



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ADELINA GUILHERMINA VENDO GONÇALVES

DIARREIA AGUDA DE CAUSA INFECCIOSA

Agentes etiológicos, patogénese, diagnóstico, terapêutica e profilaxia

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE INFECCIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DOUTORA MARIA ISABEL ALVES RAMOS

MAIO/2012

Agradecimentos

Agradeço à minha tutora Dr.^a Isabel Ramos pela inestimável orientação na elaboração deste trabalho, a minha amiga Aleida e ao meu filho Vivaldo pela sua presença e contributo inestimáveis; à minha Família pelo carinho, afecto e apoio constantes; a todos os demais que não foram citados, mas que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Índice

Agradecimentos.....	i
1. Resumo.....	1
2. Abstract	2
3. Lista de acrónimos	3
4. Objectivos.....	4
5. Materiais e Métodos	4
6. Características da Diarreia Aguda Infecciosa (DAI).....	5
a) Definição	5
b) Modo de transmissão	6
c) Período de incubação	7
7. Patogenia	7
8. Agentes etiológicos	10
a) Bactérias.....	11
b) Agentes virais.....	17
c) Agentes parasitários	19
9. Patologia da DAI.....	23
10. Factores que favorecem a incidência da diarreia aguda em determinadas áreas geográficas	25
11. Manifestações clínicas.....	27
12. Diagnóstico.....	33
12.1. Clínica	33
12.2. Avaliação laboratorial	35
13. Opções terapêuticas.....	37
13.1 Correção da desidratação e dos desequilíbrios eletrolíticos	38
13.2 Combate à desnutrição	42

13.3 Uso adequado de medicamentos (antimicrobianos ou outros).....	45
13.3.1 Uso de probióticos no tratamento da DAI.....	45
13.3.2 Recomendações para o uso de antibióticos na DAI	45
13.3.3 Tratamento antibiótico empírico para a doença adquirida na comunidade.....	48
14. Prevenção da DAI	50
14.1 Medidas gerais.....	50
14.2 Vacinas	51
a) Vacina da febre tifoide	51
b) Vacina da Cólera/ECET.....	52
c) Vacinas anti-rotavírus	54
15. Conclusões	56
16. Referências Bibliográficas	58

1. Resumo

A diarreia aguda infecciosa é a alteração do hábito intestinal caracterizada pelo aumento do número de dejectões e/ou diminuição da consistência das fezes, de etiologia infecciosa, que tem evolução autolimitada e uma duração não superior a 14 dias. O agente infeccioso em causa pode ser bacteriano, vírico ou parasitário, e da sua acção a nível intestinal resulta uma má absorção de água, e um aumento da secreção intestinal resulta numa má absorção de água e de nutrientes, bem como um aumento da secreção intestinal com perda de electrólitos e água. Espera-se que, na grande maioria dos casos, este processo apresente resolução num período até 14 dias, com a eliminação do agente causal e restabelecimento da normalidade das funções digestivas. A diarreia aguda infecciosa constitui ainda importante causa de morbidade e mortalidade infantil, sobretudo em países em vias de desenvolvimento. Estima-se a ocorrência de 3 a 5 bilhões de casos por ano em todo mundo, sendo esta patologia responsável por uma mortalidade de 5 a 18 milhões neste mesmo período. Lactentes e crianças representam a faixa etária mais vulneráveis, pois têm maiores necessidades (relativas), de suprimentos hidro-electrolíticos e nutricionais para o seu crescimento, assim como apresentam maior susceptibilidade aos agentes de transmissão fecal-oral dada a imaturidade do seu sistema imunitário. As mortes acontecem sobretudo devido à desidratação, desnutrição e processos infecciosos intestinais ou extraintestinais. Apesar dos avanços no conhecimento e no tratamento desta entidade que se verificaram nas últimas décadas, a diarreia constitui ainda hoje um dos mais prevalentes e importantes problemas de saúde pública nos países em vias de desenvolvimento.

A descoberta de vacinas seguras e eficazes irá com certeza alterar o impacto desta patologia na Saúde Pública em geral e na saúde pediátrica em particular.

Palavras-chave: Diarreia aguda infecciosa; Diarreia do viajante; Microrganismos enteropatogénicos; Colite; Vacinas

2. Abstract

The acute infectious diarrhea is a change in bowel habits characterized by increased number of stools and / or decreased stool consistency of infectious etiology, which is self-limited evolution and a duration not exceeding 14 days. The infectious agent in question can be bacterial, viral or parasitic, and its action in the intestine resulting in a poor water absorption, and increased intestinal secretion results in poor absorption of water and nutrients as well as an increase in intestinal secretion loss of electrolytes and water. It is hoped that, in most cases, this present resolution within 14 days, with the elimination of the causative agent and restoration of normal digestive functions. The acute infectious diarrhea is still an important cause of morbidity and mortality, especially in developing countries. It is estimated to occur 3-5 billion cases per year worldwide, and such disorder responsible for a mortality rate from 5 to 18 million in same period. Infants and children represent the age group most vulnerable because they have greater needs (relative) supply hydro-electrolytic and nutrition for their growth, as well as a higher susceptibility to agents fecal-oral transmission given the immaturity of their immune system. The deaths are mainly due to dehydration, malnutrition and intestinal or extraintestinal infectious processes. Despite advances in knowledge and treatment of this entity that have occurred in recent decades, diarrhea is still one of the most prevalent and important public health problems in developing countries.

The discovery of safe and effective vaccines will undoubtedly alter the impact of this disease on public health in general and pediatric health in particular.

Keywords: acute infectious diarrhea, diarrhea Traveler; enteropatogénicos Microorganisms; Colitis; Vaccines

3. Lista de acrônimos

AAc-Aminoácidos

Acs-Anticorpos

DA-Diarreia aguda

DAI-Diarreia aguda infecciosa

DC-Diarreia crônica

DV-Diarreia do viajante

ECEA-E.coli enteroagregativa

ECEH-E.coli enterohemorrágica

ECEI-E.coli enteroinvasora

ECEP-E.coli enteropatogénica

ECET-E:coli enterotoxigénica

MRSA-Estafilococcus aureus metilino resistente

IM-Intramuscular

IR-Insuficiência renal

OMS-Organização Mundial da Saúde

SHU-Síndrome hemolítico urémica

SNG-Sonda naso gástrica

Spp-Várias espécies

SRO-Sais de rehidratação oral

TRO-Terapêutica de rehidratação oral

4. Objectivos

Com este trabalho de revisão, pretende-se dar a conhecer os principais agentes etiológicos da diarreia aguda infecciosa, estabelecer qual a sua importância relativa para determinadas áreas geográficas a nível mundial e salientar a identificação de novos agentes patogénicos (produtores ou não de enterotoxinas). Propomo-nos ainda rever a patogenia, vias de contágio e métodos de diagnóstico actualmente disponíveis (e sua importância no delinear da abordagem terapêutica desta entidade nosológica), chamando a atenção para o problema da emergência de resistências aos antimicrobianos. Dadas as suas características muito próprias, destacávamos a diarreia do viajante e a colite pseudomembranosa. Pretende-se também abordar as medidas profiláticas passíveis de serem implementadas para o controlo da diarreia aguda infecciosa, dando maior ênfase às etiologias preveníveis por imunização activa.

5. Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho foram consultados artigos científicos publicados e referenciados na DynaMed até 2011. Livros, revistas e jornais que abordam a temática revista, as revisões sobre o tema e as listas de referências de todos os artigos considerados relevantes e atualizados, para imunização activa dos hospedeiros, através da administração de vacinas eficazes e seguras, foram também consultados e revistos.

6. Características da Diarreia Aguda Infecciosa (DAI)

a) Definição

A palavra **diarreia** é derivada do grego, através da conjunção de *dia*, que significa directo, sem interrupção, com *roía*, significa escoar, fluir, derramar, escorrer (1).

Sob o ponto de vista clínico, a diarreia é definida, pelo aumento do número de dejectões diárias, associado ou não à diminuição da consistência das fezes. Porém, esta definição gera controvérsia, dada a grande variabilidade na frequência das dejectões nos diferentes grupos etários. Para além disso, as percepções pessoais e culturais podem influir sobre o que se considera como consistência normal das fezes (2).

O conceito clássico de **diarreia aguda (DA)** é a alteração do hábito intestinal, caracterizada pelo aumento do número de dejectões e/ou diminuição da consistência das fezes, de etiologia presumivelmente infecciosa, evolução potencialmente autolimitada e com duração não superior a 14 dias. As diarreias com duração entre 2 a 4 semanas são classificadas como “persistentes”, considerando-se “crónicas” as de duração superior a 4 semanas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) (3), define **DA** como a alteração repentina do hábito intestinal, caracterizada pela ocorrência de três ou mais dejectões líquidas em 24 horas ou uma única semi-líquida contendo muco e/ou sangue em 12 horas, cuja duração total não excede o período de 15 dias.

Nos países ocidentais há ainda quem considere como correspondendo a diarreia a deposição diária de fezes com peso superior a 200g no adulto e 100g na criança (4).

Os agentes infecciosos responsáveis por quadros de DAI, sejam bactérias, vírus ou parasitas (Quadros 1 a 6), induzem a nível da mucosa intestinal má absorção de água, aumento da secreção intestinal (com perda adicional de água e electrólitos) e deficiente absorção de nutrientes. (3,5,6,7).

A DAI constitui ainda importante causa de morbidade e mortalidade infantil, sobretudo em países em vias de desenvolvimento (2,5,8,9,10,11,12,13). Estima-se a ocorrência de 3 a 5 biliões de casos por ano em todo o mundo, sendo esta enfermidade responsável por 5 a 18

milhões de mortes neste mesmo período. Lactentes e crianças são o grupo populacional mais vulnerável, pois têm maiores necessidades, hidro-electrolíticas e nutricionais para o seu crescimento, assim como apresentam maior susceptibilidade aos agentes de transmissão fecal-oral dada a imaturidade do seu sistema imunitário. As mortes ocorrem devido à desidratação, desnutrição e processos infecciosos intestinais ou extraintestinais (2).

A DAI na infância representa um problema de saúde de grande magnitude nos países mais desfavorecidos, particularmente nas crianças com idade inferior a 18 meses e que vivem em condições socioeconómicas precárias. Nestes países, nos ambulatórios pediátricos de qualquer natureza, sejam eles públicos ou privados, a diarreia é sem dúvida, até o segundo ano de vida, a queixa mais frequente, sendo apenas superada, após esta idade, pelas infecções respiratórias.

Nos países ocidentais, a DAI é também responsável por importantes morbidades e gastos em saúde. No entanto, nestas áreas geográficas, a mortalidade por esta causa é reduzida. (1,2).

Pode-se classificar a DAI em alta e baixa. A diarreia é alta quando há compromisso do intestino delgado, caracterizando-se por poucas dejeções, mas de grande volume, podendo haver restos alimentares não digeridos (ex: *Yersinia sp*). A diarreia baixa é aquela que traduz o envolvimento do intestino grosso, com grande número de dejeções, pouco volumosas, com tenesmo rectal, podendo haver presença de sangue e pus, ex: (*E. histolytica*). Pode ainda ser mista quando houver envolvimento de ambos os segmentos do intestino.

b) Modo de transmissão

A via de contágio é, habitualmente, a via fecal-oral. Nestas circunstâncias, diz-se que a transmissão é indirecta quando resulta da ingestão de água e alimentos contaminados e contacto com objectos contaminados (ex: utensílios de cozinha, acessórios de quartos de banho, equipamentos hospitalares). A transmissão designa-se por directa quando ocorre de pessoa para pessoa (mãos contaminadas) e de animais para pessoas. Os manipuladores de alimentos e os vetores (como moscas, formigas e baratas), podem contaminar os alimentos e utensílios utilizados na preparação de alimentos. Locais de elevada concentração populacional, tais como escolas, infantários, hospitais e penitenciárias apresentam maior risco de transmissão.

No caso de alguns agentes víricos, para além da via fecal-oral, a transmissão através das secreções respiratórias é também uma possibilidade (*ex: Rotavírus e Adenovírus*).

c) Período de incubação

O período de incubação é variável, consoante o agente etiológico em causa (Quadros 1,3 e 5), sendo, mais curto no caso das toxi-infecções, ou seja, quando o hospedeiro ingere a toxina já pré-formada nos alimentos contaminados e mais longo nas etiologias que cursam com invasão da parede intestinal.

7. Patogenia

Os mecanismos através dos quais os microrganismos causam lesão intestinal e, conseqüentemente diarreia, são variados; é importante reconhecê-los pelas implicações que esse conhecimento poderá ter a nível do diagnóstico e da terapêutica.

São então fatores de virulência dos microrganismos:

- 1) – o volume do inóculo

A quantidade de microrganismos que é necessários ingerir para que se desenvolva a doença, é variável consoante as espécies em causa; enquanto para a *Shigella*, a *E. Coli enterohemorrágica*, a *Entamoeba histolítica* e a *Giardia lamblia*, são necessárias apenas 10-100 bactérias ou quistos para que ocorra infeção; para que tal aconteça com o *Vibrio cholerae* esse número terá de ser de 10^5 a 10^8 .

A dose infectante de *Salmonella* varia com a espécie, o hospedeiro e o alimento em causa; por vezes, as *Salmonellas* têm de se multiplicar nos alimentos durante varias horas até atingirem a dose infectante.

2) – Aderência

A aderência ao revestimento mucoso intestinal pode ser o primeiro passo a acontecer para que ocorra lesão e doença.

Os microrganismos podem expressar à superfície da sua membrana celular proteínas específicas que lhes permitem aderir às células da mucosa gastrointestinal. São exemplos de microrganismos que utilizam este mecanismo patogénico: o *Vibrio cholerae*, a *ECEH*, a *ECEP*, e a *ECET*.

3) – Produção de toxina

É a responsável pela capacidade patogénica de alguns microrganismos. As toxinas produzidas podem ser de diferentes tipos:

- a) enterotoxinas que causam diarreia aquosa por aumento da secreção intestinal de água e eletrólitos;
- b) citotoxinas que causam destruição das células da mucosa, dando origem a diarreia inflamatória;
- c) neurotoxinas que actuam no sistema nervoso central ou periférico

4) - Invasão

A diarreia pode resultar da invasão e destruição da mucosa intestinal por algumas bactérias. É o que acontece com a *Shigella* e a *ECEI*, que invadem as células epiteliais da mucosa, multiplicam-se no seu interior e disseminam-se para células vizinhas.

A *Salmonella typhi* e a *Yersinia enterocolitica* podem penetrar na mucosa intestinal intacta e invadir as placas de Peyer e os linfáticos, onde se multiplicam a nível intracelular; a partir daqui invadem a corrente sanguínea provocando septicémia e a febre entérica (esta é caracterizada por febre, cefaleias, bradicardia relativa, esplenomegália, dor abdominal e leucopenia).

Mecanismos inatos de defesa do hospedeiro

Dado o grande número de microrganismo que diariamente são ingeridos com os alimentos, são necessários mecanismos de defesa do hospedeiro que consigam neutralizar potenciais agentes patogênicos presentes nos alimentos deglutidos, tais como:

1) acidez gástrica

O PH ácido do estômago é uma barreira importante para os microrganismos enteropatogênicos. A neutralização do PH gástrico através de fármacos (antiácidos, inibidores da bomba de prótons, bloqueantes H₂) torna os hospedeiros mais susceptíveis à colonização entérica ou mesmo infecção por *Salmonella* e *Giardia lamblia*, entre outros.

No entanto, alguns agentes patogênicos como os *Rotavírus*, são particularmente estáveis em PH ácido.

2) Peristaltismo intestinal

Os movimentos normais do intestino são um importante mecanismo de limpeza do intestino delgado proximal; quando esta motilidade está alterada (o que pode acontecer nos tratamentos com opiáceos ou outros inibidores do peristaltismo), aumenta o risco de super crescimento bacteriano e infecção por agentes enteropatogênicos (com risco de bacteriemia associado).

3) Flora normal do intestino

O elevado número de bactérias que normalmente colonizam o intestino dos hospedeiros, funcionam como mecanismo de defesa, porque previnem a colonização por agentes patogênicos.

Hospedeiros que possuam um reduzido número de microrganismos na sua flora intestinal normal (ex: crianças pequenas e indivíduos tratados com antibióticos), têm um risco aumentado de diarreia.

Mais de 99% da flora normal do cólon é constituída por bactérias anaeróbias, as quais produzem ácidos gordos voláteis que acidificam o PH do cólon e dificultam a colonização por patógenos entéricos.

4) Imunidade

A imunidade humoral contra os microrganismos enteropatogênicos compreende as imunoglobulinas sistêmicas IgG e IgM, bem como as IgA secretórias da mucosa intestinal.

O sistema imunitário das mucosas pode ser a primeira linha de defesa contra alguns agentes microbianos, contribuindo para a apresentação dos antígenos (Ags) bacterianos ao tecido linfóide subepitelial com consequente proliferação de linfócitos sensibilizados.

5) Factores genéticos

Há características genéticas que podem influenciar a susceptibilidade para diarreia. Hospedeiros com grupo de sangue O têm risco aumentado de doença por *V. cholerae*, *Shigella*, *E. coli* 0157 e *Norovírus*.

8. Agentes etiológicos

A DAI pode ser causada por bactérias, vírus ou parasitas patogênicos. Nos países industrializados (Ex: Europa e América do Norte) a maioria dos episódios de DAI são causados por vírus, de entre os quais, os mais frequentemente responsabilizados são os *Rotavírus* e os *Norovírus*. Os quadros de diarreia causada por estes agentes, predominam nos meses de inverno.

Nos países em desenvolvimento, as deficientes condições higieno-sanitárias das suas populações, favorecem a disseminação de agentes bacterianos entéricos e parasitas, que são os grandes responsáveis pelas elevadas taxas de prevalência e incidência de DAI nestas zonas do mundo com picos de maior incidência nos meses de verão. Os vírus têm menor importância como agentes etiológicos de diarreia, nesta população.

a) Bactérias

❖ *E. coli*

A *Escherichia Coli* (*E. Coli*) é um bacilo gram negativo, comensal do tracto digestivo de pessoas saudáveis. Várias estirpes de *E. coli* provocam DA e infecções extra-intestinais. Há cinco estirpes associadas habitualmente a DA:

i) *E.coli enterohemorrágica* (ECEH, incluindo *E.coli* O157:H7) é o agente que mais comumente provoca patologia; é conhecido também por *E. coli* produtora de toxina *shiga*; provoca diarreia sanguinolenta, colite hemorrágica severa e Síndrome hemolítico-urémica (SHU) em 6-8 %; o gado é o reservatório predominante.

A ECEH produz uma ou várias *toxinas* (também denominadas de verocitotoxinas) e é a estirpe de *E. coli* mais frequentemente associada a DA em países ocidentais; a estirpe O157:H7 pode estar na origem da SHU. A transmissão interpessoal é comum e os alimentos de risco são: carne crua, leite cru, salsichas, consumo de água não clorada e vegetais crus.

ii) *E.coli enterotoxigénica* (ECET) é responsável por numerosos casos de diarreia do viajante, diarreia em lactentes e crianças nos países em desenvolvimento. É produtora de enterotoxinas termo lábeis e termo estáveis.

iii) *E.coli enteropatogénica* (ECEP) frequente em crianças com idade inferior a 2 anos; a diarreia crónica após infecção por ECEP poderá ser responsável por má absorção, emagrecimento e atraso de desenvolvimento. Raramente provoca diarreia em adultos.

iv) *E.coli enteroinvasiva* (ECEI) provoca diarreia mucoide sanguinolenta que se confunde com a disenteria por *shigella*; é comum haver predomínio de febre e dores abdominais.

v) *E.coli enteroagregativa* (ECEA) provoca diarreia aquosa em crianças pequenas, podendo ainda causar diarreia persistente em crianças e adultos co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), (14,15,16).

❖ *Campylobacter*

O *Campylobacter* é um bacilo gram negativo móvel, aerófilo, responsável por zoonoses.

Os reservatórios destes microrganismos podem ser diversos: gados (caprino, equino e suíno), aves de capoeira ou animais de estimação.

Na origem de alguns surtos de DA por *Campylobacter*, esteve a contaminação de leite (não pasteurizado), de produtos lácteos ou de água e bem como a contaminação de carcaças de aves de galináceos.

A sua incidência é maior nos países subdesenvolvidos, e a patogénese da DAI por este agente ainda não está perfeitamente esclarecida. As espécies mais vezes identificadas foram: *Campylobacter jejunii* e *Campylobacter coli*.

A clínica é variável, desde formas assintomáticas até quadros de DA (diarreia com ou sem sangue nas fezes, cólicas abdominais e febre), com sintomatologia de gravidade variável.

De entre as complicações de DAI por *Campylobacter* podemos destacar: bacteriémia, diarreia crónica ou recidivante e síndrome de Guillain Barré (este habitualmente associado à infecção por *Campylobacter jejunii*).

❖ *Shigella*

Quatro espécies de *Shigella* são hoje conhecidas com potencial para causar doença humana: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneris*, *Shigella floydii* e *Shigella sonnei*.

Os seres humanos são os únicos reservatórios na natureza desta bactéria e a transmissão ocorre habitualmente pelo contacto inter-pessoal directo. A água e os alimentos contaminados foram também responsabilizados por quadros de DA por *Shigella*. Este agente é o responsável pelo quadro de disenteria bacilar: DA sanguinolenta, com cólicas abdominais violentas e febre. Pode ser responsável por ulceração do recto e do cólon. Os casos de sepsies por *Shigella* são raros.

A *S. dysenteriae* produz toxina *shiga*, tal como a *ECEH*, e foi responsável por epidemias devastadoras de diarreia sanguinolenta, com taxas de fatalidade próximas de 10% na Ásia, África e América Central.

❖ *Vibrium cholerae*

É uma bactéria gram negativa móvel, anaeróbia facultativa e agente etiológico da cólera. Na natureza, esta bactéria cresce habitualmente em meios aquáticos (rios, lagos e estuários), podendo entrar na composição do plâncton consumido por bivalves e outros mariscos.

Esta espécie (*V. cholerae*) que apresenta três subgrupos major (*V. cholerae* 01, *V. cholerae* 0139 e *V. cholerae* não-01), encontra-se largamente disseminada por várias zonas tropicais e subtropicais. O *V. cholerae* 01 é o responsável pelas pandemias de cólera mais recentes (desde 1816).

O contágio pode ocorrer através de mãos sujas ou moscas que contaminam as águas de consumo. Os quadros clínicos podem ir de situações assintomáticas ou de diarreias auto-limitadas até diarreia grave, com eliminação de grande volume de fezes tipo “água de arroz”, que pode levar à desidratação rápida dos doentes e eventualmente ao dos que pode levar à morte caso o doente não seja tratado.

Os factores de virulência do *V. cholerae* são: a presença de filus (responsáveis pela adesão à mucosa) e a produção de uma enterotoxina, responsável pela excreção de água e electrólitos em grande volume, para o lúmen intestinal.

❖ *Yersinia*

De entre as várias espécies do género *Yersinia*, só a *Y. enterocolítica* e a *Y. pseudotuberculosis* foram associadas a infecção intestinal. É uma bactéria gram negativa que cresce melhor a baixas temperaturas (norte da Europa e EUA/Canadá).

A *Y. enterocolítica* é responsável por quadros de gastroenterite associada ao consumo de água e alimentos (ex: carne de porco mal cozinhada) contaminados. Para além do quadro de gastroenterite, esta espécie pode ser responsável por ileíte terminal e linfadenite mesentérica, que se podem confundir com apendicite. A septicémia é rara mas pode ocorrer nos β – talassémicos, doentes oncológicos e nos que fazem corticoterapia.

A *Y. pseudotuberculosis* foi associada a surtos de gastroenterite aguda por consumo de vegetais frescos contaminados.

❖ *Clostridium difficile*

É um anaeróbio esporulado, gram positivo, implicado em quadros de diarreia por desorganização da flora intestinal residente por toma prévia de antibióticos pelo hospedeiro.

A actividade patogénica desta bactéria é devida à produção de duas citotoxinas (A e B) implicadas em processos inflamatórios intestinais.

É responsável por quadros graves de colite pseudomembranosa nosocomial ou adquirida na comunidade, com taxas de mortalidade consideráveis.

❖ *Salmonella*

O género *Salmonella* é representado por bacilos gram negativos, móveis. A *Salmonella entérica não-tifoideia*, é responsável por quadros de DA febril, com fortes dores abdominais.

As *Salmonellas* não tíficas raramente são responsáveis por bacteriémias ou infeções extraintestinais (ex: nos imunodeficientes). O contacto com animais e com alimentos de origem animal constitui a fonte de contágio por estes agentes.

O serotipo *typhi* é o agente de febre tifóide e o ser humano o seu único reservatório na natureza. Pode ser transmitido no contacto interpessoal ou através de água/alimentos contaminados por dejectos humanos.

Quadro 1. Principais bactérias - Epidemiologia

Agentes	Grupo etário dos casos	Modo de transmissão e principais fontes	Reservatórios principais
<i>Bacillus cereus</i>	Todos	Alimentos	Ambiente e alimentos
<i>S. aureus</i>	Todos	Alimentos	Humanos e animais
<i>Campylobacter</i>	Todos	Fecal-oral, alimento, água animais domésticos	Aves, bovinos e ambiente
<i>E.coli enterotoxigênica (ETEC)</i>	Todos	Fecal-oral, alimento, água, pessoa a pessoa	Humanos
<i>E.cloi enteropatogénica</i>	Crianças	Fecal-oral, alimento, água, pessoa a pessoa	Humanos
<i>E. enteroinvasiva</i>	Adultos	Fecal-oral, alimento, água, pessoa a pessoa	Humanos
<i>E:coli enterohemarrágica</i>	Todos	Fecal-oral, alimento, água, pessoa a pessoa	Humanos
<i>Salmonella não tifoide</i>	Todos, principalmente crianças	Feca-oral, alimento, água	Aves, mamíferos domésticos e selvagens
<i>Shigella spp</i>	Todos, principalmente crianças	Fecal-oral, alimento, água, pessoa a pessoa	Primatas
<i>Yersinia enterocolítica</i>	Todos	Fecal-oral, alimento, água, pessoa a pessoa, animal doméstico	Suínos
<i>Víbrio cholerae</i>	Todos, principalmente adultos	Fecal-oral, alimento, água contaminada	Ambiente

Fonte: Adaptado de MMWR. Vol. 39. Rr. 14, 1990

Quadro 2. Principais bactérias - clínica

Agentes	Grupo etário mais atingido	Clínica Diarreia	Clínica Febre	Clínica Vômitos	Período de incubação	Duração da doença
<i>Bacillus cereus</i>	Todos	Geralmente pouco importante	Rara	Comum	1 a 6 horas	24 horas
<i>S. aureus</i>	Todos	Geralmente pouco importante	Rara	Comum	1 a 6 horas	24 horas
<i>Campylobacter</i>	Todos	Aquosa, pode ser disentérica	Variável	Variável	1 a 7 dias	1 a 4 dias
<i>E.coli enterotoxigênica</i>	Todos	Aquosa, pode ser profusa	Variável	Eventual	12 horas a 3 dias	3 a 5 dias
<i>E.coli enteropatogênica</i>	Crianças	Aquosa, pode ser profusa		Variável	2 a 7 dias	1 a 3 semanas
<i>E.coli entero invasiva</i>	Adultos	Pode ser disentérica	Variável	Eventual	2 a 3 dias	1 a 2 semanas
<i>E.coli Enterohemorrágica</i>	Todos	Início: aquoso. De seguida com sangue	Comum	Comum	3 a 5 dias	1 a 2 Semanas
<i>Salmonela não tifóide</i>	Todos, principalmente crianças	Pastosa, aquosa com sangue a seguir	Rara	Eventual	8 horas a 2 dias	1 a 12 dias
<i>Shigella</i>	Todos, principalmente crianças	Pode ser disentérica	Comum	Eventual	1 a 7 dias	5 a 7 dias
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Todos	Mucosa, as vezes com presença de sangue	Comum	Eventual	2 a 7 dias	1 dia a 3 semanas
<i>Vibrio cholerae</i>	Todos, principalmente adultos	Pode ser profusa e aquosa	Geralmente sem febre	Comum	7 horas a 5 dias	3 a 5 dias

b) Agentes virais

Nos países industrializados, os vírus são a causa predominante de diarreia aguda.

❖ *Rotavírus*

São vírus RNA, classificados em seis grupos, de A a G. Os grupos A, B, e C infectam humanos (os restantes infectam animais). As crianças entre os 4 e 23 meses são as mais vulneráveis.

Os *Rotavírus* humanos são responsáveis por DA grave com risco de desidratação e morte em crianças pequenas dos países subdesenvolvidos (17,18,19).

Este agente pode ser transmitido à criança através de familiares próximos e é muito resistente no meio ambiente; o pico de incidência da infecção por este agente é inverno/primavera (países temperados).

Sintomas: DA (durante 2-3 dias), febre, vômitos e anorexia (20,21,22).

❖ *Calicivírus humano (HuCVs)*

Pertence à família *Caliciviridae* e compreende os *Norovírus* e *Saprovírus*, ambos responsáveis por enterites. Anteriormente designado por “vírus tipo *Norwalk*” e “vírus tipo *Sapporo*”. Os *Norovírus* são a causa mais comum de surtos de gastroenterite não bacteriana, afectando todas as faixas etárias. Podem ser encontrados no meio ambiente, superfícies de móveis ou paredes, água e alimentos contaminados.

Os surtos epidêmicos por este agente acontecem sobretudo em instituições como lares ou creches, bem como e cruzeiros em rio ou mar.

Os *Saprovírus* afectam principalmente crianças. Pode ser o segundo agente viral mais comum depois do *Rotavírus*, responsável por 4 a 19% dos episódios de gastroenterite severa em crianças pequenas (23).

❖ Adenovírus

A maior parte das infecções por *adenovírus* provocam geralmente doenças do aparelho respiratório. No entanto, dependendo do serotipo infectante e especialmente em crianças com idade inferior a 4 anos, podem também produzir gastroenterite. A doença causada por *adenovírus* tem uma duração média de 5 a 10 dias, superior à observada com outras viroses.

❖ Astrovírus

Frequentemente implicado na etiologia de DA na infância, embora também tenham sido descritos surtos em militares e hospitais.

Tem uma dispersão mundial e é responsável por 2 a 10% dos casos de DA pediátrica.

Os sinais e sintomas clínicos são inespecíficos.

Quadro 3. Principais vírus - Epidemiologia

Agentes	Grupos etários dos casos	Modo de transmissão e principais fontes	Reservatórios principais
<i>Astrovírus</i>	Crianças pequenas e idosos	Fecal-oral, alimento, água	Provavelmente humano
<i>Calicivírus</i>	Crianças e adultos	Fecal-oral, alimento, água, nosocomial	Provavelmente humano
<i>Adenovírus entérico</i>	Criança pequenas	Fecal-oral, nosocomial, respiratório	Provavelmente humano
<i>Norwalk</i>	Crianças maiores e adultos	Fecal-oral, alimento, água, interpessoal	Humano
<i>Rotavírus grupo A</i>	Crianças pequenas	Fecal-oral, alimento, água, interpessoal	Humano
<i>Rotavírus grupo B</i>	Crianças e adultos	Fecal-oral, água, interpessoal	Humano
<i>Rotavírus grupo C</i>	Crianças e adultos	Fecal-oral	Humano

Fonte: Adaptado de MMWR – vol. 39, rr. 14, 1990

Quadro 4. Principais vírus – clínica

Agentes	Grupo etário dos casos	Clínica Diarreia	Clínica Febre	Clínica Vômitos	Período de incubação	Duração da doença
<i>Astrovírus</i>	Crianças pequenas e idosos	aquosa	Eventual	Eventual	1 a 14 dias	1 a 14 dias
<i>Calicivírus</i>	Crianças e adultos	Aquosa	Eventual	Comum em crianças	1 a 3 dias	1 a 3 dias
<i>Adenovírus entérico</i>	Crianças pequenas	Aquosa	Comum	Comum	7 a 8 dias	8 a 12 dias
<i>Norwalk</i>	Crianças maiores e adultos	Aquosa	Rara	Comum	18 horas a 2 dias	12 horas a 2 dias
<i>Rotavírus grupo A</i>	Crianças pequenas	Aquosa	Comum	Comum	1 a 3 dias	5 a 7 dias
<i>Rotavírus grupo B</i>	Crianças e adultos	Aquosa	Rara	variável	2 a 3 dias	3 a 7 dias
<i>Rotavírus grupo C</i>	Crianças e adultos	Aquosa	Ignorado	Ignorado	1 a 2 dias	3 a 7 dias

Fonte: Adaptado de MMWR – vol. 39, rr. 14, 1990

c) Agentes parasitários

No intestino delgado e grosso podem existir diferentes espécies de parasitas (*nematódeos*, *cestóides*, *trematóides* e *protozoários*), que actuam de diferentes maneiras, podendo lesar directamente a mucosa ou interagir com o sistema imune do hospedeiro, competindo com absorção de nutrientes. São vários os parasitas que podem estar na origem de um episódio diarreico. No entanto, os principais agentes responsáveis por quadros de diarreia são: *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Strongyloides stercoralis* e *Cryptosporidium parvum*. A *Giardiase*, em geral, apresenta-se como diarreia crónica do tipo “má-absorção”; pode também ser assintomática ou determinar quadros de DA e diarreia persistente. Nos pacientes imunodeprimidos, pode estar na origem da diarreia grave e até fatal. Já a amebíase pode ser assintomática, determinar quadros de disenteria profusa com diarreia acompanhada de sangue e tenesmo e até mesmo complicações extra-intestinais (24,25,26).

Giardia intestinalis, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*, e *Cyclospora cayetanensis* são a causa mais comum de DA parasitária em crianças e viajantes regressados de áreas endémicas (24).

❖ *Giardíase*

A Giardíase é causada por um protozoário flagelado (*Giardia duodenalis*) que é a principal etiologia da diarreia parasitária em todo mundo.

É causa importante de diarreia crónica do viajante regressado de áreas endémicas.

Modo de contágio: consumo de água/alimentos contaminados ou por contacto directo fecal/oral.

A hipogamaglobulinémia, a má nutrição e as terapêuticas imunossupressoras, favorecem a infeção por este parasita e a evolução crónica dos casos de diarreia.

O espectro clínico da doença varia desde casos assintomáticos a quadros de DA ou DC severa, com má absorção de nutrientes a qual é responsável por, défice de crescimento das crianças afetadas (25).

❖ *Cryptosporidiase*

Causada pelo parasita *Cryptosporidium parvum*, o número de casos de diarreia por este agente aumentou paralelamente ao aumento dos casos de infeção VIH (sendo considerado doença oportunista definidora de SIDA).

A transmissão ocorre por via fecal-oral, contacto com animais de estimação ou de quinta, ingestão de água contaminada ou de alimentos contaminados.

Nos doentes imunocompetentes, os quadros de DA por este agente cursam durante 10-14 dias e as fezes são aquosas; nos imunodependentes, os quadros de diarreia são mais graves mais prolongados no tempo e conduzindo à desidratação, perda de peso e caquexia (26).

❖ *Cyclosporíase*

Tem como agente etiológico o *Cyclospora cayetanensis*, responsável por quadros de diarreia em todo mundo, sendo no entanto, os países tropicais, as áreas geográficas com maior incidência e prevalência.

Causa habitualmente diarreia crónica quer em imunocompetentes quer em imunocomprometidos.

A via de contágio é a oral por ingestão de água ou alimentos contaminados (26).

❖ *Amebíase*

Causada por *Entamoeba histolítica* e por *Entamoeba díspar*, tem como regiões endémicas mais importantes o México, a Índia, África e América Central e do Sul.

As infeções por *E. díspar* são habitualmente assintomáticas, mas as causadas por *E. histolytica* resultam em doença sintomática em 80-90% dos casos; os doentes sintomáticos podem apresentar doença intestinal ou extra-intestinal.

Nas formas invasivas de *amebíase*, há produção de Acs específicos por parte do hospedeiro.

Vias de contágio: consumo de água/alimentos contaminados e por via fecal/oral directa.

Não é causa frequente de diarreia do viajante.

❖ *Isosporíase*

Causada por *Isospora belli*, um parasita responsável por quadros de diarreia em todo mundo, mas sobretudo nas regiões tropicais e subtropicais, em regiões do mundo com poucos recursos e más condições higieno-sanitária ambientais.

Sintomas que provocam: DA de peso mais cólicas abdominais e febre.

Pode infectar doentes oncológicos e transplantados, comportando-se como doença oportunista da imunossupressão por infecção VIH. Tal como a *Cryptosporidíase* *Isosporíase* é doença activadora de SIDA.

Quadro 5. Parasitas - Epidemiologia

Agentes	Grupo etário mais afectado	Modo de transmissão	Reservatórios
<i>Balantidium coli</i>	Sem predomínio	Fecal-oral, alimentos, água contaminados	Primatas, roedores e suínos
<i>Cryptosporidium</i>	Crianças e adultos infectados por VIH	Fecal-oral, alimentos, água, pessoa a pessoa, animais domésticos	Humanos, bovinos, outros animais domésticos
<i>Entamoeba histolítica</i>	Todos, principalmente adultos	Fecal-oral, alimentos, água	Humanos
<i>Giardi lamblia</i>	Todos principalmente crianças	Fecal-oral, alimento, água	Humanos, animais selvagens e domésticos
<i>Isopora belli</i>	Adultos com VIH	Fecal-oral	

Fonte: Adaptado de MMWR – vol. 39, rr. 14, 1990

Quadro 6. Parasitas - clínica

Agentes	Grupo etário dos casos	Clínica Diarreia	Clínica Febre	Clínica Abdomen	Período de incubação	Duração da doença
<i>Balantidium coli</i>	Sem predomínio	Eventualmente com muco ou sangue	Rara	Dor abdominal	Ignorado	Ignorado
<i>Cryptosporidium</i>	Crianças e adultos com infecção VIH	Abundante e aquosa	Eventual	Cólicas abdominais	1 a 2 semanas	4 dias a semanas
<i>Entamoeba histolytica</i>	Todos, principalmente adultos	Eventualmente com muco ou sangue	Variável	Cólica	2 a 4 semanas	Semanas e meses
<i>Giardia lamblia</i>	Todos, principalmente Crianças	Incoersíveis fezes claras e gordurosas	Rara	Câimbra Distensão	5 a 25 dias	Semanas e anos
<i>Isospora belli</i>	Adultos com VIH	incoercível	Ignorado	Ignorado	2 a 15 dias	2 a 3 semanas

Etiologia da diarreia nosocomial:

De entre os agentes etiológicos dos casos de diarreia nosocomial, o mais frequentemente implicado é o *Clostridium difficile*; no entanto, poderão também estar em causa os *Rotavírus*, *Norovírus*, *Salmonellas spp*, *Campylobacter jejunii*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Isospora belli* e *S. aureus metilino-resistente* (MRSA).

9. Patologia da DAI

A diarreia reflete em aumento da quantidade de água nas fezes, quer devido a uma absorção de água diminuída, quer devido a uma secreção activa de água para o intestino. Nas diarreias severas, a quantidade de água excretada pelas fezes, pode exceder os dois litros.

Consequências potencialmente letais da diarreia severa:

1. desidratação;
2. desequilíbrios electrolíticos (ex: perda de K^+ nas fezes e hipocaliémia).

Em condições normais, a água presente no lúmen intestinal é sobretudo absorvida no intestino delgado (cerca de 8 litros/dia).

No intestino delgado, a água é absorvida por três mecanismos básicos:

1º- absorção de NaCl mediada por dois sistemas acoplados: um que troca Na^+ por K^+ (troca de cationes) e outro que troca Cl^- por HCO_3^- (troca de anions);

2º- co-transporte de sódio;

3º- absorção electrogénica - o sódio entra na célula através de um gradiente electroquímico → este mecanismo está habitualmente lesado na DAI. (27).

A absorção do Na^+ está acoplada à absorção de solutos orgânicos como: glicose, peptídeos e vários aminoácidos (Aac). Este mecanismo de transporte acoplado, permanece intacto na maioria dos casos de diarreia; é por esta razão que a rehidratação oral é possível durante a DA. Os agentes infecciosos (bacterianos, víricos ou parasitários), causam diarreia sobretudo por três mecanismos:

- **diarreia osmótica** → ocorre quando um soluto absorvível (ex: lactose) não é adequadamente absorvido e retém água no lúmen intestinal.

As infecções que lesam as células do revestimento intestinal epitelial quer directamente (ex: Rotavírus), quer através de uma toxina (ex: *Shigella* sp e *C. difficile*) podem causar má absorção e diarreia osmótica;

- **diarreia secretória** → resulta de uma secreção activa de água para o lúmen intestinal, por um mecanismo mediado por toxina. Isto acontece na cólera, na infecção por *E. coli* produtora de toxina *shiga* e ainda na diarreia por *Shigella*.

Os *rotavírus* também produzem uma enterotoxina vírica, designada de glicoproteína não estrutural (NSP4), responsável por diarreia deste tipo.

Diarreia resultante da inflamação intestinal mediada por processo infeccioso → após ingestão, um microrganismo entérico coloniza o epitélio intestinal, aderindo a um enterócito. Uma de duas vias poderá então ser utilizada dependendo do agente causal, da invasão da mucosa ou produção de enterotoxina.

10. Factores que favorecem a incidência da diarreia aguda em determinadas áreas geográficas

Alguns factores são apontados como determinantes para que os alimentos e a água sejam considerados como a principal fonte de transmissão de doenças:

- a) o desenvolvimento económico, a globalização do mercado mundial e a constante movimentação de pessoas e de bens alimentares por todo o mundo, favorecem a disseminação dos microrganismos;
- b) as modificações do estilo de vida com a crescente utilização de alimentos industrializados e pré-confeccionados, bem como o recurso mais frequente a restaurantes, cantinas ou refeitórios à hora das refeições;
- c) os próprios processos tecnológicos de produção de alimentos em larga escala podem criar condições próprias para o aparecimento de novos agentes patogénicos como o uso indiscriminado de antimicrobianos na criação de animais e o recurso a rações industrializadas, ou a processos industriais de preparação do alimento, que podem sofrer contaminação em alguma fase do processo do fabrico.
- d) o aumento do consumo de alimentos “biológicos” ou crus, muitas vezes sem vigilância das condições higieno-sanitárias em que são produzidos (28,29);
- e) intensa mobilidade das populações a nível mundial, através de viagens internacionais;
- f) má qualidade da água da rede pública, ausência de rede de esgotos, ausência de educação para o cumprimento de cuidados de higiene, a dificuldade de acesso à água potável, a desnutrição, ausência de uma cobertura sanitária adequada da população são condições presentes em grande número de países em desenvolvimento e que são responsáveis pela elevada incidência da DAI que se verifica nas populações. (30,31)

Algumas pistas epidemiológicas que podem sugerir o agente causador do quadro diarreico são:

- a) surtos de diarreia em creches e jardins-de-infância (*Shigella*, *Campylobacter jejunii*, *Giardia lamblia* e, *Rotavírus*);
- b) hospitalização e uso recente de antibióticos (*C. difficile*);
- c) frequência de piscinas (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *vírus Norwalk*);
- d) viagem recente a regiões tropicais/subtropicais (diarreia do viajante);
- e) relações sexuais anais (*Giardia* , *E. histolytica*); a exposição a animais de quinta (*Cryptosporidium*);
- f) consumo de marisco (*Vibrio*);
- g) consumo de queijos pouco curados (*Listeria*);
- h) ingestão recente de hamburger (*ECEH*);
- i) refeições à base de arroz (*Bacillus cereus*);
- j) consumo de alimentos em conserva (*Clostridium perfringens*), *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Vibrio*.

11. Manifestações clínicas

É geralmente difícil inferir da etiologia de um quadro clínico de DA, com base apenas nas manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes.

A história clínica e o exame físico devem permitir avaliar o risco e o grau de desidratação bem como a probabilidade de evolução desfavorável de cada situação. Na criança pequena, o risco de evolução desfavorável está relacionado com: a idade da criança, o tipo de aleitamento (materno ou artificial), o estado de nutrição, o número de dejeções diárias e a presença de sintomas associados (febre e vômitos). Os lactentes com idade inferior a 12 meses, desnutridos, alimentados artificialmente (o alimento materno confere factor de resistência) são os pacientes com maior risco de mortalidade por DA.

Fatores de risco na criança

- ✓ Idade inferior a 12 meses
- ✓ Dejeções (≥ 8 /dia)
- ✓ Vômitos (≥ 2 /dia)
- ✓ Desnutrição
- ✓ Aleitamento artificial

Quadro 7. Avaliação do grau de desidratação na criança com diarreia

Avaliação do doente	Ligeira	Moderada	Grave
% de perda (aguda, em 48h) de peso ponderal	< 5	5 - 10	>10
Estado geral	Bem, alerta	Irritado	Letárgico ou inconsciente
Sede	Normal	Sedento	Dificuldade em beber
Olhos	Normais	Encovados	Muito encovados
Lágrimas	Presentes	Ausentes	Ausentes
Mucosas	Húmidas	Secas	Muito secas
Pele	Sem prega cutânea	Prega cutânea	Prega cutânea acentuada
Densidade urinária	<1020	1020 - 1030	>1030
Sinal da prega	Desaparece rapidamente	Desaparece lentamente (< 2 seg)	Desaparece muito lentamente (> 2 seg)
Pulso	Cheio	Rápido e débil	Muito débil ou ausente
Fontanela	Normal	Deprimida	Muito deprimida

Sendo o grau de desidratação do doente, um dos factores com maior importância para a tomada de decisão relativamente à necessidade (ou não) de internamento hospitalar e também quanto à via de administração de água e electrólitos, a sua quantificação deverá constituir uma preocupação major do clínico, na abordagem do quadro de DA.

Nos adultos, os sinais de desidratação são muito sobreponíveis aos apontados na criança (quadro 7).

Sinais de desidratação em adultos

- ✓ Frequência de pulso > 90
- ✓ Hipotensão ortostática
- ✓ Hipotensão supina e ausência de pulso palpável
- ✓ Língua seca
- ✓ Órbitas encovadas
- ✓ Sinal da prega desaparece lentamente

É importante também tentar distinguir uma diarreia secretória, de uma inflamatória ou de um quadro de diarreia causada por germens invasivos da parede intestinal (Quadro 8). Com este objectivo, é necessário avaliar o aspecto macroscópico em fezes: se são “aquosas” (tipo “água de arroz”) ou se são sanguinolentas (disenterias); se há vestígios de muco ou pús nas fezes; se apresentam aspecto “gulhante” (presença de gordura não digerida).

A avaliação microscópica das fezes permitirá determinar a presença de leucócitos (PMN/MN), de parasitas ou de algumas bactérias (ex: *Vibrio*, *Salmonella*) e a presença de sangue (ex: nos casos de disenteria).

Quadro 8. Mecanismos etiopatogénicos na DAI

Mecanismo	Localização	Tipo de diarreia	Característica das fezes	Microrganismos envolvidos
Não inflamatório (enterotoxina ou aderência/invasão superficial)	Intestino delgado proximal	Aquosa	Sem leucócitos, lactoferrina fecal normal ou pouco aumentada	<i>V. Colerae</i> ; <i>ECTE</i> ; <i>ECEA</i> ; <i>C. perfringens</i> ; <i>Bacillus cereus</i> ; <i>S.aureus</i> ; <i>Aeromonas Hydrophiticas</i> ; <i>Rotavírus</i> ; <i>Norovírus</i> ; <i>Adenovírus Entéricos</i> ; <i>Giardia</i> ; <i>C. pavirus</i> ; <i>Cyclospora caetanenses</i>
Inflamatória (invasão citotoxina)	Cólon ou Intestino delgado proximal	Disentérica ou inflamatória	PMN fecais, ↑ marcado da lactoferrina fecal	<i>Salmoella enterocolítica</i> ; <i>C.jejuni</i> ; <i>Shigela</i>
Penetração da parede intestinal	Intestino delgado distal	Febre entérica	Mononucleares nas fezes	<i>S. Typhi</i> ou <i>Y.Enterocolítica</i> ; <i>C.bacter fetus</i> ; <i>Víbrio parahemolítico</i> ; <i>Entamoeba hystolítica</i> ; <i>ECEH</i> ; <i>ECET</i>

Para além da diarreia, outros sintomas que comumente acompanham os quadros de DA são:

- ✓ cólicas abdominais;
- ✓ náuseas e/ou vômitos;
- ✓ prostração;
- ✓ tenesmo rectal;
- ✓ febre.

Alguns agentes infecciosos responsáveis por quadros de DA podem ser responsáveis por manifestações sistémicas (extra-intestinais) tais como:

1. artrite reativa ou síndrome de Reiter no caso das salmonelas, *Shigella*, *Yersinia* e *Campylobacter*;
2. tiroidite auto-imune e pericardite nalguns casos de infecção por *Yersinia*;
3. SHU (anemia hemolítica, IR, e trombocitopenia) pode complicar os quadros infecciosos causados por *E.coli* ET (O157:H7) e *Shigella*;
4. Síndrome de Guillain-Barré – após infecção por *Campylobacter*.

Nos adultos com DAI, é importante distinguir duas situações com particularidades muito próprias em termos de etiologia e abordagem terapêutica, que são:

- diarreia do viajante
- colite pseudomembranosa

❖ **Diarreia do viajante (D.V.)**

É a principal doença infecciosa que afecta os viajantes, sobretudo aqueles que viajam para zonas mais desfavorecidas do globo. Estima-se que cerca de 11 milhões de casos de DV ocorram anualmente a nível mundial.

Os factores de risco agravados para DV são: viagens para países em desenvolvimento, viagens no período mais quente do ano, instalações de residência precária no local de destino, refeição de marisco (sobretudo bivalves), acloridria gástrica (ex: por toma de inibidores da bomba de prótons ou de antiácidos).

As zonas do mundo de maior risco de DV são: sul e sudeste Asiático, América Central e do Sul e países pobres de África subsariana.

Os sintomas de DV habitualmente surgem nos 2-3 primeiros dias após a chegada ao destino e quase todos os casos acontecem nos primeiros 15 dias de estadia no estrangeiro.

Em regra é de curta duração: 5-7 dias; apenas 1% necessita de tratamento hospitalar.

A etiologia da DV pode ser variada: bactérias, vírus e parasitas podem ser os responsáveis. No entanto, sabe-se que em mais de 50% dos casos a etiologia é bacteriana, neste caso a *ECET* a principal responsável. A *ECEA*, a *Salmonella spp*, a *Shigella spp* e o *Campylobacter jejunii*, são outros exemplos de etiologias bacterianas possíveis (quadro 9).

Os vírus são uma causa menos frequente de DV e, quando implicados nesta patologia, são habitualmente os *Rotavírus* e os *Norovírus* os agentes em causa.

De entre as causas parasitárias assinalam-se: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Microsporidium spp*, *Entamoeba histolytica* e *Isospora belli*. Todos estes agentes parasitários estão mais frequentemente implicados em diarreias prolongadas e, alguns deles, comportam-se como microrganismos oportunistas de infecção de VIH.

Quadro 9. Diarreia do viajante

Diarreia do viajante ou adquirida na comunidade
<ul style="list-style-type: none">• Cultura ou provas para <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>• <i>E. coli</i> 0157 + toxina shiga-símil (se há antecedentes de diarreia sanguinolenta ou síndrome hemolítico-urêmica)• Toxinas A e B de <i>C. difficile</i> (se houve antibióticos recentes, quimioterapia, ou hospitalização)

❖ Colite pseudomembranosa

É uma doença do cólon causada pelo *C. difficile* e que surge habitualmente associada à utilização de antibióticos de largo espectro (com consequente desequilíbrio da flora microbiana normal do intestino).

O *C. difficile* é um bacilo gram positivo, anaeróbio obrigatório, e esporulado. Os seus esporos podem ser encontrados no meio ambiente hospitalar ou de outras unidades de saúde, onde o nível de utilização de antibiótico seja elevado. Após ingestão dos esporos de *C. difficile*, estes passam à forma vegetativa no intestino, multiplicam-se e produzem duas toxinas que vão causar diarreia: a toxina A (uma enterotoxina) e a toxina B (uma toxina). A presença e atuação destas toxinas (A e B) conduzem à lesão da barreira epitelial intestinal com consequente diarreia e colite pseudomembranosa. Os antibióticos mais vezes relacionados com a *C. pseudomembranosa* são: clindamicina, ampicilina, cefalosporinas e fluoroquinolonas. Quanto maior o período de permanência no hospital, maior o risco de colite pseudomembranosa.

Na DA por *C. difficile* as fezes têm um cheiro intenso característico e é variável não são habitualmente sanguinolentas e variam de consistência (podem ir de pastosas a líquidas).

Os sinais clínicos e laboratoriais são: febre, dor abdominal e leucocitose. Por vezes complica-se de: íleos parálítico, megacólon tóxico e de sepsies (31,32,33,34,35).

Quadro 10. Características clínicas da infecção por patógenos responsáveis por DA I

Febre	Comum e associada a patógenos invasivos
Fezes sanguinolentas	Patógenos invasivos produtores de citocinas Suspeitar infecção por ECEH na ausência de leucócitos fecais Não acontece com agentes virais e bactérias produtoras de enterotoxinas
Vômitos	Frequente na diarreia viral e doença provocada por toxinas bacterianas, por ex. S. aureus

12. Diagnóstico

12.1. Clínica

No caso de crianças, é fundamental identificar e caracterizar sempre detalhadamente o início da diarreia, a idade do hospedeiro, a história alimentar e sua relação com o quadro de diarreia, a duração do aleitamento exclusivo e misto, a época do desmame, a época de introdução de novos alimentos, o uso de biberão ou chupeta e o peso ao nascer. Deverão ser investigadas as características das fezes, tais como número de dejeções, cor, aspecto, volume, frequência, tenesmo, presença de sangue, muco, parasitas, gordura, presença de dor abdominal ou alimentos mal digeridos. Sempre que possível, o pediatra deve, além de questionar os pais sobre eventuais episódios anteriores e o respectivo tratamento, passado de outras infecções graves, relato de diarreia em familiares, na escola ou no infantário, atopia, condições da habitação, ambiente contaminado, presença de sinais de toxicidade e doenças respiratórias. Há que lembrar de investigar a possibilidade de neoplasia, imunodeficiência, hospitalização prévia, uso recente de antibióticos, descrição das condições de vida da família, nível educacional dos pais. É importante perguntar se associado ao quadro diarreico, existem também de febre, vômitos, dor abdominal ou tontura (Quadro 10).

O médico precisa saber diferenciar a diarreia que acontece na criança eutrófica daquela que acomete a criança desnutrida ou com alguma doença de base, pois o prognóstico pode ser mais complicado e grave nesta última situação.

Nas crianças muito pequenas (< a 2 anos) os quadros de DA febril podem estar relacionados com patologia extra-intestinal de que são exemplos:

- meningite
- sepsies bacteriana
- pneumonia
- otite média
- infecção das vias urinárias

Se a diarreia é de início súbito, sem febre, devem ser consideradas em termos de frequência, as infecções, as diarreias osmóticas e as alérgicas. Aquelas de início mais progressivo, acompanhadas de febre e vômitos sugerem agente causal infeccioso.

A diarreia adquirida no hospital também precisa ser levada em consideração, pois representa uma complicação infecciosa frequente do internamento hospitalar. Os principais factores de risco envolvidos são: idade do paciente, os grupos extremos da vida (as crianças e idosos) são os mais vulneráveis, tempo de duração da hospitalização e uso de antibióticos de largo espectro.

Os agentes que têm sido descritos relacionados com a diarreia adquirida no hospital são o *C. difficile*, a *Cândida*, o *Rotavírus* e a *Salmonella*.

Alguns agentes infecciosos podem causar quadros de intoxicação alimentar importantes. De entre as intoxicações alimentares acompanhadas de manifestações neurológicas deve ser lembrada, a causada por toxina de *Clostridium botulinum* (que pode estar presente, pré-formada, em enlatados e produtos de fumeiro) (36,37,38,39,40).

De qualquer forma, a sintomatologia e o quadro clínico em geral das DAI são bastante inespecíficos, não nos permitindo afirmar um diagnóstico etiológico sem o recurso a exames laboratoriais.

12.2. Avaliação laboratorial

A maioria das situações de DA são auto-limitadas e de intensidade ligeira, não se justificando o custo de um investimento em técnicas de diagnóstico ou em intervenções terapêuticas.

No entanto, recomenda-se uma investigação etiológica em determinadas circunstâncias, tais como:

1. diarreia profusa com desidratação (moderada a grave);
2. presença de sangue nas fezes;
3. febre elevada ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), com mais de 48h de evolução, sem melhoria;
4. surto comunitário de diarreia;
5. doentes imunodeprimidos;
6. doentes idosos (> 70 anos de idade);
7. diarreia associada a dor abdominal violenta em doentes com mais de 50 anos;
8. diarreia que surge após toma recente de antibiótico.

Na avaliação laboratorial destes doentes poderão ser feitos (de acordo com a análise de cada caso), os seguintes exames:

1- exame macroscópico das fezes - a observação das fezes poderá indicar-nos a presença de sangue, muco, pus, alimentos mal digeridos ou parasitas; permite também caracterizar o aspecto e a consistência fecais, sabendo que por exemplo, no caso da cólera as fezes são tipo aquoso e esbranquiçadas (tipo “água de arroz”) enquanto a diarreia tífica tem uma coloração esverdeada;

2- elementos anormais nas fezes - exames simples como a identificação de leucócitos e eritrócitos nas fezes, podem traduzir inflamação e lesão da mucosa intestinal nos casos de colites e diarreias invasivas causadas por *Shigella*, *Salmonella*, *ECEI*, e *ECEH*, *Yersinia* ou *E. histolytica*.

Por outro lado, nas diarreias secretoras não há presença de leucócito. Exemplo deste tipo de diarreia são as causadas por *ECET* e *V. Cholerae*.

3- Exames inespecíficos:

3.1 – PH fecal e substância redutora - esta determinação irá detectar a intolerância aos carboidratos, sendo útil na detecção do mecanismo osmótico da diarreia e na resposta à terapêutica dietética empregue;

3.2 - Hemograma - este exame poderá auxiliar nos processos infecciosos acompanhados de invasão da mucosa intestinal, quando revela leucocitose e desvio para esquerda da fórmula leucocitária.

4– **Hemoculturas** - Se houver disseminação extra intestinal de bactérias enteropatogênicas, há também oportunidade de as identificar em hemoculturas (ex: *salmonella typhi*).

5– **Coproculturas** – justifica-se o seu pedido nos casos particulares de: diarreia grave, com fezes sanguinolentas, ou pacientes com febre alta que persiste para além de 48h.

Podem ser identificados por este método, bactérias enteropatogênicas como: *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*.

Associada à pesquisa das respectivas toxinas, a coprocultura pode dar informação importante na identificação de quadros de diarreia por *C. difficile* e *ECEH*.

Técnicas especiais de cultura e coloração são exigidos por alguns microrganismos que causam diarreia aquosa incluindo *Aeromonas*, *Cryptosporidium* e *Vibrio species*.

Tal como para o diagnóstico de etiologia vírica, mais recentemente tem-se optado pelo recurso às técnicas de biologia molecular (PCR) para a identificação de enterobactérias. Provavelmente, num futuro próximo, esta técnica irá substituir a coprocultura tradicional.

6- **Exame parasitológico de fezes** - este exame procura identificar a presença de parasitas (protozoários, quistos, oocistos e helmintas) que podem originar diarreia. Habitualmente são necessárias várias amostras, colhidas idealmente diferentes dejeções. Esta identificação requer colheita e processamento adequado do material, além de técnicos habilitados para o diagnóstico de doenças parasitárias.

7- **A pesquisa de vírus nas fezes** - pode ser feita por cultura ou através da técnica de ELISA ou LÁTEX para identificar *Rotavírus* e *Adenovírus* ou, em algumas situações, por imunoeletromicroscopia ou microscopia electrónica para estes mesmos vírus e outros mais

recentemente ligados à doença diarreica. Hoje em dia já é também possível de identificação viral por testes de biologia molecular (ex: *PCR*).

8 – **Aspirado duodenal** – para pesquisa e identificação de microorganismos como *Giardia*, *Strongyloides*, *Cryptosporidium* e *Isohora belli*, mais difíceis de encontrar no exame de fezes.

9 – **Colonoscopia/rectossigmoidoscopia** – os exames endoscópicos só se justificam no caso de diarreia sanguinolenta com mais de 10 dias de evolução. Permite realizar biópsias de mucosa intestinal e visualizam lesões da mucosa muito sugestivos de algumas etiologias (ex: colite pseudomembranosa) (41, 42).

10 – **Técnicas de imunoensaio para identificação de:**

- toxina bacteriana (ex: *C. difficile*);
- antígenos víricos (ex: *Rotavírus*);
- antígenos de protozoários (ex: *Giardia*, *E. histolytica*)

13. Opções terapêuticas

O tratamento da doença DAI incide em quatro pontos principais:

1. correção da desidratação e do desequilíbrio eletrolítico;
2. combate à desnutrição;
3. uso adequado de medicamentos ant-imicrobianos.

13.1 Correção da desidratação e dos desequilíbrios eletrolíticos

Na avaliação dos casos de diarreia, deve ser dada especial ênfase ao estado de hidratação do paciente de forma a determinar a sua intensidade e estabelecer um plano de tratamento mais adequado a cada caso (Quadro 7).

O paciente deve ser pesado, quando possível (sendo criança, pesá-la descalça e despida). O exame físico deverá ser completo com avaliação da tensão arterial, da frequência cardíaca, do turgor cutâneo e do estado de consciência.

A hidratação por meio de soluções sais de rehidratação oral (SRO) vem contribuindo significativamente para a diminuição da mortalidade por diarreias, e a sua utilização é independente do diagnóstico etiológico, já que o objetivo da terapêutica é evitar as consequências deletérias da desidratação.

Avaliado o grau de desidratação do doente, o tratamento será orientado de acordo com o resultado dessa avaliação segundo três opções possíveis:

❖ **Plano A** – destina-se a paciente com diarreia mas sem sinais de desidratação.

O tratamento é ambulatorio, com a utilização de: solução sais de SRO; líquidos disponíveis no domicílio (chás, água de arroz cozido ou bebidas com electrólitos usados no desporto).

O tratamento por via oral é o ideal, visto que o transporte intestinal de água, glicose e electrólitos está conservado.

A solução de SRO à base de arroz é superior à solução de SRO padrão (da OMS) para adultos e crianças com cólera e pode ser utilizada para tratar os pacientes nos locais onde a sua preparação for possível e conveniente. A solução de SRO de arroz não é superior à SRO padrão no tratamento de crianças com DA não-colérica, especialmente quando são administrados alimentos pouco depois da rehidratação, tal como é recomendado para evitar a desnutrição (43,44,45,46).

Tais solutos devem ser usados após cada episódio de dejeção ou vômito, de acordo com as indicações a seguir:

- ✓ menores de 2 anos: 50ml;
- ✓ maiores de 2 anos: 100 a 200ml;
- ✓ adultos: a quantidade que aceitarem.

A alimentação habitual deve ser mantida e estimulada. Os pacientes ou seus responsáveis deverão ser orientados para o reconhecimento dos sinais de desidratação e no sentido de procurar imediatamente o serviço de saúde mais próximo, na eventual ocorrência dos seguintes sinais: diarreia agravada, presença de sangue nas fezes (disenteria) ou febre alta.

É importante ressaltar que os refrigerantes não devem ser utilizados, pois além de ineficazes como hidratantes, podem agravar a diarreia.

Tabela 1 Constituintes da solução de SRO

Cloro	65 mmol/L
Glicose, anidra	75
Potássio	20
Citrato	10
Osmolaridade total	245

Quadro 11. Composição do soro (SRO) recomendado pela ESPGHAN, do soro OMS e dos soros existentes no mercado Português.

	Osmolaridade mmol/L	Sódio mEq/l	Glucose mEq/l
ESPGHAN	200-250	60	74-111
Solução OMS 2002	245	75	75
Dioralyte®	NR	60	100
Miltina Electrolit®	230	60	89
Redrate®	NR	90	111

❖ **Plano B** – destina-se a paciente com diarreia e com sinais de desidratação.

A terapêutica de rehidratação oral (TRO) (Quadro 11) é a administração de líquidos pela boca para evitar ou corrigir a desidratação produzida pela diarreia e pelos vômitos. A TRO é o método padrão para o manuseamento eficaz e rentável da gastroenterite aguda, também nos países desenvolvidos.

A solução de SRO é o líquido desenvolvido especificamente para a TRO. Uma solução SRO mais eficaz e com menor osmolaridade (menores concentrações de sódio e glicose, provocam menos vômitos, menos dejeções, e diminuem a necessidade de infusões intravenosas, comparado com a SRO padrão) foi desenvolvida para uso mundial (Tabela 1). A SRO hipotónica da OMS também é recomendada para o tratamento de adultos e crianças com cólera.

A TRO consiste em:

- rehidratação — administram-se água e electrólitos para repor as perdas;
- terapia líquida de manutenção (acompanhada por uma nutrição apropriada);

Todos os pacientes desidratados, mas com capacidade de ingerir líquido, devem ser tratados com SRO. Não é necessário determinar o volume exacto a ser administrado, mas recomenda-se que seja contínuo, conforme a sede do paciente, até a completa recuperação do estado de hidratação. Para crianças, a orientação é de 100 ml/kg, administrados num período não superior a 4 horas. Os lactentes amamentados devem continuar a receber o leite materno. Para os demais pacientes, administrar apenas SRO até se completar a rehidratação (44).

Se o paciente vomitar, pode-se reduzir o volume e aumentar a frequência das ingestões. Os vômitos geralmente cessam 2 a 3 horas após o início da rehidratação.

A febre causada pela desidratação geralmente cede a medida que o paciente se rehidrata.

O paciente desidratado deverá permanecer no hospital até a rehidratação completa e voltar a ser avaliado, após 24 a 48 horas (no caso de piorar). Deve-se observar se a ingestão líquida é superior às perdas.

Os sinais clínicos de desidratação vão desaparecendo paulatinamente, durante o período de rehidratação. Todavia, devido à possibilidade de ocorrer rapidamente maior perda de volume, os pacientes devem ser avaliados com frequência, para se identificar, oportunamente, eventuais necessidades de volumes adicionais de SRO.

❖ **Plano C** – destina-se a pacientes com diarreia e desidratação grave

O uso de sonda naso gástrica (SNG) está indicado apenas em caso de perda de peso após as 2 primeiras horas de tratamento oral, de vômitos persistentes, de distensão abdominal com ruídos hidroaéreos presentes ou de dificuldades de ingestão. A orientação é administrar a SRO de modo mais fracionado, gradual e contínuo, na velocidade de 20 a 30 ml/kg/h até a rehidratação em 2 horas.

Só se indica hidratação parentérica (venosa) quando houver alteração da consciência, vômitos persistente, na presença de íleo paralítico, ou se o paciente é uma criança pequena ou um idoso.

Se o paciente apresentar sinais e sintoma de desidratação grave, com ou sem choque (palidez acentuada, pulso radial filiforme ou ausente, hipotensão arterial), a sua rehidratação deve ser iniciada imediatamente por via endovenosa.

Se a criança apresentar um quadro de choque franco, deve-se infundir inicialmente soro fisiológico puro com 20 ml/kg em gotejamento rápido. A reavaliação constante é o principal nesta fase.

Quando a fase de correção do sódio terminar, deve-se reavaliar novamente o estado de hidratação do paciente. Se os sinais de desidratação persistem, deve-se infundir nova fase de expansão. No caso de haver forte suspeita de hiponatremia (alteração da consciência, diurese claras com desidratação presente), sem condição de confirmação laboratorial, pode-se administrar cloreto de sódio a 3%, no volume de 12 mEq/kg durante uma hora (esta quantidade é suficiente para que haja elevação do sódio em 10 mEq/l).

Outra situação bastante comum é a hipocaliemia. Quando o potássio se encontra inferior a 2,5 mEq/l pode-se incluir excepcionalmente o potássio na fase de expansão, na concentração de 10 mEq/l, à velocidade de 0,5 mEq/kg/h.

A desidratação é frequentemente acompanhada de acidose metabólica, em geral traduzida clinicamente pela respiração de Kussmaul e má perfusão periférica. Na maior parte das vezes, com a expansão simples e a correção da desidratação, a acidose é resolvida; mas em algumas condições, há que se fazer a correção específica desta situação (com bicarbonato de sódio).

Na fase de manutenção, são repostas as perdas normais e na fase de reposição as perdas anormais, decorrentes de diarreia e vômitos. O volume a ser administrado neste período representa a soma dos volumes de manutenção e reposição. Na fase de manutenção devem ser restabelecidas as perdas normais de água e eletrólitos, proporcionais à actividade metabólica. Para as necessidades de manutenção nas 24 horas emprega-se a solução 1:4, calculando-se o volume de acordo com o peso da criança. Para cada 100 cal as necessidades basais são:

- ✓ Água – 100 ml
- ✓ Sódio – 2,5 a 3 mEq (20 ml de soro fisiológico 0,9%)
- ✓ Potássio - 2,5 mEq (1 ml de Cloreto de Potássio 19,1%)
- ✓ Glicose – 8 gramas

Para todas as soluções de manutenção, deve-se acrescentar Cloreto de Potássio - 2,5 a 3 mEq/kg/dia (outra forma de calcular é para cada 100 ml de líquido calculado, fazer 80 ml de soro glicosado a 5% + 20 ml de soro fisiológico + 2 ml de KCl a 10% ou 1 ml de KCl a 19,1%) (44,45,46).

Dependendo do tipo de diarreia, a espoliação de sódio é mais ou menos intensa. Na diarreia viral, a perda de sódio é por volta de 40 a 50 mEq/l de fezes. Na diarreia secretora por ECET e *V. cholerae*, estas perdas podem ultrapassar 100 mEq/l de fezes. Na diarreia secretória pode-se fazer reposição com solução 1:1, com monitorização de eletrólitos mais frequentes.

Reposição de perdas:

- Repor os elementos espoliativos por via oral é o ideal, visto que o transporte intestinal de água, glucose e eletrólitos está mantido;

13.2 Combate à desnutrição

13.2.1 Sobretudo em idades pediátricas, a DA causa desnutrição, agravada pela anorexia e síndrome perdedora de proteínas. Após a avaliação, recomenda-se o aumento da ingestão de

líquidos, como “soro caseiro”, sopas e sumos; devem ser mantidas a alimentação habitual, em especial o aleitamento materno e correção de eventuais erros alimentares.

- ✓ Continuar a lactação ou dieta normal correspondente à idade após a hidratação inicial.
- ✓ Não convém interromper a alimentação durante mais de 4 horas.
- ✓ Recomenda-se oferecer alimentos 4 horas após o início da TRO ou dos líquidos intravenosos.
- ✓ Se a idade não for especificada, as notas abaixo se aplicam tanto para os adultos como para as crianças.

Nota: “soro caseiro”= 1 litro de água fervida + 1 colheres de sopa de açúcar + 1 colher de chá de sal.

Administrar:

- uma dieta apropriada para a idade independentemente do líquido utilizado para TRO/manutenção;
- Nos lactentes aumentar a frequência do aleitamento materno ou biberão;
- As crianças mais velhas devem receber mais líquidos de maneira apropriada.
- Refeições frequentes e leves distribuídas ao longo do dia (seis refeições/dia).
- Alimentos ricos em energia e micro nutrientes (grãos, carnes, frutas e verduras).
- Depois do episódio de diarreia, e dependendo da tolerância, ir aumentando a ingestão energética.

Evitar:

- Sumos de fruta enlatados — são hiperosmolares e podem agravar a diarreia.

13.2.2 Terapêutica com suplementos de zinco, minerais e multivitaminas

Suplementos alimentares com interesse no tratamento para a DA

Para todas as crianças com diarreia: 20 mg de zinco durante 14 dias.

A deficiência com zinco é muito comum entre as crianças nos países em desenvolvimento. O suplemento de micronutrientes — tratamento suplementar com zinco (20 mg por dia até cessar a diarreia) reduz a duração e gravidade dos episódios de diarreia infantil nos países em desenvolvimento.

Em 2004, a OMS e a UNICEF ao reverem as suas recomendações para o tratamento da diarreia, incluíram o suplemento de zinco como terapêutica adjuvante à rehidratação oral. Desde então, essas recomendações foram adotadas por mais de 40 países a nível mundial.

O suplemento com sulfato de zinco (2 mg por dia durante 10 – 14 dias) reduz a incidência de diarreia durante 2 a 3 meses. Ajuda a reduzir a taxa de mortalidade infantil nas crianças com doença diarreica persistente.

Todas as crianças com diarreia persistente deveriam receber suplementos multivitamínicos e suplementos minerais diários durante 2 semanas. As preparações comerciais disponíveis no mercado são convenientes; os comprimidos (que podem ser esmagados e administrados com alimentos) são mais baratos. Eles devem fornecer uma gama de vitaminas e minerais, o mais amplo possível, incluindo pelo menos duas doses diárias recomendadas (DDR) de folato, vitamina A, zinco, magnésio e cobre (Quadro 12), (OMS 2005).

Quadro 12. Representa a modo de orientação, uma dose diária (DDR) para uma criança de 1ano de idade

Folato	50 µg
Zinco	20µ
Vitamina A	400µ
Cobre	1 mg
Magnésio	75 mg

13.3 Uso adequado de medicamentos (antimicrobianos ou outros)

13.3.1 Uso de probióticos no tratamento da DAI

Os probióticos como o *Lactobacillus* GG (ATCC 53103) são microrganismos, que demonstraram ter efeitos benéficos para a saúde humana

A lógica da sua utilização nas situações de DAI, seria na tentativa de normalizar o mais rapidamente possível, a flora bacteriana normal intestinal.

Os resultados de diferentes estudos sobre a sua utilização na DAI.

Existem ensaios de intervenção clínica controlados e meta-análises que avaliam o uso de células em probióticos e produtos específicos no tratamento e prevenção da diarreia por rotavírus nos lactentes.

13.3.2 Recomendações para o uso de antibióticos na DAI

Os antimicrobianos (antibióticos e antiparasitários) está indicado para algumas etiologias da DAI, ou em situações que se revertem de critérios de gravidade.

❖ *Shigella*

Fluoroquinolonas - tratamento durante 1-3id com: ciprofloxacina, 500 mg por via oral 2id ou norfloxacina, 400 mg por via oral 2id, ou a levofloxacina, 500 mg por via oral 1id. Se susceptível, trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg + 800 mg, respectivamente), 2id durante 3id pode ser usado.

❖ *Salmonella* não *tiphy*

Não se recomendam antimicrobianos no hospedeiro saudável, com sintomas leves ou moderados. Mas se a doença é grave ou paciente < 12 meses de idade ou > 50 anos de idade ou com próteses, doença valvular cardíaca, aterosclerose grave, cancro, ou IRC com

sulfametoxazol-trimetoprim (se susceptível) ou fluoroquinolona, como acima, durante 5-7 dias, ou ceftriaxona, 100 mg / kg de peso corporal / dia em 1 ou 2 doses (i.m. ou e.v.).

❖ *E.coli (enteropatogênica, enterotoxigênica, ou enteroinvasiva)*

Fluoroquinolonas (ex: tratamento de 1-3 dias com ciprofloxacina, 500 mg por via oral duas vezes ao dia; norfloxacina, 400 mg por via oral duas vezes ao dia, ou levofloxacina, 500 mg por via oral uma vez ao dia). Se susceptível, tratar por 1-3 dias com sulfametoxazol-trimetoprim , (160 mg + 800 mg, respectivamente), duas vezes por dia pode ser utilizada.

❖ *E. coli toxina Shiga producing-(O157: H7)*

Agentes antimotilidade intestinal e antibióticos devem ser evitadas, particularmente trimetoprim-sulfametoxazol e fluoroquinolonas por risco de agravamento do quadro clínico.

❖ *Yersinia*

Os antibióticos geralmente não são necessários; para infecções graves poder-se-à utilizar a doxiciclina e aminoglicosídeo (em combinação), ou trimetoprim-sulfametoxazol, e fluoroquinolonas.

❖ *Vibrio cholerae O1 ou O139*

Tratamento com uma dose única de doxiciclina, 300 mg. Em alternativa tratar durante 3 dias com tetraciclina, 500 mg 4 vezes ao dia, ou tratamento com dose única de fluoroquinolona.

❖ *C. difficile toxigênico*

Deve interromper-se o antibiótico que o doente estava a tomar, se possível; tratar durante 10 dias com metronidazol, 250 mg 4 vezes por dia a 500 mg, 3 vezes ao dia. Em alternativa: vancomicina, na dose de 125 mg 4 id., via oral.

❖ *Giarda lamblia*

Tratamento durante 7-10 dias com metronidazol, 250 a 750 mg 3 vezes ao dia.

❖ *Cryptosporidium parvum*

Se a doença é grave ou o paciente for imunocomprometido, a paramomicina mais azitromicina ou nitazoxanida devem ser consideradas. Em pacientes com VIH, a terapêutica anti-retrovírica pode ser suficiente para alcançar reconstituição imunológica. Em crianças imunocompetentes com criptosporidiose, nitazoxanida deve ser considerada.

❖ *Isospora*

Tratamento durante 7-10 dias com trimetoprim-sulfametoxazol, (160 mg/800 mg, respectivamente), duas vezes por dia.

❖ *Cyclospora*

Tratamento por 7-10 dias com trimetoprim-sulfametoxazol, (160 mg/800 mg, respectivamente), duas vezes dia.

❖ *Microsporídio*

O tratamento para 3 semanas com albendazol, 400 mg 2 vezes por dia. A terapêutica anti-retrovírica combinada, deve ser iniciada num paciente infectado VIH porque a reconstituição imunológica favorecem a resposta ao tratamento antimicrobiano.

❖ *E. histolytica*

O tratamento durante 5-10 dias com metronidazol, 750 mg 3 vezes ao dia, mais qualquer um dos seguintes: 1) tratamentos durante 20 dias com iodoquinol, 650 mg, 3 vezes ao dia, ou o tratamento durante 7 dias com paramomicina, 500 mg 3 vezes por dia.

13.3.3 Tratamento antibiótico empírico para a doença adquirida na comunidade

O tratamento antibiótico empírico em adultos que apresentam quadro grave de DAI, diarreia adquirida na comunidade, reduz a duração média da doença por 1-2id (48, 49,50). No entanto, os potenciais benefícios devem ser pesados em relação aos potenciais danos, tais como eliminação fecal prolongada de certos agentes patogênicos, o aumento do risco de recaída, e o aumento do risco de complicações. Em pacientes que apresentam evidências de diarreia inflamatória (febre, tenesmo, disenteria, leucócitos fecais ou lactoferrina) e nos quais não se suspeita de etiologia como a *E. coli* produtora de *toxina shiga* ou *Campylobacter* resistente a quinolonas, fazer tratamento empírico com fluoroquinolonas (ou para as crianças, com o trimetoprim-sulfametoxazol), enquanto se aguardam testes fecais (51,52). Dado o aumento da incidência da resistência às fluoroquinolonas pelo *Campylobacter* (53,54) a terapia empírica em pacientes imunocomprometidos ou gravemente doentes ou ainda em viajantes com diarreia inflamatória, pode incluir eritromicina ou azitromicina.

Diarreia do Viajante

Embora a maioria dos casos de DV sejam auto-limitados, vários ensaios clínicos têm demonstrado que as fluoroquinolonas ou o cotrimoxazol, reduzem a duração da diarreia de 3 ou 4 dias para 1 dia. Embora esses dados suportem uma recomendação para que viajantes levem antibióticos adequados para o auto-tratamento da diarreia, a maioria dos especialistas não recomendam profilaxia antimicrobiana para os viajantes.

A utilização de subsalicilato de bismuto (1 a 2 comprimidos de 262 mg, 4id) diminui a incidência de diarreia do viajante por 35 a 65%, e parece ser seguro quando utilizado até às 3 semanas, mas pode resultar no enegrecimento da língua e das fezes (55,56).

Quadro 13. Consideração da terapêutica empírica antimicrobiana para diarreia infecciosa

Tipo de doença	Recomendação para adultos	Comentários e alternativas
Diarreia do viajante moderada a severa	Tratamento para 1-5id com ciprofloxacina, 500 mg por via oral 2id; ou norfloxacina, 400 mg por via oral 2id; ou levofloxacina, 500 mg por via oral 1id	Tratamento precoce com uma fluoroquinolona pode reduzir a duração dos sintomas de 3-4id para menos de 1-2id; em crianças, trimetoprim sulfametoxazol ou uma curta duração (1-3id) de uma fluoroquinolona deve ser considerada .
Diarreia, febril adquirida na comunidade, especialmente se houver suspeita de doença invasiva	Tratamento de 1-5id com ciprofloxacina, 500 mg por via oral 2id; ou norfloxacina, 400 mg por via oral 2id, ou levofloxacina, 500 mg por via oral 1id.	Em crianças, trimetoprim-sulfametoxazol ou uma fluoroquinolona deve ser considerada. Em pacientes imunocomprometidos, a adição de eritromicina ou azitromicina deve ser considerada para à infecção por <i>Campylobacter</i> resistente a fluoroquinolonas por <i>Campylobacter</i> . Agentes antimotilidade, quinolonas, e sulfametoxazol-trimetoprim devem ser evitados se infecção por <i>E. coli</i> produtora de toxina shiga é suspeita (ex: se há diarreia sanguinolenta num paciente febril
Diarreia nosocomial grave (com pesquisa de toxina de <i>C. difficile</i> positiva)	O tratamento com qualquer antibiótico agressor deve ser descontinuado se possível. Tratamento com metronidazol, 250 mg 4id (continua durante 10 dias)	Metronidazol, a terapia deve ser interrompida se a pesquisa de toxina de <i>C. difficile</i> é negativo.
Diarreia persistente com suspeita de infecção por <i>giardia</i>	Tratamento por 7-10 id com metronidazol, 250 a 750 mg 3id	

14. Prevenção da DAI

14.1 Medidas gerais

Atendendo a que a prevalência das doenças diarreicas está intimamente ligada às condições de vida das populações, sendo tanto mais elevada quanto mais precária forem essas mesmas condições, poder-se-á concluir que a melhoria dos índices sanitários das regiões geográficas ou dos países, se irá refletir num menor número de casos de doença e de mortalidade associada a diarreia na população.

Uma das medidas mais importantes para diminuir o risco de doença infecciosa de transmissão fecal-oral, é o abastecimento de água potável às populações, isenta de microrganismos, que possa ser utilizada para beber, confeccionar alimentos ou para os cuidados de higiene, com toda a segurança.

A prevenção da diarreia do viajante passa pelo cumprimento rigoroso de algumas regras alimentares (beber água engarrafada, não consumir frutos com casca, lavar muito bem os vegetais que irão ser consumidos crus, não consumir alimentos preparados com muita antecedência ou expostos a insectos) e pela utilização de algumas vacinas que iremos abordar de seguida.

A prevenção da colite pseudomembranosa deverá constituir uma das preocupações dos técnicos de saúde em geral e das comissões de higiene hospitalar em particular. O uso criterioso de antibióticos no meio hospitalar, a lavagem frequente das mãos pelos profissionais de saúde e o isolamento e tratamento dos casos de doença, são algumas das medidas que permitem reduzir a prevalência desta etiologia nosocomial de DAI.

14.2 Vacinas

A vacinação é um método muito eficaz de prevenir determinadas doenças infecciosas. Através deste procedimento, procura-se estimular o sistema imunitário do hospedeiro a produzir Acs dirigidos contra os antígenos da vacina.

De entre as vacinas disponíveis actualmente e com interesse na prevenção de doenças diarreicas, assinalamos:

a) Vacina da febre tifoide

Em Portugal, é uma vacina que se prescreve habitualmente para viajantes com estadia prolongada (≥ 1 mês) em áreas endémicas ou que necessitam de viajar para áreas endémicas e tenham sido submetidos a gastrectomia total ou com acloridria causada por doença (gastrite atrofica) ou por terapêutica (antagonistas dos receptores H₂ ou inibidores da bomba de protões).

Existem dois tipos de vacinas anti febre tifoide:

- a) -Typhim Vi®
- b) -Vivotif®

Typhim Vi® - é de administração intramuscular (IM) e, em Portugal, apenas está disponível nos “Centros de Vacinação Internacional”.

- volume = 0,5 ml
- induz imunidade após 2 semanas
- só confere protecção por 3 anos (necessário revacinar findo esse período)
- pode ser usada por grávidas, por crianças com mais de 2 anos, por imunodeficiência
- não deve ser usada em crianças com < 2 anos (dada a $<$ eficácia da vacina).

- Vivitif®
- actualmente não está disponível em Portugal;
 - vacina oral; 1 cápsula/dia nos dias 1,3 e 5;
 - confere imunidade 7 dias depois da toma da 3ª cápsula;
 - renovar após 3-5 anos;
 - dado tratar-se de uma vacina viva atenuada (contém *S. typhi* viva atenuada, da estirpe Ty21a) não deve ser administrada a imunodeficientes, grávidas e crianças com menos de 6 anos (nestes casos preferir a vacina parentérica);
 - não administrar em concomitância com esta vacina, antibióticos e antipalúdicos (Mefloquina, Propranil ou Malarone) porque a eficácia da vacina fica comprometida;

b) Vacina da Cólera/ECET

- Dukoral
- disponível em Portugal e comercializada na maioria dos países Europeus.
 - vacina inativada, recombinada, celularidade total/toxina β recombinada (Wc/rBs)
 - protecção até 85% após 6 meses;
 - não tem efeito sobre o novo *Vibrio cholerae* 0139 existente na Ásia, mas forma uma certa protecção (aprox. 60%) contra a DV por ECET.
 - caso seja administrada para proteger contra a DV, deveria ser administrada 2 doses com o mínimo de 1 semana de intervalo, tanto para crianças como para o adultos.
 - confere protecção durante 3 meses contra a diarreia por ECET (eficácia de 60%) contra a DV em geral (eficácia de 25%).
 - Indicação para a vacinação ECET: protecção contra a DV por este agente nas viagens para zonas altamente endémicas.
 - indicação para vacina contra a cólera: permanência prolongada em área endémica e em condições sanitárias precárias; profissionais de saúde que tratam de doentes com cólera; viajantes para áreas endémicas que sofrem de acloridria ou hipocloridria (por doença ou iatrogenia).
 - Dukoral® pode ser usado na gravidez, imunodeficientes e indivíduos com

idade > 1 ano.

Dosagem: adultos e crianças (com > 6 anos), 2 doses, via oral, com intervalo > 1 semana, entre as doses. Revacinar com 1 dose após 2 anos para proteção a longo prazo.

Crianças com 2-6 anos, 3 doses de intervalo, entre cada dose > 7 dias. Revacinar com 1 dose após 6 meses para proteção a longo prazo.

- Confere proteção de +/- 85% contra o V. cholerae 01 nos primeiros 6 meses após vacina, é de 68% até aos 3 anos.

- Não confere proteção contra a estirpe 0139 do V. cholerae (asiáticos).

c) Vacinas anti-rotavírus

Actualmente, duas vacinas foram aprovadas e licenciadas em Portugal: uma vacina oral de vírus vivos (RotaTeq®) fabricada por Merck para uso pediátrico, (que contém os serotipos G1, G2, G3, G4, P1) e Rotarix® que contém estirpe viva atenuada (RIX 444) (57,58).

O RotaTeq é uma vacina oral que ajuda a proteger os bebés (> 6 semanas) e as crianças pequenas contra gastroenterites provocados pela infecção pelo *Rotavírus* (59,60).

Tal como acontece com outras vacinas, o RotaTeq poderá não proteger todos os bebés que são vacinados, mesmo que tenham sido administradas as 3 doses recomendadas.

Se a criança estiver já infectada com o *Rotavírus* mas não estiver ainda doente aquando da vacinação, o RotaTeq pode não ser capaz de evitar a doença.

Esta vacina não protege contra a diarreia e os vómitos que não sejam provocados pelo *Rotavírus* (61,62).

Pode ser administrado em simultâneo com outras vacinas, normalmente recomendadas, como as vacinas contra a difteria, tétano, pertussis, *Haemophilus influenzae* de tipo b, poliomielite inactivada ou oral, hepatite B, pneumocócica conjugada e meningocócica conjugada do serogrupo C (63,64).

Dosagem do Rotateq® - 2 ml de suspensão oral, administrado em 3 doses, aos 2,4 e 6 meses de idade, de forma a estar concluída antes das 26 semanas de vida.

Dosagem do Rotarix® - 1 ml de suspensão oral, administrado em 2 doses aos 2 e aos 4 meses (com pelo menos 4 semanas de intervalo).

Indicações clínicas

A vacina contra o *Rotavírus* está indicado na imunização activa de lactentes a partir das 6 semanas até às 26 semanas de idade, para prevenção de gastroenterites devidas a infecção por *Rotavírus*. Não está indicado na idade desde o nascimento e 6 semanas por não haver segurança e eficácia nesta idade.

O esquema de vacinação consiste em 3 doses:

- a primeira dose deve ser administrada a partir das 6 semanas de idade e nunca depois das 12 semanas de idade (2 ml, per os , aos 2,4 e 6 semanas de vida).

O RotaTeq pode ser administrado a lactentes que nascem prematuramente desde que o período de gestação não seja inferior, no mínimo, a 25 semanas. Estes lactentes devem receber a primeira dose de RotaTeq no mínimo 6 semanas após o nascimento.

As doses devem ser administradas com um intervalo de 4 semanas. O esquema de vacinação deve ser administrado antes das 20 e 22 semanas e deve estar concluído às 26 semanas.

Não se recomenda a administração de mais doses após ter sido completado o esquema de vacinação de 3 doses (65,).

O RotaTeq não está indicado para o subgrupo entre as 26 semanas e os 18 anos.

Contra-indicação da vacina do Rotavírus

- ✓ Hipersensibilidade a componentes da vacina;
- ✓ Imunodeficiência;
- ✓ Gastroenterite aguda;
- ✓ Antecedentes de invaginação antiviral.

Nota: as crianças que coabitam com imunodeficientes podem ser vacinados, mas é necessário reforçarem medidas de origem adicionais.

15. Conclusões

Com uma morbidade estimada em 4,6 biliões de episódios/ano a nível mundial e a segunda posição entre as causas de mortalidade por doença infecciosa (só ultrapassada pelas infecções do tracto respiratório), as diarreias constituem uma das patologias que maior impacto têm a nível da saúde geral das populações e da economia dos países, sobretudo daqueles em vias de desenvolvimento.

Os quadros clínicos de diarreia aguda infecciosa têm uma ampla distribuição em termos de manifestações clínicas, desde situações muito ligeiras e resolúveis em algumas horas ou poucos dias, até situações de extrema gravidade, que podem levar rapidamente à morte por desidratação e/ou desequilíbrios eletrolíticos. São particularmente vulneráveis as crianças muito pequenas (com < de 2 anos de idade) e os idosos, por fragilidades dos seus sistemas imunitários, na primeira das situações por imaturidade e na segunda por imunossenescência.

Os mecanismos de agressão pelos agentes enteropatogénicos (que podem ser bactérias, vírus e parasitas) são variados, e podem ir da produção de toxinas com diferentes formas ou locais de atuação, até à invasão da mucosa intestinal com entrada na circulação sanguínea e disseminação extra-intestinal.

Nos países industrializados, a mortalidade por DAI é reduzida mas a morbidade não é desprezível, sobretudo na primeira infância. Nestes países predominam as etiologias víricas como as responsáveis pela maior parte dos casos. Nas regiões em desenvolvimento, são as etiologias bacterianas e parasitárias que respondem pela maioria dos casos de doença diarreica, condicionando morbidade e mortalidade significativas.

No contexto geral das DAI destacam-se a Diarreia do Viajante e a Diarreia Nosocomial, pelas suas epidemiologia e etiologia muito próprias e a condicionar orientações diagnósticas e terapêuticas completamente distintas.

Na abordagem terapêutica dos casos de DAI, a correcção dos desequilíbrios hidro-electrolíticos deverá constituir a primeira e principal medida a colocar em prática. A utilização de anti-microbianos nem sempre está indicada, reservando-se a sua prescrição para algumas situações de etiologia bacteriana ou parasitária com critérios de gravidade clínica e/ou em hospedeiros de maior risco de evolução desfavorável (ex: imunodeprimidos,

diabéticos, gastrectomizados, portadores de próteses valvulares cardíacas ou endovasculares, entre outros).

A melhoria das condições de vida e educação das populações dos países em desenvolvimento, associada a uma adequada rede higieno-sanitária dos aglomerados populacionais, constituem importantes factores de redução da incidência e prevalência das DAI nessas áreas geográficas, com conseqüente redução da morbidade e mortalidade por essa causa.

A imunização activa dos hospedeiros através da administração de vacinas eficazes e seguras, constituem outra importante medida no combate à DAI. No entanto, ainda são em reduzido número as etiologias preveníveis por imunização, salientando-se a descoberta recente das vacinas para Rotavírus, com boa imunogenicidade e praticamente sem efeitos adversos. Há também alguma investigação na área da imunização para Shigella, com boas perspectivas para a aprovação de uma vacina.

No futuro, poder-se-á pensar em vacinas combinadas, que permitam imunizar em simultâneo para diferentes agentes infecciosos.

16. Referências Bibliográficas

- 1 - Plevris, J. N; Hayes, P.C. (1996). *Investigation and management of acute diarrhea*. Br J Hosp. Med, 56 (11): 569-73.
- 2 - Hoekstra, J.H. (2001). *ESPGHAN – Working Group in acute diarrhea. Acute gastroenteritis in industrialized countries: compliance with guidelines for treatment*. Department of Pediatrics, The Netherlands. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 33:s31-S35.
- 3 - World Health Organization. (1994). *Persistent diarrhea in children in developing countries*. Memorandum From a WHO meeting. Bull WHO.
- 4 - Camilleri, M; Murray, J.A. *Diarrhea and constipation In: Herrisons. Principles of Internal Medicine*. 18th Edition. Vol 1. Pg 309.
- 5 - Fagundes-Neto, P. (1996). *Mortalidade infantil por diarreia*. Ver Paul Pediatr.
- 6 - Toporovski, M.S; Mimica, I.M.; Chieffi, P.P; et al. (1999). J. Pediatria (Rio de Janeiro) 75 (2): 97-104.
- 7 - Fasano, A. (1998). *Cellular microbiology: how enteric pathogens socialize with their intestinal host*. J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 226:520-328 - Guerrant, R.L. (1994). *Lessons from diarrheal diseases: demography to molecular pharmacology*. J Infect Dis, 169:1.206-18.
- 8 – Guerrant, RL. *Lessons from diarrheal diseases: demography to molecular pharmacology*. J. Infect Dis, 1994; 169: 1.206-18.
- 9 - Tomkins, A.M. (1991). *Recent development in the nutritional management of diarrhea*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 85: 4-7. 10 - Galvão, C.E.S; Silva, A.A.M; Silva, R.A; et al. (1994). *Terapia de rehidratação oral para diarreia aguda*. Brasil, Rev. Saúde Pub, 28 (6): 4116-22.

- 10 – Galvão, C.E.S.; Silva, A.A.M.; R.A. et al. (1994) – Terapia de rehidratação oral para diarreia aguda. Brasil, Rev. Saúde Pub, 28 (6): 4116-22.
- 11 - Wolker-Smith, J.A. (1994). *Pediatric problems in tropical gastroenterology*. Gut, 35: 1687-9.
- 12 - Capriolli, A; Pezzella, C; Morelli, R; Guglielmetti, P.; Piersimoni, C. Luzzi. (1996) *THE Italian Student Group on Gastrointestinal infections – Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy*. J Pediatr Infect Dis, 15: 876-83.
- 13 - Mondal, S.K; Sen Gupta, P.G; Gupta, D.N; et al. (1996). *Ocurrence of diarrheal diseases to infant practices in a rural communit in west Bengal, Índia*. Acta Paediatr, 85, 1159-62
- 14 -Black, R.E; Lopes de Romana, G; Brown, K.H. (1989). *Incidence and etiology of infantile diarrhea and major routes of transmission in Huascar, Peru*. Am Jb Epidemiol; 129 (4): 785-99.
- 15 - Fagundes-Neto, U; Reis, J.C; Sabbag, N.A; Oliva, C.A.G. (1989). *Diarreia aguda: evolução clínica em crianças*. Ver. Paul Pediatr, 7:27-34.
- 16 - Fagundes-Neto, U; Oliva, C.A.G; Gallo, P; et al. (1991). *Mortalidade infantil por diarreia*. Ver Paul Pediatr, 9: 101-11.
- 17 - Clemens J.D; Sack, D.A; Harris, J.R; et al. (1990). *Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up*. Lancet, 335:270-273.
- 18 - Sanchez, J.L; Vasquez, B; Begue, R.E; et al. (1994). *Protective efficacy of oral whole – cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits*. Lancet, 344:1273-1276.
- 19 - Coster, T.S; Killeen, K.P; Waldor, M.K; et al. (1995). *Safety, immunogenicity, and efficacy of live attenuated Vibrio cholerae 0139 vaccine prototype*. Lancet, 345:949-952.

- 20 - Kaper, J.B; Morris, J.G; Jr. Levine, M.M. (1995) *Cholera*. Clin Microbiol Rev, 8:48-86.35.
- 21 - Afonso, A; Iturriza, M; Branca, F; et al. (2008). *Genotipagem de rotavírus - estudo prospectivo multicêntrico*. X X I Reunião da SGNP, Évora.
- 22- Boto, A; Simas, P; Iturriza, M; et al. (2008). *Rotavirus genotyping - a one year study in Lisbon*. ESPID Meeting, Prague.
- 23 - Willcocks, M.M; Brown, T.D; Madeley, C.R; Carter, M.J. (1994). *The complete sequence of a human astrovirus*. J Gen Virol, 75:1785-1788.
- 24 - Singer, S.M; Elmendorf, H.G; Conrad, J.T; Nash, T.E. (2001). *Biological selection of variant-specific surface proteins in Giardia lamblia*. J Infect Dis, 183: 119-124.
- 25 - Tarr, P.I. (1995). *Escherichia coli 0157:H7: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection*. Clin Infect Dis, 20: 1-8.
- 26 - Newman, R.D; ZU, S.X; Wuhib, T; et al. (1994). *Household epidemiology of Cryptosporidium parvum in an urban community in northeast Brazil*. Ann Intern Med, 20:500-505.
- 27 - Beneson, A.S. (1995). (Editor) Control of Communicable Diseases manual, 16th Edition, Washington DC: APHA.
- 28 - Ministério da sociedade. (1999). *CENPI/FUNA Monitorização das Doenças diárias AG*. Brasília: MS.
- 29 - Pereira, M. P. (1995). *Epidemiologia – Teoria e prática*. Ed Guanabara / Koogan. Rio de Janeiro.
- 30 - Cooper, D.L; Verlander, N.Q; et al. (2006). *Can syndrome surveillance data detect local outbreaks of communicable disease? A modusing historical cryptosporidiosis outbreak*. Epidemiol infect.

- 31 - Alam, N.H; Ashraf, H. (2003). *Treatment of infectious diarrhea in children*. Pediatric Drugs; 5(3)151-65.
- 32 - Armon, K; Stephenson, T; Mac Faul, R; Eccleston, P; Werneke, U. (2001). *An evidence and consensus based guideline for acute diarrhea management*. Arch Dis Child; 85: 132-42.
- 33 - Hahn, S; Kim, V; Garner, P. (2001). *Reduced Osmolarite oral Rehydration solution for treating dehydration Due to diarrhea in children: Sistematic Reviw*. BJM, 323 :81-85.
- 34 - Mota, H.C. (1999). *Realimentação na diarreia aguda dos latentes- uma análise da literatura*. Acta Pediatr Port, 4-30:313-15.
- 35 - Murphy, M.S. (1998). *Guidelines for managing acute gastroenteritis based on a sistematic review of published research*. Arch Dis Child 79: 279-2845.
- 36 - Silva, L; Mota, E; Santana, C. (1990). *Diarreia Aguda na Criança*. Ed. Medsi.
- 37 - Sabrá, A. (1994). *Diarreia Aguda e Crônica em Pediatria*. Ed cultura Médica.
- 38 - Spirit, M. (1998). *Diarrhea in the critically ill patient, in acute care of abdomen*. Williams and Wilkins.
- 39 - Silva, L.R; Guerra, I. (2000). *Diarreia Aguda e Desidratação in Pronto Atendimento pediátrico*. Editora Medsi, 219-238.
- 40 - Wharton, B.A. (1975). *Gastroenterological problems in developing countries*. In: Anderson CM, Burke V, eds, Paediatric Gastroenterology, Oxford: Blackwell.
- 41 - Snyder, J.D. (1994). *Evaluation and treatment of diarrhea*. Semin Gastrointest Dis, 5:47-52.
- 42 - Barkin, R; Rosen, P. (1996). *Emergency pediatrics, a guide to ambulatory care*. 4. ed., St. Louis: Mosby, Dehydration; 60-8.

- 43 - Oral rehydration salts (ORS). (2002) *A joint UNICEF/WHO update*. March. <http://www.who.int/child-adolescent-health>.
- 44 - Guandalini, S; Lactobacillus, G.G. (2000). *Administred in oral reydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 30: 54-60.
- 45 - Guarino, A; Albano, F; Guandalini, S. (2001). *Oral rehydratation: toward a real solution*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 33: S2-S12.
- 46 - International Study Group on Reduced-Osmolarity ORS Solutions. (1995). *Multicenter evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution: International Study Group on Reduced-Osmolarity ORS Solutions*. Lancet, 345:282-285.
- 47 - Executive Summary. (2004). *Rotavirus and Rotavirus vaccines.Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium*, July 7-9, Mexico City , Mexico.Washington: Albert B Sabin Vaccine Institute, VII-IX.
- 48 - Wistrom, J; Jerborn, M; Ekwall, E; et al. (1992). *Empiric treatment of acute diaeeheal disease with norfloxacin: a randomized, placebo-controlled study*. AnnIntern Med, 117: 202-8.
- 49 - Dryden, M.S; Gabb, R.J; Wright, S.K. (1996). *Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin*. Clin Infect Dis, 22:1019-25.
- 50 - Goodman, L.J; Trenholme, G.M; Kaplan, R.L; et al. (1990). *Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults*. Arch Intern Med, 150:541-6.
- 51 - DuPont, H.L. (1997). *Guidelines on acute infectious diarrhea in adults*. Am J Gastroenterol, 92: 1962-75.
- 52 - Guerrant, R.L; Van Gilder, T; Steiner, T.S; et al. (2001). *Practice guidelines for the management of infectious diarrhea*. Clin Infect Dis, 32:301-51.

- 53 - Smith, K.E; Besser, J.M; Hedberg, C.W; et al. (1999). *Quinolone-resistant Campylobacter jejunii infectious in Minnesota, 1992-1998*. N Engl J Med, 340:1525-32.
- 54 - Nachamkin, I; Ung, H; Li, M. (2002). *Increasing fluoroquinolone resistense in Campylobacter jejunii, Pennsylvania, USA, 1982-2001*. Emerg Infect Dis, 8: 1501-3.
- 55 - DuPont, H.L; Ericsson, C.D; Johnson, P.C; Bitsura, J.A; DuPont, W.W; de la Cabada, F.J. (1987). *Prevention of travelers' diarrhea by the tablet formulation of bismuth subsalicylate*. JAMA, 257: 1347-50.
- 56 - Steffen, R; DuPont, H.L; Heusser, R; et al. (1986). *Prevention of traveler diarrhea by the tablet form bismuth subsalicylate*. Antimicrob Agent Chemother, 29:625-7.
- 57 - Glass, R. (2004). *Rotavirus and Rotavirus vaccines*. In: *Proceedings of the Sixth International Rotavirus Symposium*, July 7-9, Mexico City , Mexico, Washington: Albert B Sabin Vaccin e Instituite, 1-4.
- 58 - Waters, V; Ford-Jones, E.L; Petric, M; Fearon, M; Corey, P. (2000). *Moineddein R and Members of the Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization Study Group. Etiology of community -acquired pediatric viral diarrhea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998*. Pediatr Infect Dis J, 19:843-8.
- 59 - Coffin, S.E; Elser, J; Marchant, C; Sawyer, M; Pollara, B; Fayorsey, R; et al. (2006). *Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States*. Pediatr Infect Dis J, 25:584-9.
- 60 - Vesik Ari, T; Van Damme, P; Giaquinto, C. (2008). *European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 46:S38-48.
- 61 - Falcão, J.M; Rebelo de Andrade, H; Branco, M.J. (1999) *Gastroenterites Associadas a Rotavírus: Importância de uma Causa Evitável*. Pública do ONSA, Lisboa , 3:1-4.

- 62 - Ramos, S; Amaral, N; Castro, A.P; Guedes, M. (2000). *Gastroenterite aguda: um problema ainda actual. Revista Portuguesa de Doença Infecciosa*, 23:109-14.
- 63 - Neves, R; Luis, C; Brito, M.J. (2006). *Infection in a Portuguese Paediatric Hospital. ESPID Meeting, Basel*, 18.
- 64 - Rodrigues, F; Costa Alves, M; Alves, A.F; Lemos, L. (2007). *Etiologia das gastroenterites agudas em Unidade de Internamento de Curta Duração: estudo prospectivo de 12 meses. Acta Pediatr Port*, 38:13-7.
- 65 - Rodrigues, F; Iturriza, M; Gray, J; et al. (2007). *Epidemiology of rotavirus in Portugal: G9 as a major cause of diarrhoea in non-hospitalised children. J Clin Virol*, 40:214-7.