FIOCRUZ, 2018). E atualmente, está disponível também a vacina DTPa-HB-IPV+Hib (pentavalente), indicada para imunização primária, além de reforço em crianças contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B, poliomelite e *Haemophilus influenzae* tipo b (Anvisa(b), 2019).

Mesmo com a introdução da vacina contra a difteria em âmbito mundial, esta doença continua sendo uma causa potencialmente letal e ressurgente em muitos países, o que pode estar relacionado principalmente à baixa cobertura vacinal na população, tanto na imunização primária, quanto às doses de reforço. A doença acomete crianças entre 1 a 5 anos de idade, no entanto, em países que apresentam uma boa cobertura vacinal foi observada uma mudança no perfil da doença, acometendo crianças entre 5 a 15 anos de idade e uma maior incidência em adultos, ressaltando a importância de dose reforço em adolescentes e adultos para a manutenção de sua imunidade. Em um estudo de DIVINO-VAI *et al.* (2007), observou-se que a partir dos 15 a 24 anos os níveis médios de anticorpos contra a toxina diftérica diminuía progressivamente (BHAGAT *et al.*, 2015; DIVINO-VAI *et al.*, 2007). A baixa ou ineficiente cobertura vacinal em alguns países pode ser relacionada a problemas na disponibilidade da mesma e dos serviços de vacinação e pouca conscientização à população que leva ao desconhecimento das

doses totais necessárias e a perda da carteira de vacinação, entre outros (BHAGAT *et al.*, 2015).

Atualmente é recomendado pelo ministério da saúde a dose reforço contra difteria e tétano a cada 10 anos, entretanto, não é regularmente aplicada. A manutenção da imunização do indivíduo inclui seu status socioeconômico, a exposição ao micro-organismo e a adesão às campanhas de reforço vacinal (SPERANZA *et al.*, 2010). A produção da antitoxina, principalmente do tipo IgG pode ser induzido por imunização natural durante a infecção ou no estado de portador, ou por imunização com toxóide da difteria através da vacina. Essa imunidade pode persistir por 10 anos ou mais (DAMASCO *et al.*, 2005; PIMENTA *et al.*, 2006). Entretanto, os doentes deverão ser vacinados logo após a alta hospitalar, visto que, após a infecção se tornam susceptíveis. Após a definição de caso suspeito ou confirmado, todos os comunicantes não vacinados ou com esquema de vacinação incompleto, deverão receber uma dose vacinal (CVE, 2001).

6. EMERGÊNCIA DE *Corynebacterium ulcerans*.

A espécie *C. ulcerans* foi descrita pela primeira vez em 1927 por Gilbert e Stewart, com uma relação filogenética muito próxima à *C. diphtheriae*. Foi primariamente relacionado com mastite bovina, mas hoje em dia há relatos de *C. ulcerans* em estado de portador ou causando infecções em uma gama muito grande de animais, tais como porcos, cães, gatos, aves, macacos, e outros animais silvestres. Outra espécie semelhante taxonomicamente às duas espécies citadas anteriormente é o *C. pseudotuberculosis* que infecta principalmente ovelhas e cabras, pode também infectar também bovinos e equinos, entre outros. Raramente causam infecções em humanos (normalmente zoonose ocupacional) e quando isso ocorre, os sintomas são semelhantes a aqueles que acometem ovelhas e cabras. Foi confirmado como uma espécie dentro do gênero *Corynebacterium* em 1995 por Riegel e colaboradores. Estas três espécies podem albergar o gene que codifica a toxina diftérica e, portanto, são chamadas de corinebactérias toxigênicas (HACKER *et al.*, 2016).

As infecções em humanos por *C. ulcerans* geralmente é de forma zoonótica em adultos ou crianças previamente imunizadas, podendo ser grave ou

até mesmo fatal de acordo com o estado imunológico do paciente e sua toxina. Este micro-organismo também possui a capacidade de produzir toxina diftérica, entretanto, apesar da associação da doença com *C. ulcerans*, as suas toxinas são diferentes. Essas infecções estão se tornando mais frequentes e com maior gravidade em humanos, com aumento de casos nos últimos 20 anos principalmente em populações rurais em contato direto com pecuária e/ou consumo de leite cru, ou outros produtos lácteos não pasteurizados. Em humanos, esse micro-organismo pode causar doença respiratória, difteria cutânea, além de outras manifestações clínicas que já foi isolado como amigdalite, faringite, sinusite, pneumonia e peritonite. A transmissão pessoa-pessoa ainda não foi identificada, entretanto há casos onde o agente foi isolado sem contato com animais e produtos lácteos cru ou não pasteurizados, sugerindo outras vias de infecção por este micro-organismo, como o caso de uma mulher de 80 anos que ocorreu em 2000 no Rio de Janeiro. Isto reforça que sua patogenicidade não depende necessariamente da toxina, assim como *C. diphtheriae* não-toxigênico (KASPER & FAUCI, 2015; HACKER *et al.*, 2016; MATTOS-GUARALDI *et al.*, 2008).

Na Inglaterra, 20 casos de difteria foram relatados entre 2007 e 2013 e doze foram causados por *C. ulcerans* por zoonose. Na Itália, dos cinco casos relatados em 1990, um foi causado por este micro-organismo. Na França, de 19 casos relatados em 2002 à 2008, 12 foram atribuídos à *C. ulcerans* (HACKER *et al.*, 2016). Além de bovino e caprinos, cães e gatos se tornaram responsáveis pela transmissão deste micro-organismo para humanos. Em 2005 em 2006 ocorreram 2 casos de difteria na França sendo transmitidos pelo cão de estimação (DIAS *et al.*, 2011).

7. EMERGÊNCIA DE *Corynebacterium diphtheriae* NÃO-TOXIGÊNICO

Com o aumento da cobertura vacinal da DTP e outras vacinas contra difteria, foi observado a diminuição de casos desta doença por cepas toxigênicas de *C. diphtheriae*, pelo fato desta proteger apenas contra a ação da toxina diftérica e, conseqüentemente, prevenir infecções por cepas toxigênicas. Em virtude disso, observa-se um aumento de cepas não-toxigênicas causando infecções similares à difteria, mas sem os sintomas mais graves causados pela ação da toxina e infecções invasivas, tais como: faringite, endocardite, artrite séptica e osteomelite,

além de infecções de pele em casos de difteria cutânea (SANGAL et al., 2015; SEKAR et al., 2017; SOCIEDAD CHILENA DE INFECTOLOGÍA, 2018).

As cepas não-toxigênicas, apesar de não conter o gene *tox*, variam a sua capacidade de aderir à célula hospedeira (através das proteínas *LPXTG*), a sua viabilidade intracelular e a sua capacidade para estimular a citocina no sistema imunitário do hospedeiro, o que resulta em maior gravidade da infecção (SANGAL et al., 2015; SOCIEDAD CHILENA DE INFECTOLOGÍA, 2018). A doença invasiva causada por *C. diphtheriae* não-toxigênico acomete indivíduos vacinados e não vacinados, visto que, a vacina age sobre a toxina diftérica. Desse modo, acrescenta-se novas características no processo infeccioso e o identifica como emergente (HIRATA JUNIOR et al., 2008).

A taxa de fatalidade por infecções invasivas por *C. diphtheriae* é muito alta. Em países com o programa de vacinação regular e com boa cobertura vacinal, há a prevalência de infecções por cepas não toxigênicas. Por este motivo, pressupõe-se que este patógeno possui outros fatores de virulência adicionais além da toxina diftérica. Acredita-se que devido ao sucesso na vacinação, induz à expressão ou desenvolvimento de novos fatores de virulência para causar a doença, como por exemplo, a aquisição de plasmídeos de virulência, transposons, ilhas de patogenicidade ou prófago. O número de infecções invasivas por cepas não toxigênicas está aumentando principalmente em país com alta cobertura vacinal. Sua maior invasividade não é devido à plasmídeos de virulência, mas sim outros elementos genéticos localizados em um cromossomo e que precisam ser investigados (ZASADA, BACZEWSKA-REJ & WARDAK et al., 2010).

HIRATA JUNIOR e colaboradores (2008), citaram alguns fatores para o desenvolvimento de infecções invasivas, entre eles os hospedeiros e os determinantes da virulência bacteriana, assim como as propriedades adesivas microbianas que contribuem com a disseminação e o resultados de processos invasivos, entretanto, estes aspectos de patogenicidade que confere a capacidade de invasão permanecem ainda incertos. Os isolados de seu estudo, causando endocardite infecciosa destrutiva, exibiram um padrão de aderência do tipo agregativo. Foram descritos surtos de cepas não toxigênicas em homossexuais masculinos e usuários de drogas IV (KASPER & FAUCI, 2015).

8. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL DESDE 1991 E ATUAL NO MUNDO

Esta doença ainda continua como um grande problema de saúde pública em países em desenvolvimento, como os listados na Tabela 1.

Tabela 1: Países onde a difteria ainda é endêmica de acordo com CDC Yellow Book 2012.

REGIÕES	Países de difteria endêmica
	PAÍSES
África	Argélia, Angola, Egito, Eritreia, Etiópia, Guiné, Níger, Nigéria, Sudão, Zâmbia e outros países subsarianos.
América	Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Haiti, Paraguai e República Dominicana.
Ásia/Pacífico Sul	Bangladesh, Butão, Myanmar, Camboja, China, Filipinas, Índia, Indonésia, Laos, Malásia, Mongólia, Nepal, Paquistão, Papua-Nova Guiné, Tailândia e Vietnã.
Oriente Médio	Afeganistão, Irã, Iraque, Arábia Saudita, Síria, Turquia e Iémen.
Europa	Albânia, Armênia, Azerbaijão, Bielorrússia, Estônia, Geórgia, Cazaquistão, Quirguistão, Letônia, Lituânia, Moldávia, Rússia, Tadjiquistão, Turquemenistão, Ucrânia e Uzbequistão.

Fonte: AMSE, 2018 (modificado pelo autor).

Pode-se observar através das tabelas 2 e 3, um decaimento progressivo de casos de difteria no Brasil, após a introdução da vacina, entretanto, nos últimos anos, esta doença ainda se mantém constante (com baixa incidência). Isso enfatiza a importância de uma alta cobertura vacinal em adultos para conter a doença, mesmo com o surgimento de cepas não toxigênicas.

De acordo com uma reportagem publicada pela revista da FAPESP em Agosto de 2018, a cobertura vacinal no Brasil vem decaindo muito, não apenas para difteria, e o ano de 2017 foi atingido o nível mais baixo em muitos anos (76,4%). No texto, o autor sugere que um dos motivos pela população não aderir à vacinação é devido à falsa percepção de que as doenças “desapareceram” e como consequência, por exemplo, surtos de crianças com sarampo no Amazonas e em Roraima foram registrados deixando o país em alerta para reverter a situação (ZORZETTO, 2018).

A média da cobertura vacinal em 2017 no mundo foi de 85% (DTP3), sendo na região da África com 72%, 91% nas Américas, 81% no Mediterrâneo Oriental, 94% na Europa, 88% no Sudoeste Asiático e 97% no Pacífico Ocidental. Apesar dos números serem altos, 19,9 milhões de crianças em todo o mundo morreram sem receber a terceira dose da vacina DTP (VANDERENDE *et al.*, 2018).

Tabela 2: Distribuição de casos/ano nas regiões do Brasil entre 1991 a 2004.

Regiões	CASOS/ANO													
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
BRASIL	495	276	252	245	171	181	134	81	56	58	30	53	46	19
NORTE	9	4	10	27	11	8	20	4	20	16	4	6	4	1
NORDESTE	234	89	93	85	84	63	48	29	14	19	13	27	14	8
SUDESTE	120	71	54	73	35	54	25	16	10	10	8	17	15	6
SUL	101	83	72	51	38	41	36	25	10	7	3	3	10	2
CENTRO-OESTE	31	29	23	9	3	15	5	7	2	6	2	0	3	2

Fonte: Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados sujeito à revisão.

Tabela 3: Distribuição de casos/ano nas regiões do Brasil entre 2005 a 2017.

Regiões	CASOS/ANO													
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
BRASIL	25	11	5	7	6	31	5	0	5	6	15	5	5	
NORTE	4	2	1	2	0	1	0	0	0	1	1	1	2	
NORDESTE	10	4	3	2	0	28*	0	0	1	1	11	2	0	
SUDESTE	8	5	0	1	1	1	0	0	2	3	2	0	3	
SUL	3	0	1	2	4	1	2	0	2	1	1	1	0	
CENTRO-OESTE	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	1	0	

Fonte: Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados sujeito à revisão.

*Surto ocorrido no ano de 2010 no nordeste.

A difteria no Brasil vem apresentando uma importante redução em sua incidência desde 1991 em virtude do aumento da cobertura vacinal. Entretanto, a região nordeste teve o maior índice de casos de difteria, em função de um surto ocorrido em 2010 no Maranhão, com 28 dos 31 casos ocorridos no país.

Esta doença permanece endêmica em muitas partes do mundo, sendo mais prevalente em países em desenvolvimento como a América Latina, Sul da Ásia, Sudeste Asiático, Europa Oriental e África. Na última década tem ocorrido uma infinidade de relatos de difteria de várias partes da Índia, isso devido à falta de imunização ou imunização parcial nas crianças (SEKAR *et al.*, 2017).

Na Tabela 4 se encontra a distribuição de casos de difteria em diferentes regiões no mundo, assim como a sua cobertura vacinal, podendo observar que a região do Sudeste Asiático possui a maior prevalência de casos, podendo se confirmar quando se compara o número de casos por 100 mil habitantes que foi de 358,3 em 2017 como é apresentado na Figura 1.

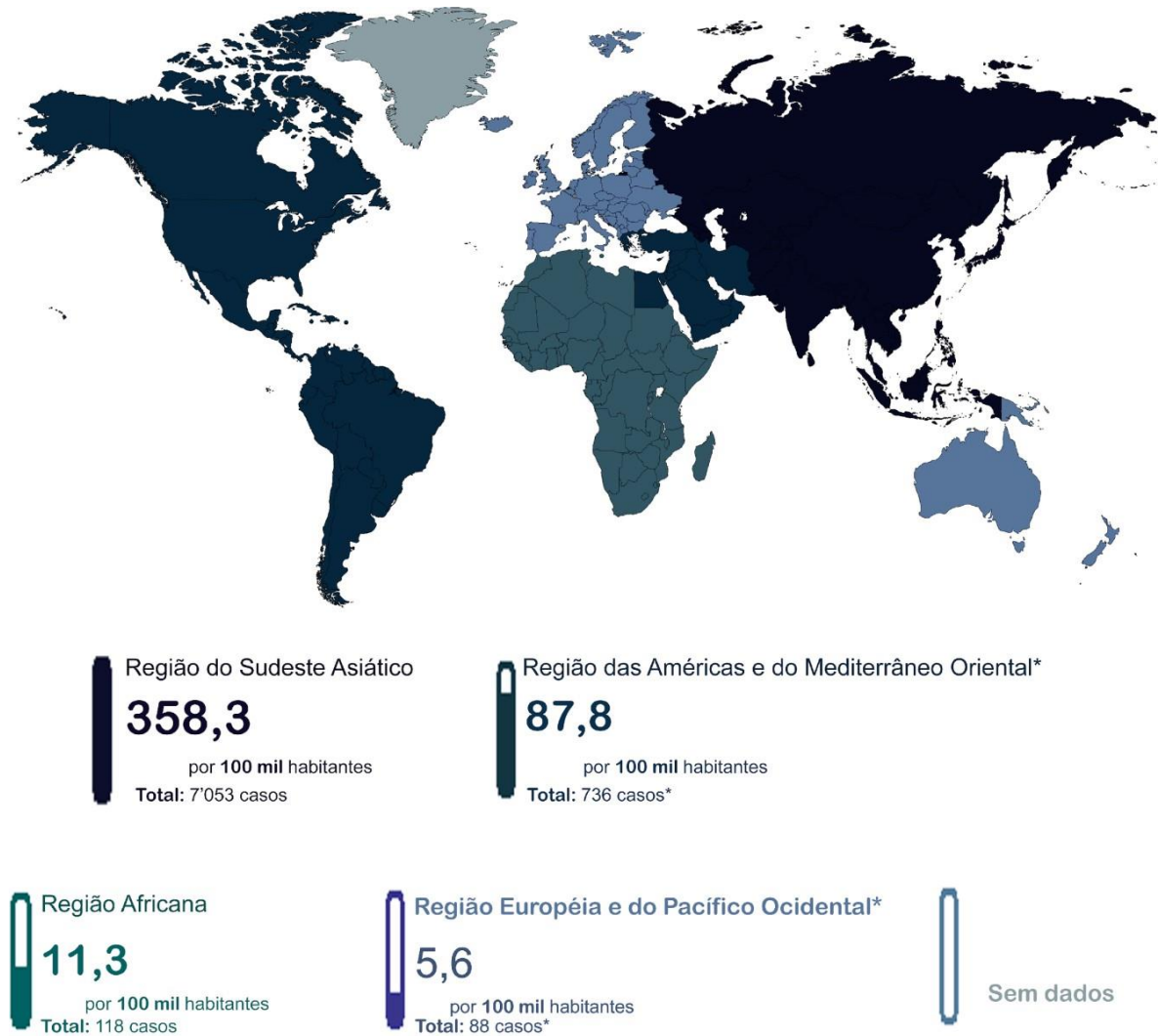
Segundo a OPAS/OMS, Venezuela e Haiti possuem relatos atualmente de casos de difteria. Entretanto, a preocupação de casos oriundos da Venezuela para o Brasil é grande, pelo alto fluxo migratório de imigrantes deste país. Na Venezuela o surto teve início em Julho de 2016 e permanece até o momento (28^o semana de vigilância epidemiológica de 2018) com um total de 1.904 casos suspeitos e 164 mortes. No Haiti o surto teve início no final de 2014, se estendendo até à 30^o semana do ano de 2018 com 601 casos notificados (MINISTÉRIO DA SAÚDE(a), 2018).

Tabela 4: Distribuição de casos de difteria no mundo e a cobertura vacinal (%) em cada região nos últimos anos.

Região do Sudeste Asiático	2017	2016	2015	2014	2013	2000	1990	1980
População	1'968'463	1'947'631	1'926'539	1'905'197	1'883'602	1'572'403	1'312'853	1'055'065
Casos reportados	7'053	4'016	2'504	7'666	4'080	5'470	11'582	47'354
População alvo vacinada (%)								
DTP1	93	93	92	92	92	78	87	22
DTP3	88	88	87	86	85	65	70	7
Região do Mediterrâneo Oriental	2017	2016	2015	2014	2013	2000	1990	1980
População	676'964	664'335	651'529	638'527	625'386	471'223	370'557	274'495
Casos reportados	600	25	43	40	392	175	3'604	19'970
População alvo vacinada (%)								
DTP1	86	86	86	86	86	81	86	37
DTP3	81	81	79	79	78	73	71	18
Região das Américas	2017	2016	2015	2014	2013	2000	1990	1980
População	1'001'309	992'157	982'903	973'565	964'141	833'264	721'336	614'288
Casos reportados	872	45	49	10	5	113	826	5'570
População alvo vacinada (%)								
DTP1	96	96	96	96	95	97	89	68
DTP3	91	91	91	90	91	91	74	50
Região Africana	2017	2016	2015	2014	2013	2000	1990	1980
População	1'047'149	1'019'920	993'163	966'878	941'090	665'570	510'543	384'359
Casos reportados	118	2'870	1'654	1	128	4'038	2'558	8'771
População alvo vacinada (%)								
DTP1	79	79	80	78	77	69	75	9
DTP3	72	72	72	72	70	52	57	5
Região do Pacífico Ocidental	2017	2016	2015	2014	2013	2000	1990	1980
População	1'891'987	1'881'989	1'871'430	1'860'310	1'848'694	1'694'190	1'533'235	1'302'110
Casos reportados	141	98	226	22	42	244	2'062	15'228
População alvo vacinada (%)								
DTP1	97	97	96	96	97	94	97	12
DTP3	97	97	94	95	95	85	94	8
Região Européia	2017	2016	2015	2014	2013	2000	1990	1980
População	919'458	916'315	913'134	909'962	906'789	868'538	847'107	797'828
Casos reportados	35	47	59	35	33	1'585	3'202	618
População alvo vacinada (%)								
DTP1	97	95	96	96	97	96	89	73
DTP3	94	92	93	93	96	93	79	67

Fonte: WHO(a), 2018 (modificado pelo autor).

Figura 1: Incidência de difteria em diferentes regiões do mundo no ano de 2017*.



* Média de duas regiões que possuíam valores semelhantes.

*Casos notificados à WHO.

Fonte: WHO(a), 2018 (modificado pelo autor).

9. CONCLUSÃO

Desde a introdução da imunização contra difteria em nosso país em 1973, e principalmente um aumento da cobertura vacinal nas décadas de 1980 e 1990, observou-se um declínio progressivo da doença no Brasil, havendo apenas um surto mais significativo em 2010 no Maranhão. No resto do mundo, a doença permanece controlada, em países onde possui uma boa cobertura vacinal, entretanto, em regiões onde a cobertura vacinal é inadequada a doença ainda é comum, sendo o motivo por ainda ter surtos esporádicos em alguns lugares no mundo.

O reforço na imunização de cada país e o aumento no controle de casos da doença são essenciais para sua erradicação, a difteria continua com casos esporádicos em países com alta cobertura vacinal devido a problemas como a diminuição da imunidade na população adulta e a necessidade de otimizar os cronogramas de vacinação para crianças e reforço vacinal para adultos. Mudanças no cenário epidemiológico da difteria, tais como o aumento de infecções por cepas de *C. diphtheriae* não toxigênicas e de infecções de natureza zoonótica por *C. ulcerans* são motivos de preocupação, principalmente em países com taxas elevadas de cobertura vacinal, pois, estas não são consideradas imunopreveníveis pelas vacinas utilizadas contra a difteria, atualmente, que têm como base a na toxina diftérica em sua formulação.

REFERÊNCIAS

AMSE. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior. **DIFTERIA: Epidemiología y Situación Mundial (2012)**. Disponível em <<https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/79-difteria-epidemiologia-y-situacion-mundial>>, acessado em 12 Ago 2018.

Anvisa(a). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vacina adsorvida difteria e tétano adulto (dT)**. Instituto Butantan Indústria Brasileira Farm. Resp.: Dra. Ivone Kazuko Yamaguchi CRF-SP nº 6.057. Bula de vacina. Disponível em

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24865082016&pIdAnexo=4018773>, acessado em 16 Ago 2018.

Anvisa(b). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), hepatite B (recombinante), poliomielite 1, 2, 3 (inativada) e Haemophilus influenzae b (conjugada) GlaxoSmithKline Brasil**

BHAGAT, S.; GROVER, S. S.; GUPTA, N.; ROY, R. D.; KHARE, S. Persistence of *Corynebacterium diphtheriae* in Delhi & National Capital Region (NCR). **The Indian Journal of Medical Research** v.142 n.4, p. 459-461, 2015.

CASAGRANDE, S. T. GARBELLOTTI, M. KOBATA, A. M. MELLO, M. L. R.

HIDALGO, N. T. Diagnóstico laboratorial da difteria e a prática da coleta de material de comunicantes como estratégia da vigilância epidemiológica – Grande São Paulo, 1987 a 1996. **Epidemiologia e Serviços da Saúde**, v.14 n.3, p.181-190, 2005.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. **Diphtheria**. Disponível em <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/dip.html>>, acessado em 31 Dec 2018.

CVE. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **DIFTERIA – NORMAS E INSTRUÇÕES 2001, 2º Ed.** São Paulo – SP, 2001.

DAMASCO, P. V. PIMENTA, F. P. FILARDY, A. A. BRITO, S. M. ANDRADE, A. F. B. LOPES, G. S. HIRATA JUNIOR, R. MATTOS-GUARALDI, A. L. Prevalence of IgG diphtheria antitoxin in blood donors in Rio de Janeiro. **Epidemiol. Infect.**, v.133, p. 911–914, 2005.

DIAS, A. A. S. O. SANTOS, L. S. SABBADINI, P.S. SANTOS, C. S. SILVA

JÚNIOR, F. C. NAPOLEÃO, F. NAGAO, P. E. VILLAS-BÔAS, M. H. S. HIRATA JUNIOR, R. GUARALDI, A. L. M. *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an

emerging zoonosis in Brazil and worldwide. **Rev Saúde Pública** v.45 n.6, p. 1176-91, 2011.

[disponiveis/56-vacina-dupla-bacteriana-do-tipo-adulto-dt](#)>, acessado em 16 Ago 2018.

DIVINO-VAI, K. G., MORAES-PINTO, M. I., DINELLI, M. I. S., CASAGRANDE, S. T., BONETTI, T. C. S., ANDRADE, P. R. E WECKX, L. Y. A prevalência de anticorpos e a circulação de difteria e tétano *Corynebacterium diphtheriae* em São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina e Pesquisa Biológica** v.40, p. 1681-1687, 2007.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Vacina DTP e Haemophilus influenzae b (Hib)**. Disponível em <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/produtos/vacinas/bacterianas/dtp-e-hib>>, acessada em 16 Ago 2018.

GUARALDI, A. L. M. HIRATA JUNIOR, R. DAMASCO, P. V. Difteria no Brasil e no mundo: aspectos sobre o cenário atual. **Rev. Imunizações** v.1, p. 2 - 26, 2011.

HACKER, E. ANTUNES, C. A. MATTOS-GUARALDI, A. L. BURKOVSKI, A. TAUCH, A. *Corynebacterium ulcerans*, an emerging human pathogen. **Future Microbiol.**, v.11 n.9, p. 1191–1208, 2016.

HADFIELD, T. L. McEVOY, P. POLOTSKY, Y. TZINSERLING, V. A.

YAKOVLEV, A. A. The pathology of diphtheria. **J Infect Dis**, v.181, n.1, p.116-20, 2000.

HIDAYATI, R. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI ANGKA KEJADIAN PENYAKIT DIFTERI DI KOTA PADANG. **UNES Journal of Social And Economics Research**, v.2, n.2, p. 180-187, 2017.

HIRATA JUNIOR., R. PEREIRA, G. A. FILARDY, A. A. GOMES, D. L. R. DAMASCO, P. V. ROSA, A. C. P. NAGAO, P. E. PIMENTA, F. P. MATTOS-GUARALDI, A. L. Potential pathogenic role of aggregative adhering *Corynebacterium diphtheriae* of different clonal groups in endocarditis. **Braz J Med Biol Res** v.41, n.11, p. 986-991, 2008.

KASPER, D. L. FAUCI, A. S. Doenças Infecciosas de Harrison. **Editora AMGH**, 2015.

Ltda. GlaxoSmithKline Brasil Ltda Farm. Resp.: Dr. Edinilson da Silva Oliveira CRF- RJ Nº 18875. Bula de vacina. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9413402013&pIdAnexo=1856812>, acessado em 02 Jan 2019.

MATTOS-GUARALDI, A. L. FORMIGA, L. C. D. MARQUES, E. A. PEREIRA, G. A. MOREIRA, L. O. PIMENTA, F. P. CAMELLO, T. C. F. OLIVEIRA, E. F. DIPHTHERIA IN A VACCINATED ADULT IN RIO DE JANEIRO, BRAZIL. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.32, p. 236-239, 2001.

MATTOS-GUARALDI, A. L. SAMPAIO, J. L. M. SANTOS, C. S. PIMENTA, F. P. PEREIRA, G. A. PACHECO, L. G. C. MIYOSHI, A. AZEVEDO, V. MOREIRA, L. O. GUTIERREZ, F. L. COSTA, J. L. F. COSTA-FILHO, R. DAMASCO, P. V. CAMELLO, T. C. F. HIRATA JÚNIOR, R. First detection of *Corynebacterium ulcerans* producing a diphtheria-like toxin in a case of human with pulmonary infection in the Rio de Janeiro metropolitan area, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.103, n.4, p. 396-400, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE(a). COORDENAÇÃO-GERAL DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS – CGDT. **NOTA INFORMATIVA Nº 190/2018-CGDT/DEVIT/SVS/MS**. BRASÍLIA, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE(b). **PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO SORO ANTIDIFTÉRICO, LOTE 170166**. São Paulo e Brasília, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE(c). PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES – 30 ANOS. Brasília – DF, 2003.

MOLINARO, E. M. CAPUTO, L. F. G. AMENDOEIRA, M. R. R. Fundação Oswaldo Cruz. Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde. **EPSJV, IOC**, Vol. 4, 2009.

MORTIMER, J. R. WHARTON, M. Diphtheria toxoid Vaccines. **WB Saunders Company**, p.140-57, 1999.

MOTHERSHED, E. A. CASSIDAY, P. K. PIERSON, K. MAYER, L. W. POPOVIC, T. Development of a Real-Time Fluorescence PCR Assay for Rapid Detection of the Diphtheria Toxin Gene. **Journal of clinical microbiology**, v.40, n.12, p. 4713–4719, 2002.

PARANDE, M. V., ROY, S. MANTUR, B. G. PARANDE, A. M. SHINDE, R. S. Resurgence of diphtheria in rural areas of North Karnataka, India. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v.35, n.2, p. 247-251, 2017.

PEREIRA, G. A.; PIMENTA, F. P.; SANTOS, F. R. W.; DAMASCO, P. V. HIRATA JÚNIOR, R.; MATTOS-GUARALDI, A. L. Antimicrobial resistance among Brazilian *Corynebacterium diphtheriae* strains. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.103, n.5, p. 507- 510, 2008.

PIMENTA, F. P. DAMASCO, P. V. NETO, J. C. LOPES, G. S. HIRATA JUNIOR, R. MILAGRES, L. G. MATTOS-GUARALDI, A. L. Diphtheria-neutralizing antibody levels in healthy adults from Rio de Janeiro, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.10, n.4, p. 459-462, 2006.

PIMENTA, F. P. SOUZA, M. C. PEREIRA, G. A. HIRATA JUNIOR. R. CAMELLO,

T. F. MATTOS-GUARALDI, A. L. DNase test as a novel approach for the routine screening of *Corynebacterium diphtheria*. **LettAppl Microbiol.** v.46, n.3, p. 307-11, 2008.

PONTES, D. M. ARAÚJO, P. G. S. SOUSA, H. F. O. SAMPAIO, A. C.

MALHEIRO, R. A eficiência da vacinação contra a difteria no Juazeiro do Norte e seus impactos no meio ambiente. **Rev. e-ciênc.** v.4, n.1, p.34-42, 2016.

SANGAL, V.; BLOM, J.; SUTCLIFFE, I. C., HUNOLSTEIN, C.; BURKOVSKI, A.; HOSKISSON, P. A. Adherence and invasive properties of *Corynebacterium diphtheriae* strains correlates with the predicted membrane associated and secreted proteome. **BMC Genomics**, p. 1-15, 2015.

SBIM(a). Sociedade Brasileira de Imunizações. **Vacina dupla bacteriana do tipo adulto – dT**. Disponível em <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas->

SBIM(b). Sociedade Brasileira de Imunizações. **Vacina tríplice bacteriana acelular do tipo adulto – dTpa**. Disponível em <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/62-vacina-triplice-bacteriana-acelular-do-tipo-adulto-dtpa>>, acessado em 16 Ago 2018.

SEKAR, S. K. R. VEERARAGHAVAN, B. ANANDAN, S. RAGUPATHI, N. K. D.

SANGAL, L. JOSHI, S. Strengthening the laboratory diagnosis of pathogenic *Corynebacterium* species in the Vaccine era. **Letters in Applied Microbiology** v.65, p.354-365, 2017.

SOCIEDAD CHILENA DE INFECTOLOGÍA. ***Corynebacterium diphtheriae* no toxigénico**. Disponível em <<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v35n2/0716-1018-rci-35-02-0189.pdf>>, acessado em 15 Jul 2018.

SPERANZA, F. A. B. ISHII, S. K. HIRATA JUNIOR, R. MATTOS-GUARALDI, A.

L. MILAGRES, L. G. Diphtheria toxin IgG levels in military and civilian blood

donors in Rio de Janeiro, Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v.43, n.1, p. 120-123, 2010.

VANDERENDE, K. GACIC-DOBO, M. DIALLO, M. S. CONKLIN, L. M.

WALLACE, A. S. Global Routine Vaccination Coverage — 2017. **US**

Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention, v.67, n.45, p. 1261-1264, 2018.

VITEK, C. R. WHARTON, M. Diphtheria in the former Soviet Union: reemergence of a pandemic disease. **Emerg. Infect. Dis.** v.4, n.4, p. 539- 550, 1998.

WHO(a). World Health Organization. **Data, statistics and graphics**. Disponível em <https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/>, acessado em 2 Dez 2018.

WHO(b). World Health Organization. **Diphtheria**. Disponível em <<http://www.emro.who.int/health-topics/diphtheria/disease-and-epidemiology.html>>, acessado em 05 Set 2018.

WHO(c). World Health Organization. **Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire**. Disponível em <<https://www.who.int/wer/2006/wer8103.pdf>>, Acessado em 31 Dez 2018.

ZASADA, A. A. BACZEWSKA-REJ, M. WARDAK, S. An increase in non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* infections in Poland — molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of strains isolated from past outbreaks and those currently circulating in Poland. **International Journal of Infectious Diseases** v.14, p.907-912, 2010.

ZORZETTO, R. As razões da queda na vacinação. **Revista FAPESP**, p. 19-24, 2018.