



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DIARREIA DO VIAJANTE

Trabalho submetido por
Tânia Filipa Carvalho Morais
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Patrícia Cavaco Silva

Outubro de 2014

*Ao meu pai, Fernando Morais, por ser um grande homem e me ter dado
oportunidade de seguir os meus sonhos.*

*À minha irmã e melhor amiga, Célia Morais, por ter acreditado sempre em mim
e ter dito as palavras certas em todos os momentos.*

Ao meu sobrinho, Daniel, por me fazer sorrir.

Agradecimentos

Começo por agradecer à minha orientadora, Professora Doutora. Patrícia Cavaco Silva, não só por todo o apoio e disponibilidade demonstrados durante o desenvolvimento deste trabalho, mas também por me ter incutido um especial gosto por “bichinhos”.

Aos professores do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz por todos os ensinamentos, sem eles não seria possível alcançar o sucesso.

Às minhas colegas da farmácia Nobre Guerreiro, Dulce Calvinho, Cláudia Vila, Márcia Santos, Maria João Pimentel, Cátia Silva, Ana Luísa Pina, Ana Sofia Alcaide e Solange Miranda pelo apoio e amizade que vem desde o estágio.

À equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital Garcia d’Orta pelo apoio prestado durante o estágio. Aos colegas estagiários que tornaram tudo muito mais animado.

À equipa da minha primeira casa, Zara confecções, pelos momentos de alegria e amizade que perduram.

A toda a minha família, em especial ao meu pai Fernando e mana Célia, pilares da minha vida, por estarem presentes nas alegrias e tristezas. Sem vocês nada disto seria possível.

Por último, não poderia deixar de agradecer às minhas amigas e colegas de faculdade, Ana Beatriz Guerreiro, Ana Sofia Camões e Sara Duarte Caldeira, pela amizade, risos e disparates partilhados durante estes cinco anos. Obrigada por estarem sempre presentes.

Resumo

A diarreia do viajante é um distúrbio que se deve à ingestão de microrganismos presentes em comida e água contaminada e que afecta mais de metade dos indivíduos que se deslocam para países em desenvolvimento, tendo uma incidência maior no continente Americano, Asiático e Africano.

Os principais agentes patogénicos envolvidos em episódios diarreicos em viajantes são *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Escherichia coli* enteroagregativa, e espécies de *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*.

Os sintomas reflectem-se a nível gastrointestinal, ocorrendo emissão de fezes líquidas com cólicas abdominais e vómitos podendo, em alguns casos, existir febre associada. Episódios diarreicos podem resultar em complicações, como desidratação e ainda sequelas pós-infecciosas, como síndrome do cólon irritável, artrite reactiva e síndrome de Guillain-Barré.

De modo a evitar ou corrigir uma desidratação, é fundamental adoptar medidas não farmacológicas, repondo os líquidos e electrólitos perdidos. Deve ainda fazer-se terapêutica farmacológica para diminuição de sintomas e tratamento do distúrbio. As moléculas de eleição incluem a loperamida, e antibióticos como quinolonas, azitromicina e rifaximina. É essencial educar o indivíduo para que adopte hábitos alimentares e higiénicos adequados ao país para onde viaja, sendo também importante prevenir a diarreia através de imunização.

Este trabalho tem como objectivo realizar uma monografia sobre a diarreia do viajante, abordando principais causas e sintomas, como se diagnostica e quais as medidas de tratamento e prevenção a adotar, realçando o papel do farmacêutico.

Palavras – Chave: Diarreia do viajante, *Escherichia coli* enterotoxigénica, Tratamento, Prevenção

Abstract

Traveller's diarrhoea is due to the ingestion of microorganisms in contaminated food and water affecting more than half of the people that travel to less developed countries, with bigger rates in American, Asian and African continents.

The main pathogens involved in diarrheal episodes in travellers are enterotoxigenic *Escherichia coli*, enteroaggregative *Escherichia coli* and *Salmonella*, *Shigella* and *Campylobacter* species.

Symptoms affect the gastrointestinal system occurring emission of liquid stools, abdominal cramping and vomiting which may be associated with fever. Diarrheal episodes may result in complications such as dehydration and post-infectious sequelae such as irritable bowel syndrome, reactive arthritis and Guillain-Barré Syndrome.

To prevent or correct dehydration, it is essential to adopt non-pharmacological measures, like replenishing lost fluids and electrolytes. Pharmacologic therapy should be given to decrease the symptoms and treat the disorder. Molecules of choice include loperamide, and antibiotics such as quinolones, azithromycin and rifaximin.

It is essential to educate travellers with appropriate dietary and hygienic habits, being also important to prevent diarrhoea through immunization.

This paper aims is a survey on traveller's diarrhoea, addressing its main causes and symptoms, how it is diagnosed and what are the treatment and prevention measures focusing on the pharmacist's role.

Key – Words: Traveller's diarrhoea, enterotoxigenic *Escherichia coli*, Treatment, Prevention

Índice

1. Introdução	11
2. Epidemiologia	13
2.1. Factores ambientais	13
2.2. Factores associados ao viajante	15
3. Etiologia	16
3.1. <i>Escherichia coli</i>	16
3.1.1. <i>E. coli</i> enterotoxigénica	18
3.1.2. <i>E. coli</i> enteroagregativa	21
3.1.3. <i>E. coli</i> enteropatogénica	22
3.2. <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp. e <i>Campylobacter</i> spp.	24
3.3. Co-infecções	26
4. Características clínicas	27
5. Sequelas pós - infecciosas	30
5.1. Síndrome do colon irritável pós-infeccioso	30
5.2. Apendicite aguda	31
5.3. Artrite reactiva	31
5.4. Síndrome Guillain - Barré	32
6. Diagnóstico	33
6.1. Diagnóstico clínico	33
6.1.1. Avaliação do doente	33
6.1.1.1. História clínica	33
6.1.1.2. Exame físico	34
6.1.1.2.1. Avaliação da desidratação no adulto	35
6.1.1.2.2. Avaliação da desidratação na criança	36
6.2. Diagnóstico laboratorial	37
6.2.1. Métodos microbiológicos culturais	37
6.2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	37
6.2.1.2. <i>Salmonella</i> spp. e <i>Shigella</i> spp.	40
6.2.1.3. <i>Campylobacter</i> spp.	43
6.2.2. Métodos não culturais	45

6.2.2.1.	Ensaios imunoenzimáticos	45
6.2.2.2.	Ensaios de amplificação de genes	45
7.	Tratamento	47
7.1.	Terapêutica não farmacológica	47
7.1.1.	Reposição de fluídos e electrólitos	47
7.1.2.	Dieta	50
7.2.	Terapêutica farmacológica	51
7.2.1.	Tratamento sintomático	51
7.2.1.1.	Antidiarreicos	51
7.2.1.1.1.	Loperamida	51
7.2.1.1.2.	Sais de bismuto	52
7.2.2.	Terapêutica antibiótica	53
7.2.2.1.	Quinolonas	55
7.2.2.2.	Azitromicina	56
7.2.2.3.	Rifaximina	57
7.3.	Outras terapêuticas	59
7.3.1.	Probióticos	59
8.	Prevenção	60
8.1.	Cuidados alimentares	60
8.2.	Probióticos e prebióticos	61
8.2.1.	Probióticos	61
8.2.2.	Prebióticos	61
8.3.	Antibióticos	63
8.4.	Vacinação	64
8.4.1.	Vacinas em estudo	65
9.	Consulta do viajante	66
9.1.	O papel do farmacêutico	66
10.	Conclusão	68
11.	Bibliografia	69
12.	Anexos	

Índice de Figuras

Figura 1 – Escala de Bristol	11
Figura 2 – Distribuição de diarreia do viajante pelo globo	14
Figura 3 – Coloração Gram de <i>Escherichia coli</i>	16
Figura 4 – Mecanismo de acção das toxinas ST e LT de ETEC	19
Figura 5 – Mecanismo de acção de EPEC	23
Figura 6 – Prega cutânea num estado de desidratação severa	34
Figura 7 – Colónias de <i>E. coli</i> em agar McConkey	37
Figura 8 – Fluxograma para identificação de <i>E. coli</i>	38
Figura 9 – Fluxograma para identificação de <i>Salmonella</i> spp. e <i>Shigella</i> spp.	40
Figura 10 – Colónias de <i>Salmonella</i> spp. e <i>Shigella</i> spp. em meio Hektoen e XLDs	42
Figura 11 – Agar TSI	42
Figura 12 – Coloração Gram de <i>Campylobacter</i> spp.	43
Figura 13 – Estrutura química da loperamida	52
Figura 14 . Estrutura química da ciprofloxacina	56
Figura 15 – Estrutura química da azitromicina	56
Figura 16 – Estrutura química da rifaximina	57

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Estirpes de <i>E. coli</i>	17
Tabela 2 - Microrganismos mais frequentemente isolados em casos de diarreia do viajante	25
Tabela 3 – Classificação da diarreia do viajante	27
Tabela 4 – Sintomas mais comuns em indivíduos com diarreia do viajante	27
Tabela 5 – Características clínicas de alguns microrganismos causadores de diarreia do viajante	28
Tabela 6 – Sintomas dos vários graus de desidratação	28
Tabela 7 – Avaliação da desidratação do indivíduo adulto	35
Tabela 8 – Avaliação da desidratação na criança	36
Tabela 9 – Interpretação de resultados dos testes para <i>E. coli</i>	39
Tabela 10 – Interpretação de resultados dos testes para <i>Salmonella</i> spp. e <i>Shigella</i> spp.	41
Tabela 11 – Resultados confirmatórios da presença de <i>Campylobacter</i> spp.	44
Tabela 12 – Solução standard de reidratação oral da OMS	48
Tabela 13 – Soluções de reidratação oral disponíveis em Portugal	49
Tabela 14 - Antibióticos indicados para diarreia do viajante tendo em conta o microrganismo envolvido na infecção	54
Tabela 15 – Antibióticos orais para tratamento de diarreia do viajante	58
Tabela 16 – Posologia da vacina Dukoral®	64
Tabela 17 – Tratamento para diarreias do viajante ligeiras a moderadas	67

Lista de siglas

- AAF – Fímbria de adesão agregativa (do inglês *aggregative adherence fimbria*)
- AFC – Antígenos de factores de colonização
- AR – Artrite reactiva
- b.i.d* - *bis in die* (duas vezes ao dia)
- DCA –Desoxicolato citrato (agar)
- EaggEC – *E. coli* enteroagregativa
- EAST – Toxina termoestável de EaggEC (do inglês *heat-stable toxin*)
- EIEC – *E. coli* enterotoxigénica
- ELISA – *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*
- EPEC – *E. coli* enteropatogénica
- ETEC –*E. coli* enterotoxigénica
- FC – Factores de colonização
- HLA – B27 – Antígeno Leucocitário Humano (do inglês *Human Leukocyte Antigen*)
- IL 1 β – Interleucina 1 β
- LT – Toxina termolábil (do inglês *heat-labile toxin*)
- NAMA –Neuropatia Axonal Motora Aguda
- NASMA – Neuropatia Axonal Sensorial e Motora Aguda
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PCR – *Polymerase Chain Reaction*
- PDIA – Poliradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda
- q.d* - *quaque die* (uma vez ao dia)
- q.i.d* - *quater in die* (quatro vezes ao dia)
- SCI – PI – Síndrome do cólon irritável – pós infeccioso
- SMZ+TMP – Sulfametoxazol + trimetropim
- SPATE – Autotransportadores de protease de serina (do inglês *Serine Protease Autotransporters*)
- SS – *Salmonella – Shigella* (agar)
- ST – Toxina termoestável (do inglês *heat-stable toxin*)
- t.i.d* - *ter in die* (três vezes ao dia)
- TSI – *Triple sugar iron* (agar)
- XLD – Xilose lisina desoxicolato (agar)

1. Introdução

A diarreia define-se, segundo a Organização Mundial de Saúde como a emissão de fezes pouco consistentes ou líquidas pelo menos três vezes durante o dia, ou evacuação mais vezes do que seria normal para determinado indivíduo (Organização Mundial de Saúde, 2014a)

A classificação de episódios diarreicos é feita em três categorias: diarreia aguda, disenteria ou diarreia persistente. Designam-se de diarreias agudas aquelas onde ocorrem três ou mais evacuações aquosas até um período de 10 dias. Quando há presença de sangue, muco e/ou pus nas fezes trata-se de disenteria e quando a diarreia se prolonga por mais de 14 dias considera-se uma diarreia persistente (Organização Mundial de Gastroenterologia, 2008b)

Uma alteração da consistência das fezes pode variar consoante o tipo de distúrbio intestinal. Uma ferramenta importante para ajudar os profissionais de saúde a classificarem e identificarem o tipo de distúrbio gastrointestinal é a escala de Bristol (Figura 1) que apresenta imagens acompanhadas de texto para que o doente possa mais facilmente indicar qual a alteração das suas fezes (Martinez & Azevedo, 2012).

<i>Escala de Bristol</i>		
Tipo 1		Fezes em forma de avelã que costumam a passar
Tipo 2		Avelãs compactadas que formam uma salsicha
Tipo 3		Forma de salsicha com fendas
Tipo 4		Formato de cobra, lisa e macia
Tipo 5		Pedacos separados, macios e bem definidos que passam com facilidade
Tipo 6		Massa pastosa e macia, com bordos irregulares
Tipo 7		Aquosa, sem pedacos sólidos

Figura 1 – Escala de Bristol

Adaptado de: Martinez, A. P., & Azevedo, G. R. De. (2012). Tradução, adaptação cultural e validação da Bristol Stool Form Scale para a população brasileira, 20(3).

Uma viagem a um país em desenvolvimento pode resultar em episódios diarreicos que se encaixam na definição de diarreia do viajante. Segundo Steffen (2005), mais de 60% dos indivíduos sofrem deste síndrome durante o período de viagem (Kollaritsch, Paulke-Korinek, & Wiedermann, 2012).

A causa de diarreia do viajante prende-se com a presença de agentes patogénicos que contaminam águas e alimentos. Os contaminantes vão desde bactérias a vírus, e ainda parasitas. De todos os anteriores, as bactérias são as mais implicadas no desenvolvimento da doença. *Escherichia coli*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Aeromonas* e *Vibrio cholerae* são as principais espécies associadas à diarreia do viajante (Shah, Dupont, Ramsey, & Asia, 2009; Kollaritsch et al., 2012).

Depois das bactérias os vírus são os mais associados a desenvolvimento de diarreias. Os dois principais vírus responsáveis pelo desenvolvimento da diarreia do viajante são Norovírus e Rotavírus (Shah et al., 2009; Kollaritsch et al., 2012). Apresentando apenas uma cadeia de ácido ribonucleico (ARN), os Norovírus são vírus sem invólucro que se encontram bastante implicados em situações diarreicas em viajantes. São considerados a terceira causa mais frequente de diarreia do viajante, seguindo-se aos grupos *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) e *E. coli* enteroagregativa (EaggEC) (Goodgame, 2007).

Numa menor proporção, espécies de parasitas também causam diarreia do viajante sendo as mais implicadas no desenvolvimento de episódios diarreicos: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* e *Entamoeba histolytica* (Shah et al., 2009; Kollaritsch et al., 2012).

Normalmente, um episódio de diarreia do viajante dura em média cerca de cinco dias a resolver quando não há qualquer tipo de tratamento (A Wanke, 2014). Os sintomas mais clássicos passam por distúrbios gastrointestinais como cólicas e vómitos, diarreia e febre, podendo, contudo, em estados mais graves, surgir sangue ou muco nas fezes (Diemert, 2006).

Uma vez que a diarreia do viajante afecta muitas das pessoas que se deslocam para outro país em lazer ou a trabalho, torna-se importante a realização de uma consulta do viajante que ajudará a evitar factores de risco que levam ao desenvolvimento do distúrbio (Diemert, 2006).

2. Epidemiologia

Estima-se que mais de 60% dos indivíduos que visitam países não desenvolvidos sofrem pelo menos de um episódio de diarreia durante a sua viagem (Steffen, 2005; Kollaritsch, Paulke-Korinek, & Wiedermann, 2012). Conhecida como diarreia do viajante, este distúrbio gastrointestinal depende de vários factores de risco que se dividem em: factores relacionados com o ambiente e com o viajante (Kollaritsch et al., 2012).

2.1. Factores ambientais

Entre os factores ambientais o mais relevante é o país de destino (Diemert, 2006). Existem três categorias de risco que classificam os países: alto (incidência de 20 a 90%), intermédio (incidência de 8 a 20%) e baixo risco (incidência inferior ou igual a 8%) (Kollaritsch et al., 2012). Na categoria de alto risco encontram-se países da América latina, África e Ásia; a categoria de risco intermédio engloba países europeus, do norte de África e América central, China, Rússia e Caraíbas. Países do Norte da Europa, América do Norte Austrália, e Japão incluem-se na categoria de baixo risco (Figura 2) (Jackie, 2012).

2.2. Factores associados ao viajante

O país de origem, factores genéticos, idade, comportamento e presença de patologias são alguns dos factores associados ao viajante (Kollaritsch et al., 2012). Viajantes oriundos de países desenvolvidos têm maior probabilidade de adquirir diarreia do viajante quando comparados com indivíduos provenientes de países não desenvolvidos (Kollaritsch et al., 2012).

Um factor que não se encontra bem estudado é a influência do género na predisposição para desenvolver diarreia. Um estudo realizado por Schlagenhaut et al (2010) sugere que as mulheres são mais propícias a desenvolver a patologia, apesar dos homens viajarem mais. Relativamente à idade, as crianças e os jovens adultos são os que apresentam maiores taxas de incidência (Steffen, 2005; Diemert, 2006; de la Cabada Bauche & Dupont, 2011). Os últimos talvez estejam mais disponíveis para adoptar comportamentos de risco e por isso tornam-se mais susceptíveis a contactar com os agentes patogénicos responsáveis, e a desenvolver este distúrbio.

O comportamento do viajante é um dos factores com maior relevância no desenvolvimento da doença. Uma vez que os microrganismos causadores da diarreia do viajante são adquiridos por água ou alimentos contaminados é de extrema importância que os indivíduos tenham cuidados de higiene e alimentação rigorosos.

Indivíduos com patologias associadas também apresentam maior probabilidade de desenvolver diarreia do viajante uma vez que o sistema imunitário se encontra mais fragilizado que num indivíduo são (Diemert, 2006).

Existem ainda factores genéticos que contribuem para o desenvolvimento da doença. Segundo um estudo realizado por Hutson, Atmar, Graham, & Estes (2002) indivíduos cujo grupo sanguíneo é O são infectados com maior facilidade pelo vírus Norwalk (pertencente aos Norovírus) do que indivíduos com outro grupo sanguíneo. Apesar de pouco se saber acerca do mecanismo que leva à maior predisposição, pensa-se que a bactéria consegue aderir melhor à mucosa em pessoas com grupo sanguíneo O (Lagos et al., 1995). Estes indivíduos apresentam ainda maior susceptibilidade à infecção por *V. cholerae*.

3. Etiologia

Os principais microrganismos causadores de diarreia do viajante pertencem ao grupo de bactérias. *E. coli*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Aeromonas* e *V. cholerae* estão mais frequentemente implicados, existindo também vírus implicados na fisiopatologia da diarreia do viajante como o Norovírus e o Rotavírus. Parasitas como *G. lamblia*, *Criptosporidium* e *E. histolytica* também levam ao desenvolvimento da doença (Kollaritsch et al., 2012).

3.1. *Escherichia coli*

As estirpes de *E. coli* são comensais e normalmente não patogênicas. A bactéria apresenta-se como um bacilo Gram negativo (Figura 3) que contém flagelos e três antígenos de superfície: somático (O) , H (flagelar) e K (capsular). As estirpes patogênicas dividem-se em seis grupos tendo em conta os seus mecanismos de virulência, patogenicidade, síndromes clínicos e serotipagem O:H (Tabela 1).



Figura 3 – Coloração Gram de *E. coli*

Retirado de:<http://emedicine.medscape.com/article/217485-overview> (18-07-2014)

Estirpes	Sigla
<i>E. coli</i> enteropatogénica	EPEC
<i>E. coli</i> enterotoxigénica	ETEC
<i>E. coli</i> enteroinvasiva	EIEC
<i>E. coli</i> difusamente aderente	DAEC
<i>E. coli</i> enteroagregativa	EaggEC
<i>E. coli</i> enterohemorrágica	EHEC

Tabela 1 – Estirpes de *E. coli*

Retirado de: Clements, A., Young, J. C., Constantinou, N., & Frankel, G. (2012). Infection strategies of enteric pathogenic Escherichia coli © 2012 Landes Bioscience, (Abril), 71–87.

Os grupos mais frequentemente implicados na diarreia do viajante são ETEC seguidas de EaggEC, contudo, o local de destino influencia bastante qual o grupo envolvido no desenvolvimento do distúrbio. Um estudo realizado por Shah, Dupont, Ramsey, & Asia (2009) revelou que ETEC estão mais envolvidas em episódios de diarreia do viajante nas regiões da América Latina, África e Ásia. Tal como o grupo anterior, as EaggEC foram também maioritariamente identificadas na América latina e no sul da Ásia, contudo, em África os episódios são raros.

3.1.1. *E. coli* enterotoxigénica (ETEC)

As estirpes ETEC exercem a sua acção patogénica através da produção de factores de colonização (FC) e de duas toxinas: termolábil (LT) e termoestável (ST).

Antes de ocorrer a libertação das toxinas é necessário que a bactéria adira à mucosa intestinal. Esta aderência é conseguida através de antigénios de factores de colonização (AFC) que se traduzem em fímbrias. Três categorias distinguem os diversos antigénios existentes: fímbrias rígidas que incluem AFC I, fímbrias flexíveis em forma de feixe onde temos AFC III e fímbrias rígidas, finas e flexíveis as quais englobam AFC II e IV (Mazariego-Espinosa, Cruz, Ledesma, Ochoa, & Xicohtencatl-Cortes, 2010).

Existem mais de vinte e cinco AFC estudados, contudo o de maior importância revelou-se ser o CS6 uma vez que é o mais identificado em regiões onde a diarreia do viajante é prevalente (Ghosal et al., 2009; Bagheri, Mousavi Gargari, Rasooli, Nazarian, & Alerasol, 2014). Um outro antigénio com importância na patogénese da bactéria é o CS20 também conhecido por *longus*. Este antigénio encontra-se numa grande proporção das estirpes do grupo ETEC e tem-se demonstrado que está bastante implicado na adesão da bactéria à mucosa intestinal e no aparecimento de sintomas como alteração da motilidade do intestino (Mazariego-Espinosa et al., 2010).

STa/STI e STb/STII representam duas toxinas termoestáveis cuja acção leva ao aparecimento de diarreia. Estas toxinas mimetizam a guanilina, hormona responsável pela regulação do transporte de electrólitos e água no lúmen intestinal. Esta molécula liga-se então ao receptor guanilato ciclase aumentando a concentração de GMP cíclico intracelular. Assim, há um desequilíbrio a nível da secreção/absorção de cloro e uma diminuição da absorção de água resultando em diarreia (Figura 4) (Clements et al., 2012).

As toxinas termolábeis LT-I e LT-II estão envolvidas na inibição de GTP, levando desta forma a uma estimulação de adenil ciclase e aumento de AMP cíclico. Este mecanismo, tal como as toxinas termoestáveis, leva a desequilíbrios de secreção de iões e água resultando em episódios de diarreia (Figura 4) (Nataro & Kaper, 1998; Clements et al., 2012).

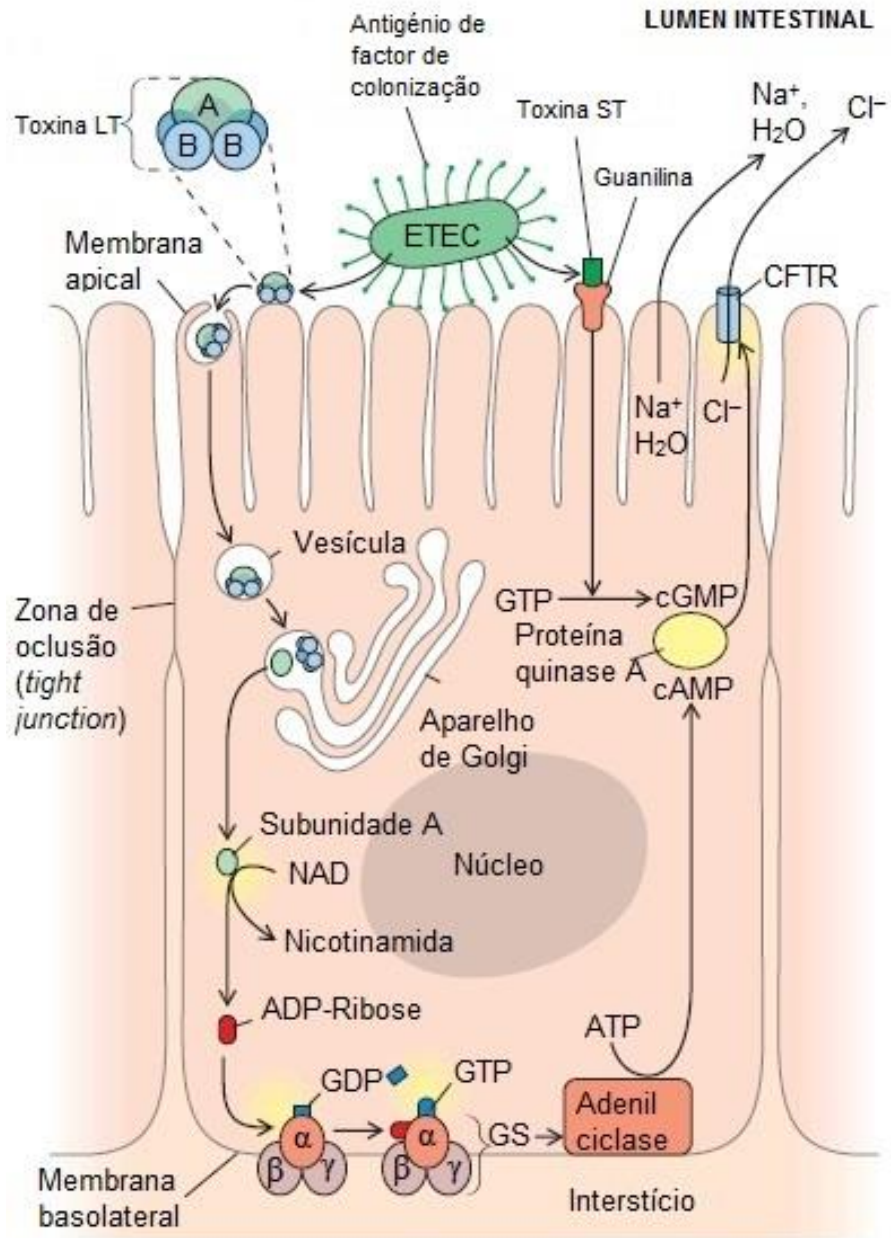


Figura 4 – Mecanismo de acção das toxinas ST e LT de ETEC

Adaptado de: <http://www.medicinanet.com.br/imagens/20120327192656.jpg> (4-10-14)

Shaheen et al. (2009) mostraram que a produção de toxina ST atingia um pico de produção em meses quentes, enquanto que a maior produção de toxina LT se verificava em períodos mais frios. Contudo, Mohamed et al. (2012) não confirmaram estes resultados demonstrando que a época do ano não tinha qualquer influência na produção destas toxinas.

Existe evidência que a produção desta toxina aumenta proporcionalmente com o aumento de pH. Gonzales et al. (2013) mostraram que a sua produção aumenta na ordem dos 60% quando a estirpe selvagem se encontra a pH 9. Uma vez que o pH do intestino delgado se encontra entre 8 e 9, pode-se assumir que quando a bactéria chega ao intestino é estimulada a produzir toxina, levando a uma exacerbação dos sintomas.

3.1.2. *E. coli* enteroagregativa (EaggEC)

Seguidamente ao grupo ETEC, *E. coli* enteroagregativas são as causadoras mais comuns da diarreia do viajante. Assim como nas ETEC, o mecanismo de adesão intestinal deve-se à presença de fímbrias designadas fímbrias de agregação (Diemert, 2006). Nataro et al. (1992) realizaram um ensaio em um tipo de fímbria (AAF/I) que apenas se expressa minoritariamente na EaggEC e que foi implicado no mecanismo de adesão da bactéria às células da mucosa intestinal (Clements et al., 2012). Mais tarde foi identificado um novo tipo de fímbria (AAF/II) também implicado na aderência da bactéria (Clements et al., 2012). As toxinas deste grupo patogénico traduzem-se em toxinas autotransportadoras (SPATE) que estão envolvidos na colonização do intestino com posterior dano celular. As mais importantes são a Pic, cuja acção leva a uma hipersecreção do muco e a Pet, responsável pela desagregação celular graças a propriedades de clivagem. Tal como a *E. coli* enterotoxigénica, produz uma toxina termoestável (EAST-1) cujo mecanismo de acção não se encontra totalmente esclarecido (Clements et al., 2012). A ocorrência destes processos em simultâneo leva a eventos de diarreia secretória.

3.1.3. *E.coli* enteropatogénica (EPEC)

Outra *E. coli* responsável por episódios diarreicos em viajantes é EPEC. Apresenta um factor de virulência denominado factor de adesão de EPEC que permite à bactéria aderir à mucosa intestinal e causar lesões histopatológicas A/E (*attaching and effacing*) que destroem as microvilosidades do intestino. Estas lesões levam a uma desregulação da absorção intestinal, levando a perdas de água que se traduzem em diarreia (Chen & Frankel, 2005).

O mecanismo de acção inicia-se com a ligação de EPEC à célula hospedeira através de pilli do tipo IV e do factor de adesão de EPEC. Posteriormente dão-se as lesões A/E, activam-se mecanismos inflamatórios e de morte celular que permitem à bactéria aderir mais intimamente ao enterócito e produzir alterações histológicas devido a reorganização do citoesqueleto (Silva & Dias, 2006). Esta reorganização dá-se graças à interacção entre uma proteína de membrana da bactéria denominada intimina e o seu receptor, Tir (Figura x) (Silva & Dias, 2006).

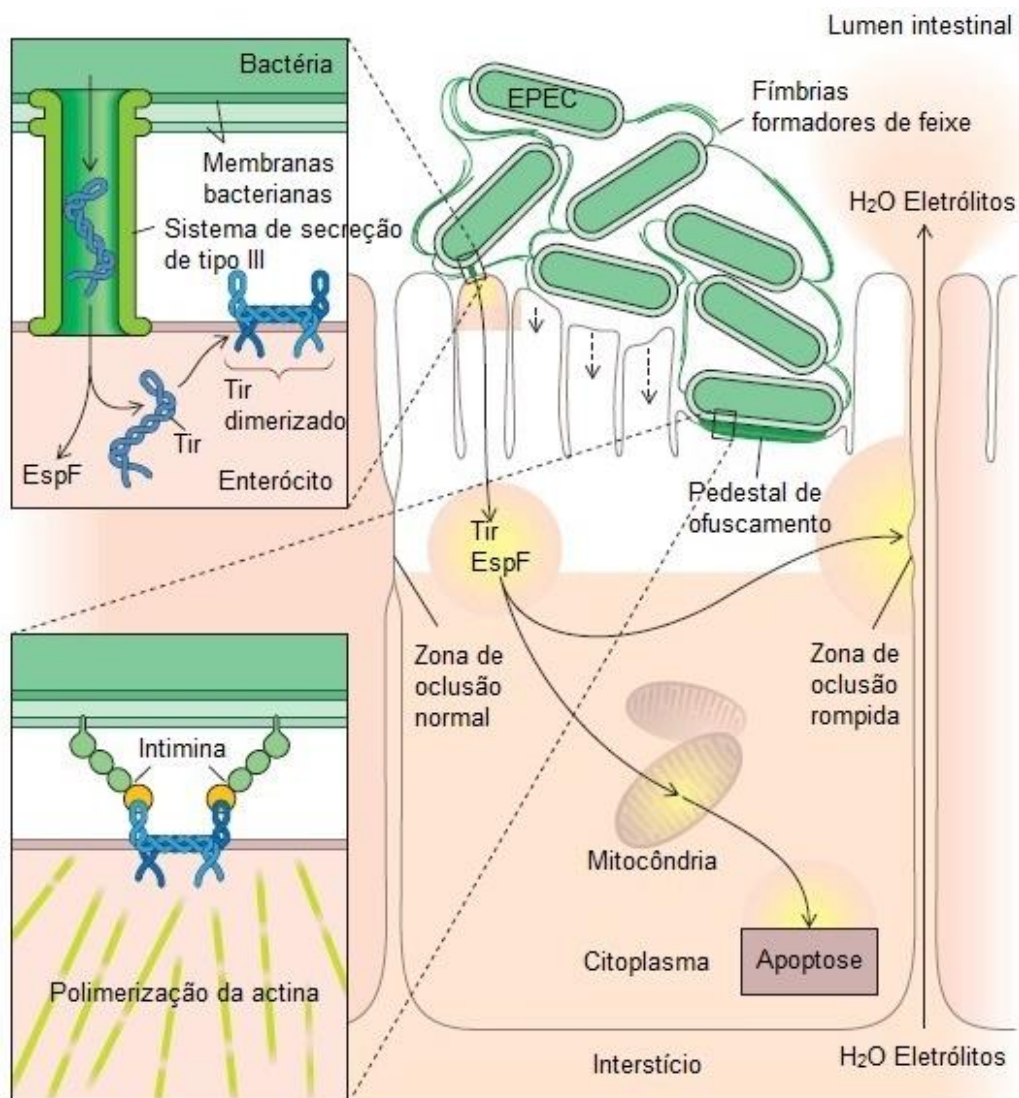


Figura 5 – Mecanismo de ação de EPEC

Retirado de: <http://www.medicinanet.com.br/imagens/20120327192721.jpg> (23-10-2014)

3.2. *Shigella* spp., *Salmonella* spp. e *Campylobacter* spp.

Outras bactérias, embora não tão prevalentes quanto *E. coli*, também estão envolvidas em episódios de diarreia do viajante. São bacilos ou em forma de espiral, de Gram negativo, como é o caso da espécie *Campylobacter*, as espécies *Salmonella* e *Shigella*. Estas duas últimas representam parte das bactérias causadoras da doença com maior impacto no sul da Ásia (la Cabada Bauche & Dupont, 2011), sendo este facto reforçado por Jiang et al. (2002) que ao realizarem um estudo constataram que espécies de *Salmonella* e *Shigella* foram identificadas nas fezes resultantes de episódios de diarreia em viajantes que se encontravam em Goa (Índia), enquanto que a espécie de *Campylobacter* se manifestou em viajantes na Jamaica (Caraíbas).

Apesar de se encontrar bastante descrito como microrganismo responsável por causar diarreia do viajante, Villa et al. (2012) consideram que espécies de *Campylobacter* não têm importância significativa em episódios diarreicos no México. Através do ensaio realizado os autores concluíram que o facto de não se isolar a bactéria a partir das fezes de estudantes americanos a residir no México, e de não se verificarem anticorpos contra a bactéria em questão é indicativo de baixa exposição e risco de infecção por *Campylobacter*. Também Teague et al. (2010) chegaram à conclusão que o risco de infecção por *Campylobacter* em restaurantes localizados em Banguécoque é baixo.

Microrganismos menos comuns como espécies de *Aeromonas* e *Plesiomonas* e *Vibrio parahaemolyticus* também são responsabilizadas por causarem diarreia do viajante. Espécies de *Aeromonas* e *Plesiomonas* foram encontrados em amostras de indivíduos que viajaram para a Ásia e África e que desenvolveram a patologia (Shah et al., 2009). *V. parahaemolyticus* foi também identificado entre estudantes que visitaram o continente Asiático (Ahn et al., 2011).

Microrganismo	Isolamento (%)
<i>Campylobacter jejuni</i>	5 – 30
Espécies de <i>Salmonella</i>	5 -25
Espécies de <i>Shigella</i>	5 – 15
Espécies de <i>Aeromonas</i>	0 – 10
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	0 – 5

Tabela 2 – Microrganismos mais frequentemente isolados em casos de diarreia do viajante
Adaptado de: Diemert, D. J. (2006). Prevention and self-treatment of traveler's diarrhea. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 583–94. doi:10.1128/CMR.00052-05

3.3. Co - infecções

Muitas vezes a emissão de fezes líquidas acompanhada de sintomas característicos de diarreia deve-se não só a infecção causada por um único microrganismo, mas sim por um conjunto de microrganismos. Após realizarem um estudo com indivíduos que viajaram até ao este de África, Lääveri et al. (2014) constataram que grande parte dos episódios diarreicos ocorridos durante uma viagem se devem a co-infecções, sendo que os microrganismos mais frequentemente implicados são: EPEC, EaggEC, e ETEC seguindo-se *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) na mesma percentagem que *Shigella* spp., e por fim *Salmonella* spp.. No estudo realizado concluiu-se que cerca de 80% dos viajantes adquiriram uma co-infecção.

Num outro estudo verificou-se que as bactérias mais implicadas no desenvolvimento de diarreia do viajante com co-infecção no sudoeste da Ásia foram espécies de ETEC, seguidas de EaggEC e *Vibrio parahaemolyticus* (Ahn et al., 2011).

A existência de uma co-infecção em episódios diarreicos pode piorar a situação clínica do indivíduo, uma vez que os vários microrganismos podem actuar sinergicamente (Bhavnani, Goldstick, Cevallos, Trueba, & Eisenberg, 2012).

4. Características Clínicas

A diarreia do viajante divide-se em clássica, moderada ou leve (Tabela 3) (Sonnenburg et al., 2000).

<i>Diarreia do viajante</i>	<i>Emissão de fezes pouco consistentes/ dia</i>	<i>Sintomas*</i>
<i>Clássica</i>	Três ou mais vezes	Pelo menos um
<i>Moderada</i>	Uma a duas vezes	Um
	Mais que duas vezes	Sem sintomas
<i>Ligeira</i>	Uma a duas vezes	Sem sintomas

* náuseas, vômitos, desconforto abdominal, febre ou melena

Tabela 3 – Classificação da diarreia do viajante

Adaptado de: Sonnenburg, F. Von, Tornieporth, N., Waiyaki, P., Lowe, B., Jr, L. F. P., Dupont, H. L., & Mathewson, J. J. (2000). Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus For personal use only . Not to be reproduced without permission of The Lancet ., 356, 133–134.

Os sintomas costumam manifestar-se uma semana após chegada ao local de viagem e normalmente a patologia evolui para cura espontânea entre 3 a 5 dias, sem que seja necessário qualquer terapêutica farmacológica (A Wanke, 2014). As queixas mais comuns são, para além da diarreia, as cólicas, seguidas de episódios febris e vômitos. O sintoma menos comum é a presença de sangue e muco nas fezes (Tabela 4) (Cobelens et al., 1998; Diemert, 2006).

Sintoma	Indivíduos (%)
Cólicas abdominais	80
Febre	10 – 25
Vômitos	20
Sangue ou muco nas fezes	5 – 10

Tabela 4 – Sintomas mais comuns em indivíduos com diarreia do viajante

Adaptado de: Diemert, D. J. (2006). Prevention and self-treatment of traveler’s diarrhea. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 583–94. doi:10.1128/CMR.00052-05

Geralmente, uma diarreia causada por ETEC leva ao desenvolvimento de todos os sintomas acima citados com exceção da presença de sangue ou muco nas fezes. Já uma infecção causada por *Campylobacter jejuni* e *Shigella* spp.. pode evoluir para quadros clínicos mais graves onde se verificam manifestações clínicas como colites, tenesmo ou diarreia sanguinolenta (Tabela 5) (A Wanke, 2014).

Microrganismo	Dor abdominal	Febre	Náuseas e vômitos	Fezes com sangue
<i>Shigella</i> spp..	++	++	++	+
<i>Salmonella</i> spp..	++	++	+	+
<i>Campylobacter</i> spp..	++	++	+	+

Chave: ++ comum, + ocorre

Tabela 5 – Características clínicas de alguns microrganismos causadores de diarreia do viajante
Adaptado de: Organização Mundial de Gastroenterologia. (2012). Diarreia aguda em adultos e crianças :
uma perspectiva mundial.

Uma vez que pode haver perda maciça de água e electrólitos durante episódios de diarreia, complicações como desidratação podem ocorrer. Os sinais e sintomas mais comuns de desidratação passam por boca seca, diminuição do número de micções e cansaço, contudo, a presença de outros sintomas varia de acordo com o grau de desidratação (Carmichael, 2011) (Tabela 6).

	Desidratação baixa a moderada	Desidratação severa
Sintomas	Boca seca	Boca, pele e mucosas extremamente secas
	Cansaço	Irritabilidade e confusão
	Sede	Sede extrema
	Diminuição do número de micções	Urina escura
	Diminuição de lágrimas	Sonolência extrema
	Pele seca	Prega cutânea
	Dor de cabeça	Olhos encovados
	Obstipação	Pressão arterial baixa
	Tonturas	Tonturas e perda de sentidos

Tabela 6 – Sintomas dos vários graus de desidratação

Adaptado de: Carmichael, A. (2011). WHO: Initial treatment of dehydration for severe acute malnutrition. Retirado a 18 de Agosto, 2014, de http://www.who.int/elena/titles/bbc/dehydration_sam/en/

A condição de desidratação é bastante comum em situações de diarreia, pelo que a reposição de líquidos e electrólitos deve ser feita de modo gradual e contínuo. Para além disso, de entre todos os sintomas que o indivíduo tem num episódio de diarreia este deve ser tido como mais importante uma vez que uma desidratação grave pode resultar em falência de órgãos e morte.

Complicações menos comuns resultantes de episódios de diarreia do viajante podem originar patologias graves como o megacólon tóxico ou perfuração intestinal. O microrganismo responsável pela doença pode ainda invadir a mucosa intestinal, disseminar-se no organismo do indivíduo e levar ao desenvolvimento de uma septicémia cujo resultado pode ser a morte (Tribble, 2004).

5. Sequelas pós-infecciosas

Como foi referido anteriormente um episódio de diarreia do viajante resolve-se espontaneamente em pouco tempo: existe, contudo, a possibilidade de se prolongar por mais tempo que o previsto e transformar-se numa complicação. São várias as complicações descritas pelos autores, tais como síndrome do cólon irritável, apendicite, artrite reactiva e síndrome de Guillain-Barré.

5.1. Síndrome do Cólon Irritável Pós-Infeccioso

Um indivíduo que apresente episódios de diarreia de intensidade variável, cólicas abdominais persistentes ou alteração da sua função intestinal após ter manifestado diarreia do viajante, é caracterizado como um indivíduo com diarreia crónica (Connor, 2013). O síndrome mais comum deste tipo de indivíduos é o síndrome do cólon irritável pós-infeccioso (SCI-PI), cujos sintomas se podem sentir durante vários anos (Connor & Riddle, 2013).

Os critérios Roma III (2006) caracterizam os vários distúrbios gastrointestinais existentes, como sejam náuseas, vómitos, diarreia, obstipação, entre outros, e define os sintomas desta sequela pós-infecciosa como dor ou desconforto abdominal associado a alterações quer das fezes, quer da frequência com que evacua, durante pelo menos três meses.

Ao contrário do que seria de esperar, não são as bactérias as mais encontradas nas fezes destes indivíduos, mas sim parasitas. Dentro destes, as co-infeções com *Giardia* estão mais implicadas neste tipo de complicação (Connor, 2013). Factores de risco como ansiedade, stress e idade estão associados a uma maior probabilidade de desenvolver a patologia (Dunlop, Jenkins, Neal, & Spiller, 2003; Connor, 2013).

Pensa-se que o SCI-PI se desenvolve porque ocorre uma desregulação na resposta inflamatória e imunológica., com um aumento de células inflamatórias, nomeadamente de linfócitos, células enterocromafinas produtoras de serotonina, que revestem o aparelho gastrointestinal, IL-1 β (Spiller et al., 2000; Collins et al., 2003; Dunlop et al., 2003; de Saussure, 2009) e também, um aumento de permeabilidade da mucosa. Em suma, após infecção intestinal, ocorre uma alteração a nível do sistema nervoso entérico, levando a mudanças a nível de excitabilidade nervosa e muscular que se traduz em alterações do aparelho digestivo (Connor, 2005; Connor & Riddle, 2013)..

5.2. Apendicite aguda

Um estudo realizado por Lim(2008), demonstrou que apesar de pouco envolvidas em episódios de diarreia de viajante, espécies de *Aeromonas* podem levar a complicações como apendicite.

Uma mulher de 46 anos que regressou de uma viagem das Filipinas, cuja estadia envolveu meio rural, nenhuns cuidados com alimentação e águas, contacto com crianças, nenhuma vacinação ou consulta do viajante, apresentava sintomas típicos de diarreia do viajante. Após realização de exames, pôde-se constatar que a mulher padecia de inflamação do apêndice, o qual foi imediatamente removido. Exames microbiológicos permitiram detectar a presença de *Aeromonas sobria* nas fezes da doente (Lim, 2008).

Estudos anteriores afirmam que esta é uma bactéria encontrada com frequência nas águas de países em desenvolvimento, pelo que o aparecimento de diarreia do viajante pode ter como causa espécies de *Aeromonas*(Koksal, Oguzkurt, Samastı, & Altas, 2007; Lim, 2008).

5.3. Artrite Reactiva

A artrite reactiva (AR) é uma complicação que se manifesta sobretudo a nível das articulações dos joelhos e tornozelos, podendo também atingir mucosas, pele, aparelho urinário (uretra) e olhos (conjuntivite, uveíte, episclerite), numa menor proporção (Connor & Riddle, 2013). Estudos revelaram que a duração dos sintomas pode ir de meses a anos. Autores demonstraram que AR associada a infecções por *Salmonella spp.* se pode prolongar até cinco anos (Thomson, DeRubeis, Hodge, Rajanayagam, & Inman, 1995). Também AR associada a *Campylobacter spp.* pode permanecer por períodos na ordem dos cinco anos (Pope, Krizova, Garg, Thiessen-Philbrook, & Ouimet, 2007; Connor & Riddle, 2013).

A AR pode estar associada a vários microrganismos, estão, contudo, mais implicadas espécies de *Salmonella enteritidis*, *Shigella* e *Campylobacter* (Hill Gaston & Lillicrap, 2003). Apesar dos microrganismos serem o inicial desencadeador da infecção, estudos revelaram que indivíduos com HLA-B27 positivo apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de AR (Tribble, 2004; Connor & Riddle, 2013). Algumas proteínas constituintes do HLA-B27 são similares às proteínas encontradas nas bactérias causadoras. O sistema imunitário não consegue distinguir as proteínas das

bactérias das proteínas do próprio gene pelo que há um auto-ataque da parte do organismo (Hill Gaston & Lillicrap, 2003; Connor & Riddle, 2013).

O desenvolvimento desta complicação dá-se porque quando ocorre infecção intestinal, os microrganismos atravessam a mucosa, chegam à corrente sanguínea e são transportados até às articulações com ajuda de monócitos. Nas articulações ocorre um processo inflamatório que resulta nos sintomas descritos anteriormente (Cuchacovich, Espinoza, Rea, & Rea, 2004; Connor & Riddle, 2013).

5.4. Síndrome Guillain-Barré

O síndrome Guillain–Barré caracteriza-se por uma resposta auto-imune aos nervos periféricos, que resulta em fraqueza, dor e parestesias (Winer, 2001). Perda ou ganho de reflexos encontra-se também descrito e sinais relacionados com função cardíaca como taquicardia, aumento da pressão arterial ou hipotensão ortostática são também bastantes comuns (Hughes & Cornblath, 2005; Connor & Riddle, 2013).

Este síndrome divide-se em três tipos: poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA), neuropatia axonal motora aguda (NAMA) e neuropatia axonal sensorial e motora aguda (NASMA) (Connor & Riddle, 2013).

C. jejuni é a espécie mais frequentemente associada ao desenvolvimento desta sequela, podendo também estar implicada, ainda que em menos casos, espécies de *Yersinia* (Tribble, 2004; Connor & Riddle, 2013).

Diferentes estirpes de *C. jejuni* promovem maior ou menor desenvolvimento deste síndrome. Segundo Koga et al.(2006), estirpes com o serotipo HS:19 e o polimorfismo cstII levam a uma maior produção de anticorpos e conseqüentemente a um desenvolvimento da patologia. Factores como a idade e o género também estão associados ao desenvolvimento do síndrome Guillain–Barré. Um estudo realizado por Hauck et al.(2008) demonstrou que indivíduos do sexo masculino e idade avançada constituem factores de risco que levam ao aparecimento da patologia.

O mecanismo de patogenicidade dá-se, tal como para a AR, através da chegada do microrganismo à corrente sanguínea. No caso da PDIA o que ocorre é um processo inflamatório que activa os linfócitos T e leva à produção de anticorpos que atacam as células nervosas. A NAMA e a NASMA já não leva ao desenvolvimento de processos inflamatórios nem à activação de células T, mas sim ao auto-ataque de anticorpos ao axónio inibindo assim a correcta transmissão nervosa (Connor & Riddle, 2013).

6. Diagnóstico

6.1. Diagnóstico clínico

A diarreia classifica-se em três categorias: diarreia aguda, disenteria ou diarreia persistente.

Para se fazer um correcto diagnóstico, para além de se identificar o tipo de diarreia que o indivíduo tem, devem ser feitas várias avaliações, nomeadamente a avaliação do doente e do seu grau de desidratação, e posteriormente testes de diagnóstico que permitirão saber qual o microrganismo responsável pelo aparecimento da diarreia.

6.1.1. Avaliação do doente

De modo a diagnosticar correctamente o problema, torna-se essencial fazer uma avaliação do indivíduo com diarreia tendo em conta a sua história clínica e realizando um exame físico que permite avaliar o grau de desidratação (Sweetser, 2012).

6.1.1.1. História clínica

Os aspectos mais relevantes a ter em conta quando se faz avaliação da história clínica do paciente são a realização de viagens recentes, nomeadamente a países onde a diarreia do viajante é mais prevalente, consumo de alimentos crus ou mal cozinhados e águas não engarrafadas, a caracterização das fezes, como sejam o número de dejectões diárias, se há presença de sangue ou muco e se são acompanhadas de sintomas como vómitos e se fez antibioterapia ou outro tipo de medicação. (Sociedade Portuguesa de Gastrentrologia, s.d.).

6.1.1.2. Exame físico

É fundamental a realização de um exame físico no indivíduo com diarreia do viajante de modo a caracterizar a gravidade clínica. A perda rápida de peso, pressão arterial baixa, taquicardia e presença de febre são alguns dos sinais averiguados no exame físico e que indiciam desidratação devido à grande perda de água e electrólitos característica dos episódios diarreicos (Organização Mundial de Gastroenterologia, 2008b). A desidratação pode dividir-se em dois graus: desidratação baixa a moderada e severa (Figura 6) (Organização Mundial de Gastroenterologia, 2008b)



Figura 6 – Prega cutânea num estado de desidratação severa

Fonte: OMS. (2014). *Diarrhoea* (pp. 17–19).

6.1.1.2.1. Avaliação da desidratação no adulto

No adulto os sinais de desidratação manifestam-se sobretudo a nível dos fluídos biológicos, pele, olhos e pressão arterial do doente (Organisation, 2008; Carmichael, 2011).

Tendo em conta o nível de desidratação em que o indivíduo se encontra diferentes características são observadas (Tabela 7).

	Sem desidratação	Desidratação baixa a moderada	Desidratação severa
<i>Estado geral</i>	Normal	Irritado	Letárgico
<i>Olhos</i>	Normais	Encovados	Muito encovados e secos
<i>Lágrimas</i>	Presentes	Ausentes	Ausentes
<i>Sede</i>	Sem sede, bebe normalmente	Com sede, bebe rapidamente	Incapaz de beber/ Bebe com dificuldade
<i>Prega cutânea</i>	Normal	Desaparece lentamente	Desaparece muito lentamente (>2 s)
<i>Pulsação</i>	Normal	Rápido ou débil	Muito débil/ Ausente

Tabela 7 – Avaliação da desidratação no indivíduo adulto
Adaptado de: *Manejo do paciente com diarreia*. (1997) (p. 6645).

6.1.1.2.2. Avaliação da desidratação na criança

Na criança verificam-se essencialmente as mesmas características que no indivíduo adulto dando maior ênfase à temperatura corporal e à fontanela no caso dos lactentes (Tabela 8).

	Sem desidratação	Desidratação baixa a moderada	Desidratação severa
<i>Estado geral</i>	Irritada, com sede	Agitada, não dorme, sedenta	Comatoso, não ingere líquidos
<i>Olhos</i>	Normais	Encovados	Muito encovados
<i>Lágrimas</i>	Presentes	Reduzidas	Ausentes
<i>Mucosa oral</i>	Seca, lábios vermelhos	Muito seca	Lábios cianosados
<i>Pele</i>	Quente e seca	Extremidades frias	Fria
<i>Prega cutânea</i>	Normal	Desaparece lentamente	Desaparece muito lentamente (>2 s)
<i>Fontanela</i>	Normal	Pouco deprimida	Muito deprimida

Tabela 8 – Avaliação de desidratação na criança

Adaptado de: Anna, R., Sapienza, J., *Pediatria*, N. De, Troster, J., Stape, A., Brandão, A. C., ... Rodrigues, M. (2013). *Diarreia Aguda em pediatria: Recomendações para diagnóstico e tratamento*

6.2. Diagnóstico laboratorial

6.2.1. Métodos microbiológicos culturais

De modo a identificar o microrganismo responsável pelo desenvolvimento de uma diarreia o primeiro passo a fazer é a recolha de material biológico o mais correctamente possível de modo a evitar contaminações, e a não inviabilizar o microrganismo envolvido no desenvolvimento da doença (Pereira, Baptista, Dias, & Toscano, 2011). A recolha de fezes deve ser efectuada para um frasco estéril seco contendo meio de transporte de Cary Blair ou glicerol tamponado salino, devendo o material ser refrigerado (Fonseca et al., 2004).

6.2.1.1. *E. coli*

Para identificação de *E. coli* procede-se à sementeira do material biológico em McConkey agar e incuba-se. Este meio é selectivo para enterobactérias, contendo na sua composição cristal violeta, que inibe o crescimento de microrganismos Gram positivo e sais biliars. Contém ainda lactose que ajuda a diferenciar entre bactérias fermentadoras e não fermentadoras de lactose (E&O Laboratories, 2014). Colónias rosas sugerem a presença de *E. coli* nas fezes (Figura 7).

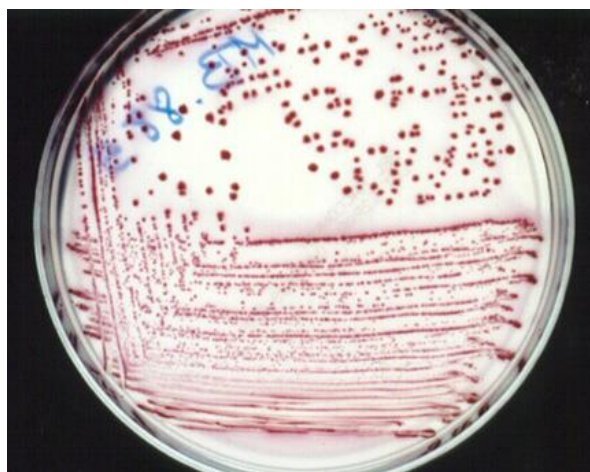


Figura 7 – Colónias de *E. coli* em agar McConkey

Retirado de: <http://emedicine.medscape.com/article/217485-overview> (21-08-2014)

A identificação de *E. coli* pode ser feita através do seguinte fluxograma (Figura 8):

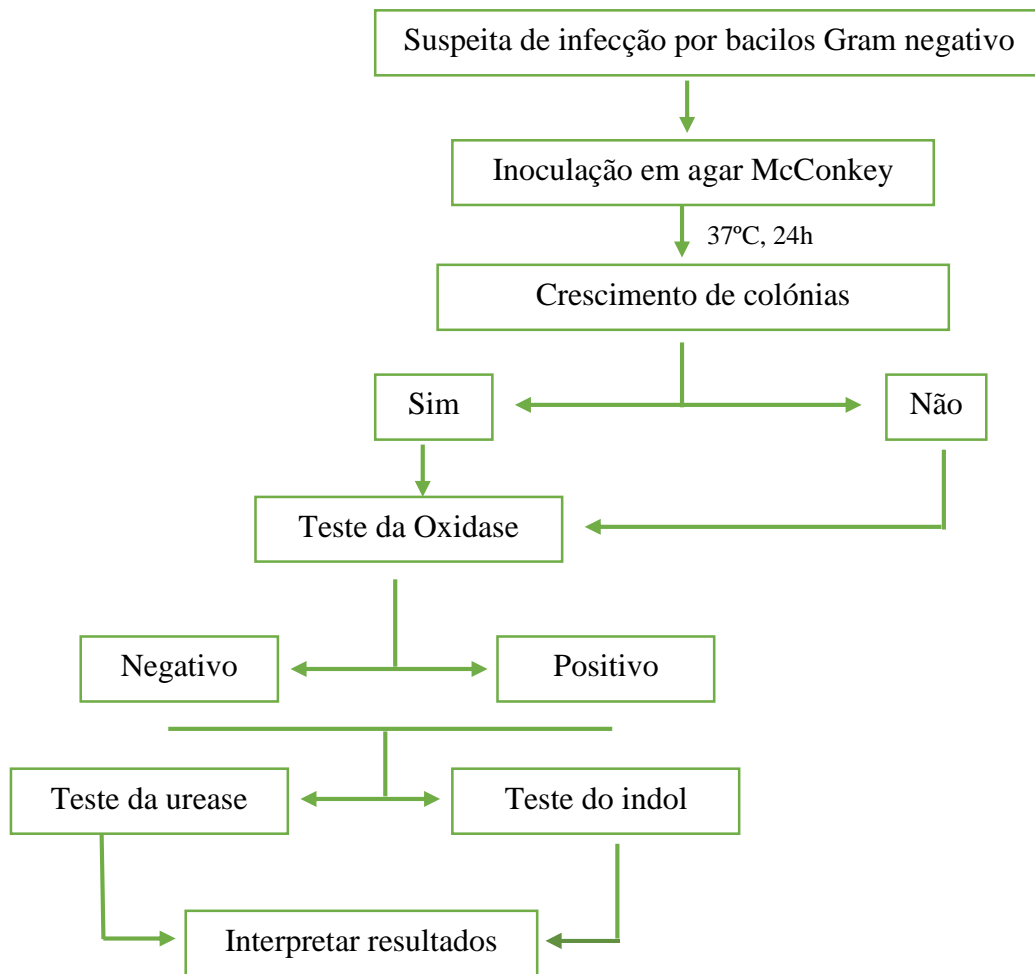


Figura 8 – Fluxograma para identificação de *E.coli*

Adaptado de: Isabel, C., & Lourenço, F. (2012). *Diagnóstico laboratorial em microbiologia clínica: Um estudo no centro hospitalar.*

Os resultados esperados para confirmação de *E. coli* encontram-se na tabela 9.

Teste	Determina	Resultado possível	Aspecto	Resultado esperado
<i>Oxidase</i>	Presença da enzima citocromo C oxidase na bactéria	Positivo	Coloração roxa	Negativo
		Negativo	Sem coloração	
<i>Urease</i>	Presença da enzima urease na bactéria que degrada ureia em dióxido de carbono e azoto	Positivo	Alteração da cor do meio para carmim	Negativo
		Negativo	Sem alteração da cor do meio	
<i>Indol</i>	Capacidade por parte da bactéria de degradar triptofano em indol	Positivo	Anel vermelho	Positivo
		Negativo	Sem alteração do meio	

Tabela 9 – Interpretação de resultados dos testes para *E. coli*

Adaptado de: Isabel, C., & Lourenço, F. (2012). *Diagnóstico laboratorial em microbiologia clínica: Um estudo no centro hospitalar.*

6.2.1.2. *Salmonella* spp. e *Shigella* spp..

A pesquisa de *Salmonella* spp. e *Shigella* spp. deve ser feita por rotina. Antes da amostra ser inoculados em agares apropriados para pesquisa destes microrganismos deve ser feito um enriquecimento em meios líquidos de selenito ou tetrionato de modo a garantir que, se o microrganismo estiver presente, é identificado (Fonseca et al., 2004). Posteriormente, repicamos para gelose sólida selectiva (figura 9).

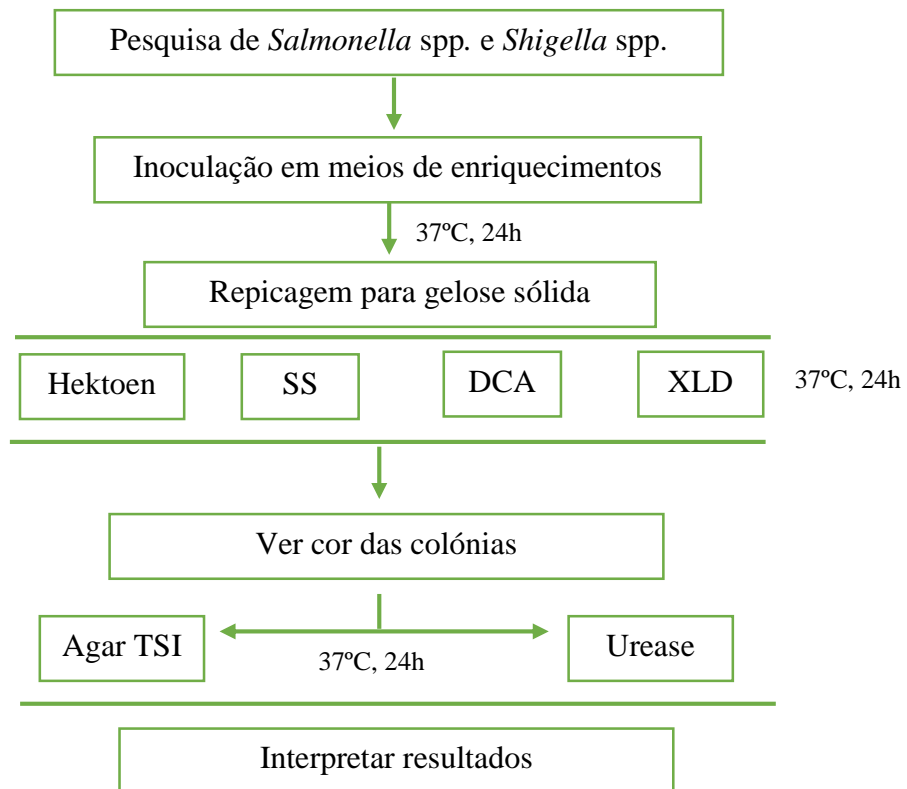


Figura 9 - Fluxograma para identificação de *Salmonella* spp. e *Shigella* spp.
Adaptado de: Fonseca, A., Sebastião, C., Martins, F., Ribeiro, M., Pinto, M., & Lito, L. (2004).
Orientações para a Elaboração de um Manual de Boas Práticas em Bacteriologia.

Os resultados esperados para confirmação destas bactérias podem verificar-se na tabela 10.

<i>Meio/ Testes</i>	Constituição	<i>Salmonella spp.</i>	<i>Shigella spp.</i>	Figuras
<i>Hektoen</i>	sais biliares, lactose, sacarose e salicina	Colónias pretas	Colónias transparentes	Figura 10
<i>SS</i>	sais biliares, lactose, citrato e verde brilhante	Colónias pretas	Colónias transparentes	-
<i>DCA</i>	desoxicolato de sódio, lactose, xilose, sacarose e lisina	Colónias pretas	Colónias transparentes	-
<i>XLD</i>	sais de bílis, lactose, sacarose e salicina	Colónias pretas	Colónias transparentes	Figura 10
<i>TSI</i>	glucose, lactose e sacarose, vermelho fenol e um sistema de detecção de produção de ácido sulfídrico	tubo apresenta cor amarela e a rampa com pigmentos pretos	tubo apresenta cor amarela e a rampa cor vermelha	Figura 11
<i>Urease</i>	-	Negativo	Negativo	Ausência de alteração de cor

Tabela 10 – Interpretação de resultados dos testes para *Salmonella spp.* e *Shigella spp.*

Adaptado de: E&O Laboratories. (s.d.). Retirado a 23 de Agosto, 2014, de <http://www.eolabs.com>

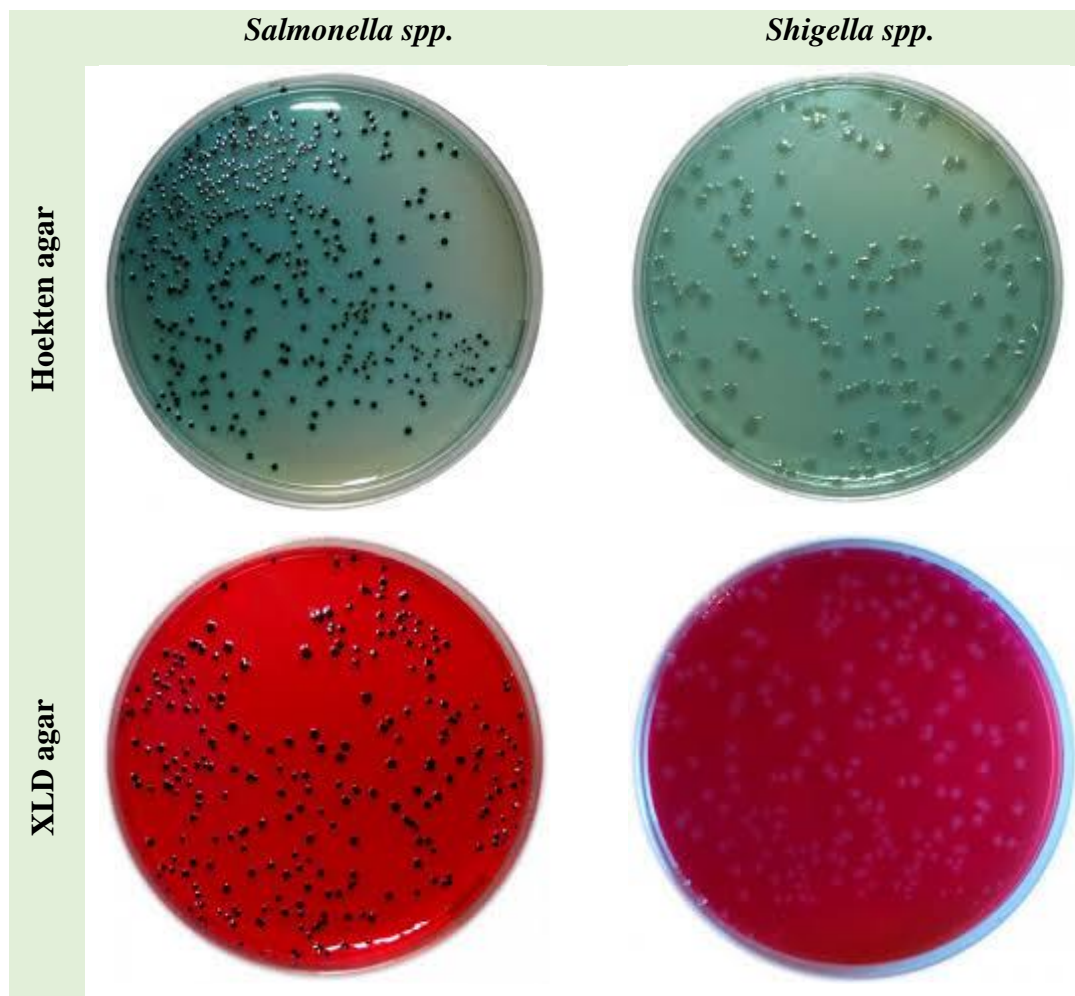
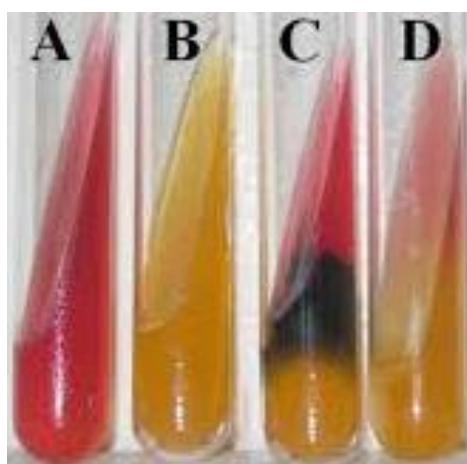


Figura 10 – Colónias de *Salmonella* spp. e *Shigella* spp. em meio Hektoen e XLDs

Fotos retiradas de: <http://www.eolabs.com> (23-08-2014)



LEGENDA:

A – *Pseudomonas aeruginosa*

B – *Escherichia coli*

C – *Salmonella typhimurium*

D – *Shigella boydii*

Figura 11 – Agar TSI

Adaptado de: <http://www.biosystems.com.br> (23-08-2014)

6.2.1.3. *Campylobacter* spp.

A pesquisa de rotina abrange espécies de *Campylobacter*. A inoculação faz-se em meio nutritivo selectivo contendo antibióticos, de modo a inibir flora entérica que pode crescer mais rapidamente que o microrganismo a identificar, em condições de microaerofilia (5% de O₂, 10% de CO₂, e 85% de N₂), a 42°C e durante 48-72h.

Caso se verifique crescimento nas placas deve-se proceder à realização de coloração de Gram (Figura 12) e testes de identificação como oxidase, hipurato e testes bioquímicos (Fonseca et al., 2004).



Figura 12 – Coloração Gram de *Campylobacter* spp.

Retirado de: <http://loudoun.nvcc.edu/vetonline.html>

Testes de identificação presuntiva incluem testes microscópicos, e testes de catalase e oxidase com resultado positivo (Ministério da Saúde, 2001).

Observando microscopicamente o microrganismo apresenta morfologia característica em forma de S.

O teste do hipurato é uma das muitas prova confirmatórias em que se inocula uma colónia em solução de hipurato e após incubação verifica-se a coloração da solução. Outro teste efectuado é a verificação de produção de ácido sulfídrico. Colocando colónias em meio de Lior que contem H₂S e incubando durante algumas horas a temperatura ambiente verifica-se a existência de coloração negra.

A sensibilidade ao ácido nalidíxico e cefalotina também permite identificar a presença de *Campylobacter* spp..

Os resultados esperados encontram-se na tabela 11.

	Provas	Resultados
Presuntivas	Gram	Bacilos em forma espiral
	Catalase	Positiva
	Oxidase	Positiva
Confirmatórias	Hipurato	Positiva
	Produção de ácido sulfídrico	Negativo
	Sensibilidade ao ácido nalidíxico	Sensível
	Sensibilidade à cefalotina	Resistente

Tabela 11 – Resultados confirmatórios da presença de *Campylobacter* spp.

Adaptado de: Ministério da Saúde. (2001). Manual de Procedimentos Campylobacter, 1–29

6.2.2. Métodos não culturais

Uma vez que os exames microbiológicos não identificam a estirpe responsável pelo desenvolvimento do episódio diarreico, torna-se muitas vezes essencial recorrer a exames de detecção genética que permitem, por exemplo, pesquisar determinada toxina e dar, desta forma, um diagnóstico mais correcto e preciso.

Os estudos mostram que os ensaios mais utilizados para pesquisa de bactérias envolvidas no aparecimento de diarreia do viajante são *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

6.2.2.1. Ensaio imunoenzimático

O recurso a ensaios imunoenzimáticos como o ELISA permite detectar toxinas produzidas por ETEC, as toxinas LT e ST. Neste ensaio, um anticorpo primário contra LT ou ST reconhece a toxina ligando-se a esta. Posteriormente é adicionado um anticorpo anti-IgG marcado com uma enzima e que origina uma coloração sempre que há ligação. Desta forma quantifica-se a toxina presente no material biológico e identifica-se se a estirpe de ETEC é produtora de apenas uma ou das duas toxinas em estudo (Menezes et al., 2003; Rocha et al., 2013).

6.2.2.2. Ensaio de amplificação de genes

A identificação e detecção das toxinas de ETEC responsáveis por diarreias em viajantes pode ser feita recorrendo ensaios de amplificação de genes, nomeadamente, a ensaios de PCR em tempo real. Através de *primers* específicos para os genes que codificam as toxinas, é possível amplificá-los e detectar mais facilmente a presença da bactéria nas fezes do indivíduo afectado (“Detection of Enterotoxigenic Escherichia coli in food by Real Time PCR amplification of the *lt*, *sth* and *st p* genes, encoding the heat-labile and heat-stable enterotoxins,” 2013).

Vidal, Vidal, Lagos, Levine, & Prado (2004) desenvolveram um PCR multiplex que permite detectar ETEC, EPEC e EHEC simultaneamente. Foram desenhados *primers* específicos para determinados genes e testados, verificando-se que este PCR tem sensibilidade e especificidade para amplificar genes das estirpes de *E. coli* mais envolvidas em episódios diarreicos. Aranda, Fagundes-Neto, & Scaletsky (2004)

desenvolveram também um PCR multiplex para detecção de estirpes de *E. coli* e *Shigella* spp. responsáveis por episódios diarreicos em viajantes. O teste mostrou-se eficaz na detecção de todas as estirpes envolvidas no estudo.

Liu et al. (2014) desenvolveram métodos moleculares para detecção de quinze agentes patogénicos envolvidos em infecções intestinais. Para tal recorreram a três métodos de amplificação de genes e quantificação por emissão de sinal luminoso: PCR – Luminex, PCR em tempo real e ensaio TaqMan – fazendo a comparação com métodos tradicionais como a cultura em agar, ELISA e PCR.

Os métodos tradicionais mostraram-se bastante sensíveis mas pouco específicos na detecção de alguns microrganismos (por exemplo *Campylobacter* spp). O PCR em tempo real e o ensaio TaqMan mostraram-se mais eficazes na detecção de microrganismos do que o PCR – Luminex, ajudando a identificar microrganismos responsáveis por diarreias, entre outros, ETEC, *C. jejuni*, *Shigella* spp e *V. cholerae* (Liu et al., 2014).

O ensaio TaqMan utiliza a DNA polimerase de *Thermus aquaticus* (Taq). Uma sonda marcada com uma molécula fluorescente hibridiza num local específico da cadeia de DNA. A Taq ao fazer a extensão do material genético, ao encontrar esta sonda, cliva-a, libertando a molécula fluorescente. Assim, sempre que há amplificação de material genético, ocorre emissão de sinal luminoso (Holland, Abramson, Watson, & Gelfand, 1991). Os autores concluíram que o ensaio TaqMan seria o método mais fiável de implementar em laboratórios, visto ser de fácil aquisição, estar menos sujeito a contaminação e por quantificar robustamente os microrganismos (Liu et al., 2014).

A identificação da toxina ou do microrganismo responsável pelo aparecimento dos sintomas diarreicos recorrendo a este tipo de ensaios moleculares permite que haja um diagnóstico mais preciso e rápido, permitindo que seja feito um correcto tratamento da patologia posteriormente.

Para além da precisão e rapidez, ensaios como PCR – Luminex, PCR em tempo real ou cartões TaqMan tornam-se bastante importantes na detecção de infecções associadas que são frequentes na diarreia do viajante.

Também existem ensaios de aderência a células HEp – 2 para detecção de EaggEC, contudo, por serem menos eficazes e mais dispendiosos que análise por PCR não são muito utilizados (Kaur, Chakraborti, & Asea, 2010; Pawlowski, Warren, & Guerrant, 2010).

7. Tratamento

Como foi já referido anteriormente um episódio de diarreia do viajante resolve-se espontaneamente sem que seja necessária instituição de terapêutica.

Em alguns casos pode ser apenas necessário recorrer a tratamento não farmacológico, sendo feita a reposição dos fluidos perdidos e complementando com dieta apropriada. No entanto, em casos mais graves pode ser necessário recorrer a terapêutica farmacológica de modo a controlar sintomatologias (A Wanke, 2014).

7.1. Terapêutica não farmacológica

7.1.1. Reposição de fluidos e electrólitos

Uma vez que a maior complicação resultante de uma diarreia é a desidratação, a reposição dos líquidos perdidos torna-se mandatória. Alimentos como bolachas salgadas combinadas com bebidas sem gás nem cafeína, para além de água e sumos de fruta são uma boa opção para repor as perdas características de qualquer diarreia (Diemert, 2006).

Um recurso importante são também as soluções de reidratação oral, que contêm glucose e cloreto de sódio para mais rápida correção da depleção de volume. Estas soluções podem ser utilizadas por quaisquer indivíduos, sendo necessária à sua reconstituição água potável, sem qualquer contaminante (de preferência água engarrafada) (Diemert, 2006). As soluções de reidratação oral promovem a correção da desidratação, pois promovem o transporte activo da glucose a nível do intestino delgado, ao qual está associada a absorção de sódio juntamente com água (A Wanke, 2014).

A OMS apresenta uma formulação standard adequada para crianças e adultos que deve ser reconstituída num litro de água potável (Organização Mundial de Saúde, 2006) (Tabela 12).

Composição qualitativa	Composição quantitativa (g/saqueta)	Posologia
Glucose	13,5	Lactentes – um litro em 24h Crianças – um litro durante 8 a 24h consoante idade Adultos – consoante necessidade
Cloreto de Sódio	2,6	
Citrato Trissódico	2,9	
Cloreto de Potássio	1,5	

Tabela 12 – Solução standard de reidratação oral da OMS

Adaptado de: Organização Mundial de Saúde. (2006). *Oral Rehydration Salts: Production of the new ORS*.

Em Portugal, duas das marcas de pó para reconstituição de soluções de reidratação oral são Redrate[®] e Dioralyte[®] (Tabela 13).

Redrate[®] contém glucose, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e cloreto de potássio. A sua reconstituição deve ser feita em 200 mL de água potável ou previamente fervida e o volume de solução a ingerir deve ser decidido tendo em conta o peso do indivíduo e a gravidade da desidratação. Esta solução oral de reidratação encontra-se contra-indicada em insuficientes renais e hepáticos, não estando descritas interações nos estudos realizados (INFARMED, 2006).

Dioralyte[®] contém os mesmos componentes da solução anterior, com excepção do bicarbonato de sódio que é substituído por citrato dissódico. O pó deve ser reconstituído em 200 mL de água sem contaminantes, ficando ao critério do médico qual o volume a administrar, tendo em conta o peso do doente e o seu estado de gravidade. No caso de Dioralyte[®] não se aconselha o seu uso em casos de obstrução do intestino ou quando o indivíduo apresenta vómitos persistentes. Não são conhecidas interações entre a solução de reidratação e outros fármacos (INFARMED, 2004).

Na eventualidade do indivíduo não conseguir encontrar soluções de reidratação oral, uma solução caseira passa por colocar uma colher de chá de sal e oito colheres de chá de açúcar num litro de água purificada e ir bebendo ao longo do dia (Diemert, 2006; A Wanke, 2014).

<i>Solução</i>	Composição qualitativa	Composição quantitativa (g/saqueta)	Posologia
<i>Redrate</i> [®]	Glucose	4	Lactentes – 200 mL/kg de peso Crianças – 1 carteira após cada dejecção diarreica Adultos – Consoante necessidades Idosos – 1 ou 2 carteiras após cada dejecção diarreica
	Cloreto de Sódio	0,7	
	Bicarbonato de Sódio	0,5	
	Cloreto de Potássio	0,3	
<i>Dioralyte</i> [®]	Glucose	3,56	Lactentes – 150 mL/kg de peso Crianças e adultos – 20 – 40 mL/kg de peso
	Cloreto de Sódio	0,47	
	Cloreto de Potássio	0,30	
	Citrato Dissódico	0,53	

Tabela 13 – Soluções de reidratação oral disponíveis em Portugal

Adaptado de: INFARMED. (2004). *Diolyte - Resumo das características do medicamento*; INFARMED. (2006). *Redrate - Resumo das características do medicamento* (pp. 2–7).

7.1.2. Dieta

Durante episódios diarreicos recomenda-se uma dieta, contudo, ainda não foi definida uma dieta ideal para os doentes. Recomenda-se uma dieta mais líquida com caldos, introduzindo-se posteriormente, à medida que ocorrem melhoras, alimentos sólidos (A Wanke, 2014).

Huang et al. (2004) realizaram um estudo em que compararam um grupo com diarreia do viajante a cumprir uma dieta restrita com um grupo que não tinha restrições alimentares. Verificou-se que não houve diferenças significativas entre grupos, pelo que continuam a existir dúvidas em cumprir um regime alimentar rigoroso quando estamos perante um episódio de diarreia.

As *guidelines* americanas defendem que tanto o doente adulto, como a criança com diarreia devem fazer uma dieta à base de batatas, massas e arroz cozidos com pouco sal. Bolachas de água e sal, bananas, verduras cozinhadas e sopas podem também complementar a dieta (H. L. Dupont & Amerit, 1997; Anna et al., 2013).

7.2. Terapêutica farmacológica

7.2.1. Tratamento sintomático

O tratamento não farmacológico é, em muitos casos, suficiente para evitar ou corrigir a desidratação característica de uma diarreia. Contudo, muitas vezes os doentes precisam de controlar os sintomas que podem, em alguns casos condicionar um dia-a-dia normal. Existem assim antidiarreicos e antibióticos que são usados para limitar os sintomas e diminuir o número de dejeções diárias do indivíduo com diarreia (Diemert, 2006).

7.2.1.1. Anti-diarreicos

7.2.1.1.1. Loperamida

A loperamida é um antidiarreico opióide sintético indicado para o tratamento de episódios diarreicos agudos (de Saussure, 2009; INFARMED, 2014). A molécula é muitas vezes utilizada para tratamento da diarreia do viajante, pois para além de ter efeito a nível da sintomatologia, promove a absorção de líquidos e electrólitos a nível intestinal (Diemert, 2006).

Na diarreia do viajante, a dose inicial recomendada para um adulto é de dois comprimidos (4 mg), seguida de um comprimido (2mg) após cada dejeção diarreica. A dose máxima diária não deve ultrapassar os oito comprimidos (16 mg) (de Saussure, 2009). A molécula não deve ser administrada a crianças com menos de dois anos de idade, sendo que nas crianças com mais de dois anos, a dose diária deve ser ajustada ao peso, sem nunca ultrapassar as 16 mg (INFARMED, 2014).

A loperamida encontra-se contra-indicada em doentes hepáticos, em indivíduos que apresentem sangue nas fezes, febre, obstipação e em diarreias em que os microrganismos implicados são *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ou *Campylobacter* spp. (Diemert, 2006). Os efeitos secundários prendem-se essencialmente com alterações a nível gastrointestinal, como obstipação e flatulência e a nível do sistema nervoso central, como tonturas e dores de cabeça (INFARMED, 2014). O princípio activo interage sobretudo com anti-fúngicos, genfibrozil e desmopressina (INFARMED, 2014).

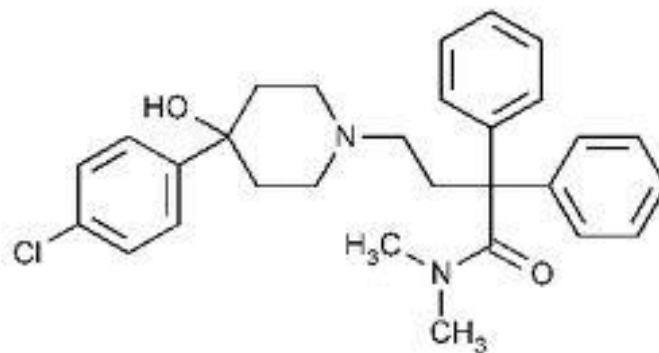


Figura 13 – Estrutura química da loperamida
Retirado de: www.newdruginfo.com (06-09-14)

7.2.1.1.2. Sais de bismuto

Os sais de bismuto são outra alternativa para tratamento de sintomas diarreicos. Para além de agente anti-diarreico, o bismuto tem acção anti-bacteriana, funciona como antibiótico e inibe secreções (Ericsson, Tannenbaum, & Charles, 1990) (citado por Diemert, 2006). Ainda assim, apesar de todas as propriedades, é um agente menos eficaz e por isso pouco utilizado para controlo de sintomas da diarreia do viajante (Diemert, 2006).

A pouca utilização deve-se, também, ao facto de serem necessárias doses altas para surtir efeito e ao risco de interacção com muitos fármacos (A Wanke, 2014).

7.2.2. Terapêutica antibiótica

O recurso a antibióticos fica reservado a indivíduos que apresentem um quadro clínico mais grave, como febre, sangue ou pus na fezes (A Wanke, 2014).

O seu poder de redução da duração de diarreia está mais que estudado e estabelecido, contudo, os antibióticos devem ser reservados para situações graves e não em qualquer tipo de diarreia, pois apresentam algumas desvantagens, nomeadamente a possibilidade de desenvolvimento de resistências (Hill et al., 2006; de Saussure, 2009).

Os antibióticos a administrar a adultos e crianças com diarreia encontram-se descritos na tabela 14 tendo em conta a bactéria causadora da infecção (H. L. Dupont & Amerit, 1997; Anna et al., 2013).

	Microrganismo	Antibiótico	Dose	Posologia
Crianças	ETEC	SMZ+TMP	50 mg/kg/dia	<i>b.i.d.</i> , 7 dias
	<i>Shigella</i> spp.	SMZ+TMP	50 mg/kg/dia	<i>b.i.d.</i> , 5 dias
		Ciprofloxacina	15 mg/kg/dia	<i>b.i.d.</i> , 3 dias
	<i>Salmonella</i> spp.	SMZ+TMP	50 mg/kg/dia	<i>b.i.d.</i> , 5 dias
		Amoxicilina	50 mg/kg/dia	<i>b.i.d.</i> , 7 dias
<i>Campylobacter</i> spp.	Eritromicina	50 mg/kg/dia	<i>q.i.d.</i> , 7 dias	
Adultos	<i>Vibrio cholerae</i>	SMZ+TMP	50 mg/kg/dia	<i>b.i.d.</i> , 3 dias
	ETEC	Ciprofloxacina	500 mg	<i>b.i.d.</i> , 1 a 5 dias
		Norfloxacina	400 mg	
		Ofloxacina	300 mg	
	<i>Shigella</i> spp.	SMZ+TMP	160/800 mg	<i>b.i.d.</i> , 3 dias
	<i>Salmonella</i> spp.	SMZ+TMP	160/800 mg	<i>b.i.d.</i> , 5 dias
		Ciprofloxacina	500 mg	<i>b.i.d.</i> , 5 a 7 dias
		Norfloxacina	400 mg	
	Ofloxacina	300 mg		
<i>Campylobacter</i> spp.	Eritromicina	500 mg	<i>b.i.d.</i> , 5 dias	
<i>Vibrio cholerae</i>	Ciprofloxacina	500 mg	<i>b.i.d.</i> , 3 a 5 dias	
	Norfloxacina	400 mg		
	Ofloxacina	300 mg		

Tabela 14 - Antibióticos indicados para diarreia do viajante tendo em conta o microrganismo envolvido na infecção

Adaptado de: Dupont, H. L., & Amerit, T. (1997). Practice Guidelines on Acute Infectious Diarrhea in Adults; Anna, R., Sapienza, J., Pediatria, N. De, Troster, J., Stape, A., Brandão, A. C., ... Rodrigues, M. (2013). Diarreia Aguda em pediatria: Recomendações para diagnóstico e tratamento

O fármaco de primeira linha utilizado para tratamento de diarreia do viajante foi, em tempos o sulfametoxazol + trimetoprima (SMZ+TMP). Contudo, com o aumento de resistências por parte de ETEC e *Salmonella* spp., houve necessidade de utilizar outras classes de antibióticos. Para além das resistências, este fármaco não tem actividade contra espécies de *Campylobacter*, que é um dos microrganismos mais implicados em episódios diarreicos na Ásia (Diemert, 2006).

Assim sendo, os fármacos que têm vindo a ser mais utilizados para tratar diarreias são as quinolonas, nomeadamente a ciprofloxacina, a azitromicina e a rifaximina (Diemert, 2006).

7.2.2.1. Quinolonas

As quinolonas são a classe de antibióticos de primeira linha no tratamento de infecções gastrointestinais, sendo a ciprofloxacina a mais frequentemente utilizada (A Wanke, 2014).

O seu espectro de acção abrange muitas estirpes de ETEC e também microrganismos menos passíveis de causar infecção gastrointestinal, como *Campylobacter* spp. e *Salmonella* spp. (A Wanke, 2014).

As quinolonas actuam por inibição das topoisomerasas, cuja função é replicar e transcrever o ADN bacteriano (INFARMED, 2012a). As dosagens diferem consoante o fármaco prescrito (Tabela 15) (de Saussure, 2009).

Apesar destas moléculas não apresentarem problemas de tolerância por parte dos doentes, apresentam algumas desvantagens como sejam as interacções (Diemert, 2006). Estão descritas interacções com fármacos que prolongam o intervalo QT como antiarrítmicos, antidepressivos e antipsicóticos; com inibidores da bomba de protões, com varfarina, entre muitos outros (INFARMED, 2012a). As quinolonas encontram-se contraindicadas em crianças, gravidez e aleitamento, e as principais reacções adversas sentem-se a nível gastrointestinal.

Outra desvantagem desta classe de fármacos é o aumento de resistências que se tem verificado ultimamente a nível mundial, nos agentes responsáveis por diarreias. Taguchi et al. (2009) verificaram que espécies de *Salmonella* apresentam resistência à ciprofloxacina e também se encontram descritas resistências em espécies de *Campylobacter*, principalmente na Ásia (Serichantalergs et al., 2010). Por outro lado ETEC apresentam baixa resistência às quinolonas, pelo que o uso de quinolonas no tratamento de infecções gastrointestinais causadas pelo microrganismo são indicadas (Canizalez-Roman, Gonzalez-Nuñez, Vidal, Flores-Villaseñor, & León-Sicairos, 2013).

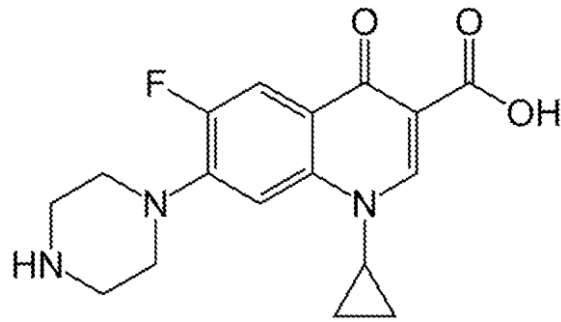


Figura 14 – Estrutura química da ciprofloxacina

Retirado de: <http://www.google.com/patents/WO2012150537A2?cl=es> (06-09-14)

7.2.2.2. Azitromicina

Devido ao aumento de resistências às quinolonas, a azitromicina tem sido cada vez mais uma opção para tratamento da diarreia do viajante (Diemert, 2006).

Trata-se de um macrólido que inibe a síntese proteica dos microrganismos por se ligar aos ribossomas e impedir a translocação peptídica (INFARMED, 2010).

A dose recomendada é de 1000 mg de fármaco numa única toma (de Saussure, 2009).

Não estão descritas interações significativas entre a azitromicina e outros fármacos. Pensa-se que poderá existir interação com derivados ergotamínicos, contudo, não existem estudos que comprovem a teoria (INFARMED, 2010). Os efeitos secundários mais frequentes do fármaco podem sentir-se a nível da visão e audição e a nível gastrointestinal (INFARMED, 2010).

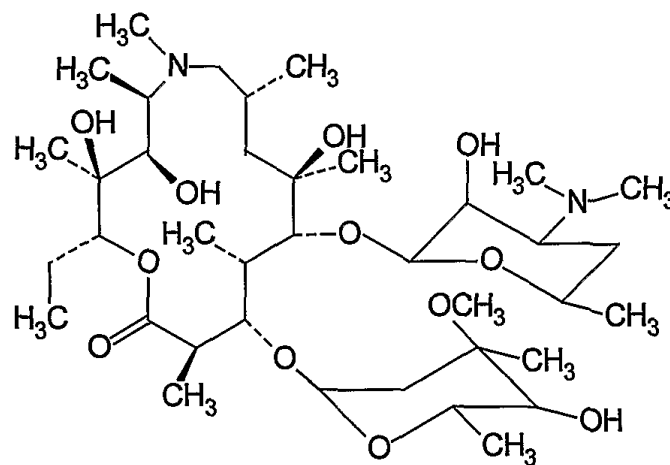


Figura 15- -Estrutura química da azitromicina

Retirado de: <http://www.google.com/patents/WO2002044193A1?cl=es> (06-09-14)

7.2.2.3. Rifaximina

A rifaximina é um derivado da rifamicina pouco absorvido no aparelho gastrointestinal e que inibe a síntese bacteriana por ligação irreversível à RNA polimerase (INFARMED, 2012b).

Uma vez que a sua acção é local, não tem qualquer efeito em microrganismos invasivos. Assim sendo, só deve utilizar-se em diarreias onde não hajam sinais como sangue ou muco nas fezes ou febre (Diemert, 2006). O seu uso fica reservado em casos de infecções por bactérias resistentes às quinolonas, cujo aumento se tem verificado nos últimos tempos (Hong & Kim, 2011).

Sendo um fármaco pouco absorvido, não se verificam interacções entre a rifaximina e outras moléculas, nem tão pouco é necessário haver ajuste em indivíduos com problemas hepáticos ou renais (Koo, Dupont, & Huang, 2009).

A dose diária recomendada para um adulto é de 600 mg dividida em três tomas. O tratamento faz-se durante três dias (de Saussure, 2009). O fármaco só deve ser administrado em crianças com idade superior a 12 anos (A Wanke, 2014).

Um estudo comprovou que o uso concomitante de rifaximina com loperamida é mais eficaz no tratamento de diarreia do viajante não invasiva do que cada molécula sozinha (H. Dupont et al., 2007).

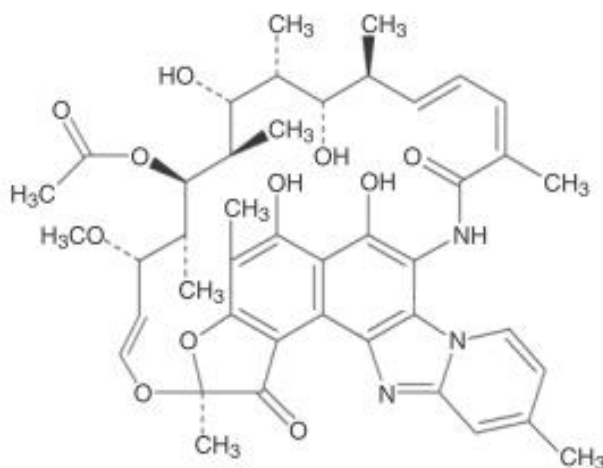


Figura 16 – Estrutura química da rifaximina

Retirado de: Hong, K. S., & Kim, J. S. (2011). Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4(4), 227–35. doi:10.1177/1756283X11398734

Fármaco	Dose adulto	Posologia	Dose pediátrica	Posologia
<i>Quinolonas</i>				
Norfloxacina	400 mg	<i>b.i.d.</i> Três dias	Não recomendado	-
Ciprofloxacina	500 mg	<i>b.i.d.</i> Três dias	20 – 30 mg/Kg	<i>b.i.d.</i> Três dias
Ofloxacina	200 mg	<i>b.i.d.</i> Três dias	7,5 mg/kg	<i>b.i.d.</i> Três dias
Levofloxacina	500 mg	<i>q.d.</i> Três dias	10 mg/kg	<i>q.d.</i> Três dias
<i>Azitromicina</i>	1000 mg	<i>q.d.</i> Um dia	10 mg/kg	<i>q.d.</i> Um dia
<i>Rifaximina</i>	200 mg	<i>t.i.d.</i> Três dias	200 mg (idade>12 anos)	<i>t.i.d.</i> Três dias

Tabela 15 – Antibióticos orais usados para tratamento de diarreia do viajante
 Adaptado de: A Wanke, C. (2014). Traveler’s diarrhea. Retirado a 10 de Março, 2014, de
http://www.uptodate.com/contents/travelers-diarrhea?source=search_result&search=traveler’s+diarrhea&selectedTitle=1~35

7.3. Outras terapêuticas

7.3.1. Probióticos

Os probióticos são maioritariamente utilizados para tratamento de situações agudas de diarreia em crianças. São constituídos por microrganismos vivos, nomeadamente, espécies de *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, entre outros (Sarowska & Jama-kmiecik, 2013).

Não se sabe exactamente como actuam, mas conhecem-se vários benefícios, nomeadamente a nível do aparelho gastrointestinal, razão pela qual são utilizados na terapêutica de diarreias (Sarowska & Jama-kmiecik, 2013).

Vários estudos demonstraram que a administração de probióticos diminui significativamente os sintomas e a duração da diarreia (Sj, Okoko, Eg, Gv, & Lf, 2009) (citado por Sarowska & Jama-kmiecik, 2013).

O Ultra-Levure[®], comercializado em Portugal, contém 250 mg de *Saccharomyces boulardii*. O medicamento deve ser tomado três vezes por dia, sendo indicado a partir dos três meses de idade. Trata-se de um medicamento bastante seguro, pois não estão descritas interações nem efeitos adversos significativos (INFARMED, 2012c).

8. Prevenção

A diarreia do viajante afecta muitos indivíduos que visitam países em desenvolvimento. Como tal, a adopção de medidas preventivas torna-se essencial para quem viaja para estas zonas. A administração de vacinação, adopção de hábitos higiénicos e alimentares, recurso a medidas não farmacológicas e antibioterapia fazem parte do leque de opções profilácticas para quem viaja para países em desenvolvimento (Diemert, 2006).

8.1. Cuidados alimentares

Como foi referido anteriormente, o desenvolvimento de diarreia do viajante deve-se à presença de microrganismos em alimentos e água contaminada. Assim sendo, é de extrema importância que os indivíduos adoptem medidas higiénicas e alimentares o mais correctas possíveis de forma a evitar o distúrbio.

São quatro as regras fundamentais que a OMS aconselha os turistas a seguirem durante a sua viagem: “descascado, empacotado, purificado ou fervido” (Organização Mundial de Saúde, 2014b). Outras regras de ouro que diminuem o risco de adquirir diarreia do viajante incluem não ingerir alimentos ou água comprada em vendedores de rua, não ingerir alimentos crus (não cozinhados, frutas sem estarem descascadas e mariscos), não colocar gelo nas bebidas, só consumir leite pasteurizado e evitar lacticínios (A Wanke, 2014)

A adição de tintura de iodo à água é um bom método de purificação e a carbonização também contribui para a destruição de microrganismos passíveis de causar infecção gastrointestinal (Diemert, 2006).

8.2. Probióticos e prebióticos

8.2.1. Probióticos

Vários estudos demonstram que o uso de probióticos na profilaxia da diarreia do viajante tem-se mostrado bastante eficaz. Os probióticos são bactérias vivas que quando ingeridas em quantidades apropriadas actuam benéficamente na saúde do indivíduo (Organização Mundial de Gastroenterologia, 2008a). Actuam a nível intestinal por estimulação de mecanismos imunitários (aumento de IgA) e não imunitários (alteração de pH local que afecta microrganismos patogénicos, competição por nutrientes e modificação de toxinas de agentes patogénicos) (Organização Mundial de Gastroenterologia, 2008a).

J. Oksanen et al. (1990) demonstraram que *Lactobacillus rhamnosus* administrado numa posologia de 2×10^9 UFC/dia durante duas semanas previne o aparecimento de diarreia do viajante. O estudo foi feito em indivíduos finlandeses que viajaram para a Turquia, verificando-se uma redução dos episódios diarreicos na ordem dos 12 %, comparando com o grupo controlo. Evidência do efeito profiláctico destas bactérias foi também demonstrado por Hilton, Kolakowski, Singer, & Smith (1997).

Saccharomyces boulardii administrado uma vez por dia na ordem das $10^9 - 10^{10}$ UFC demonstrou ser igualmente efectivo na prevenção de episódios diarreicos, podendo ser utilizado em indivíduos que viajam para países não desenvolvidos (McFarland, 2007).

Misturas de bactérias contendo *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum* foram testadas, sendo notável o efeito positivo na prevenção de distúrbios gastrointestinais (McFarland, 2007).

8.2.2. Prebióticos

Os prebióticos, são também utilizados para prevenção da diarreia do viajante. São substâncias não digeríveis que actuam benéficamente no organismo por seleccionarem o crescimento de determinadas bactérias que têm efeito fisiológico positivo para o indivíduo (Organização Mundial de Gastroenterologia, 2008a). O seu mecanismo de acção traduz-se no aumento de bactérias anaeróbias benéficas a nível intestinal em detrimento de microrganismos patogénicos (Organização Mundial de Gastroenterologia, 2008a). Estes alimentos não digeríveis, seleccionam o crescimento de determinadas

bactérias a nível intestinal, estimulam o sistema imunitário e exercem também acção a nível da diminuição de ligação de bactérias à mucosa intestinal, prevenindo infecções gastrointestinais (Drakoularakou, Tzortzis, Rastall, & Gibson, 2010).

Por apresentarem maior estabilidade durante a passagem pelo aparelho digestivo, autores defendem o seu uso em vez dos probióticos (Buddington, Donahoo, & Buddington, 2002; Drakoularakou, Tzortzis, Rastall, & Gibson, 2010). Contudo, o facto de actuarem predominantemente no intestino grosso, cria um obstáculo à sua acção preventiva, isto porque as infecções se dão muitas vezes a nível do intestino delgado (Cummings, Christie, & Cole, 2001; Drakoularakou, Tzortzis, Rastall, & Gibson, 2010).

Um estudo realizado por Drakoularakou et al. (2010) em que foi utilizada uma mistura de 5,5g de galacto-olissacarídeos diários durante duas semanas comprovou a acção na diminuição da duração da diarreia do viajante. No grupo controlo a diarreia durou cinco dias, enquanto que no grupo que fez a mistura a diarreia prolongou-se durante cerca de três dias.

8.3. Antibióticos

O uso de antibióticos para prevenir episódios de diarreia do viajante tem-se mostrado muito eficaz. Ainda assim, o recurso a estas moléculas deve ser limitado a períodos de tempo reduzido e a situações especiais como indivíduos com o sistema imunitário comprometido, com diabetes ou a fazerem terapêutica diurética (Diemert, 2006).

Zanger, Nurjadi, Gabor, Gaile, & Kremsner (2013) verificaram que a toma diária de 400 mg de rifaximina previne eficazmente o desenvolvimento de diarreias em viajantes que se deslocam até à Ásia. Outro estudo realizado com indivíduos que viajaram para o México reforçou que o antibiótico administrado numa dose diária de 600 mg durante 14 dias tem propriedades profiláticas (Martínez-Sandoval et al., 2010).

Existem, contudo, estudos que mostram que a rifaximina tem pouco ou nenhum efeito preventivo em episódios diarreicos. Flores et al. (2011) realizaram um estudo em estudantes que viajaram para o México e o que se verificou foi que 550 mg de rifaximina diária não surtiu efeito preventivo. Existe, contudo, a possibilidade de não se verem efeitos devido ao facto de se ter verificado uma taxa de diarreia do viajante muito baixa durante o tempo do estudo, limitando assim a verificação do efeito profilático do antibiótico. Assim sendo, o recurso a este antibiótico para prevenção da diarreia do viajante tem-se mostrado bastante controverso.

A classe das quinolonas também tem sido testada relativamente ao efeito preventivo na diarreia do viajante. A taxa de eficácia das quinolonas anda à volta dos 88%, sendo por isso aconselhado o seu uso para prevenção de episódios diarreicos em indivíduos com maior predisposição para desenvolver patologia gastrointestinal grave (Alajbegovic, Sanders, Atherly, & Riddle, 2012).

A profilaxia com antibióticos não deve ser usada rotineiramente nem por longos períodos de tempo, pois, como referido anteriormente há cada vez mais bactérias causadoras de diarreia a criarem resistências a estes antibióticos (Diemert, 2006).

Apesar de não ser aconselhado recorrer a antibióticos para prevenção da diarreia do viajante, quando o médico prescreve um antibiótico a tomar deve dar primazia à rifaximina, pois por ser pouco absorvida, apresenta um perfil mais seguro com menos reacções adversas (Diemert, 2006).

8.4. Vacinação

O recurso á imunização em indivíduos que se deslocam para países onde a diarreia do viajante é prevalente é bastante conveniente, nomeadamente em casos de imunodepressão, seja por doença ou medicação, doentes crónicos como diabéticos, e crianças e idosos em que o sistema imunitário se encontra debilitado.

A vacinação é, entre todas as medidas preventivas, a forma mais eficaz de evitar uma diarreia do viajante, no entanto, até ao momento só uma vacina se encontra disponível em Portugal, não sendo contudo usada para prevenção da diarreia do viajante. A vacina disponível, Dukoral[®], está formulada para prevenção de diarreia causada por *V. cholerae*, contudo, por haver semelhança entre a toxina de *V. cholerae* e a toxina LT de ETEC, autores defendem que poderá oferecer protecção cruzada para a diarreia do viajante (Walker, Steele, & Aguado, 2007; Ahmed, Tr, Zaman, Sinclair, & Qadri, 2013). Os estudos realizados apenas são direccionados para ETEC e foram testados relativamente a adesinas e toxinas da bactéria.

Um estudo realizado por López-Gigosos et al. (2013) demonstrou que a vacina tem eficácia na prevenção da diarreia do viajante, tendo verificado que o risco dos viajantes desenvolverem diarreia após vacinação desceu em cerca de 28%.

A vacina encontra-se indicada a partir dos dois anos de idade (Tabela x) estando contra-indicada em casos de alergia a algum dos componentes e doenças a nível gástrico. Indivíduos com sistema imunitário debilitado devem também evitar levar esta vacina. A vacina pode ser administrada durante gravidez e aleitamento, embora não hajam estudos que comprovem na prática a ausência de toxicidade (INFARMED, s.d.).

Idade	Vacinação primária	Protecção mantida	Protecção conferida
2 – 6 anos	3 doses (1 a 6 semanas de intervalo)	Vacinar novamente após 6 meses	Uma semana após vacinação
A partir de 6 anos e adultos	2 doses (1 a 6 semanas de intervalo)	Vacinar novamente após 2 anos	

Tabela 16 – Posologia da vacina Dukoral[®]

Adaptado de: INFARMED. (s.d.). *Dukoral - Resumo das Características do Medicamento* (pp. 1–25).

8.4.1. Vacinas em estudo

Bagheri et al. (2014) encontram-se a estudar uma vacina que actua a nível da aderência e toxinas de ETEC. A vacina consiste numa proteína recombinante constituída por subunidades de factores de colonização e da toxina LT. O que se verifica é que a proteína induz anticorpos contra factores de colonização e também contra a toxina, podendo ser uma óptima estratégia na diminuição da diarreia do viajante.

Norton, Lawson, Mahdi, Freytag, & Clements (2012) estudaram a subunidade A da toxina LT para produção de vacinas. Uma vez que esta porção da toxina promove resposta por parte do sistema imunitário pensa-se que pode ser utilizada para produção de novas vacinas que confirmam protecção contra a diarreia do viajante.

A produção de uma vacina contendo ETEC com dois tipos de fímbrias (CFA/I e CS2) pode ter um efeito preventivo na diarreia do viajante. Tobias, Svennerholm, Holmgren, & Lebens (2010) criaram uma bactéria híbrida, que produzia os dois factores de colonização. Após inactivação bacteriana testaram a vacina em ratinhos e o que se concluiu foi que havia produção de anticorpos que conferem protecção contra os factores de colonização.

Um método mais prático de conferir protecção contra ETEC foi sugerido por Otto, Najnigier, Stelmasiak, & Robins-Browne(2011) que produziram comprimidos a partir de colostro de gado que havia sido imunizado com várias estirpes de ETEC. A eficácia dos comprimidos foi testada, verificando-se uma diminuição de diarreia do viajante nos indivíduos que aceitaram participar no estudo.

9. Consulta do viajante

Tendo em conta o aumento do número de indivíduos que se desloca para países não desenvolvidos, tem havido necessidade de se desenvolver a medicina direccionada para o viajante nos últimos vinte e cinco anos (Hill et al., 2006; Powell & Ford, 2010).

A consulta do viajante dedica-se a indivíduos que têm que se deslocar para outros países, quer seja em trabalho, quer seja em lazer.

Durante uma consulta do viajante o que se pretende é obter dados do viajante, como por exemplo idade, condições de saúde, se faz algum tipo de medicação e se está vacinado e ainda dados acerca da viagem como a altura em que vai ocorrer e qual a sua duração, qual o local e se tem actividades planeadas (Hill et al., 2006).

O aconselhamento durante uma consulta deve passar por educação do viajante de modo a prevenir, por exemplo, patologias como malária e, no caso de diarreia do viajante, educar para prevenção e tratamento (Powell & Ford, 2010).

Para o viajante que se vai deslocar para países onde a diarreia é bastante prevalente, a consulta do viajante vai ajudar a evitar comportamentos de risco que possam levar ao desenvolvimento da doença. É bastante importante prevenir através de medidas higiénicas e alimentares, já descritas anteriormente, e em caso de aparecimento da doença o indivíduo pode fazer o seu tratamento sem recorrer a profissionais de saúde.

9.1. O papel do farmacêutico

O farmacêutico torna-se uma peça fundamental na organização da viagem. O aconselhamento passa por organizar uma “farmácia” básica que deve conter, para além de toda a medicação habitual da pessoa, medicamentos para dores, febre, episódios gripais, náuseas e vômitos, picadas de insectos e medicamentos para diarreia, como a loperamida. A aquisição de um produto desinfectante para água, pensos rápidos e compressas esterilizadas também é apropriado (Santos, 2014). É importante adquirir na farmácia soluções de reidratação oral para prevenir desidratação caso desenvolva um episódio diarreico.

O uso de antibióticos, como referido anteriormente fica reservado a casos especiais e por isso não se justifica leva-los para uma viagem se o indivíduo for saudável (Hill et al., 2006).

Caso o indivíduo desenvolva diarreia do viajante pode seguir indicações conforme a tabela 17.

Tratamento	Posologia	Contra - indicações
<i>Solução de reidratação oral</i>	Reconstituir em 200 ml de água e ingerir conforme necessidades	Se existirem vômitos persistentes
<i>Loperamida</i>	1 comprimido após cada dejecção diarreica	Diarreia com sangue e febre associada

Tabela 17 – Tratamento para diarreias do viajante ligeiras a moderadas

O farmacêutico pode ainda ajudar no correcto acondicionamento dos medicamentos de modo a que as suas propriedades se mantenham inalteradas (Santos, 2014).

10. Conclusão

A diarreia do viajante é um dos distúrbios gastrointestinais que mais afecta tanto indivíduos adultos como crianças que se deslocam para países não desenvolvidos nos continentes Africano, Asiático e sul Americano.

Normalmente a diarreia resolve espontaneamente sem que seja necessário terapêutica farmacológica, excepto em situações mais graves como sistema imunitário debilitado.

É bastante importante que, antes de viajar, o indivíduo marque uma consulta do viajante com antecedência de modo a preparar a sua viagem da melhor forma, e a evitar estes episódios que podem atrapalhar qualquer viagem, seja a trabalho ou a lazer, e resultar em consequências graves como por exemplo desidratação.

Antes de viajarem, os indivíduos devem adquirir soluções orais de reidratação numa farmácia, assim como fármacos para tratamento de sintomas como loperamida. O recurso a antibióticos deve ser discutido com um médico devido ao crescimento de resistências que se tem verificado.

Uma das medidas preventivas mais eficazes será a imunização, contudo, uma vez que não existe vacina disponível em Portugal, o indivíduo deve proteger-se de outras formas, evitando consumir alimentos e água que possam estar contaminados (alimentos crus, mal cozinhados, bebidas com gelo, entre outros).

A imunização será, realmente, a longo prazo, a melhor forma de prevenir o desenvolvimento da diarreia do viajante. Contudo, as vacinas em estudo apenas estão a ser testadas para ETEC. Apesar de em menor número, infecções por bactérias patogénicas como espécies de *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter* também ocorrem em viajantes e por isso deviam estudar-se vacinas contra estas bactérias.

Em conclusão, a prevenção é a melhor forma de viajar para países em desenvolvimento, de forma segura e por isso o recurso a profissionais de saúde é fundamental para que haja uma educação a nível de hábitos higiénicos e alimentares. Uma vez que em alguns países onde a diarreia do viajante é frequente, os sistemas de saúde são muito básicos, caso surja algum episódio diarreico, o indivíduo deve iniciar tratamento por si só. Pode recorrer a soluções de reidratação oral, loperamida e, caso se justifique, antibiótico, evitando ir ao médico.

11. Bibliografia

- A Wanke, C. (2014). Traveler's diarrhea. Retirado 10 de Março, 2014, de http://www.uptodate.com/contents/travelers-diarrhea?source=search_result&search=traveler's+diarrhea&selectedTitle=1~35
- Ahmed, T., Tr, B., Zaman, K., Sinclair, D., & Qadri, F. (2013). Vaccines for preventing enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) diarrhoea, (7).
- Ahn, J. Y., Chung, J., Chai, J. S., Kang, Y. A., Cheon, D., & Jeoung, A. (2011). Clinical Characteristics and Etiology of Travelers' Diarrhea among Korean Travelers Visiting South-East Asia, 196–200. doi:10.3346/jkms.2011.26.2.196
- Alajbegovic, S., Sanders, J. W., Atherly, D. E., & Riddle, M. S. (2012). Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 1(1), 39. doi:10.1186/2046-4053-1-39
- Anna, R., Sapienza, J., Pediatria, N. De, Troster, J., Stape, A., Brandão, A. C., ... Rodrigues, M. (2013). Diarreia Aguda em pediatria: Recomendações para diagnóstico e tratamento.
- Aranda, K. R. S., Fagundes-Neto, U., & Scaletsky, I. C. a. (2004). Evaluation of multiplex PCRs for diagnosis of infection with diarrheagenic *Escherichia coli* and *Shigella* spp. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(12), 5849–53. doi:10.1128/JCM.42.12.5849-5853.2004
- Bagheri, S., Mousavi Gargari, S. L., Rasooli, I., Nazarian, S., & Alerasol, M. (2014). A CsaA, CsaB and LTB chimeric protein induces protection against Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, (x x), 1–7. doi:10.1016/j.bjid.2013.07.012

- Bhavnani, D., Goldstick, J. E., Cevallos, W., Trueba, G., & Eisenberg, J. N. S. (2012). Original Contribution Synergistic Effects Between Rotavirus and Coinfecting Pathogens on Diarrheal Disease: Evidence de a Community-based Study in Northwestern Ecuador, *176*(5), 387–395. doi:10.1093/aje/kws220
- Buddington, K. K., Donahoo, J. B., & Buddington, R. K. (2002). Dietary oligofructose and inulin protect mice de enteric and systemic pathogens and tumor inducers. *The Journal of Nutrition*, *132*(3), 472–7. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880573>
- Canizalez-Roman, A., Gonzalez-Nuñez, E., Vidal, J. E., Flores-Villaseñor, H., & León-Sicaños, N. (2013). Prevalence and antibiotic resistance profiles of diarrheagenic *Escherichia coli* strains isolated de food items in northwestern Mexico. *International Journal of Food Microbiology*, *164*(1), 36–45. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2013.03.020
- Carmichael, A. (2011). WHO: Initial treatment of dehydration for severe acute malnutrition. Retirado a 18 de Agosto, 2014, de http://www.who.int/elena/titles/bbc/dehydration_sam/en/
- Chen, H. D., & Frankel, G. (2005). Enteropathogenic *Escherichia coli*: unravelling pathogenesis. *FEMS Microbiology Reviews*, *29*(1), 83–98. doi:10.1016/j.femsre.2004.07.002
- Clements, A., Young, J. C., Constantinou, N., & Frankel, G. (2012). Infection strategies of enteric pathogenic *Escherichia coli* © 2012 Landes Bioscience . Do not distribute . © 2012 Landes Bioscience ., (Abril), 71–87.
- Cobelens, R. G. J., Leentvaar-Kuijpers, A., Kleinjnen, J., & Coutinho, R. . (1998). Incidence and risk factors of diarrhoea in Dutch travellers: consequences for priorities in pre-travel health advice. *Trop. Med. Int. Health*, (11), 896–903.
- Collins, S. M., Read, N. W., Rajnakova, A., Deng, Y., Graham, J. C., Mckendrick, M. W., & Mochhala, S. M. (2003). Increased rectal mucosal expression of interleukin 1 β in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 523–526.

- Connor, B. a. (2005). Sequelae of traveler's diarrhea: focus on postinfectious irritable bowel syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 41 Suppl 8(Suppl 8), S577–86. doi:10.1086/432956
- Connor, B. a. (2013). Chronic diarrhea in travelers. *Current Infectious Disease Reports*, 15(3), 203–10. doi:10.1007/s11908-013-0328-2
- Connor, B. a, & Riddle, M. S. (2013). Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, 20(5), 303–12. doi:10.1111/jtm.12049
- Cuchacovich, R., Espinoza, L. R., Rea, C., & Rea, E. (2004). HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: Pathogenetic and Clinical Considerations, 17(2), 348–369. doi:10.1128/CMR.17.2.348
- Cummings, J. H., Christie, S., & Cole, T. J. (2001). A study of fructo oligosaccharides in the prevention of travellers' diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 15(8), 1139–45. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11472316>
- De la Cabada Bauche, J., & Dupont, H. L. (2011). New Developments in Traveler's Diarrhea. *Gastroenterology & Hepatology*, 7(2), 88–95. Retirado de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3061023&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- De Saussure, P. P. H. (2009). Management of the returning traveler with diarrhea. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2(6), 367–75. doi:10.1177/1756283X09346668
- Detection of Enterotoxigenic Escherichia coli in food by Real Time PCR amplification of the *lt*, *stx* and *stx* genes, encoding the heat-labile and heat-stable enterotoxins. (2013), 1–5.
- Diemert, D. J. (2006). Prevention and self-treatment of traveler's diarrhea. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 583–94. doi:10.1128/CMR.00052-05
- Drakoularakou, a, Tzortzis, G., Rastall, R. a, & Gibson, G. R. (2010). A double-blind, placebo-controlled, randomized human study assessing the capacity of a novel

- galacto-oligosaccharide mixture in reducing travellers' diarrhoea. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(2), 146–52. doi:10.1038/ejcn.2009.120
- Dunlop, S. P., Jenkins, D., Neal, K. R., & Spiller, R. C. (2003). Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology*, 125(6), 1652–1659.
- Dupont, H., Jiang, Z. D., Belkind-Gerson, J., Okhuysen, P. C., Ericsson, C. D., Ke, S., ... Martinez Sandoval, F. (2007). Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(4), 451–456.
- Dupont, H. L., & Amerit, T. (1997). Practice Guidelines on Acute Infectious Diarrhea in Adults.
- E&O Laboratories. (2014). Retirado a 23 de Agosto, 2014, de <http://www.eolabs.com/macconkey-agar-2-pp1725.html>
- Ericsson, C. D., Tannenbaum, C., & Charles, T. T. (1990). Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate. *Rev Infect Dis*, 12, 16–20.
- Flores, J., Dupont, H. L., Jiang, Z.-D., Okhuysen, P. C., Melendez-Romero, J. H., Gonzalez-Estrada, A., ... Paredes, M. (2011). A randomized, double-blind, pilot study of rifaximin 550 mg versus placebo in the prevention of travelers' diarrhea in Mexico during the dry season. *Journal of Travel Medicine*, 18(5), 333–6. doi:10.1111/j.1708-8305.2011.00549.x
- Fonseca, A., Sebastião, C., Martins, F., Ribeiro, M., Pinto, M., & Lito, L. (2004). *Orientações para a Elaboração de um Manual de Boas Práticas em Bacteriologia*.
- Ghosal, A., Bhowmick, R., Banerjee, R., Ganguly, S., Yamasaki, S., Ramamurthy, T., ... Chatterjee, N. S. (2009). Characterization and studies of the cellular interaction of native colonization factor CS6 purified de a clinical isolate of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 77(5), 2125–35. doi:10.1128/IAI.01397-08

- Gonzales, L., Ali, Z. B., Nygren, E., Wang, Z., Karlsson, S., Zhu, B., & Quiding-ja, M. (2013). Alkaline pH Is a Signal for Optimal Production and Secretion of the Heat Labile Toxin , LT in Enterotoxigenic Escherichia Coli (ETEC), 8(9), 1–12. doi:10.1371/journal.pone.0074069
- Goodgame, R. (2007). Norovirus gastroenteritis. *Current Infectious Disease Reports*, 9(2), 102–109. doi:10.1056/NEJMra0804575
- Guidelines--Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. (2006). *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases : JGLD*, 15(3), 307–12. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25087451>
- Hauck, L. J., White, C., Feasby, T. E., Zochodne, D. W., Svenson, L. W., & Hill, M. D. (2008). Incidence of Guillain-Barré syndrome in Alberta, Canada: an administrative data study. *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(3), 318–320.
- Hill, D. R., Ericsson, C. D., Pearson, R. D., Keystone, J. S., Freedman, D. O., Kozarsky, P. E., ... Ryan, E. T. (2006). The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43(12), 1499–539. doi:10.1086/508782
- Hill Gaston, J. S., & Lillicrap, M. S. (2003). Arthritis Associated with Enteric Infection. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17(2), 219–239.
- Hilton, E., Kolakowski, P., Singer, C., & Smith, M. (1997). Efficacy of Lactobacillus GG as a Diarrheal Preventive in Travelers. *Journal of Travel Medicine*, 4(1), 41–43. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815476>
- Holland, P. M., Abramson, R. D., Watson, R., & Gelfand, D. H. (1991). Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5' - 3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase, 88(August), 7276–7280.
- Hong, K. S., & Kim, J. S. (2011). Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4(4), 227–35. doi:10.1177/1756283X11398734

- Huang, D. B., Awasthi, M., Le, B.-M., Leve, M. E., DuPont, M. W., DuPont, H. L., & Ericsson, C. D. (2004). The role of diet in the treatment of travelers' diarrhea: a pilot study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 39(4), 468–71. doi:10.1086/422322
- Hughes, R. A., & Cornblath, D. R. (2005). Guillain-barré Syndrome. *The Lancet*, 366(9497), 1653–1666.
- Hutson, A. M., Atmar, R. L., Graham, D. Y., & Estes, M. K. (2002). Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *The Journal of Infectious Diseases*, 185(9), 1335–7. doi:10.1086/339883
- INFARMED. (n.d.). *Dukoral - Resumo das Características do Medicamento* (pp. 1–25).
- INFARMED. (2004). *Diolaryte - Resumo das características do medicamento*.
- INFARMED. (2006). *Redrate - Resumo das características do medicamento* (pp. 2–7).
- INFARMED. (2010). *Azitromicina - Resumo das características do medicamento*.
- INFARMED. (2012a). *Ciprofloxacina - Resumo das características do medicamento*.
- INFARMED. (2012b). *Rifaximina - Resumo das características do medicamento*.
- INFARMED. (2012c). *UL - Resumo das características do medicamento* (pp. 3–8).
- INFARMED. (2014). *Loperamida - Resumos das características do medicamento*.
- J. Oksanen, P., Salminen, S., Salexin, M., Hämäläinen, P., Ihantola-Vormisto, A., Muurasniemi-Isoviita, L., ... Heikki, V. (1990). Prevention of Travellers Diarrhoea by Lactobacillus GG. *Annals of Medicine*, 22, 53–56.
- Jackie, R. (2012). Learning zone prevention and treatment, 51–57.
- Jiang, Z.-D., Lowe, B., Verenkar, M. P., Ashley, D., Steffen, R., Tornieporth, N., ... DuPont, H. L. (2002). Prevalence of enteric pathogens among international travelers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Montego Bay). *The Journal of Infectious Diseases*, 185(4), 497–502. doi:10.1086/338834

- Kaur, P., Chakraborti, a, & Asea, a. (2010). Enteroaggregative Escherichia coli: An Emerging Enteric Food Borne Pathogen. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2010, 254159. doi:10.1155/2010/254159
- Koga, M., Gilbert, M., Takahashi, M., Li, J., Koike, S., Hirata, K., & Yuki, N. (2006). Comprehensive analysis of bacterial risk factors for the development of Guillain-Barre syndrome after Campylobacter jejuni enteritis. *The Journal of Infectious Diseases*, 193(4), 547–55. doi:10.1086/499969
- Koksal, F., Oguzkurt, N., Samastı, M., & Altas, K. (2007). Prevalence and Antimicrobial Resistance Patterns of Aeromonas Strains Isolated de Drinking Water Samples in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy*, 53.
- Kollaritsch, H., Paulke-Korinek, M., & Wiedermann, U. (2012). Traveler's Diarrhea. *Infectious Disease Clinics of North America*, 26(3), 691–706. doi:10.1016/j.idc.2012.06.002
- Koo, H. L., Dupont, H. L., & Huang, D. B. (2009). The role of rifaximin in the treatment and chemoprophylaxis of travelers' diarrhea. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 5, 841–8. Retirado de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2773752&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Lääveri, T., Pakkanen, S. H., Antikainen, J., Riutta, J., Mero, S., Kirveskari, J., & Kantele, A. (2014). High number of diarrhoeal co-infections in travellers to Benin, West Africa. *BMC Infectious Diseases*, 14, 81. doi:10.1186/1471-2334-14-81
- Lagos, R., Avendaño, a, Prado, V., Horwitz, I., Wasserman, S., Losonsky, G., ... Levine, M. M. (1995). Attenuated live cholera vaccine strain CVD 103-HgR elicits significantly higher serum vibriocidal antibody titers in persons of blood group O. *Infection and Immunity*, 63(2), 707–9. Retirado de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=173056&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Lim, P. L. (2008). Appendicitis associated with travelers' diarrhea caused by *Aeromonas sobria*. *Journal of Travel Medicine*, 16(2), 132–3. doi:10.1111/j.1708-8305.2008.00288.x
- Liu, J., Kabir, F., Manneh, J., Lertsethtakarn, P., Begum, S., Gratz, J., ... Houpt, E. R. (2014). Development and assessment of molecular diagnostic tests for 15 enteropathogens causing childhood diarrhoea: a multicentre study. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(8), 716–24. doi:10.1016/S1473-3099(14)70808-4
- López-Gigosos, R., Campins, M., Calvo, M. J., Pérez-Hoyos, S., Díez-Domingo, J., Salleras, L., ... Segarra, P. (2013). Effectiveness of the WC/rBS oral cholera vaccine in the prevention of traveler's diarrhea: a prospective cohort study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 9(3), 692–8. Retirado de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3891730&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Martinez, A. P., & Azevedo, G. R. De. (2012). Tradução, adaptação cultural e validação da Bristol Stool Form Scale para a população brasileira, 20(3).
- Martinez-Sandoval, F., Ericsson, C. D., Jiang, Z.-D., Okhuysen, P. C., Romero, J. H. M. M., Hernandez, N., ... DuPont, H. L. (2010). Prevention of travelers' diarrhea with rifaximin in US travelers to Mexico. *Journal of Travel Medicine*, 17(2), 111–7. doi:10.1111/j.1708-8305.2009.00385.x
- Mazariego-Espinosa, K., Cruz, A., Ledesma, M. a, Ochoa, S. a, & Xicohtencatl-Cortes, J. (2010). Longus, a type IV pilus of enterotoxigenic *Escherichia coli*, is involved in adherence to intestinal epithelial cells. *Journal of Bacteriology*, 192(11), 2791–800. doi:10.1128/JB.01595-09
- McFarland, L. V. (2007). Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 5(2), 97–105.
- Menezes, C. A., Gonçalves, D. S., Amianti, J., Fernandes, I., Taddei, C. R., Célia, P., ... Paulo, U. D. S. (2003). Capture Immunoassay for LT Detection Produced by Enterotoxigenic *Escherichia coli* in Bacterial Isolates, 34, 11–13.

- Ministério da Saúde. (2001). Manual de Procedimientos Campylobacter, 1–29.
- Mohamed, J. A., Ph, D., Padda, R. S., & Gonzalez-estrada, A. (2012). Seasonality of Diarrheagenic Escherichia coli pathotypes in U.S. Students Acquiring Diarrhea in Mexico, *18*(2), 121–125. doi:10.1111/j.1708-8305.2010.00488.x.Seasonality
- Nataro, J. P., Deng, Y., Maneval, D. R., German, a L., Martin, W. C., & Levine, M. M. (1992). Aggregative adherence fimbriae I of enteroaggregative Escherichia coli mediate adherence to HEp-2 cells and hemagglutination of human erythrocytes. *Infection and Immunity*, *60*(6), 2297–304. Retirado de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=257157&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic Escherichia coli, *11*(1), 142–201.
- Norton, E. B., Lawson, L. B., Mahdi, Z., Freytag, L. C., & Clements, J. D. (2012). The A subunit of Escherichia coli heat-labile enterotoxin functions as a mucosal adjuvant and promotes IgG2a, IgA, and Th17 responses to vaccine antigens. *Infection and Immunity*, *80*(7), 2426–35. doi:10.1128/IAI.00181-12
- Organização Mundial de Gastroenterologia. (2008a). Probióticos e Prebióticos.
- Organização Mundial de Gastroenterologia. (2008b). World Gastroenterology Organisation practice guideline: Acute diarrhea, (March), 1–29.
- Organização Mundial de Saúde. (2006). *Oral Rehydration Salts: Production of the new ORS*.
- Organização Mundial de Saúde. (2014a). Diarrhoea. Retirado September 27, 2014, de <http://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>
- Organização Mundial de Saúde. (2014b). WHO - Water Diseases. Retirado February 09, 2014, de http://www.charcoalremedies.com/water_diseases_who
- Otto, W., Najnigier, B., Stelmasiak, T., & Robins-Browne, R. M. (2011). Randomized control trials using a tablet formulation of hyperimmune bovine colostrum to prevent

- diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in volunteers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(7-8), 862–8. doi:10.3109/00365521.2011.574726
- Pawlowski, S. W., Warren, C. A., & Guerrant, R. (2010). Diagnosis and Treatment of Acute or Persistent Diarrhea, 136(6), 1874–1886. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.072.Diagnosis
- Pereira, P., Baptista, J., Dias, J., & Toscano, C. (2011). *Manual de Colheitas do Laboratório de Microbiologia*.
- Pope, J. E., Krizova, A., Garg, A. X., Thiessen-Philbrook, H., & Ouimet, J. M. (2007). *Campylobacter Reactive Arthritis: a Systematic Review. Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37(1), 48–55.
- Powell, B., & Ford, C. (2010). Risks of travel, benefits of a specialist consult. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 77(4), 246–54. doi:10.3949/ccjm.77a.09097
- Rocha, L. B., Ozaki, C. Y., Horton, D. S. P. Q., Menezes, C. a, Silva, A., Fernandes, I., ... Piazza, R. M. F. (2013). Different assay conditions for detecting the production and release of heat-labile and heat-stable toxins in enterotoxigenic *Escherichia coli* isolates. *Toxins*, 5(12), 2384–402. doi:10.3390/toxins5122384
- Santos, M. (2014). Consulta de Saúde do Viajante. Retirado a 22 de Outubro, 2014, de http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/prevencao/consulta_de_saude_do_viajante
- Sarowska, J., & Jama-kmiecik, A. (2013). The Therapeutic Effect of Probiotic Bacteria. *Adv Clin Exp Med*, 759–766.
- Schlagenhauf, P., Chen, L. H., Wilson, M. E., Freedman, D. O., Tchong, D., Schwartz, E., ... Keystone, J. (2010). Sex and Gender Differences in Travel-Associated Disease, 50, 826–832. doi:10.1086/650575
- Serichantalergs, O., Pootong, P., Dalsgaard, A., Bodhidatta, L., Guerry, P., Tribble, D. R., ... Mason, C. J. (2010). PFGE, Lior serotype and antimicrobial resistance patterns among *Campylobacter jejuni* isolated de travelers and US military personnel with acute diarrhea in Thailand , 1998-2003, 1–11.

- Shah, N., Dupont, H. L., Ramsey, D. J., & Asia, S. (2009). Global Etiology of Travelers' Diarrhea : Systematic Review de 1973 to the Present, *80*(4), 609–614.
- Shaheen, H. I., Abdel Messih, I. a, Klena, J. D., Mansour, a, El-Wakkeel, Z., Wierzba, T. F., ... Frenck, R. W. (2009). Phenotypic and genotypic analysis of enterotoxigenic *Escherichia coli* in samples obtained de Egyptian children presenting to referral hospitals. *Journal of Clinical Microbiology*, *47*(1), 189–97. doi:10.1128/JCM.01282-08
- Silva, J. A., & Dias, W. (2006). *Escherichia coli* Enteropatogénica (EPEC), ao contrário da *Escherichia coli* comensal, *Adere, Sinaliza e Lesa Enterócitos*, *34*(3), 175–196.
- Sj, A., Okoko, B., Eg, M., Gv, G., & Lf, D. (2009). Probiotics for treating infectious diarrhoea, (4).
- Sociedade Portuguesa de Gastrentrologia. (n.d.). Diarreia: Avaliação e Tratamento.
- Sonnenburg, F. Von, Tornieporth, N., Waiyaki, P., Lowe, B., Jr, L. F. P., Dupont, H. L., & Mathewson, J. J. (2000). Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus For personal use only . Not to be reproduced without permission of The Lancet ., *356*, 133–134.
- Spiller, R. C., Jenkins, D., Thornley, J. P., Hebden, J. M., Wright, T., Skinner, M., & Neal, K. R. (2000). Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*, *47*(6), 804–11. Retirado de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1728147&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Steffen, R. (2005). Epidemiology of Traveler ' s Diarrhea, *41*(Suppl 8), 536–540.
- Sweetser, S. (2012). Evaluating the Patient With Diarrhea: A Case - Based Approach. *JMCP*, *87*(6), 596–602. doi:10.1016/j.mayocp.2012.02.015
- Taguchi, M., Kawahara, R., Seto, K., Inoue, K., Hayashi, A., Yamagata, N., ... Kashiwagi, E. (2009). Plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella* isolated

- de patients with overseas travelers' diarrhea in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 62(4), 312–4. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628914>
- Teague, N. S., Srijan, A., Wongstitwilairoong, B., Poramathikul, K., Champathai, T., Ruksasiri, S., ... Mason, C. J. (2010). Enteric pathogen sampling of tourist restaurants in Bangkok, Thailand. *Journal of Travel Medicine*, 17(2), 118–23. doi:10.1111/j.1708-8305.2009.00388.x
- Thomson, G. T., DeRubeis, D. A., Hodge, M. A., Rajanayagam, C., & Inman, R. D. (1995). Post-Salmonella reactive arthritis: late clinical sequelae in a point source cohort. *The American Journal of Medicine*, 98(1), 13–21.
- Tobias, J., Svennerholm, A.-M., Holmgren, J., & Lebens, M. (2010). Construction and expression of immunogenic hybrid enterotoxigenic *Escherichia coli* CFA/I and CS2 colonization fimbriae for use in vaccines. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 87(4), 1355–65. doi:10.1007/s00253-010-2577-4
- Tribble, D. (2004). *Travelers' Diarrhea Diagnosis and Therapy Study in United States Military Personnel on Short-Term Deployment in Thailand*.
- Vidal, R., Vidal, M., Lagos, R., Levine, M., & Prado, V. (2004). Multiplex PCR for Diagnosis of Enteric Infections Associated with Diarrheagenic *Escherichia coli*, 42(4), 1787–1789. doi:10.1128/JCM.42.4.1787
- Villa, N. A., Okhuysen, P. C., Flores-figueroa, J., Belkind-gerson, J., Paredes, M., Jamal, A., ... Dupont, H. L. (2012). *Campylobacter jejuni* is not an Important Pathogen as a Cause of Diarrhea in U.S. Travelers to Mexico, 18(1), 56–58. doi:10.1111/j.1708-8305.2010.00469.x.Campylobacter
- Walker, R. I., Steele, D., & Aguado, T. (2007). Analysis of strategies to successfully vaccinate infants in developing countries against enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) disease. *Vaccine*, 25(14), 2545–2566.
- Winer, J. B. (2001). Guillain Barré syndrome. *J Clin Pathol*, 381–385.

Zanger, P., Nurjadi, D., Gabor, J., Gaile, M., & Kremsner, P. G. (2013). Effectiveness of rifaximin in prevention of diarrhoea in individuals travelling to south and southeast Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 13(11), 946–54. doi:10.1016/S1473-3099(13)70221-4