

Atualização em difteria

Samya Vieira¹, Aline Martins de Mello Meira¹, Andrea Lucchesi de Carvalho², Isabella de Abreu Nepomuceno³, Lilian Martins Oliveira Diniz⁴, Roberta Maia de Castro Romanelli⁵.

RESUMO

A difteria é uma infecção contagiosa de notificação compulsória, cuja epidemiologia vem sendo modificada em todo o mundo desde a introdução de sua vacina entre os anos de 1940 e 1950. Já representou uma das causas mais importantes de morte entre crianças, principalmente menores de cinco anos, mas sua incidência tem diminuído, tendo sido eliminada em muitos países. As manifestações clínicas consistem em comprometimento do estado geral do paciente, com febre, cansaço e palidez, posterior aparecimento de placas amigdalíneas típicas (forma faringoamigdalínea), podendo, ainda, apresentar-se nas formas nasal (rinite diftérica), laríngea (laringite diftérica), traqueobrônquica, cutânea e outras formas raras. Podem ocorrer complicações, que comumente aparecem na segunda semana de evolução, sendo as principais: miocardite, neurite periférica e nefrite. O diagnóstico da difteria deve ser feito por meio dos achados clínicos, já que o atraso do tratamento leva a formas graves e pior prognóstico. A terapia é realizada em ambiente hospitalar, com uso de soro antidiftérico (SAD) e antibioticoterapia auxiliar, além de isolamento respiratório do paciente e abordagem dos indivíduos que tiveram contato com o caso suspeito.

Palavras-chave: Revisão Difteria. Toxina Diftérica. *Corynebacterium Diphtheriae*.

ABSTRACT

Diphtheria is a contagious notifiable infection which epidemiology has been modified worldwide since the introduction of the vaccine between the years 1940 and 1950. The disease has already been one of the most important causes of death among children, especially children under 5 years of age, but its incidence is decreasing and several countries have already eliminated it. The clinical manifestations consist of worsening of general state of the patient, with fever, fatigue and paleness, and later appearance of typical membranes over tonsils (pharyngotonsillar form) and may also present in nasal form (diphtheria rhinitis), laryngeal (diphtheria laryngitis), tracheobronchial, cutaneous and other rare forms. Complications due to the disease may occur, which commonly appear in the second week of evolution, being the main ones: myocarditis, peripheral neuritis and nephritis. The diagnosis of diphtheria should be made through clinical findings, since delayed treatment leads to severe forms and worse prognosis. The therapy is performed in a hospital setting, using diphtheria antitoxin and auxiliary antibiotic therapy, in addition to respiratory isolation of the patient and approach of the individuals who had contact with the suspected case.

Keywords: Diphtheria Review. Diphtheria Toxin. Corynebacterium Diphtheriae

1. Residente de Infectologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.
2. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente (FM-UFMG) Hospital Infantil João Paulo II – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Centro de Treinamento e Referência Orestes Diniz – Prefeitura de Belo Horizonte, MG – Brasil.
3. Acadêmica da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG, Faculdade de Medicina UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
4. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente (FM-UFMG). Hospital Infantil João Paulo II – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil.
5. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente (FM-UFMG) Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil.

Autor para correspondência:
Lilian Martins Oliveira Diniz -
lilianmodiniz@gmail.com

INTRODUÇÃO

A difteria é uma infecção contagiosa de notificação compulsória, causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*. Em 1765, o médico escocês Home observou em seus pacientes quadros de infecção laríngea asfixiante, causada pela formação de membranas que ocluíam a oro e nasofaringe, desencadeando tosse rouca, que foi denominada *croup*. Em 1826, Bretonneau foi o primeiro a demonstrar que o crupe laríngeo e a formação de falsas membranas nas feridas cutâneas eram a mesma enfermidade, denominando-a *difteritis*, cujo significado em grego é inflamação membranosa.¹ Em 1888, Emile Roux e Alexander Yersin descobriram que o bacilo da difteria produzia uma toxina que seria responsável pelos sintomas da doença. O aparecimento de anticorpos contra as toxinas era capaz não só de proteger contra a infecção, como também de resultar em imunização quando transferido a animais não expostos.²

O homem é o único hospedeiro e pode ser portador assintomático da bactéria em sua nasofaringe. A transmissão se dá por meio de gotículas de secreções respiratórias de doentes ou portadores assintomáticos e, mais raramente, por fômites, alimentos e objetos contaminados. Sem tratamento, a transmissibilidade varia de duas a quatro semanas e seu período de incubação varia de um a seis dias, podendo atingir até 10 dias.³

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

No mundo, a epidemiologia da doença vem mudando ao longo do tempo com a introdução da vacina contra difteria entre os anos de 1940 e 1950. Na era pré-vacina, a difteria era doença de alta transmissibilidade, sendo uma das principais causas de mortalidade infantil, principalmente em crianças menores de cinco anos de idade. Aos 15 anos de idade, 80% das crianças já eram imunes à doença devido a infecção prévia, na forma aguda ou subclínica.³

A introdução da vacinação com o toxóide diftérico contribuiu para a redução da incidência da doença e para a eliminação da difteria em muitos países. Além disso, tem se observado nos últimos anos a mudança da faixa etária de acometimento, sendo os casos atuais observados em idades

mais avançadas. Essa mudança tem sido associada à vacinação da população em menor idade, sendo também atribuída ao aumento do poder aquisitivo da população, existência de famílias menos populosas, menos superlotações e melhores condições de higiene.³

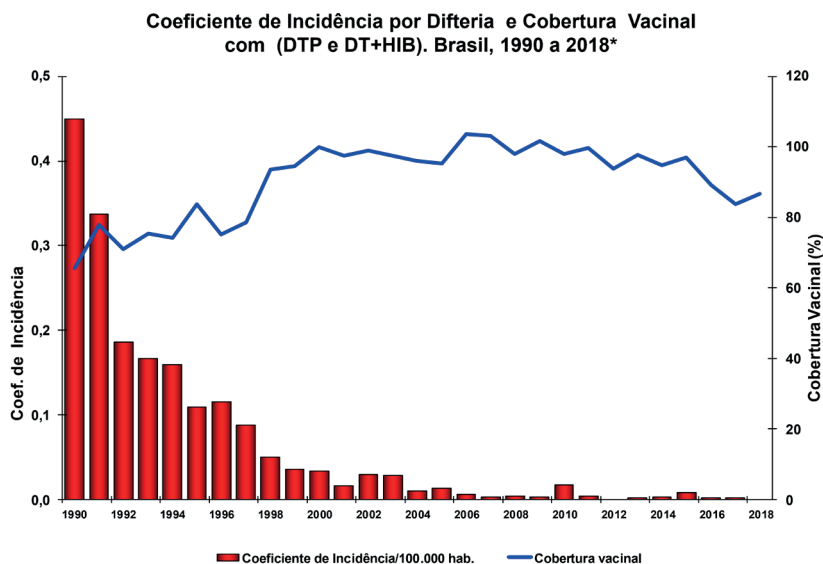
Nas Américas, dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam a existência de surtos da doença no Haiti e na Venezuela.⁴ O primeiro surto na Venezuela ocorreu em julho de 2016 e continua ativo. Desde o início do surto até a 28ª semana epidemiológica de 2018, um total de 1.904 casos suspeitos, incluindo 164 mortes, ocorreram durante todo esse período.⁵ No Haiti o surto se iniciou em 2014 e até a 30ª semana epidemiológica de 2018, foram notificados 601 casos prováveis, incluindo 96 mortes. O alto fluxo migratório da população venezuelana para os países vizinhos, observado nos últimos anos, é causa de preocupação quanto à ocorrência de introdução de casos importados no Brasil.⁴ Em cinco anos, de 2013 a 2017, foram notificados 36 casos no Brasil, com dois casos em Minas Gerais. O maior número de casos e óbitos (três) ocorreram em 2015 (Tabela 1).⁶

Tabela 1 - Casos de Difteria em Minas Gerais e no Brasil de 2013 a 2017.

	2013	2014	2015	2016	2017
Brasil					
Casos	5	6	16	4	5
Óbitos	1	1	3	0	1
Minas Gerais					
Casos	0	0	0	0	2
Óbitos					0

Adaptado de: MS/SVS/Sinan e MS/SVS/DASIS – Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM – atualizado em: 25/09/18.⁶

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações passou a oferecer à população brasileira, a partir de 1973, a vacina contra difteria associada à vacina contra coqueluche e tétano. Desde então, houve ampliação da cobertura vacinal de 66% em 1990 para 92% em 2016, com importante redução na incidência dos casos.⁷ (Figura 1).



Fonte: SINAN/DEIDT/SVS/MS
População: IBGE/DATASUS
* Dados preliminares

* Em 2013 - 2018 - Vacina Pentavalente.

Figura 1 - Incidência de casos de difteria e cobertura vacinal (primeira série de 3 doses – menores de 1 ano). Brasil, 1990-2015. FONTE: Sinan/UVR/CGDT/SVS/MS* dados sujeitos a alterações.⁶

As regiões sudeste e nordeste têm sido responsáveis pela notificação de maiores números de casos suspeitos, sendo Rio de Janeiro e Pernambuco os estados com maior Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente (FM-UFMG) número de casos confirmados. A letalidade no Brasil tem variado entre 5 e 10%, atingindo 20% em situações de surtos.⁵

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença compromete o estado geral do paciente, que apresenta febre, cansaço e palidez antecedendo de dois a três dias o surgimento das placas amigdalíneas, constituídas por bactéria, fibrina e células inflamatórias, de cor branco-acinzentada e aderentes em tonsila e úvula (Figura 2)⁸.



Figura 2 – Paciente com difteria faríngea com membranas em tonsilas e úvulas. Fonte: ed Book Atlas of Pediatric Infections Diseases.⁸

A queixa de dor de garganta pode ser discreta, independentemente da localização ou quantidade de placas existentes.² O odor fétido é característico, e relaciona-se à necrose do tecido. Quando não tratadas, as placas estendem-se pelas amígdalas, recobrando também estruturas subjacentes como pilares anteriores, úvula, palato mole e retrofaringe, podendo em alguns casos invadir a traqueia, brônquios e bronquíolos. Com a progressão da doença, o estado geral do paciente piora em virtude tanto do comprometimento das pseudomembranas como da absorção cada vez maior das toxinas. Difteria hipertóxica (Difteria Maligna) é a manifestação tóxica grave da forma faringoamigdalínea, com toxemia intensa e comprometimento do estado geral. Nesses casos, observa-se a presença de placas necróticas, aumento do volume dos gânglios cervicais assim como edema periganglionar caracterizando o pescoço tourino, podendo haver asfixia mecânica aguda pela obstrução causada pela placa,^{1,9} (Figura 3)⁸.



Figura 3 – Pescoço taurino, linfadenopatia cervical da difteria, em um menino de 13 anos. Fonte: Red Book Atlas of Pediatric Infections Diseases.⁸

Além da forma faringoamigdalínea, a difteria pode ser apresentar com outras manifestações clínicas^{1,9}:

- Nasal (Rinite Diftérica): caracteriza-se pela presença de coriza serossanguinolenta, geralmente unilateral, que provoca lesões nas bordas das narinas e no lábio superior. Ocorre com maior frequência nos lactentes. Na maioria das vezes sua ocorrência é concomitante à angina diftérica. A mucosa edemaciada dificulta a respiração nasal, devido à inflamação que acomete desde as córneas até a faringe. (Figura 4)⁸



Figura 4 – Membrana nasal da difteria em um menino pré-escolar. Fonte: Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases.⁸

- Laríngea (Laringite diftérica): comprometimento da laringe, geralmente associado ao comprometimento da orofaringe, é uma das formas mais frequentes no nosso meio. Além dos sintomas que estão presentes na faringoamigdalite, pode ocorrer tosse, rouquidão, disфония e dificuldade respiratória progressiva, com evolução para insuficiência respiratória aguda. Há casos em que a laringe pode ser comprometida isoladamente, não sendo possível a visualização das pseudomembranas, o que torna o diagnóstico difícil. Nestes casos as manifestações clínicas podem ser toxemia e insuficiência respiratória aguda.
- Traqueobrônquica: O processo invade a traquéia e brônquios entre o quarto e quinto dia de evolução, podendo também acometer bronquíolos. Nessa localização anatômica as pseudomembranas são mais consistentes e formam verdadeiros moldes dessas cavidades. Pode ocorrer infartamento ganglionar nos hilos pulmonares. Nos pulmões, pode ocorrer alternância entre áreas de enfisema e atelectasia. O quadro clínico é caracterizado pelos sintomas de obstrução respiratória.
- Cutânea: apresenta-se sob a forma de úlcera arredondada com exsudato fibrinopurulento e bordas bem definidas que, embora profundas, não alcançam o tecido subcutâneo. Devido à pouca absorção das toxinas pela pele, a lesão ulcerada é raramente acompanhada por repercussão cutânea. Os indivíduos com essa forma da doença constituem reservatório e são disseminadores da doença. (Figura 5)⁸



Figura 5 – Lesão de pele da difteria em perna. Fonte: Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases.⁸

Formas raras: Outras formas raras podem ocorrer, como acometimento da conjuntiva ocular, (a infecção pode ser inaparente ou manifestar-se na forma de conjuntivite aguda, com eventual formação de membrana), da vagina (ulceração e corrimento purulento) e do ouvido (processo inflamatório exsudativo do conduto auditivo externo).

COMPLICAÇÕES

O estabelecimento de complicações pode estar relacionado com a localização e extensão da membrana, quantidade de toxina absorvida, o estado imunitário do paciente, a demora no diagnóstico e o início do tratamento. Em geral, as complicações aparecem durante a segunda semana de evolução da doença; mais raramente, são observadas desde o início ou mais tardiamente, alguns meses depois. As principais complicações são^{1,9}:

- Miocardite, responsável pelo maior número de óbitos a partir da segunda semana da doença, quando ocorrem alterações de frequência e ritmo, hipofonese de bulhas, hepatomegalia dolorosa, aparecimento de sopros e sinais

de insuficiência cardíaca congestiva. As alterações eletrocardiográficas mais encontradas são alteração da repolarização, extrassístoles, taquicardias ou bradicardias e distúrbios de condução atrioventricular.

- Neurite periférica: na maioria dos casos transitória, em outras definitivas, decorrente da ação da endotoxina no sistema nervoso periférico. Os nervos mais acometidos são vago e oculomotor, levando a desvio unilateral da úvula, voz anasalada, engasgos e regurgitação de alimentos pelo nariz, podendo ocorrer broncoaspiração. Mais raramente observa-se a paralisia do esôfago. O estrabismo e a diplopia também podem estar presentes em decorrência da paralisia dos músculos oculares.
- Nefrite: de acordo com a gravidade, pode haver albuminúria, nefropatia tóxica, alterações metabólicas e, mais raramente, insuficiência renal aguda, geralmente, quando há miocardite.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da difteria deve ser baseado nos achados clínicos, já que o atraso no início do tratamento leva a formas graves e pior prognóstico.¹⁰ O diagnóstico laboratorial da difteria é feito pelo isolamento e identificação do *C. diphtheriae* por meio de cultura. O material é obtido por *swab* de nasofaringe. Se houver presença de placa pseudomembranosa, passar o *swab* ao redor da placa tomando cuidado para não remover a pseudomembrana. É possível coletar ainda material de eventuais lesões de pele ou outras que existirem.⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O Quadro 1 apresenta outras doenças, com os respectivos agentes etiológicos e diferenças no aspecto da orofaringe, da linfadenomegalia e do exantema.^{1,10,11}

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial de Difteria

	Difteria	Mononucleose infecciosa	Amigdalite exsudativa estreptocócica	Angina de Plaut-Vincent
Agente etiológico	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Epstein – Baar	Estreptococos do grupo A	Bacilo fusiforme <i>Fusobacterium plautvincenti</i> e o espirilo <i>Spirochaeta dentium</i>
Aspecto da orofaringe	Pseudomembranas aderentes, branco-acinzentadas.	Exsudato brancacento espessos de aparência gelatinosa.	Hipertrofia e edema de tonsilas palatinas com petéquias em palato, exsudato branco-acinzentado.	Pseudomembrana que pode evoluir para ulcerações gengivais de odor fétido, geralmente unilateral.
Linfadenomegalias	Cadeias cervicais e submandibulares com edema periganglionar – pescoço taurino	Cadeias axilares, cervicais posteriores e anteriores	Cadeia Cervical anterior, dolorosa	Ausente
Exantema	Ausente	Sem característica definida	Escarlatiniforme	Ausente

TRATAMENTO

O tratamento da Difteria é realizado com o soro antidiftérico (SAD), que deve ser administrado em ambiente hospitalar devido às suas possíveis complicações (reação anafilática e doença do soro). O soro antidiftérico (SAD), disponibilizado no Brasil pelo Ministério da Saúde, é produzido pelo Instituto Butantan, apresentado em ampolas de 10 ml de solução injetável contendo imunoglobulinas específicas e purificadas, obtidas de plasma de equinos hiperimunizados com a anatoxina diftérica.⁶

A solicitação do SAD é feita pela vigilância municipal e/ou estadual ao Ministério da Saúde, que procederá à autorização para a utilização do produto, e o Instituto Butantan determinará o número de frascos-ampola a ser enviado e procederá aos trâmites necessários para a dispensação. As doses de SAD dependem da gravidade e do tempo da doença e não do peso e da idade do paciente (Quadro 2).

Quadro 2 - Dosagem de soro antidiftérico (SAD) de acordo com a forma clínica de difteria

Forma Clínica	Dosagem SAD (em UI)
LEVE (nasal, cutânea, amigdaliana)	40.000
LARINGO-AMIGDALIANA OU MISTA	60.000 a 80.000 UI
GRAVE (Difteria hipertóxica ou maligna) OU TARDIA (> 4 dias de doença)	80.000 A 120.000 UI

FONTE: Brasil. MS, Plano de Gerenciamento de risco soro antidiftérico, 2018.⁶

Com base na quantidade de unidades internacionais solicitadas pelo médico, será calculado o número de frascos-ampola a ser administrado ao paciente. Quanto mais rapidamente o paciente receber o soro heterólogo, menores serão as chances de sequelas causadas pela toxina circulante.^{6,12}

A administração do SAD deve ser feita preferencialmente, por via endovenosa, sendo diluída em 100 mL de soro fisiológico, em dose única. Não se faz necessária a realização prévia do teste de sensibilidade cutâneo. Deve-se iniciar o gotejamento, de modo lento (15 a 20 gotas por minuto), do soro heterólogo prescrito em “y” com o soro fisiológico ou glicosado a 5%. A administração de proteínas heterólogas pode levar ao aparecimento de reações de hipersensibilidade imediata e ou tardia, sendo esta última associada à quantidade de proteínas administrada. A maior preocupação do profissional de saúde devem ser as reações imediatas de hipersensibilidade (até duas horas), em razão da potencial gravidade. É recomendado que o SAD seja administrado em unidade de saúde com condições para realizar o atendimento de uma possível reação anafilática. É rara a possibilidade de complicações graves pela administração de SAD, tais como o choque anafilático e a doença do soro.^{6,12}

ANTIBIOTICOTERAPIA

O uso do antibiótico é considerado como medida auxiliar

da terapia específica, objetivando interromper a produção de exotoxina pela destruição dos bacilos diftéricos. Os antibióticos que podem ser usados são eritromicina, clindamicina, penicilina G cristalina ou procaína, tendo todos a mesma eficácia (Quadro 3).

Quadro 3 – Dosagens de antibióticos na terapia auxiliar da difteria

	Dose	Via de administração
Eritromicina	40-50 mg/kg/dia	Oral
Penicilina G cristalina	100.000- 150.000 UI/Kg/dia 6/6h	Parenteral
Penicilina G procaína	50.000 UI /Kg/dia 12/12h	Intramuscular

FONTE: Brasil, MS, Guia de vigilância – 2ª edição, 2017.⁹

O tratamento com antibioticoterapia deve durar em torno de 14 dias. Os pacientes tratados com antimicrobiano adequado geralmente deixam de transmitir a bactéria após 24 a 48 horas do início do tratamento.^{9,13}

O paciente deve ficar em isolamento respiratório (precauções por gotículas) por 14 dias após a introdução da antibioticoterapia apropriada. O ideal é suspender as medidas relativas às precauções respiratórias somente após resultado negativo de duas culturas de secreção obtidas de nasofaringe, em meios específicos, coletadas após 24h do término da antibioticoterapia e com intervalo de 24h entre elas. Estas orientações são estendidas também à forma cutânea.^{9,13}

ABORDAGEM DOS COMUNICANTES

Comunicantes são todos aqueles indivíduos que tiveram contato com caso suspeito de difteria, sob o risco de adoecimento, quer sejam moradores do mesmo domicílio ou não. Todos os comunicantes de um caso suspeito de difteria deverão ser submetidos a exame clínico, coleta de material de naso e orofaringe e devem ficar sob vigilância por um período mínimo de sete dias. Importante observar as orientações sobre o calendário vacinal direcionadas especificamente aos contactantes.¹¹ (Quadro 4)

Quadro 4 - Imunização de comunicante de acordo com a situação vacinal

História vacinal	Menores de 7 anos		7 anos ou mais
	Menores de 1 ano	Maiores de 1 ano	
Não vacinados	Iniciar o esquema com pentavalente	Iniciar o esquema com DTP	Iniciar esquema com dT
Vacinação incompleta	Completar esquema com pentavalente	Completar esquema com DTP	Completar o esquema com dT
Vacinação completa	Não se aplica		Aplicar uma dose de dT como reforço, se a última dose for há mais de 5 anos.

FONTE: Brasil, MS, Guia de vigilância em saúde 2ª edição, 2017.⁹

A quimioprofilaxia com eritromicina deve ser oferecida aos contactantes não vacinados, inadequadamente vacinados ou com estado vacinal desconhecido, nas seguintes doses⁹:

- Crianças 40-50 mg/kg/dia dividido em 4 doses, durante sete dias.
- Adultos 500 mg de 6/6h, durante sete dias por via oral.

PREVENÇÃO

A única maneira efetiva de prevenir a difteria é a vacinação, que tem cerca de 97% de eficácia⁴, pois a doença, em geral, não confere imunidade permanente. Crianças em idade pré-escolar são o grupo mais suscetível, quando não imunizadas previamente com esquema básico da vacina combinada.^{9,14}

A incidência de difteria depois da implementação do Programa Estendido de Imunização (EPI) diminuiu drasticamente no mundo.⁷ Universalmente foi adotada como série primária de vacinação com três doses aos 2, 4 e 6 meses, aos 12-23 meses, 4-7 anos e 9-15 anos.⁹ A vacinação da série primária tende a ser importante para a redução da infecção, porém as doses de reforço são importantes devido à queda da imunidade ao longo dos anos.³

O esquema básico de vacinação na infância no Brasil é feito com três doses da vacina pentavalente (difteria, tétano, pertussis, hepatite B e *Haemophilus influenzae*) aos dois, quatro e seis meses de vida. O primeiro reforço é feito com a DTP (difteria, tétano e pertussis) aos 15 meses, o segundo entre quatro e seis anos de idade; e em seguida com a dT (difteria e tétano) a cada 10 anos.^{9,14}

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Em casos suspeitos, a notificação à vigilância epidemiológica deve ser feita com urgência, através do preenchimento da ficha epidemiológica de difteria, com notificação do caso no Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação. A notificação precoce e a investigação epidemiológica têm a finalidade de determinar a magnitude do problema, identificar a área geográfica de ocorrência e os grupos populacionais mais atingidos, além de avaliar a suscetibilidade da população da área envolvida e desencadear as medidas de controle pertinentes, para interromper a cadeia de transmissão, evitando surtos ou epidemias.⁹

CONCLUSÃO

Esta pesquisa permitiu observar, a grande importância de se vacinar a população, ficando mais nítida as consequências da queda da cobertura vacinal que tem ocorrido no Brasil nos últimos anos, levando assim a oportunidade do ressurgimento de doenças hoje já incomuns na prática médica cotidiana. Enfim, este trabalho tem como objetivo revisar aspectos principais da difteria, permitindo assim melhor reconhecimento do quadro, e a melhor conduta a ser tomada.

REFERÊNCIAS

1. Farhat CK, Carvalho LHFR, Succi RCM. Infectologia Pediátrica. 3ed. São Paulo. Atheneu; 2007.

2. Murphy JR. Medical Microbiology: Corynebacterium Diphtheriae. 4. ed. Galveston: Ncbi Bookshelf. A Service of the National Library of Medicine, National Institute of Health, 1996.

3. Clarke KEN. Review of the Epidemiology of Diphtheria 2000-2016. Genebra: Organização Mundial de Saúde, 2017.

4. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis – CGDT. Nota Informativa nº 190/2018 - CGDT/DEVIT/SVS/MS. Informa sobre Surtos por Difteria em Países da Região das Américas e Cenário Epidemiológico no Brasil. Brasília-DF 2018.

5. Tuite AR, Thomas-Bachi A, Acosta H, Bhatia D, Huber C, Petrusek K, *et al.* Infectious disease implications of large-scale migration of Venezuelan nationals. J. Travel Med. 2018; 25(1):1-30.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Difteria Informe Epidemiológico. 2015. [Acesso: 20 nov 2018] Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/12/BR-Dif-Informe-2015.pdf>.

7. Silva-Junior JB. 40 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma conquista da Saúde Pública Brasileira. Epidemiol. Serv. Saúde. 2013; 22(1):7-8.

8. Baker CJ. Red Book Atlas of Pediatric Infectious Disease. 3 ed. Norhtwest: American Academy of Pediatrics. 2018.

9. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Em Saúde. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2017. [Acesso: 10 julho 2019] Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>

10. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P Feigin and Cherry's. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2018.

11. Tonelli E, Freire L. Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência. Rio de Janeiro. Medsi, 2a ed; 2000.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Gerenciamento de risco soro antidiftérico, lote 17166. São Paulo. Instituto Butantan. 2018. [Acesso: 20 novembro 2018] Disponível em: <http://www.portalms.saude.gov.br>. Acesso em: 20 nov. 2018.

13. Kimberlim DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. RED BOOK: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca. American Academy of Pediatrics, 2018.

14. Brasil. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos: Bio-Manguinho. Difteria: sintomas, transmissão e prevenção. 2014. [Acesso: 30 outubro de 2018] disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/difteria-sintomas-transmissao-e-prevencao>.