

Tétano: Paralisia Facial Periférica e Doença do Soro Associada a Imunoglobulina Anti-tetânica Humana



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Local: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Departamento: Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Regente: Professora Doutora Emília Valadas

Ano Lectivo: 2015/2016

Autor: Tiago Miguel Barbosa Barroso (N.º 12674)

Tutor: Dr. Tiago Marques

Índice

Lista de Abreviaturas.....	3
Índice de Figuras	4
Índice de Tabelas	4
Resumo	5
Introdução Teórica.....	7
Epidemiologia.....	7
Patogénese	8
Clínica.....	8
Prognóstico	10
Prevenção e Tratamento	12
Doença do soro	15
Caso Clínico	15
Discussão.....	18
Agradecimentos	20
Bibliografia.....	21

Lista de Abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico

ASA – *American Society of Anesthesia* (Sociedade Americana de Anestesia)

ATG – Globulina anti-timócitos

SINAVE - Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

Td – Vacina contra o tétano e difteria

Tdap – Vacina contra o tétano, difteria e tosse convulsa

Índice de Figuras

Figura 1 – Incidência do tétano em Portugal entre 1958 e 2014 baseado nos dados do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) – Direcção Geral de Saúde 8

Figura 2 – Espasmo da língua com protusão 17

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Escala de Dakar (instrumento de estratificação de risco) 11

Tabela 2 – Escala de Phillips (instrumento de estratificação de risco) 11

Tabela 3 – Recomendações dos Centers for Disease Control and Prevention norte-americanos para profilaxia pós-exposição 13

Resumo

Resumo: O tétano é actualmente uma doença infecciosa rara nos países desenvolvidos. Trata-se de uma doença que pode ser eficazmente prevenida através da profilaxia primária (vacinação) ou secundária (profilaxia pós-exposição). Apesar da apresentação típica, a extrema raridade da doença nos países desenvolvidos, leva, frequentemente, a atrasos no diagnóstico. Após uma breve introdução teórica sobre a epidemiologia, patogénese, apresentação clínica, prevenção e tratamento, apresenta-se e discute-se um caso clínico. Trata-se de uma doente de 80 anos, que após ferida na face conspurcada com terra, desenvolveu um quadro de tétano cefálico com posterior generalização, que levou a internamento prolongado em unidade de cuidados intensivos. Inicialmente apresentou-se com trismus e paralisia facial periférica, e tal como em outros casos publicados, houve um atraso no diagnóstico. Durante o internamento desenvolveu, como complicação, doença do soro heterólogo associada à imunoglobulina anti-tetânica, associação não descrita previamente na literatura. A doente sobreviveu e teve alta sem défices neurológicos residuais. Na discussão descreve-se e aborda-se as falhas cometidas em três momentos fundamentais: a profilaxia primária, a profilaxia secundária e o diagnóstico.,

PALAVRAS CHAVE: tétano cefálico; *Clostridium tetani*; paralisia facial; doença do soro;

Abstract: Tetanus is nowadays a rare infectious disease in developed countries. It can be prevented through both primary (vaccination) and secondary (post-exposure) prophylaxis. Despite the typical presentation, the extreme rarity of the disease in developed countries frequently leads to a delay in diagnosis. After a brief review of the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, prevention and treatment, we present and discuss a clinical case. The patient was an 80 year old female, who after a contaminated wound to the face developed cephalic tetanus, which progressed to generalized tetanus, leading to prolonged hospital stay in an intensive care unit. Initial signs and symptoms were trismus and peripheral facial palsy, and as in other published case reports, there was a delay in diagnosis. During the hospital stay, the patient developed serum sickness due to administration of human anti-tetanus globulin, an association which has not previously been described. The patient survived, with no

residual neurological deficits present at discharge. We describe and discuss mistakes made at three crucial moments in the management of tetanus: primary prophylaxis, secondary prophylaxis and diagnosis.

KEYWORDS: cephalic tetanus; *Clostridium tetani*; facial palsy; serum sickness

Tétano: Paralisia Facial Periférica e Doença do Soro Associada a Imunoglobulina Anti-tetânica Humana

Introdução Teórica

Epidemiologia

O tétano é uma doença rara nos países desenvolvidos, nomeadamente nos países pertencentes à União Europeia. A incidência anual média nestes países variou entre 0.03 e 0.04 casos por 100.000 habitantes entre 2008 e 2012. O país com maior incidência no mesmo período foi a Itália, com incidências anuais entre 0.9 e 0.10 casos por 100.000 habitantes (1). As diferentes incidências da doença são atribuíveis a diferenças na cobertura vacinal (2). A nível europeu, o grupo onde se verificam mais casos de tétano são os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, que representam 80% da incidência. O número de casos em mulheres corresponde a 62% do total. A maior proporção de casos em mulheres, particularmente com idades superior a 65 anos, poderá ser explicada pelo facto de as mulheres não cumprirem o serviço militar obrigatório. Homens que tenham cumprido o serviço militar obrigatório terão sido presumivelmente imunizados contra o tétano (1).

No caso particular de Portugal, o tétano é uma doença de notificação obrigatória. Os casos notificados mostram uma marcada diminuição da incidência da doença em relação aos valores registados em 1958. Actualmente, o tétano é uma doença rara em Portugal, com menos de 10 casos por ano desde 2003 (Figura 1). Para além disso, verifica-se que desde 2009 os casos têm ocorrido na sua maioria acima dos 75 anos, com apenas 4 casos abaixo dos 75 anos (3,4). Tratar-se-á eventualmente de uma coorte com menor cobertura vacinal. Entre 2000 e 2014 foram notificados em Portugal 98 casos de tétano, dos quais 34 (35% do total) em homens e 64 (65% do total) em mulheres. A predominância feminina observada nos dados da União Europeia verifica-se assim também em Portugal (3–6).

Nos países em desenvolvimento, pelo contrário, trata-se de uma doença frequente. O tétano generalizado necessita, muitas vezes, de internamento em unidades de cuidados intensivos por longos períodos. Este tipo de intervenção está fora do alcance de muitos países em desenvolvimento, e por, esta razão, existe uma grande discrepância geográfica entre a necessidade de tratamento médico diferenciado e a sua disponibilidade (2,7).

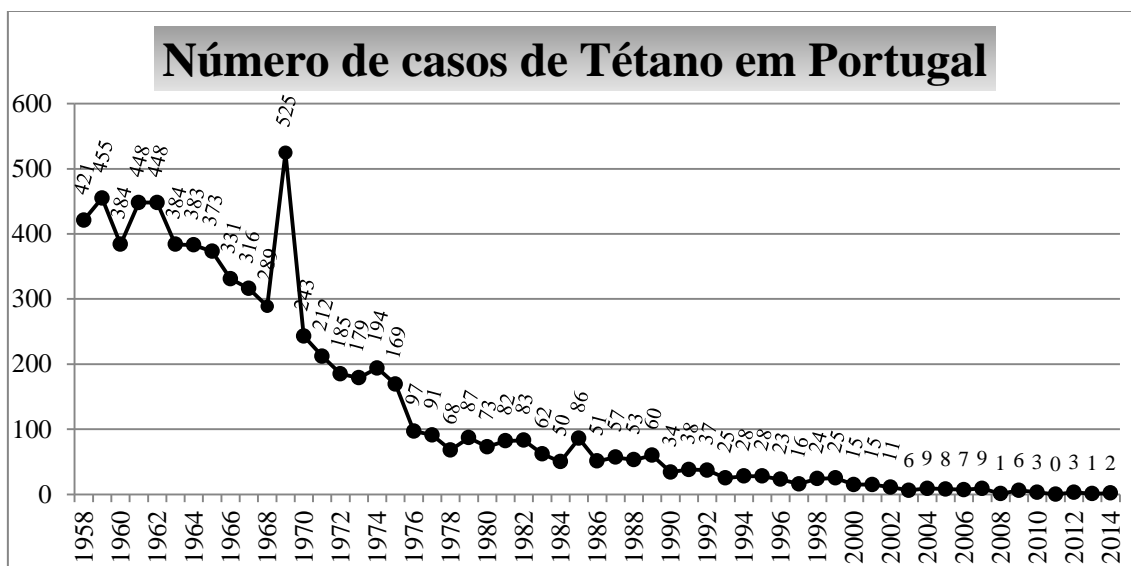


Figura 1 - Incidência do tétano em Portugal entre 1958 e 2014 baseado nos dados do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAPE) – Direcção Geral de Saúde (8)

Patogénese

O tétano é uma doença infecciosa, tendo como microorganismo causador *Clostridium tetani*. A clínica deve-se não à invasão tecidual pela bactéria mas sim à neurotoxina que esta produz, a tetanospasmína. A neurotoxina tem efeitos opostos no sistema nervoso central, onde provoca espasticidade, e nos nervos periféricos, onde induz paralisia. Esta diferença na actuação é responsável pela apresentação peculiar de certos casos de tétano cefálico, que podem cursar com paralisia facial periférica homolateral ao local de inoculação (2,7,9).

Clínica

O contágio ocorre, normalmente, após feridas penetrantes profundas que criam condições propícias ao crescimento de bactérias anaeróbicas, como abscessos, abrasões extensas e necrose tecidual. As portas de entrada mais frequentes são as feridas nos membros inferiores, infecções uterinas pós-parto e pós-aborto, injeções intramusculares não estéreis e fracturas expostas (2,7,10).

No entanto, mesmo traumatismos minor podem levar à infecção, e em até 30% dos doentes, não é encontrada a porta de entrada. Qualquer solução de continuidade da pele pode constituir uma porta de entrada. O tétano pode ainda ser, raramente, secundário a infecções crónicas como otite média (11). O quinino propicia o crescimento da bactéria, e uma injeção intramuscular de quinino (7) com agulha não esterilizada consiste numa porta de entrada de maior risco. Estão em risco, não só doentes que recebam o fármaco como tratamento para a malária, mas também, curiosamente, os toxicod dependentes com consumos de heroína, visto o quinino ser frequentemente usado para adular esta substância (10).

O período de incubação é definido como o intervalo de tempo entre a inoculação e o primeiro sintoma. Estão descritos períodos de incubação desde 24 horas até vários meses (7). No entanto, uma explicação alternativa potencialmente mais plausível para períodos de incubação tão longos é a de que a o contágio tenha sido feito por uma porta de entrada mais recente não detectada.

O período de instalação corresponde ao tempo entre o primeiro sintoma e o início dos espasmos. Estes períodos têm valor prognóstico. Quanto menores os períodos de incubação e de instalação, maior a gravidade. (2,7)

O primeiro sintoma da doença é normalmente o trismus, que corresponde à incapacidade de abertura da boca devido à rigidez dos masséteres. O trismus é um sinal relativamente específico de tétano, admitindo um número limitado de diagnósticos diferenciais. Em doentes mais idosos, onde a doença é mais provável, na realidade portuguesa, destacam-se os seguintes: acidentes cerebrovasculares, que, não explicando completamente o trismus, aparecem como uma das primeiras hipóteses diagnósticas perante sinais e sintomas neurológicos de início súbito, infecções odontogénicas e síndrome maligna dos neurolépticos, em doentes com história farmacológica coincidente (12). Apesar da especificidade deste sinal inicial, o diagnóstico é frequentemente atrasado nos países desenvolvidos em consequência da baixa prevalência da doença (12,13).

O tétano pode localizar-se, apenas, à região anatómica da porta de entrada, causando rigidez local e dor. Esta forma tem, geralmente, baixa mortalidade. No entanto, quando a porta de entrada é na cabeça, a variante que daí advém chama-se tétano cefálico (a variante do caso apresentado) e tem uma mortalidade mais elevada. A forma mais

frequente da doença é o tétano generalizado, que se apresenta com dor, cefaleias, rigidez, opistótono (espasmos em extensão), sendo frequente a obstrução da via aérea por espasmos laríngeos. Os espasmos podem ser induzidos por procedimentos médicos e de enfermagem, como injeções intramusculares, sucção e cateterização. Os espasmos são extremamente dolorosos e podem progredir para paragem respiratória e morte. Os espasmos são mais proeminentes nas primeiras duas semanas. A disfunção autonómica começa, normalmente, alguns dias após os espasmos e chega a um pico durante a segunda semana da doença. A rigidez pode durar para além dos espasmos e da disautonomia. A rigidez muscular e os espasmos necessitam, frequentemente, de paralisia induzida farmacologicamente por longos períodos no tétano grave (2,7,14). O tétano obstétrico e neonatal têm as suas especificidades próprias e não serão discutidos no presente artigo.

O diagnóstico do tétano é clínico, baseado na semiologia e na história. Os exames laboratoriais têm um papel muito limitado, sobretudo nos casos de apresentação típica (2,7,10).

Prognóstico

O prognóstico do tétano generalizado é normalmente desfavorável, especialmente na impossibilidade de transferir o doente para uma unidade de cuidados intensivos com suporte ventilatório. Mesmo numa unidade de cuidados intensivos, as complicações da disautonomia são, frequentemente, causa de morte.

Foram desenvolvidas várias escalas para determinar o prognóstico. Três exemplos são as escalas de Philips, Dakar e Udwandia (7,10). A título de exemplo, reproduzem-se as escalas de Dakar (Tabela 1) e de Phillips (Tabela 2) (7). Ambas permitem estratificar o doente em grupos de alto ou baixo risco, com implicações ao nível da mortalidade. Doentes com baixo risco poderão ter taxas de mortalidade da ordem dos 11% enquanto os de alto risco podem apresentar taxas de mortalidade da ordem dos 59% (7).

Tabela 1 – Escala de Dakar. Tem em conta dados clínicos mas não a cobertura vacinal, ao contrário da escala de Phillips. Para obter a pontuação total, soma-se os pontos correspondentes a cada um dos 6 factores de prognóstico (período de incubação, período de instalação, porta de entrada, espasmos, presença ou ausência febre e presença ou ausência de taquicardia). Uma pontuação < 3 corresponde a uma mortalidade de 14% enquanto uma pontuação ≥ 3 corresponde a uma mortalidade igual ou superior a 59% (7).

Factor Prognóstico	Pontuação Dakar	
	1 ponto	0 pontos
Período de incubação	< 7 dias	≥ 7 dias ou desconhecido
Período de Instalação	< 2 dias	≥ 2 dias
Porta de Entrada	Cicatriz umbilical, queimadura, útero, fractura exposta, incisão cirúrgica, injeção intramuscular	Outros ou desconhecido
Espasmos	Presentes	Ausentes
Febre	> 38,4°C	< 38,4C
Taquicardia	Adulto > 120 bpm Neonatal > 150 bpm	Adulto < 120 bpm Neonatal < 150 bpm

Tabela 2 – Escala de Phillips. Tem em conta não só a situação clínica do doente, mas também a cobertura vacinal. ASA Grau I – Doente jovem saudável (Grau I da classificação pré-operatória da American Society of Anesthesia). Para obter a pontuação total, soma-se os pontos correspondentes a cada uma das 4 categorias (período de incubação, porta de entrada, cobertura vacinal e comorbilidades). Uma pontuação < 17 corresponde a uma mortalidade de 11% enquanto uma pontuação ≥ 17 corresponde a uma mortalidade de 34% (7).

Factor	Pontuação
Período de incubação	
< 48h	5
2-5 dias	4
5-10 dias	3
10-14 dias	2
> 14 dias	1
Porta de entrada	
Interna ou umbilical	5
Cabeça, pescoço ou tronco	4
Periférico proximal	3
Periférico distal	2
Desconhecido	1
Cobertura Vacinal	
Nenhum	10
Neonatal com imunização materna	8
Último reforço há mais de 10 anos	4
Último reforço à menos de 10 anos	2
Protecção completa	0
Comorbilidades	
Lesão ou doença de base com risco de vida	10
Lesão grave ou doença de base sem risco de vida imediato	8
Lesão intermédia ou doença sem risco de vida	4
Lesão menor	2
ASA Grau I	0

Prevenção e Tratamento

O tétano é uma doença que pode ser eficazmente prevenida, na grande maioria dos casos. O objectivo do clínico deve ser sempre o da prevenção da doença. Tal é conseguido à custa de dois eixos fundamentais: o da prevenção primária através da vacinação (2,10) e a prevenção secundária através da profilaxia pós-exposição (2,10,15–17).

A vacina é constituída por toxina do tétano (tetanospasmina) inactivada com formalina, denominada toxóide ou anatoxina. O objectivo da vacina é a criação de anticorpos neutralizadores da toxina, visto ser esta (e não o microorganismo) que causa a doença (10). Diversas recomendações internacionais, como as americanas (10), bem como o programa nacional de vacinação português (18) aconselham a vacinação universal, com reforço de 10 em 10 anos durante a idade adulta. No Reino Unido, pelo contrário, as *guidelines* não recomendam a vacinação universal a partir dos 20 anos (2,19). Um estudo por investigadores portugueses (20) demonstra a existência de anticorpos protectores durante mais do que 10 anos após a toma da vacina em indivíduos que cumpriram o calendário de vacinação na infância (total de seis doses). Os autores desse estudo defendem que não são necessários reforços de 10 em 10 anos, sugerindo 20 anos de intervalo. Estes resultados não foram ainda incorporados em recomendações quer nacionais quer internacionais. A eficácia da vacina é muito elevada, sendo extremamente raros casos de tétano em doentes imunizados (10). Estão descritos casos muito raros de tétano em doentes imunizados com título de anticorpos não determinado (21,22) e com título de anticorpos considerado protector (23,24). A infecção não confere imunidade, e portanto doentes que tenham tido tétano devem ser vacinados (2,10,15,25,26).

O segundo eixo essencial à prevenção desta doença consiste na profilaxia pós exposição. Esta pode ser feita com a vacina ou com imunoglobulina anti-tetânica humana, o que é preferível, ou equina. Qualquer ferida pode ser porta de entrada para *Clostridium*. A avaliação do doente que recorre ao serviço de urgência com uma ferida implica uma estratificação do risco, actuação terapêutica apropriada e registo no processo do doente. A decisão sobre a administração de um reforço da vacina ou imunoglobulina anti-tetânica depende da história de vacinação do doente e do grau de contaminação e desvitalização da ferida (10,16,17,25). A Tabela 3 sumariza as recomendações dos *Centers for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos. Apesar da relativa

simplicidade destas recomendações, o seu cumprimento é inconstante pelos profissionais de saúde em vários países (17,27–29). Um exemplo é o caso que se apresenta.

Seria de esperar que doses de vacina administradas, concomitantemente, com a imunoglobulina anti-tetânica fossem ineficazes. No entanto, os títulos de anticorpos medidos em doentes submetidos às duas intervenções em simultâneo são idênticos aos dos doentes submetidos à vacina isoladamente (30). A administração simultânea da vacina com a imunoglobulina é aconselhada quando apropriado (ver Tabela 3).

História de vacinação	Feridas limpas, Traumatismo menor		Todas as outras feridas*	
	Tdap§	Imunoglobulina anti-tetânica	Tdap or Td§	Imunoglobulina anti-tetânica
Desconhecida ou menos de três doses	Sim	Não	Sim	Sim
Três ou mais doses	Não (sim, se mais de 10 anos desde a última vacina)	Não	Não (sim, se mais de cinco anos desde a última vacina)	Não

Tabela 3 – Recomendações dos Centers for Disease Control and Prevention norte-americanos (10). Tdap: vacina contra o tétano, difteria e tosse convulsa; Td: vacina contra o tétano e difteria. *Incluindo, mas não limitado a, feridas contaminadas com terra, fezes ou saliva, feridas perfurantes, feridas com avulsão de tecidos, feridas provocadas por projecteis, esmagamento ou queimaduras térmicas (pelo calor ou pelo frio). § Tdap é preferível à Td para adultos que nunca receberam Tdap.

Uma possível sistematização do tratamento farmacológico do tétano estabelecido compreende quatro vertentes: tratamento dos espasmos musculares, redução da instabilidade autonómica, administração de imunoglobulinas e uso de antibióticos (14).

Para tratamento dos espasmos, são de mencionar o uso de benzodiazepinas, sulfato de magnésio, baclofeno intra-tecal, bem como outras alternativas (dantroleno, ketamina, propofol e toxina botulínica). Dentro das benzodiazepinas, o agente mais utilizado é o diazepam, que mostrou benefício em comparação a outros sedativos, nomeadamente fenobarbital em associação com clorpromazina. O uso de midazolam ou lorazepam apresenta vantagens teóricas, mas não existem estudos de comparação directa com diazepam (14).

A evidência que suporta o uso de sulfato de magnésio apresenta limitações importantes. É, porém possível concluir que o seu uso não diminui a mortalidade, mas diminui os espasmos musculares e ajuda a controlar a disautonomia. A sua principal desvantagem é

a necessidade de monitorização laboratorial frequente para prevenir a hipocalcémia, que é, no entanto, reversível com a cessação da terapêutica ou administração de gluconato de cálcio. O seu uso deve ser considerado caso a caso em contextos onde o controlo analítico apertado seja possível (26).

O uso de baclofeno intra-tecal é extremamente eficaz na prevenção dos espasmos, mas à custa de aumentar a necessidade de suporte ventilatório e a instabilidade cardiovascular. As principais desvantagens são o elevado custo e a possibilidade de infecções do sistema nervoso central. A evidência que suporta este tratamento limita-se a séries de casos. O seu uso está limitado a unidades de cuidados intensivos (26).

Outras terapêuticas dirigidas aos espasmos musculares, como o dantroleno, ketamina, propofol e toxina botulínica não são recomendadas por falta de evidência (14).

Está reportado na literatura o uso de clonidina, morfina, bupivacaína com sufentanil e labetalol para controlo da taquicardia e estabilização da pressão arterial. Os principais efeitos adversos dos beta-bloqueantes (hipotensão e bradicardia) são consequência natural do seu mecanismo de acção. Mais uma vez, a evidência é escassa e o uso deste grupo heterogéneo de fármacos deve ser considerado caso a caso (14).

O uso de imunoglobulina anti-tetânica por via intra-muscular faz parte da terapêutica preconizada. Estudos têm comparado as vias intra-tecal e intra-muscular com a via intra-muscular isolada. A maioria dos estudos mostrou redução das complicações intrahospitalares e da duração do internamento com as duas formas de administração em simultâneo. Uma análise de custo-benefício mostrou que para além do efeito favorável na gravidade dos espasmos e duração do internamento, a via intra-tecal reduz os custos totais do tratamento (31). Apesar de duas meta-análises contraditórias, alguns autores defendem que a via intra-tecal pode ser benéfica (14).

Antibióticos são utilizados com o fim de erradicar o microorganismo e assim parar a libertação de toxina (2,14). Tanto a penicilina como o metronidazol são recomendados. No entanto, o efeito pró-convulsivante da penicilina pode actuar sinergicamente com a tetanospsmina, promovendo os espasmos. Certos autores defendem o uso de metronidazol pela vantagem teórica no que diz respeito aos espasmos (2,7). Apesar desta vantagem teórica, um ensaio clínico de 2004 (32) não mostrou qualquer diferença

de resultados em relação à penicilina. O uso de qualquer um dos antibióticos pode portanto ser equacionado (14).

Para além do já referido, o bloqueio neuro-muscular com agentes curarizantes é essencial para prevenir os espasmos associados aos cuidados de higiene e procedimentos médicos e de enfermagem (14).

Doença do soro

A doença do soro é uma reacção de hipersensibilidade retardada (Tipo III), normalmente associada a administração endovenosa de soro não humano ou a agentes como rituximab ou globulina anti-timócitos (ATG). Resulta da deposição de imunocomplexos e consequente acção do complemento nos vasos, originando sintomas sistémicos (33). É muito frequente na administração de imunoglobulina anti-tetânica equina, tendo contribuído para a relutância dos profissionais de saúde em utilizar a imunoglobulina equina na profilaxia pós-exposição. O espectro de gravidade engloba desde reacções ligeiras autolimitadas, até anafilaxia franca ou polineuropatia irreversível (7,34–37).

Com o advento da imunoglobulina anti-tetânica humana, com melhor perfil de segurança, a doença do soro deixou de ser considerada um problema nestas situações (34,37). Não foi possível encontrar na literatura descrição de casos de doença do soro associada a imunoglobulina anti-tetânica humana, pelo que se trata provavelmente de uma situação extremamente rara. Apesar da raridade (que pode motivar, como no presente caso, um atraso no diagnóstico), o caso apresentado mostra que é uma possibilidade a ter em conta num contexto clínico adequado (e.g. edema facial, pneumonite após exclusão de causas infecciosas, artrite).

Caso Clínico

Mulher, de 80 anos de idade, com história de queda, 9 dias antes do internamento, da qual resultou traumatismo da hemiface direita e ferida conspurcada com terra.

Cerca de 72 horas após a queda desenvolve quadro de trismus e paralisia facial periférica direita de agravamento progressivo pelo que recorre ao hospital distrital da área de residência onde foi drenado abscesso no local da ferida. Foi medicada com

amoxicilina e ácido clavulânico e fez a primeira dose de vacina anti-tetânica. Não terá sido administrada imunoglobulina anti-tetânica.

Três dias depois, a doente recorre ao serviço de urgência com queixas de trismus e manutenção da paralisia facial, tendo tido alta. Regressou ao serviço de urgência dois dias depois, mantendo quadro com sialorreia, disfagia e espasmos da região cervical. Analiticamente sem alterações valorizáveis.

A destacar, antecedentes pessoais de hipertensão arterial essencial, dislipidémia, insuficiência venosa periférica. Medicada em ambulatório com AAS, atorvastatina, telmisartan, Daflon®. Sem imunização anti-tetânica prévia conhecida.

Ficou internada no Serviço de Neurologia com suspeita diagnóstica de acidente vascular cerebral, 9 dias após o traumatismo e 6 dias após o início do trismus, por apresentar alterações na ressonância magnética sugestivas de trombose venosa das veias jugulares. No dia seguinte, por apresentar episódios de opistótonos e espasmo da glote, sem tradução electroencefalográfica, foi colocada a hipótese diagnóstica de tétano cefálico com generalização, motivo pelo qual foi submetida a traqueostomia e transferida para a Unidade de Isolamento Respiratório.

Estratificando o risco da doente de acordo com as escalas de Dakar e Phillips, objectivou-se Dakar 4 e Phillips 22, o que corresponde a um risco muito elevado, com mortalidade expectável superior a 59%. A isto acresce a idade avançada da doente, que apesar de não ser um elemento utilizado especificamente por nenhuma das escalas, tem um óbvio impacto na mortalidade.

Iniciou metronidazol endovenoso para erradicação do *Clostridium* e imunoglobulina anti-tetânica e foi submetida a traqueostomia, com ventilação mecânica e sedação para controlo dos espasmos. Evoluiu com episódios de mioclonias generalizadas e trismus acentuado, inclusive com avulsão dos incisivos superiores, com necessidade de curarização. Paralelamente, objectivou-se espasmo da língua em protusão (Figura 2), em simultâneo com trismus, tendo a avulsão prévia dos incisivos prevenido a mordedura da língua. Posteriormente, verificou-se instalação de disautonomia, com períodos de flutuações acentuadas do perfil tensional e ritmo cardíaco, com episódios de bigeminismo, controlada com sulfato de magnésio em perfusão contínua, com necessidade de doses elevadas, da ordem de 1g/hora.



Figura 2 – Espasmo da língua com protusão; equimose na superfície ventral da língua, na região de contacto com os incisivos inferiores. Como referido no texto, a mordedura da língua foi evitada pela avulsão dos incisivos superiores durante os primeiros espasmos. Durante os espasmos, a língua apresentava consistência rígida à palpação. Objectiva-se marcado edema facial e periorbitário, em consequência da doença do soro. No canto inferior direito, a cânula de traqueostomia. Fotografia cortesia da Dra. Carla Mimoso Santos.

Como intercorrências desenvolveu, durante o período de internamento, dois episódios de pneumonia associada à ventilação mecânica invasiva, ambos a *Pseudomonas aeruginosa*, sensível a piperacilina com tazobactam.

Por manter quadro de febre com agravamento da função respiratória e infiltrados pulmonares bilaterais em radiografia de tórax, foi realizada tomografia computadorizada para exclusão de abscessos e broncofibroscopia para cultura de lavado broncoalveolar. A tomografia computadorizada mostrou consolidações parenquimatosas bilaterais, focos de opacificação em vidro despolido e espessamento dos septos interlobares dispersos bilateralmente. O exame cultural do lavado broncoalveolar foi negativo. Paralelamente, objectivou-se poliartrite com derrame articular das grandes articulações, e edema facial e periorbitário. Foi feito o diagnóstico de doença do soro heterólogo secundária à administração de imunoglobulina anti-tetânica humana e instituída corticoterapia, com subsequente melhoria clínica e imagiológica.

O internamento complicou-se ainda com cistite nosocomial a *Escherichia coli* sensível à amoxicilina e ácido clavulânico e padrão de colestase bioquímica, atribuída ao metronidazol e propofol, com aumento dos níveis de fosfatase alcalina (valor máximo de 739 U/L) e gama-glutamil-transpeptidase (valor máximo 2444 U/L). Após suspensão de metronidazol e propofol, verificou-se normalização dos valores laboratoriais.

Após suspensão da sedação, a doente manteve-se inicialmente vigil mas muito pouco reactiva a estímulos externos. A cumprir fisioterapia, recuperou progressivamente a força muscular e estado de consciência. Foi posteriormente retirada a traqueostomia. À data da alta do Serviço de Doenças Infecciosas, com mobilização activa dos quatro membros e sem parésia facial.

Discussão

O caso apresentado é interessante, quer pela raridade desta patologia nos países desenvolvidos, quer pela doença do soro associada à imunoglobulina anti-tetânica humana que complicou o internamento. Para além disso, fornece lições valiosas aos profissionais de saúde nos momentos da profilaxia primária, profilaxia secundária e diagnóstico. Trata-se de um caso de tétano cefálico com generalização secundária. O quadro clínico é típico e assemelha-se outros casos publicados. Dois exemplos são os casos descritos no Reino Unido (13) e na Noruega (12), em que a raridade da doença levou a um atraso no diagnóstico.

Quando a doente foi admitida no serviço de urgência do hospital da área de residência, já com trismus e paralisia facial periférica de agravamento progressivo, o médico assistente não fez imediatamente o diagnóstico. Quando foi admitida pela segunda e terceira vezes, com agravamento da paralisia facial periférica, o quadro foi confundido com o de um acidente vascular cerebral, muito mais frequente na realidade epidemiológica portuguesa. De assinalar que um dos médicos assistentes não objectivou o trismus referido na triagem como principal queixa, tendo valorizado apenas a paralisia facial. É de realçar que a associação de trismus com paralisia facial homolateral à ferida faz parte da apresentação clássica do tétano cefálico, e em qualquer um destes três momentos teria sido possível fazer o diagnóstico.

No caso da doente norueguesa (12), apesar de não apresentar paralisia facial, a marcha diagnóstica foi semelhante à seguida no caso da nossa doente, com múltiplos contactos

com profissionais de saúde e suspeita de acidente vascular cerebral, antes de ser feito o diagnóstico.

Como têm revelado as estatísticas dos últimos anos (3,4,8), o grupo etário mais afectado são os mais idosos, em especial com idade superior a 75 anos. A doente, mulher com 80 anos de idade, enquadra-se no sexo e grupo etário mais frequentemente afectados (sexo feminino e idade igual ou superior a 75 anos). Apesar de não existirem estudos em Portugal nesta subpopulação, dados do Reino Unido (onde, recorde-se o último reforço da vacina do tétano ocorre antes dos 20 anos, pelo que os resultados poderão não ser aplicáveis à situação portuguesa) mostram que, em 1996, ~70% dos doentes tinha títulos de anticorpos *borderline* ou ineficazes (38). Dados da Turquia (com calendário de vacinação semelhante ao português) apontam para 69% da população em geral com títulos de anticorpos não protectores (39). Estes dados reforçam a necessidade de uma adesão rigorosa às recomendações aplicáveis à profilaxia anti-tetânica (Tabela 3).

No caso apresentado, a doente recorreu aos cuidados de saúde já com trismus. Em rigor já teria passado a fase de profilaxia secundária. Nesta fase, deveria ter sido feito o diagnóstico precoce e encaminhamento da doente para cuidados terciários diferenciados. No entanto, não tendo sido feito o diagnóstico, seria obrigatória a instituição da profilaxia pós-exposição adequada. Dado que se tratou de uma ferida potencialmente contaminada com terra em doente sem história vacinal conhecida, teria sido recomendada a administração de imunoglobulina anti-tetânica em associação com a vacina. A administração isolada da vacina nesta doente não é uma atitude correcta. No caso descrito no Reino Unido (13), a profilaxia secundária foi igualmente inadequada, com administração da vacina em lugar da imunoglobulina anti-tetânica. Como relembra R. Tapajós (40), “Todo tétano que se nos apresenta na UTI [*Unidade de Tratamento Intensivo*], tendo sido atendido por médico no momento do foco, testemunha uma ação médica de prevenção que deveria ter sido feita e não foi.” É da responsabilidade do profissional de saúde que atende o doente no momento em que este recorre à urgência assegurar o grau adequado de protecção de acordo com a evidência disponível.

Apesar da idade avançada da doente e da gravidade das complicações desenvolvidas durante o internamento, a doente sobreviveu sem sequelas evidentes, um testemunho da sofisticação da medicina intensiva de um centro terciário.

Durante o internamento, a doente teve como complicação doença do soro. Apesar de se tratar de uma complicação frequente do uso de imunoglobulina anti-tetânica equina, não está descrita em associação com o uso de imunoglobulina anti-tetânica humana. O caso descrito deve alertar os profissionais de saúde para esta possível complicação, evitando atrasos no diagnóstico.

A descrição deste caso relembra a necessidade de uma actuação correcta em três momentos essenciais. Na profilaxia primária, encarar todo o contacto com o doente como uma oportunidade para colher a história de imunizações e corrigir eventuais lacunas. Na profilaxia secundária, conhecer e aplicar correctamente as recomendações de profilaxia pós-exposição, que fazem parte integral do tratamento de feridas no Serviço de Urgência. Por fim, perante o doente sintomático, o diagnóstico precoce é fundamental, dada a frequente necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos. Só assim se podem gerir situações potencialmente fatais em ambulatório, como espasmo laríngeo e paragem respiratória.

Agradecimentos

Agradece-se à Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias e ao Serviço de Doenças Infecciosas, em particular à Unidade de Isolamento Respiratório, toda a colaboração prestada, nomeadamente o acesso ao processo da doente e a documentação fotográfica.

Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2014-vaccine-preventable diseases [Internet]. 2013. Obtido de: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf>
2. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesth*. 2001;87(3):477–87.
3. Direcção Geral de Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória, 2009-2012- Volume II [Internet]. 2014 [citado 15 de Março de 2016]. Obtido de: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2009-2012-volume-ii-pdf.aspx>
4. Direcção Geral de Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória, 2011-2014 - Volume II [Internet]. 2015 [citado 15 de Março de 2016]. Obtido de: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2011-2014-volume-ii-pdf.aspx>
5. Direcção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2000-2004 [Internet]. 2005 [citado 3 de Abril de 2016]. Obtido de: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2000-2004-pdf.aspx>
6. Direcção-Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2004-2008 [Internet]. 2010 [citado 3 de Abril de 2016]. Obtido de: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2004-2008-pdf.aspx>
7. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, Fairweather N, Binh N, Parry J, et al. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):292–301.
8. Direcção Geral de Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória, 2011-2014 - Volume I [Internet]. 2015 [citado 15 de Março de 2016]. Obtido de: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2011-2014-volume-i-pdf.aspx>
9. Garcia-Mullin R, Daroff RB. Electrophysiological investigations of cephalic tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36(2):296–301.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus [Internet]. 2015 [citado 3 de Abril de 2016]. Obtido de: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>
11. Alhaji MA, Abdulhafiz U, Atuanya CI, Bukar FL. Cephalic tetanus: a case report. *Case Rep Infect Dis*. 2011;2011:780209.
12. Brandsæter B, Aaberge IS, Dunlop O. Tetanus after a minor injury leading to death in a previously non-immunized, elderly, Norwegian woman. *IDCases*. 2015;2(2):53–5.

13. Schon F, O'Dowd L, White J, Begg N. Tetanus: delay in diagnosis in England and Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(8):1006–7.
14. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care. Critical Care*; 2014;18(2):217.
15. Lisboa T, Ho Y-L, Henriques Filho GT, Brauner JS, Valiatti JLDS, Verdeal JC, et al. Guidelines for the management of accidental tetanus in adult patients. *Rev Bras Ter intensiva*. 2011;23(4):394–409.
16. Collins S, White J, Ramsay M, Amirthalingam G. The importance of tetanus risk assessment during wound management. *IDCases*. 2015;2(1):3–5.
17. Hsu SS, Groleau G. Tetanus in the emergency department: A current review. *J Emerg Med*. 2001;20(4):357–65.
18. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Introdução da vacina conjugada de 13 valências contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* (Pn13). Norma da Direção-Geral da Saúde. 2015;2015(Quadro I):1–8.
19. Public Health England. UK immunisation schedule: the green book, chapter 11 [Internet]. 2015 [citado 3 de Abril de 2016]. Obtido de: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/400554/2902222_Green_Book_Chapter_11_v2_4.pdf
20. Gonçalves G, Santos MA, Frade JG, Cunha JS. Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type Td. Duration of immunity following vaccination. *BMC Public Health*. 2007;7:109.
21. Hahn BJ, Eroglu M, Sinert R. Case report of tetanus in an immunized, healthy adult and no point of entry. *J Emerg Med*. 2004;27(3):257–60.
22. Felter RA, Zinns LE. Cephalic Tetanus in an Immunized Teenager: An Unusual Case Report. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(7):511–3.
23. Crone NE, Reder AT. Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers. *Neurology*. 1992;42(4):761–4.
24. Abrahamian FM, Pollack C V., Frank L, Nanda R, Carlson RW. Fatal Tetanus in a Drug Abuser with «Protective» Antitetanus Antibodies. 2000;18(2):189–93.
25. Surveillance CD. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies WHO Technical Note. Americas, The. 2010. p. 1–6.
26. Govindaraj GM, Riyaz A. Current practice in the management of tetanus. *Crit Care*. 2014;18:217.
27. Talan DA, Abrahamian FM, Moran GJ, Mower WR, Alagappan K, Tiffany BR, et al. Tetanus Immunity and Physician Compliance with Tetanus Prophylaxis Practices among Emergency Department Patients Presenting with Wounds. *Ann Emerg Med*. 2004;43(3):305–14.
28. Abbate R, Di Giuseppe G, Marinelli P, Angelillo IF. Appropriate tetanus

- prophylaxis practices in patients attending Emergency Departments in Italy. *Vaccine*. 2008;26(29-30):3634–9.
29. Peetermans WE, Schepens D. Tetanus--still a topic of present interest: a report of 27 cases from a Belgian referral hospital. *J Intern Med*. 1996;239(3):249–52.
 30. Shin J, Kim J, Song K. Influences on formation of tetanus antibody after simultaneous injection of tetanus immunoglobulin with tetanus vaccine. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):934–8.
 31. Miranda-Filho DB, Ximenes RAA, Siqueira-Filha NT, Santos AC. Incremental costs of treating tetanus with intrathecal antitetanus immunoglobulin. *Trop Med Int Heal*. 2013;18(5):555–65.
 32. Ganesh Kumar A V, Kothari VM, Krishnan A, Karnad DR. Benzathine penicillin, metronidazole and benzyl penicillin in the treatment of tetanus: a randomized, controlled trial. *Ann Trop Med Parasitol*. 2004;98(1):59–63.
 33. Sandhu A, Harford A, Singh P, Alas E. Is thymoglobulin or rituximab the cause of this serum sickness? A case report of serum sickness dilemma and literature review. *Case Rep Med*. 2012;2012:234515.
 34. Nation NS, Pierce NF, Adler SJ, Chinnock RF, Wehrle PF. Tetanus; the use of human hyperimmune globulin in treatment. *Calif Med*. 1963;98:305–7.
 35. Binns PM. An analysis of tetanus prophylaxis in 3,455 cases. *Br J Prev Soc Med*. 1961;15(4):180–5.
 36. Waxman A, Geshelin H. Antihistamine in the prevention of serum reaction following injection of tetanus antitoxin. *Calif Med*. 1951;75(2):93.
 37. Forrat R, Dumas R, Seiberling M, Merz M, Lutsch C, Lang J. Evaluation of the safety and pharmacokinetic profile of a new, pasteurized, human tetanus immunoglobulin administered as sham, postexposure prophylaxis of tetanus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(2):298–305.
 38. Reid PM, Brown D, Coni N, Sama A, Waters M. Tetanus immunisation in the elderly population. *J Accid Emerg Med*. 1996;13(3):184–5.
 39. Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, Cankurtaran M, Unal S. Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):528–32.
 40. Tapajós R. Trismo, opistótono e riso sardônico: quem se lembra dessa doença? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(4):383–7.