



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Diarreia do Viajante: Profilaxia e Tratamento

Guilherme Miguel Alvito dos Santos Luís

Orientado por:

Prof.^a Dr.^a Emília Valadas

Co-Orientado por:

Dr.^a Joana Fernandes

JULHO'2022

Resumo

A diarreia do viajante é a doença mais frequente em viajantes, estando associada a importantes comorbidades médicas, como síndrome do intestino irritável, síndrome de Guillain-Barré e artrite reativa, e a considerável impacto tanto a nível laboral como turístico. Ao longo dos últimos 30 anos, verificou-se um aumento global da incidência de diarreia do viajante resistente aos antibióticos, sendo alarmante a taxa de resistência às fluoroquinolonas e aos macrólidos. A profilaxia antibiótica não está recomendada por rotina, estando reservada apenas para doentes imunocomprometidos, com patologia intestinal de base ou com comorbidade importante que agrave com a clínica da diarreia do viajante. Na profilaxia da diarreia do viajante devem ser considerados o subsalicilato de bismuto e a rifaximina. No tratamento da diarreia do viajante estão indicadas as terapias de rehidratação oral. A utilização de loperamida está indicada no tratamento de diarreia do viajante aguda aquosa, podendo ser administrada, nos casos de diarreia moderada a grave, em associação aos antibióticos. Os antibióticos podem ser usados no tratamento da diarreia moderada a grave, estando recomendadas as fluoroquinolonas (ciprofloxacina ou levofloxacina), a azitromicina, a rifaximina ou a rifamicina SV MMX[®]. A loperamida, a rifaximina e a rifamicina SV MMX[®] não estão indicadas nos casos de diarreia do tipo inflamatória/invasiva. Nos casos de diarreia do viajante persistente, o tratamento deve cobrir parasitas e causas não-infecciosas. Existem vários mecanismos de resistência às quinolonas e aos macrólidos utilizados pelas bactérias, sendo alguns destes transferíveis, pelo que é necessário o uso criterioso dos antibióticos, dar preferência a agentes de antimotilidade e o reforço de medidas preventivas, para que seja possível preservar os antibióticos atualmente disponíveis.

Palavras-chave: “diarreia do viajante”, “resistência aos antimicrobianos”, “tratamento”, “profilaxia”

Abstract

Traveler's diarrhea is the most common disease in travelers, associated to important complications, such as irritable bowel syndrome, Guillain-Barré syndrome and reactive arthritis, and considerable impact both in professional and leisure settings. During the last 30 years, we have experienced an increase in the global incidence of antibiotic-resistant traveler's diarrhea, especially to fluoroquinolones and macrolides, both at an alarming rate. Antibiotic prophylaxis is not routinely recommended, although it can be used in patients that are immunocompromised, that have a known intestinal disease or that have a serious disease that can complicate with traveler's diarrhea's known clinical course. Regarding traveler's diarrhea prophylaxis, bismuth subsalicylate and rifaximin must be considered. Oral rehydration therapies are indicated in the treatment of traveler's diarrhea. Loperamide is indicated for the treatment of acute watery traveler's diarrhea and can be administered with antibiotics in moderate to severe diarrhea. Antibiotics can be used for the treatment of moderate to severe diarrhea; the available options are fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin), azithromycin, rifaximin and rifamycin SV MMX®. Loperamide, rifaximin and rifamycin SV MMX® should not be used in inflammatory/invasive diarrhea. In persistent traveler's diarrhea, treatment should cover parasites and non-infectious causes. There are many mechanisms for quinolone and macrolide resistance shared by bacteria, some of which are transferable. The cautious use of antibiotics, the preference for antimotility agents and the reinforcement of preventive measures are necessary for the preservation of the currently available antibiotics.

Keywords: "traveler's diarrhea", "antimicrobial resistance", "treatment", "prophylaxis"

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Resumo	3
Lista de Abreviaturas	6
Agradecimentos	7
Introdução	8
Objetivos	9
Métodos	9
Epidemiologia e Etiopatogénese	10
Clínica e Abordagem Diagnóstica	16
Abordagem Terapêutica	22
1. Prevenção	22
2. Profilaxia	23
3. Vacinação	26
4. Tratamento	28
4.1 Terapia de rehidratação oral.....	28
4.2 Agentes de antimobilidade e antissecretores	28
4.3 Antibióticos	31
4.4 Tratamento da diarreia do viajante aguda.....	37
4.5 Tratamento da diarreia do viajante persistente	45
Resistência aos antibióticos	47
a) Resistência às Quinolonas.....	48
b) Resistência aos Macrólidos	51
Conclusão	53
Bibliografia	55

Lista de Abreviaturas

AINE – Anti-inflamatório não-esteróide

AIT – Acidente isquêmico transitório

AVC – Acidente vascular cerebral

DEC – *Escherichia coli* diarreiogénica

DV – Diarreia do Viajante

ETEC – *Escherichia coli* enterotoxigénica

EAEC – *Escherichia coli* enteroagregativa

EPEC – *Escherichia coli* enteropatogénica

EHEC – *Escherichia coli* enterohemorrágica

GI – Gastrointestinal

ISTM – *International Society of Travel Medicine*

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

RT-PCR – *Real Time - Polymerase Chain Reaction*

SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida

SII – Síndrome do intestino irritável

TMP-SMX – Trimetoprim-Sulfametoxazol

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais e avós, pelo apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso académico, pelas importantes lições que me foram ensinando fora deste, e por todos os apoios financeiros necessários à realização deste curso (#paitrocínio).

Agradeço também ao meu irmão, pela preocupação, conselhos e dicas partilhados ao longo da execução deste trabalho e por ajudar noutras iguais adversidades da vida.

Agradeço igualmente aos meus amigos, tanto os do FamSquad como os do FMLove, não só pelas piadas, histórias e vivências partilhadas nestes últimos seis anos, mas também pelas de anos futuros.

Por fim, agradeço à minha orientadora e co-orientadora, pelo interesse, envolvimento e ajuda fundamentais à concretização deste Trabalho Final de Mestrado.

Introdução

A diarreia do viajante é um problema global, sendo a doença mais frequente em viajantes. Afeta entre 10 a 40% dos viajantes que se deslocam para países em desenvolvimento (Schweitzer et al., 2019) e está associada não só à perda de tempo útil e de oportunidades laborais, alterações de itinerário, procura de serviços médicos e hospitalizações (Riddle, Connor, et al., 2017), mas também complicações médicas, como síndrome do intestino irritável, síndrome de Guillain-Barré e artrite reativa (geralmente HLA-B27 positiva).

Ao longo dos últimos 30 anos, a diarreia do viajante esteve também no centro da discussão sobre as resistências aos antimicrobianos. Verificou-se um aumento significativo a nível global da incidência de diarreia do viajante resistente aos antibióticos, sendo alarmante o aumento de casos de infeções entéricas resistentes às fluoroquinolonas e à azitromicina, ambos fármacos outrora muito eficazes no tratamento desta doença. A diminuição da eficácia destes fármacos obriga à utilização de antibióticos de último recurso, de maior espectro, mas também associados a efeitos adversos mais graves. Existem também receios quanto ao aumento da utilização destes antibióticos, pois *a posteriori*, poderá implicar o aumento de resistência a estes fármacos.

Embora existam já *guidelines*, recomendações ou estudos prévios sobre a abordagem terapêutica de diarreia do viajante, novos dados vão surgindo sobre esta doença, mais especificamente acerca dos mecanismos de resistência aos antibióticos usados no seu tratamento, suscitando assim novas dúvidas quanto à abordagem terapêutica e obrigando a alterações na forma como se aborda a diarreia do viajante.

Objetivos

Com este trabalho pretende-se:

1. Rever, organizar e atualizar a informação existente acerca da diarreia do viajante;
2. Integrar a abordagem terapêutica de diarreia do viajante com os padrões de resistência antibiótica existentes;
3. Produzir recomendações úteis e relevantes para a prática clínica e que possam ajudar na decisão terapêutica.

Métodos

Este trabalho de revisão bibliográfica foi realizado utilizando várias bases de dados, nomeadamente PubMed, GoogleScholar, e através da consulta de *guidelines* de várias organizações internacionais. Para a pesquisa dos artigos, foram utilizados os seguintes termos MeSH: “traveller’s diarrhea”, “traveller’s diarrhea treatment” “antimicrobial resistance”. Foram apenas incluídos neste trabalho artigos escritos em inglês que tenham sido publicados nos últimos sete anos (desde janeiro de 2015 até abril de 2022). Os artigos foram revistos manualmente e escolhidos de acordo com o título e resumo. Os artigos que se focavam no tratamento, prevenção, profilaxia e padrões de resistência antibiótica na diarreia do viajante foram considerados. Artigos que abordassem resistência antibiótica em animais foram excluídos. Foram também excluídos artigos que considerassem tratamentos cuja eficácia ainda não se encontrava confirmada (por exemplo, vacinas ou probióticos em estudo).

Epidemiologia e Etiopatogénese

A Diarreia do Viajante (DV) pode ser definida como a presença de três ou mais dejeções nas últimas 24 horas com alteração da consistência (ou seja, fezes moles ou líquidas) e com um outro sintoma adicional, como dores abdominais tipo cólica, tenesmo, náuseas/vómitos ou urgência fecal, e que surge em contexto de viagem, isto é, no estrangeiro e/ou no período imediato após regressar de uma viagem ao estrangeiro (Steffen, 2017).

Anteriormente, classificava-se a DV com base no número de dejeções moles emitidas nas últimas 24 horas em “ligeira”, se uma a duas dejeções nas últimas 24h, “moderada”, se três a cinco dejeções, ou “grave”, se seis a nove dejeções (Hitch & Fleming, 2018). Contudo, surgiu a necessidade de atualizar esta classificação, pois verificou-se que quanto maior era a limitação funcional da diarreia, maior era a necessidade de um controlo mais apertado e de intervenções mais intensas (Riddle, Connor, et al., 2017).

A nova classificação proposta pelo painel de especialistas da *International Society of Travel Medicine* (ISTM) baseia-se no impacto funcional que a diarreia tem no dia-a-dia do doente (Riddle, Connor, et al., 2017). Define-se como diarreia aguda aquela que apresenta duração inferior a duas semanas e como diarreia persistente aquela que tem duração superior ou igual a duas semanas. A diarreia do tipo agudo também se pode subdividir em diarreia ligeira, se for tolerável, não causar desconforto e não interferir com atividades planeadas, em diarreia moderada, se causar desconforto ou interferir com atividades planeadas, ou em diarreia grave, se for incapacitante ou impedir completamente atividades planeadas (Tabela 1).

Associado à classificação anterior, surge o termo “*disenteria*” que é utilizado para descrever a diarreia nos doentes onde os agentes patogénicos conseguem invadir a mucosa intestinal, resultando em febre e/ou sangue nas fezes (Steffen, 2017). Por estar associado a um quadro clínico de maior gravidade, com maior repercussão sistémica e associado a piores *outcomes*, doentes que se apresentem com disenteria classificam-se automaticamente como com diarreia (aguda) grave.

Tabela 1 - Classificação atual de diarreia do viajante (Riddle, Connor, et al., 2017; Steffen, 2017)

<p>Diarreia aguda (diarreia com duração inferior a 2 semanas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diarreia ligeira: diarreia que é tolerável, que não causa desconforto e que não interfere com atividades planeadas; - Diarreia moderada: diarreia que causa desconforto ou interfere com atividades planeadas; - Diarreia grave: diarreia que é incapacitante ou que impede completamente atividades planeadas. Todos os quadros de disenteria são considerados graves.
<p>Diarreia persistente</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diarreia com duração igual ou superior a 2 semanas.

Relativamente à epidemiologia da DV, verifica-se uma distribuição heterogénea entre os diversos países, havendo países de alta, média ou baixa incidência. Consideram-se países de alta incidência aqueles que apresentem, nas primeiras duas semanas de estadia, uma incidência superior ou igual a 20%, países de incidência média/intermédia aqueles que têm uma incidência entre 8% e 20%, no mesmo período de tempo, e países de baixa incidência aqueles que têm uma incidência inferior a 8% (Steffen, 2017).

Reconhecem-se como países de alta incidência, os países do Sudeste Asiático e Ásia Meridional (nomeadamente Índia, Bangladesh e Paquistão), de África (excepto África do Sul), da América Central e da América do Sul; como países de média incidência, África do Sul, os países das Caraíbas, da Ásia Central e Oriental, da Europa de Leste e do Médio Oriente; e, por fim, como países de baixa incidência a Austrália, a Nova-Zelândia, o Japão, Singapura e os países da Europa Ocidental e Setentrional e da América do Norte (Beeching et al., 2018; Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Na Figura 1, podemos observar uma representação gráfica da incidência de diarreia do viajante a nível mundial (Eckbo et al., 2019). É importante também referir que a incidência de DV tem vindo a diminuir nos últimos anos, não excedendo os 50%, mesmo em países de alta incidência (ao contrário do que se observava em estudos conduzidos antes de 2000), e que a incidência de disenteria associada a DV na maioria dos destinos é inferior a 10% (Eckbo et al., 2019; Steffen, 2017).

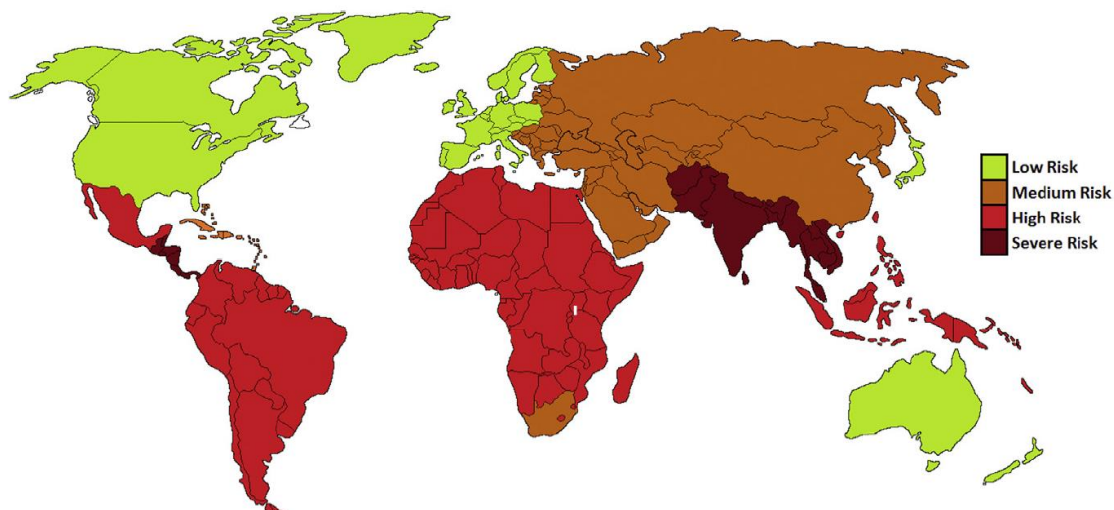


Figura 1 - Incidência de diarreia do viajante a nível mundial (Eckbo et al., 2019)

Quanto aos fatores de risco, existem alguns já descritos. O destino de viagem, o orçamento expectável de viagem, que determina onde o viajante vai comprar refeições e a estadia, e a altura do ano em que ocorre a viagem (a viagem em estações quentes e húmidas está associada a um risco aumentado de ter DV) são alguns dos fatores ambientais que determinam uma maior ou menor probabilidade de desenvolver DV. O objetivo de viagem é também um importante fator ambiental, havendo maior risco se a viagem for com intuito de visitar familiares ou amigos, se a viagem for para locais com más condições de saneamento básico ou com difícil acesso a água potável, ou se for uma viagem realizada pelos chamados “mochileiros” (traduzido de “backpackers” (Steffen, 2017)), que, no contexto de viagem *low-cost*, geralmente preferem a comida de rua local, muitas vezes contaminada com agentes causadores de diarreia do viajante (López-Vélez et al., 2022). As refeições tipo *buffet* estão associadas a um maior risco de desenvolver diarreia do viajante, mesmo em hotéis de cinco estrelas (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

Quanto aos fatores de risco do hospedeiro, incluem-se não só fatores genéticos, que podem estar também associados a um maior risco de desenvolver síndrome do intestino irritável pós-infeccioso, mas também estados de imunossupressão, como, por exemplo, doentes com VIH/SIDA ou com imunodeficiência primária, doentes sob antiácidos, bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de protões (pela diminuição da acidez gástrica

com maior sobrevivência de agentes patogénicos), ou doentes com doença inflamatória intestinal (López-Vélez et al., 2022; Steffen, 2017; Taylor et al., 2017). As características individuais do viajante são também um fator importante, ou seja, o risco de DV é maior na criança, no jovem adulto e nos doentes com um estatuto económico mais elevado (López-Vélez et al., 2022; Taylor et al., 2017). A profissão e as viagens laborais têm também influência no risco de doença, sendo maior o risco de infeção em militares (Tribble, 2017a), nos profissionais de saúde e nos voluntários de organizações não-governamentais (López-Vélez et al., 2022).

Viagens nos últimos seis meses para países tropicais ou viagens de um país desenvolvido para um país em desenvolvimento são também fatores de risco conhecidos (Taylor et al., 2017). Estes fatores de risco são explicados em parte, porque na maioria dos casos já existe imunidade nas comunidades de países menos desenvolvidos, dada a exposição dos seus povos aos principais patógenos causadores de diarreia do viajante (Taylor et al., 2017).

Relativamente à etiologia, cerca de 80 a 90% dos casos de DV aguda são de etiologia bacteriana (Eckbo et al., 2019). A prevalência de microrganismos bacterianos como principal causa de DV é corroborada pela evidente eficácia da profilaxia e do tratamento de DV com antibióticos, que diminuem grandemente o risco de contrair esta patologia. O agente bacteriano mais frequentemente encontrado a nível mundial é *Escherichia Coli* diarreiogénica ("*Diarrheogenic Escherichia Coli*" ou DEC), mais frequentemente o patotipo *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), mas também podem ser encontrados outros patotipos, como *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteropatogénica (EPEC) ou *E. coli* enterohemorrágica (EHEC; também designada *E. coli* produtora de toxina *Shiga* ou STEC) (Jiang & DuPont, 2017; López-Vélez et al., 2022). É importante referir que *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) é o agente mais frequentemente encontrado em doentes que viajaram para países da América Latina, África, Ásia Meridional e Médio Oriente (Tribble, 2017b). Embora a prevalência de ETEC pareça estar a diminuir a nível mundial, a incidência de patotipos alternativos, como EAEC ou EPEC aparenta estar a aumentar (Eckbo et al., 2019; López-Vélez et al., 2022). O segundo agente bacteriano mais frequentemente encontrado a nível mundial é *Campylobacter jejuni*, sendo, no entanto, o agente etiológico mais frequentemente encontrado em doentes que viajaram para o

Sudeste Asiático, especialmente Tailândia (Jiang & DuPont, 2017; Tribble, 2017b). Outros agentes bacterianos também frequentemente encontrados a nível mundial são *Shigella spp*, *Salmonella* não tifóide e *Yersinia enterocolitica* (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019; López-Vélez et al., 2022). Dentro dos agentes etiológicos bacterianos menos comuns podemos encontrar *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas hydrophilia*, *Bacteroides fragilis*, *Arcobacter spp*, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae* e *Vibrio parahaemolyticus* (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

A etiologia viral representa cerca de 2-15% dos casos e os agentes mais frequentes são norovírus, rotavírus e astrovírus (Jiang & DuPont, 2017; Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Norovírus foi o agente viral mais prevalente nos doentes que visitaram países da América Latina (Jiang & DuPont, 2017). Embora menos frequentes que as causas bacterianas, é importante ter em atenção que a importância dos vírus enquanto etiologia pode estar muitas vezes subestimada, uma vez que são necessários testes moleculares para os detetar (Beeching et al., 2018) que nem sempre estão disponíveis.

Por fim, quanto à etiologia protozoária (cerca de 5-8% dos casos), o agente mais frequente encontrado é *Giardia lamblia*, seguido de outros agentes menos frequentes, como *Entamoeba histolytica* e *Cryptosporidium*, melhor detetados recorrendo a métodos moleculares (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Outros agentes protozoários frequentes são *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, *Dientamoeba fragilis*, *Cryptosporidium parvum* e *Microsporidium spp.* (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

Importa, no entanto, mencionar que, na maioria dos casos, são detetados por meios moleculares, vários agentes causadores de diarreia do viajante no mesmo doente, suscitando a dúvida se a DV é uma patologia multietiológica ou se existe colonização assintomática por alguns patógenos possivelmente causadores de diarreia do viajante, havendo apenas um só agente etiológico preponderante responsável pela clínica do doente. Na verdade, ocorre coinfeção em 40% dos casos de diarreia do viajante (López-Vélez et al., 2022), sendo a combinação ETEC + EAEC a mais frequentemente detetada (Jiang & DuPont, 2017). É também importante referir que agentes virais e alguns agentes bacterianos (nomeadamente *Bacteroides fragilis* e *Arcobacter butzleri*, detetados em viajantes que retornam da Índia, Guatemala e México) são provavelmente subdiagnosticados pelos meios tradicionais de diagnóstico, como a coprocultura,

podendo ter, na realidade, uma prevalência superior ao estimado (Jiang & DuPont, 2017).

Nos casos de diarreia persistente, a suspeita de agentes protozoários deve ser maior, devendo haver alto grau de suspeição de infecção por *Giardia lamblia*. Devem pesquisar-se ainda outros agentes, nomeadamente *Entamoeba histolytica* e *Cryptosporidium*. A existência de diarreia persistente também obriga à pesquisa de causas não infecciosas de diarreia, como doença inflamatória intestinal, doença celíaca, sprue tropical ou síndrome do intestino irritável (SII), que também pode surgir como complicação de diarreia do viajante (Eckbo et al., 2019), (Riddle, Martin, et al., 2017).

Na Tabela 2 estão representadas as principais causas de diarreia do viajante, tanto em contexto de diarreia do viajante aguda, como em contexto de diarreia do viajante persistente.

Tabela 2 - Principais agentes etiológicos envolvidos na diarreia do viajante

Diarreia do viajante aguda			Diarreia do viajante persistente	
Causa bacteriana (80-90%)	Causa viral (2-15%)	Causa protozoária (5-8%)	Causa infecciosa	Causa não-infecciosa
<ul style="list-style-type: none"> - DEC (nomeadamente ETEC) - <i>Campylobacter jejuni</i> - <i>Shigella spp</i> - <i>Salmonella</i> não tifóide - <i>Yersinia enterocolitica</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Norovírus - Rotavírus - Astrovírus 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> - <i>Entamoeba histolytica</i> - <i>Cryptosporidium</i> - <i>Cyclospora cayetanensis</i> - <i>Cystoisospora belli</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Giardia lamblia</i> - <i>Entamoeba histolytica</i> - <i>Cryptosporidium</i> - <i>Cyclospora cayetanensis</i> - <i>Cystoisospora belli</i> - Doença de Whipple 	<ul style="list-style-type: none"> - Doença inflamatória intestinal - Doença celíaca - Síndrome do intestino irritável - Sprue tropical

Clínica e Abordagem Diagnóstica

Na maioria dos casos, a diarreia presente na diarreia do viajante é classificada como diarreia secretória, isto é, sem sangue ou muco acompanhante. Dentro dos agentes responsáveis por este tipo de diarreia incluem-se ETEC, *Vibrio cholera* e rotavírus (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). ETEC pode produzir uma de duas toxinas, a enterotoxina termolábil (LT ou “heat-labile toxin”) ou a enterotoxina resistente ao calor (ST ou “heat-stable toxin”), ou ambas as toxinas (LT/ST) (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Dois terços das estirpes de ETEC produzem LT, que é funcionalmente e estruturalmente semelhante à toxina colérica (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). A maioria dos casos de cólera por *Vibrio cholerae* são causados por estirpes dos serogrupos O1 e O139 (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

Nos casos de diarreia inflamatória/invasiva, a diarreia ocorre com sangue ou muco acompanhante associados. Dentro dos agentes responsáveis por este tipo de diarreia podemos incluir *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica* e ETEC (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). A diminuição da absorção de fluidos e eletrólitos que ocorre neste tipo de diarreia ocorre por invasão direta da mucosa intestinal ou por destruição de enterócitos por toxinas citolíticas libertadas pelos agentes patogênicos. Geralmente, este tipo de diarreia é acompanhado de outros sintomas, como febre, urgência fecal e dor abdominal (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

Outros sintomas incluem urgência fecal (90 a 100% dos casos), tenesmo (71 a 80% dos casos), dor abdominal tipo cólica ou desconforto abdominal (40 a 77% dos casos), náuseas (10 a 70% dos casos), mal-estar geral (50 a 58% dos casos), febre (10 a 30% dos casos), vômitos (5 a 20% dos casos), fezes mucóides (3 a 10% dos casos) e fezes com sangue (2 a 10% dos casos) (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

A diarreia do viajante não é isenta de complicações a médio e longo prazo. As complicações mais frequentes associadas a diarreia do viajante são a desidratação (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019) e complicações gastrointestinais, como obstipação, dispepsia ou SII. Uma revisão sistemática com metanálise realizada em 2015 revela que

a incidência de síndrome do intestino irritável pós-infeccioso foi maior em doentes com diarreia do viajante (5,4%) que em viajantes saudáveis (1,4%) (Schwille-Kiuntke et al., 2015). Para além das complicações descritas acima, está frequentemente associado à infeção por *Campylobacter* o risco do doente desenvolver síndrome de Guillain-Barré (SGB) e artrite reativa (geralmente HLA-B27 positiva), ambas complicações associadas a importante morbidade (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019), (Kim et al., 2019). Se o agente etiológico for produtor de toxina *Shiga* ou *Shiga-like* (Shigella ou STEC), existe risco aumentado de complicação por síndrome hemolítico urémico (SHU) (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019), (Kim et al., 2019). Paralelamente, a utilização de antibióticos no tratamento de diarreia do viajante induz alterações na normal microbiota presente no trato digestivo, propiciando infeções por agentes oportunistas, nomeadamente por *Clostridium difficile* (Adler et al., 2022; Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). O risco das complicações mencionadas é maior nas crianças e nos doentes idosos (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019), nos doentes com doença gastrointestinal crónica, nas grávidas (Taylor et al., 2017) e nos doentes imunocomprometidos (Wasilczuk & Korzeniewski, 2017). A diarreia do viajante pode também interromper viagens laborais ou de lazer, por vezes com perda monetária considerável associada (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

Nos casos de diarreia do viajante persistente, geralmente associada a infeção por parasitas, as complicações mais frequentes são desidratação, alterações iónicas (especialmente em crianças de países em desenvolvimento), défices de dissacáridos, alteração da microbiota, formação de biofilmes, má-absorção de D-xilose, proteínas, lípidos ou vitaminas (especialmente vitaminas A, E, B12 e ácido fólico) e linfadenopatias abdominais (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019).

Relativamente à abordagem diagnóstica, habitualmente não são necessários exames complementares de diagnóstico, excepto nos casos em que o doente tenha uma aparência tóxica ou séptica, apresente febre alta, esteja internado, manifeste diarreia profusa tipo cólera ou diarreia com sangue ou muco, evidencie dor abdominal grave, seja imunocomprometido, tenha comorbilidades (gastrointestinais ou extra-gastrointestinais) importantes ou mostre diarreia persistente refratária à terapêutica empírica (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019; Riddle, Connor, et al., 2017). Pode ser

necessária a inclusão de painel metabólico básico para avaliar a desidratação ou alterações metabólicas (Throckmorton & Hancher, 2020). Deve ser colhida a história de viagem (contexto epidemiológico), que inclui o itinerário, a dieta e o consumo de água nos locais de viagem, doença noutros viajantes e possível exposição sexual.

Embora utilizados tradicionalmente para confirmação diagnóstica, as coproculturas são exames demorados (geralmente os resultados não surgem antes das 48-72 horas (Connor et al., 2017)) e com baixa sensibilidade e especificidade, justificando a procura de novos métodos mais sensíveis e específicos, como os imunoensaios (ELISA) (Jiang & DuPont, 2017). Num estudo coreano publicado em 2017 no qual se avaliaram 13327 doentes com diarreia, verificou-se que a capacidade diagnóstica dos métodos convencionais de diagnóstico, como coproculturas, era de apenas 1,47% (Lee et al., 2017). Adicionalmente, foram surgindo no mercado novos métodos para identificação etiológica, mais especificamente os exames moleculares, como o *Polymerase Chain Reaction* (PCR) *multiplex*, que permitem identificar, num só exame, conjuntos de agentes etiológicos frequentemente envolvidos na diarreia do viajante, com alta sensibilidade e especificidade (Connor, 2018; Connor et al., 2017; Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019; Steffen, 2017). Num estudo realizado em 2018, constatou-se que o uso de exames moleculares rápidos permitiu a identificação de patógenos em 35,3% dos doentes, quando comparado aos 6% identificados através de técnicas convencionais como coproculturas (Cybulski et al., 2018). Adicionalmente, verificou-se que os testes moleculares foram mais rápidos na apresentação dos resultados, com redução desde o tempo de obtenção das amostras até à apresentação dos resultados de 47 horas para 18 horas (Connor et al., 2017; Cybulski et al., 2018). Os testes moleculares permitiram também uma redução do número de doentes que receberam antibioterapia e uma redução do tempo até iniciar tratamento. Deste modo, são várias as vantagens dos testes moleculares comparativamente aos métodos convencionais: permitem detetar um conjunto amplo de microrganismos simultaneamente (incluindo bactérias, vírus e parasitas) e são mais rápidos, mais específicos e mais sensíveis (Connor et al., 2017; López-Vélez et al., 2022; Pouletty et al., 2018).

Ainda assim, nem tudo são vantagens. A deteção de um determinado agente nos testes moleculares não significa, necessariamente, que o doente esteja infetado com esse

agente, podendo evidenciar que o doente está colonizado e é um transmissor assintomático do agente detetado, que o doente apresenta uma infecção resolvida com detecção de microrganismos não-viáveis do agente detetado, ou que o doente apresenta uma doença bifásica com patógenos em diferentes períodos de incubação (Connor et al., 2017). Assim sendo, algumas das informações fornecidas pelos exames moleculares podem ser redundantes ao caso clínico, não alterando a abordagem terapêutica ou levando a interpretações erradas. Adicionalmente, tratando-se de uma tecnologia relativamente recente, apresenta custos associados muito superiores aos dos métodos convencionais; a título de exemplo, a avaliação de uma só amostra pode custar até 750 dólares (Jiang & DuPont, 2017).

A lista de painéis PCR *multiplex* disponíveis no mercado para patógenos gastrointestinais pode ser consultada na Tabela 3. Os quatro painéis PCR disponíveis são o *Verigene® Enteric Pathogens (EP) Test*, que deteta nove agentes etiológicos e expõe os resultados em menos de duas horas, o *Luminex xTAG® Gastrointestinal Pathogen Panel (GPP)*, que deteta 14 agentes (15 agentes, se for o painel canadiano) e expõe os resultados em aproximadamente cinco horas, o *BioFire® FilmArray® Gastrointestinal Panel (GIP)*, que deteta 22 agentes etiológicos e expõe os resultados em aproximadamente duas horas (1,7 horas), e o *BD MAX™ Enteric Parasite Panel (EPP)*, que deteta três agentes (só parasitas) e expõe os resultados em aproximadamente quatro horas e meia (Jiang & DuPont, 2017; Schweitzer et al., 2019).

Nos casos de disenteria (isto é, presença de diarreia com sangue ou muco ou em associação com dor abdominal grave) ou de diarreia com sintomas de sépsis, devem-se pesquisar agentes causadores de diarreia do tipo inflamatório, nomeadamente *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *C. difficile* e STEC (*E. coli* produtora de toxina *Shiga*) (Kim et al., 2019). A contagem leucocitária fecal e a avaliação da lactoferrina fecal não estão atualmente recomendados na identificação de causa de diarreia infecciosa aguda (Kim et al., 2019).

Relativamente à realização de hemoculturas, estas estão recomendadas apenas se suspeita de sépsis ou choque séptico, de febre entérica, presença de sintomas infecciosos sistêmicos, doente imunocomprometido, situação de alto risco ou de complicações (ex.: anemia hemolítica) ou, por fim, nos doentes com febre de causa

desconhecida e com história de viagem recente para uma área endêmica para febre entérica (Kim et al., 2019).

Para detecção de parasitas, está indicada a pesquisa de ovos ou parasitas nas fezes através de exame microscópico, mas dada a sua baixa incidência na diarreia aguda, geralmente são exames de segunda linha. A detecção de antígenos virais (como do *rotavírus*, *norovirus* e *adenovirus*) apresenta boa especificidade e sensibilidade variável. Todavia, atendendo que as infecções por agentes virais geralmente cursam com um período de doença curto (geralmente três dias de sintomatologia) e a clínica geralmente ligeira a moderada, podem não ser realizados exames de pesquisa etiológica viral, ficando os mesmos reservados para os doentes com comorbilidades importantes ou com clínica grave.

Tabela 3 - Painéis PCR multiplex disponíveis para patógenos GI (Jiang & DuPont, 2017; Schweitzer et al., 2019)

Agentes / Componentes detetados		Verigene® EP Test	Luminex xTAG® GPP	BioFire® FilmArray® GIP	BD MAX™ EPP
Bactérias	<i>Campylobacter spp.</i>	X	X	X	
	<i>Salmonella spp.</i>	X	X	X	
	<i>Shigella spp.</i>	X	X	X	
	<i>Vibrio cholerae</i>	X	X	X	
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	X	X*	X	
	STEC (stx1 & stx2)	X	X	X	
	<i>Clostridium difficile</i> (toxinas A e B)		X	X	
	<i>Escherichia coli</i> O157		X	X	
	EPEC (LT e ST)		X	X	
	EAEC, EPEC e EIEC			X	
	<i>Vibrio</i> não-cólera (<i>V. parahaemolyticus</i> e <i>V. vulnificus</i>)			X	
	<i>Plesiomonas shigelloides</i>			X	
Vírus	Norovírus GI/GII	X	X	X	
	Rotavírus A	X	X	X	
	Adenovírus F40/41		X	X	
	Astrovírus			X	
	Sapovírus (I, II, IV e V)			X	
Parasitas	<i>Giardia lamblia</i>		X	X	X
	<i>Entamoeba histolytica</i>		X	X	X
	<i>Cryptosporidium</i>		X	X	X
	<i>Cyclospora cayetanensis</i>			X	

Legenda: EAEC – *E. coli* enteroagregativa; EIEC – *E. coli* enteroinvasiva; EPEC – *E. coli* enteropatogénica; ETEC – *E. coli* enterotoxigénica; LT – Enterotoxina termolábil; ST – Enterotoxina resistente ao calor; STEC – *E. coli* produtora de toxina *Shiga/Shiga-like*; stx1 – Toxina *Shiga/Shiga-like* tipo 1; stx2 – Toxina *Shiga/Shiga-like* tipo 2; *Está disponível nos testes moleculares canadenses, mas não nos testes moleculares americanos

Abordagem Terapêutica

1. Prevenção

A prevenção de doença é uma importante arma no combate às doenças e, no caso da diarreia do viajante, é um dos principais pilares na abordagem à doença. Uma das mais importantes e mais antigas recomendações para a prevenção de DV pode ser resumida na seguinte frase: *“boil it, cook it, peel it, or forget it”* (traduzida em português para “coze-o, cozinha-o, descasca-o ou então esquece”). De facto, sabe-se que os viajantes que cozinham a sua própria comida de forma asséptica apresentam risco mais baixos de adquirir DV comparativamente com os restantes viajantes. Contudo, nem sempre estas recomendações são práticas ou úteis para prevenir DV: os viajantes geralmente deslocam-se para países estrangeiros num contexto turístico e experimentam a gastronomia local, mesmo que esta não seja confeccionada nas melhores condições de higiene, como é frequente, por exemplo, na preparação de comida em vendedores de rua.

Algumas recomendações para prevenção da diarreia do viajante podem ser observadas na Tabela 4. Estas recomendações são, na sua maioria, ao nível da higiene pessoal e dos cuidados na alimentação, estando em concordância com o propósito de impedir a principal via de transmissão, a transmissão fecal-oral.

Tabela 4 - Recomendações para prevenção da diarreia do viajante (Beeching et al., 2018)

Recomendações para prevenção da diarreia do viajante

- Lavar as mãos com água e sabão antes de manusear os alimentos ou antes de cada refeição;
- Utilizar lenços antisépticos ou álcool para as mãos nas situações onde pode não haver água para lavagem das mãos;
- Verificar se as bebidas compradas em garrafas ou latas possuem a selagem original integra. Se possível, beber de uma palhinha, para evitar contactar com os microrganismos presentes na superfície das bebidas;
- Evitar bebidas com gelo ou vegetais lavados com água da torneira, pelo risco de contaminação com agentes causadores de diarreia do viajante;
- Preferir fruta descascada;
- Lavar os dentes com água engarrafada;
- Preferir alimentos frescos preparados recentemente. Evitar comida reaquecida ou deixada ao ar (que possa ter contacto com moscas). A comida preparada recentemente por um vendedor de rua e servida num prato estéril pode ser mais segura que a comida deixada no buffet de um hotel;
- Evitar lacticínios não pasteurizados, fruta ou vegetais frescos (que não tenham sido lavados);
- O álcool pode agravar a diarreia e a desidratação, pelo que deve ser evitado.

2. Profilaxia

A profilaxia é uma opção a considerar na abordagem da diarreia do viajante. A quimioprofilaxia antibiótica constitui um método bastante eficaz, prevenindo a diarreia do viajante em 58 a 88% dos viajantes (Riddle, Connor, et al., 2017).

Todavia, atendendo ao crescente número de agentes multirresistentes aos antibióticos, o uso profilático de antibióticos não é atualmente recomendado por rotina, pois favorece não só a emergência de estirpes resistentes ao antibiótico prescrito, como também estirpes co-resistentes a vários antibióticos, o que globalmente leva ao aumento da prevalência de organismos multirresistentes a antibióticos. Além do mais, sabe-se que a utilização de antibióticos altera a normal microbiota intestinal, especialmente com a utilização de fluoroquinolonas, atrasando a recuperação e restituição da mesma após infeção entérica (McDonald, 2017), (Adler et al., 2022). A

utilização de antibióticos facilita também a colonização por organismos multirresistentes, pois destrói a flora intestinal existente (Vogt & Finlay, 2017; Woerther et al., 2017), o que, por sua vez, aumenta o risco de colonização por agentes multirresistentes nos doentes que regressam ao país de origem (Kantele et al., 2017; Riddle, Connor, et al., 2017).

Embora haja preocupações na sua utilização, a profilaxia antibiótica pode ser benéfica nos viajantes com complicações após infecção entérica ou que apresentem uma doença crónica grave que predisponha a complicações associadas à diarreia do viajante (Riddle, Connor, et al., 2017). Alguns dos doentes inseridos nestes grupos de risco são os doentes com imunossupressão grave (como, por exemplo, no contexto de tratamento com quimioterapia ou após transplante tecidual sob imunossupressores ou no contexto de infecção grave por VIH), os doentes com patologia intestinal de base (por exemplo, com doença inflamatória intestinal ou submetidos a ileostomias ou com síndrome do intestino curto) ou os doentes com drepanocitose, diabetes mellitus, história de AIT/AVC ou doença renal crónica, onde a desidratação pode ser mais grave (Barrett & Brown, 2016; Steffen et al., 2015). Outros grupos de viajantes que podem beneficiar de profilaxia antibiótica, embora haja menor evidência científica, são os indivíduos que, devido à sua ocupação ou itinerário, ou não podem ficar doentes com diarreia do viajante (por exemplo, os desportistas que vão a eventos desportivos importantes) ou que, apresentando diarreia do viajante grave, podem não ter acesso a tratamento médico adequado (por exemplo, os trabalhadores em missões de voluntariado, que, na maioria das vezes, ficam a muitos quilómetros do estabelecimento de saúde mais próximo) (Riddle, Connor, et al., 2017).

Atualmente, as opções antibióticas disponíveis para a profilaxia bacteriana de diarreia do viajante são as quinolonas, nomeadamente a ciprofloxacina e a norfloxacina, e a rifaximina. Existe evidência de que as fluoroquinolonas em contexto profilático conferem uma forte proteção contra a diarreia do viajante, na ordem dos 75%. Contudo, ao longo dos últimos 20 anos, surgiram cada vez mais estirpes resistentes às quinolonas, atingindo taxas de resistência de 70-80% em *Campylobacter spp.* no Nepal e Tailândia e até 65% em *E. coli* enterotoxigénico e enteroagregativo na Índia. Paralelamente e tal como foi dito anteriormente, a normal microbiota intestinal, que confere alguma

resistência às infecções entéricas, é lesada com a utilização de quinolonas, o que, paradoxalmente, facilita a colonização e infecção por agentes infecciosos resistentes às quinolonas usadas. Assim sendo, a utilização de quinolonas de forma profilática tem diminuído, em parte pelas desvantagens da sua utilização, mas também pela restrição de indicação para profilaxia antibiótica. A posologia recomendada para profilaxia bacteriana da diarreia do viajante é de 500mg, uma vez por dia, para a ciprofloxacina, e 400mg, uma vez por dia, para a norfloxacina.

A rifaximina é também um dos fármacos disponíveis na profilaxia da diarreia do viajante. Dada a sua baixa absorção sistêmica, apresenta um excelente perfil de segurança, permitindo atingir altas concentrações de fármaco no lúmen associado a poucos efeitos adversos. Adicionalmente, não estão descritas na literatura resistências ao fármaco, o que alicia à sua utilização. No entanto, é um medicamento caro, podendo chegar aos 75 dólares por dia, tornando-se inviável em profilaxias que podem atingir os 14 dias (Taylor et al., 2017). A posologia para profilaxia bacteriana de diarreia do viajante sugerida é de 200mg, duas vezes por dia (ou 600mg por dia).

A profilaxia não antibiótica com subsalicilato de bismuto é também uma opção na diarreia do viajante. Existe evidência robusta na utilização profilática de subsalicilato de bismuto, nas seguintes dosagens: 2,1g/dia ou 4,2g/dia (tanto sob a forma de comprimido, como de xarope). O esquema posológico recomendado para profilaxia é de 525mg oral, quatro vezes por dia, com as refeições (perfazendo a dose diária de 2,1g por dia) (Patel et al., 2018). Embora confira menor proteção para a diarreia do viajante, quando comparada com os antibióticos, a utilização de subsalicilato de bismuto tem a vantagem de não favorecer a seleção de estirpes resistentes aos antibióticos. Contudo, é importante referir que o esquema profilático implica administrar o fármaco quatro vezes ao dia, o que pode ter impacto na adesão terapêutica.

Os esquemas posológicos para profilaxia bacteriana da diarreia do viajante podem ser consultados na Tabela 5. Dado que 90% dos casos de diarreia do viajante ocorre nas primeiras duas semanas, a quimioprofilaxia não deve exceder os 14 dias (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

Tabela 5 - Quimioprofilaxia bacteriana em doentes de alto risco (Barrett & Brown, 2016; Taylor et al., 2017)

Antibiótico	Dosagem	Percentagem de proteção
Ciprofloxacina	500mg, 1 vez por dia	80-100%
Norfloxacina	400mg, 1 vez por dia	75-95%
Rifaximina	200mg, 1-2 vezes por dia	72-77%
Subsalicilato de bismuto	525mg, 4 vezes por dia	62-65%

Não existem atualmente estudos que comprovem os benefícios da profilaxia da diarreia do viajante na prevenção primária e secundária das complicações associadas à diarreia do viajante, nomeadamente no síndrome do intestino irritável, na artrite reativa ou no síndrome de Guillain-Barré (Riddle, Connor, et al., 2017).

3. Vacinação

Atualmente, não existem no mercado vacinas contra os agentes mais frequentes de diarreia do viajante. Embora a vacina da cólera esteja disponível, esta tem apenas indicação para os viajantes que viajem para países endémicos à cólera (tanto por baixo nível de saneamento, como por epidemia colérica ativa), pelo que não existe nenhuma recomendação ou estudo que suporte a sua utilização na prevenção ou tratamento da diarreia do viajante. No entanto, a cólera (infecção por *Vibrio cholerae*) pode ser causa de diarreia do viajante se cumprir os critérios incluídos na definição de diarreia do viajante: três ou mais dejeções nas últimas 24 horas com outro sintoma adicional (por exemplo, dores abdominais tipo cólica, tenesmo, náuseas/vómitos ou urgência fecal) e que surge em contexto de viagem. Para além disso, as semelhanças antigénicas entre a subunidade B da toxina colérica e a enterotoxina termolábil conferem proteção cruzada da vacina Dukoral® contra diarreia por ETEC (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Assim sendo, farei um breve resumo sobre as vacinas atualmente disponíveis contra a cólera.

Atualmente existem quatro vacinas contra a cólera (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019; Mokomane et al., 2018): a Dukoral[®], uma vacina morta oral monovalente composta por células inteiras de *V. cholerae* serogrupo O1 e pela subunidade B recombinante da toxina da cólera (CTB), indicada em adultos e crianças com mais de dois anos (duas doses, se mais de seis anos de idade, ou três doses, se entre os dois a seis anos, com intervalo entre doses mínimo de uma semana); a Shanchol[™], uma vacina morta oral bivalente composta por *V. cholerae* dos serogrupos O1 e O139, podendo ser administrada em crianças com mais de um ano; a Euvichol[®], que, tal como a vacina anterior, é uma vacina morta oral bivalente composta por *V. cholerae* dos serogrupos O1 e O139, podendo ser administrada em crianças com mais de um ano; e a Vaxchora[®], uma vacina liofilizada CVD 103-HgR, de administração oral (toma única), indicada na prevenção de cólera por *V. cholerae* do serogrupo O1 em viajantes adultos e crianças com mais de dois anos de idade que viajem para países endêmicos à cólera (é também a única vacina aprovada pela FDA, em 2016) (Mokomane et al., 2018; Seo et al., 2020; Wong et al., 2017).

Existem, no entanto, algumas vacinas em fase desenvolvimento para os agentes mais frequentes da diarreia do viajante. Atualmente, existe uma promissora vacina contra ETEC designada ETVAX[®]. Esta vacina inativada é composta por quatro antigénios (fatores de colonização) presentes em ETEC (CFA/1, CS3, CS5 e CS6) mais a subunidade B da cólera modificada, para uma maior reatividade cruzada com a subunidade B da ETEC, sendo coadministrada com a enterotoxina termolábil da ETEC duplamente mutante (ou dmLT) (Giuntini et al., 2018; Harro et al., 2019; Levine et al., 2019). A ETVAX[®] aparenta ser segura e bem tolerada, induzindo boa resposta imunológica. Contudo, é importante referir que esta vacina não confere proteção contra ETEC produtoras de enterotoxina resistente ao calor (ST), pois não transporta antigénios STa (“*anti heat-stable toxin*”) (Seo et al., 2020). Existe também em desenvolvimento vacinas contra ETEC, a MecVax, constituída pela proteína de fusão entre as enterotoxinas termolábil e resistente ao calor 3xST_{N12S}-mnLT_{R192G/L211A} (três cópias do toxóide ST_{N12S} + péptido composto pela subunidade A e subunidade B de LT mutante) e pela proteína MEFA (“*multiepitome fusion antigen*”) CFA/I/II/IV) (Seo et al., 2020), e a ACE527, administrada com dmLT e desenvolvida como vacina para crianças em países endêmicos a diarreia do viajante (Harro et al., 2019).

4. Tratamento

4.1 Terapia de rehidratação oral

A principal e mais frequente complicação da diarreia do viajante é a desidratação, pelo que está recomendada a rehidratação oral para a grande maioria dos seus casos (Barrett & Brown, 2016). Tendo em conta que a maioria são casos de diarreia ligeira a moderada, a simples combinação de água potável com uma pequena quantidade de comida (glucose) parece ser suficiente para ajudar o doente na absorção de água (Riddle, 2018) e na correção da desidratação, especialmente em áreas com menor acesso a cuidados de saúde primários. Todavia, nos doentes nos quais é expectável desidratação grave, nomeadamente em crianças jovens ou idosos, está recomendado o uso de soluções de rehidratação oral. Caso as soluções de rehidratação oral não estejam disponíveis, pode ser fabricada uma solução similar, composta por seis colheres de chá de açúcar mais meia colher de chá de sal por cada litro de água (Barrett & Brown, 2016; Riddle, 2018). Se o doente vomitar frequentemente ou estiver gravemente desidratado devem ser consideradas as soluções de rehidratação oral ou a fluidoterapia endovenosa, estando a última reservada para os casos mais graves ou se o doente não tiver via oral disponível.

4.2 Agentes de antimobilidade e antissecretores

Subsalicilato de bismuto

O subsalicilato de bismuto é um derivado do ácido salicílico, consistindo numa preparação de bismuto trivalente e salicilato suspensos numa mistura de silicato de magnésio e alumínio. Tem ações antissecretoras, anti-inflamatórias (por inibir a ciclo-oxigenase) e antimicrobianas (Brunton et al., 2018). O subsalicilato de bismuto reage com o ácido hidrocloreto presente no estômago, formando oxicloreto de bismuto e ácido salicílico (Brunton et al., 2018). O ácido salicílico é absorvido para a corrente sanguínea, enquanto que o sal de bismuto é pouco absorvido e permanece no trato GI. O subsalicilato de sódio não altera a flora intestinal normal e estimula a reabsorção de fluidos, sódio e cloro (Brunton et al., 2018).

O subsalicilato de bismuto apresenta como efeitos adversos a coloração preta da língua e das fezes (que é atribuída ao sulfeto de bismuto formado na reação entre o subsalicilato de bismuto e os sulfetos bacterianos presentes no trato gastrointestinal), obstipação e sabor amargo (Brunton et al., 2018). Pode também causar, embora menos frequentemente, efeitos adversos ao nível do sistema nervoso central, nomeadamente acufenos ou surdez (Brunton et al., 2018), e existe também associado à sua utilização o risco de intoxicação por salicilatos, especialmente nos doentes com toma exagerada do fármaco ou com lesão renal crónica significativa. Estão também descritas algumas interações medicamentosas, devendo ser evitado em doentes sob anticoagulantes, sob terapia de longa duração com salicilatos (Steffen et al., 2015) ou sob probenecid ou metotrexato (Brunton et al., 2018). O subsalicilato de bismuto também pode diminuir a absorção de doxiciclina (usada na profilaxia contra a malária) ou de outras tetraciclinas (Brunton et al., 2018), pelo que se deve evitar o seu uso em zonas endémicas à malária.

O subsalicilato de bismuto está contraindicado nos doentes com reação alérgica à aspirina (alergia aos salicilatos), nas grávidas, nos doentes com doença renal crónica (nomeadamente nos doentes sob imunossupressão pós-transplante com tacrolimus ou ciclosporina) e, paradoxalmente, nos doentes com doença entérica grave, uma vez que existe maior absorção sistémica de subsalicilato de bismuto nestes doentes, aumentando o risco de intoxicação por salicilatos. O fármaco deve também ser evitado nos doentes com problemas hemorrágicos, ou com hematoquézias, melenas, úlcera gástrica ou hemofilia (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

Existem também algumas preocupações quanto ao uso do subsalicilato de bismuto em idade pediátrica, pelo risco de síndrome de Reye atribuível aos salicilatos. Embora 99% do subsalicilato de bismuto administrado não seja absorvido no trato GI, pode existir absorção de salicilato ao nível do estômago e do intestino delgado. Contudo, embora exista esta preocupação, ainda não se verificaram casos de síndrome de Reye após administração com subsalicilato de bismuto. Assim, embora não haja uma contraindicação formal à sua utilização em idade pediátrica, o uso de subsalicilato de bismuto não está recomendado em crianças ou adolescentes com sintomas gripais (Brunton et al., 2018).

Existem algumas preocupações quanto à utilização de subsalicilato de bismuto em áreas endêmicas para dengue, pois sabe-se que a utilização de AINE's e aspirina aumentam o risco de hemorragia em doentes com dengue. No entanto, é importante ter em consideração as diferenças que existem entre a aspirina (ácido acetilsalicílico) e o subsalicilato de bismuto (um salicilato não-acetilado): em primeiro lugar, embora o ácido acetilsalicílico apresente efeito sobre a agregação plaquetária, o salicilato sódico (ou seja, o subsalicilato de bismuto) não; para além disso, sabe-se que o subsalicilato de bismuto se liga fortemente à albumina, o que não é o caso com o ácido acetilsalicílico.

Loperamida

A loperamida é um opióide periférico usado no tratamento da diarreia pela sua ação de antimotilidade. Atua rapidamente após administração oral, atingindo o pico sérico três a cinco horas após a toma. Possui um tempo de semivida de cerca de 11 horas e é extensamente metabolizado pelo fígado (Brunton et al., 2018). Adicionalmente, a loperamida apresenta atividade antsecretora contra a toxina da cólera e contra algumas formas das toxinas produzidas por *E. coli*, acredita-se que pela sua ação nos recetores acoplados à proteína G que contraria a estimulação induzida pelas toxinas na atividade da adenilato ciclase (Brunton et al., 2018).

Os efeitos adversos mais frequentes da loperamida, e frequentemente associados à sua sobredosagem, são a obstipação, a depressão do SNC (nomeadamente em crianças) e íleo paralítico. É importante constatar que a sua utilização está contraindicada se o doente apresentar clínica, ou suspeita clínica, compatível com diarreia inflamatória invasiva, pois há aumento do risco de colonização e de translocação e invasão bacteriana, ou se o doente apresentar doença inflamatória intestinal ativa envolvendo o cólon, pelo risco acrescido de megacólon tóxico e perfuração intestinal (Brunton et al., 2018; Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

4.3 Antibióticos

Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas são um grupo de antibióticos formado pela junção de um átomo de fluor à quinolona, composto químico que possui uma estrutura central bicíclica semelhante ao composto 4-quinolona (Pham et al., 2019). As fluoroquinolonas atuam ao nível da DNA girase (que constitui o principal alvo terapêutico nos agentes Gram negativos) e da topoisomerase IV (que constitui o principal alvo terapêutico nos agentes Gram positivos) bacterianas, apresentando função bactericida (Brunton et al., 2018). Bem absorvidas e com pico sérico atingido uma a três horas após administração oral, as quinolonas têm boa distribuição tecidual, havendo risco de passar para o leite materno. Apresentam extensa excreção renal, pelo que a dose deve ser ajustada à função renal do doente. A única exceção é a moxifloxacina, que tem excreção hepática e que não deve ser utilizada em doentes com insuficiência hepática (Brunton et al., 2018). A administração de quinolonas está ainda contraindicada na gravidez e em crianças com idade inferior a oito anos (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019), (Brunton et al., 2018).

Embora bastante eficazes e com um espectro de ação alargado, estão descritos efeitos adversos ligeiros ou autolimitados cerca de 5% dos doentes, sendo ainda mais raros os efeitos adversos mais graves (Tribble, 2017a). Cerca de 3-17% dos doentes apresentam efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas e/ou vômitos, dor abdominal ou diarreia. São também reportados em 1-11% dos doentes sintomas neurológicos, mais frequentemente cefaleias e/ou tonturas e neuropatia periférica. Raramente, estão também descritas alucinações, *delirium* e convulsões, mais frequentemente associadas ao uso concomitante com teofilina ou AINE's. Como efeitos adversos musculoesqueléticos estão descritas artralguas, especialmente em idade pediátrica e mais frequentemente associadas à utilização de levofloxacina, desaparecendo com a descontinuação do fármaco (Pham et al., 2019), e risco aumentado de tendinites e rotura de tendões, mais frequentemente o tendão de Aquiles, sendo o risco aumentado nos doentes com mais de 60 anos, recetores de transplante de órgão sólido ou sob corticóides. Efeitos secundários cardiológicos como prolongamento do intervalo QT e arritmias com padrão de *Torsades de Pointes* (TdP) estão também descritos. Por fim, as

quinolonas são dos fármacos que mais interferem com a normal microbiota intestinal, propiciando o risco de infecções por agentes oportunistas, como *Clostridium difficile*.

As quinolonas são inibidoras do CYP1A2, pelo que aumentam o tempo de semivida da teofilina, do paracetamol, do haloperidol e da cafeína. A ciprofloxacina apresenta maior inibição do citocromo P450 que com a levofloxacina (Pham et al., 2019).

Pode haver diminuição da absorção das quinolonas com o consumo adjuvante de cátions metálicos, como os que estão presentes em suplementos vitamínicos contendo ferro ou zinco ou nos presentes em antiácidos (com magnésio ou alumínio). A diminuição da absorção ocorre pelo processo de quelação que existe entre os grupos funcionais da quinolona e os cátions existentes, originando um composto insolúvel. Esta reação pode ser evitada se as quinolonas forem administradas uma a duas horas antes da toma de medicação contendo cátions ou nas três a quatro horas depois da toma dos mesmos. A única exceção ao mencionado anteriormente ocorre com a administração de suplementos de cálcio, que não mostraram alterar a absorção de quinolonas.

Azitromicina

A azitromicina é um antibiótico da classe dos macrólidos (Tribble, 2017a). Este fármaco inibe a síntese proteica bacteriana ao nível da subunidade 50S de forma reversível, na porção 23S, apresentando por isso ação bacteriostática. Quando administrada oralmente, esta é absorvida rapidamente, embora tenha apenas uma biodisponibilidade rondando os 30-40%. Distribui-se por todo o organismo, com exceção do cérebro e líquido cefalorraquidiano. Pode também ser administrado de forma endovenosa, atingindo concentrações plasmáticas de 3-5mcg/mL após infusão de 500mg durante uma hora. Por difundir-se extensamente nos tecidos, apresenta uma semivida prolongada (de 40 a 68 horas), conseguindo atingir nos tecidos e secreções concentrações muito mais elevadas de antibiótico, quando comparado aos valores séricos atingidos. Apresenta extensa metabolização hepática, sendo a via biliar a principal via de excreção do fármaco (Brunton et al., 2018). A azitromicina apresenta boa tolerabilidade, embora tenham sido reportados mais casos de vômitos e náuseas

associados, quando comparada às quinolonas. Deve ser administrada uma hora antes ou duas horas depois das refeições, quando dada oralmente (Brunton et al., 2018).

A azitromicina apresenta alguns efeitos adversos importantes. A azitromicina é um procinético ligeiro, estando reportadas náuseas e diarreia com a sua utilização (embora com menor frequência e gravidade que outros macrólidos, nomeadamente com a eritromicina). Este fármaco origina também prolongamento do intervalo QT com taquicardia ventricular, aumentando o risco de arritmias cardíacas, pelo que é importante verificar se os doentes sob azitromicina estão a tomar outra medicação que aumente o intervalo QT. Outros efeitos adversos incluem hepatotoxicidade (embora com um risco bastante inferior à eritromicina), reações alérgicas, que se podem manifestar com febre, eosinofilia e exantema cutâneo, e alterações auditivas, como acufenos, especialmente se usados em doses altas (Brunton et al., 2018). Embora com risco menor quando em comparação com as fluoroquinolonas ou as cefalosporinas, a utilização de azitromicina pode estar associada a um maior risco de infeção por *Clostridium difficile*.

Existem algumas interações farmacológicas interessantes associadas à utilização dos macrólidos, por estes serem inibidores do CYP3A4, aumentando o tempo de semivida de fármacos metabolizados por esta enzima. Sabe-se que os macrólidos potenciam os efeitos dos corticoides, das hormonas esteróides (incluindo os contraceptivos orais), da varfarina, dos inibidores da calcineurina, nomeadamente da ciclosporina e do tacrolimus, e de fármacos anticonvulsivos e antipsicóticos, nomeadamente da carbamazepina, do haloperidol, do valproato de sódio e do triazolam (benzodiazepinas). Outros fármacos com aumento da sua semivida incluem a digoxina, os alcalóides de ergotamina e a teofilina. No entanto, a azitromicina é diferente dos restantes macrólidos (eritromicina, claritromicina e telitromicina) no sentido em é menor a interação com o citocromo P450, estando pouco envolvida ou até não estando envolvida em interações medicamentosas (Brunton et al., 2018).

No caso da azitromicina, a incidência de resistência aos antibióticos ainda é baixa na maioria dos destinos de viagem. Contudo, existem preocupações acerca da sua utilização em alguns países. A título de exemplo, verificou-se que no Nepal, são precisas cada vez maiores doses do fármaco para inibir *E. coli* enterotoxigénica e *E. coli* enteroagregativa.

Rifaximina e Rifamicina SV MMX®

A rifaximina é um antibiótico não-absorvível derivado da rifamicina e que é utilizado na prevenção e tratamento da diarreia do viajante. Este fármaco liga-se à subunidade beta da RNA polimerase, inibindo a síntese de RNA bacteriana (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Após administração oral, atinge o pico sérico em menos de uma hora, pelo que possui um tempo de semivida de cerca de seis horas e apresenta metabolização hepática e excreção fecal (Brunton et al., 2018). É muito pouco absorvido ao nível do trato digestivo, permitindo atingir altas concentrações no lúmen digestivo. A sua baixa absorção reduz também a gravidade/frequência de reações adversas que advêm da sua absorção sistémica – em suma, apresenta um excelente perfil de segurança (Brunton et al., 2018).

Alguns dos efeitos adversos atribuíveis à rifaximina são náuseas, tonturas, fadiga, edema periférico, flatulência excessiva, dor abdominal tipo cólica, elevação da alanina aminotransferase (ALT) e risco aumentado para desenvolver ascite (Brunton et al., 2018; Tribble, 2017a). No entanto, o facto da sua absorção ser muito baixa, faz com que a maioria dos doentes não desenvolva efeitos adversos. Ao contrário de outros antibióticos, a rifaximina não interfere com a normal microbiota intestinal, facilitando a recuperação da microbiota após infeção entérica.

A utilização da rifaximina está contraindicada se houver suspeita de infeção ou infeção confirmada por *Campylobacter*, *Shigella* ou *Salmonella*, ou se houver clínica (ou suspeita) de disenteria ou diarreia do tipo inflamatória/invasiva. Esta contraindicação explica-se, por um lado, pela baixa absorção sistémica da rifaximina, sendo ineficaz na eliminação de bactérias que migraram para a circulação sistémica, e, por outro lado, por um aumento da frequência e gravidade dos efeitos adversos do fármaco, dada a maior absorção do mesmo propiciada pela disrupção do epitélio intestinal pelos agentes invasivos. A baixa ação contra o *Campylobacter* limita também a sua utilização (tanto na profilaxia como no tratamento) nas regiões do globo com maior incidência de *Campylobacter spp.* (nomeadamente nas regiões do Sudeste Asiático e Ásia Meridional, onde o *Campylobacter* é mais frequente) (Rimmer et al., 2018).

A rifamicina SV MMX® é um derivado semissintético da rifamicina (pertencente à classe farmacológica da ansamicina) que, graças à tecnologia “MultiMatrix” (MMX®), está otimizado para distribuição do fármaco no íleo e no cólon (Hoy, 2019), pelo que é pouco absorvido no trato GI. Um estudo em 2018 demonstrou que a rifamicina SV-MMX® administrada num regime de três dias (400mg, duas vezes por dia) era não inferior à ciprofloxacina e superior ao placebo na redução do tempo até últimas fezes moles (“time to the last unformed stool” ou TLUS) (Hoy, 2019; Steffen et al., 2018), sendo assim útil no tratamento de diarreia não disentérica moderada a grave.

O seu mecanismo de ação consiste na sua ligação irreversível à subunidade beta da RNA polimerase dependente de DNA bacteriana (Hoy, 2019). Demonstra-se como uma opção eficaz no tratamento de diarreia do viajante não-invasiva, embora não mostre atividade contra *Campylobacter spp.* (Hoy, 2019) e não deva ser utilizada perante suspeita de diarreia inflamatória/invasiva ou disenteria.

Tal como a rifaximina, apresenta poucos efeitos adversos, poucas interações medicamentosas e baixa absorção intestinal. No estudo de 2018, verificou-se a toma de rifamicina SV-MMX® está associada a menor risco de colonização por agentes multirresistentes, ao contrário da ciprofloxacina, onde se verificou que 6,9% dos doentes estavam colonizados com bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (Steffen et al., 2018).

Metronidazole, Tinidazole e Nitazoxanida

Tanto o metronidazole como o tinidazole são antiprotozoários pertencentes à classe dos nitroimidazoles. O grupo nitro dos nitroimidazoles é reduzido pelas bactérias anaeróbicas e alguns protozoários, produzindo uma forma ativa do fármaco que interage com a estrutura e replicação do DNA.

Dos efeitos adversos descritos com a sua utilização, os mais frequentemente reportados são cefaleias, náuseas, vômitos e sabor metálico. Paralelamente, os doentes sob terapêutica com 5-nitroimidazóis (no qual se inserem o metronidazole e o tinidazole) podem desenvolver neuropatia periférica, especialmente se utilizarem o fármaco de

forma prolongada. É advertida a sua utilização concomitantemente com o consumo de álcool, pelo risco de reação *dissulfiram-like* (estado de mal-estar acompanhado de *flushing*, taquicardia e hipotensão que ocorre por inibição da enzima acetaldeído desidrogenase). Estão também associadas à sua utilização, embora de forma rara, reações de hipersensibilidade, como urticária, *flushing* ou prurido e, raramente, síndrome de Stevens-Johnson (Brunton et al., 2018; Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019). É também recomendada a sua utilização cuidada nos doentes com disfunção hepática, pois podem raramente estar na causa de hepatite ou colangite (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019).

Uma vez que inibem a enzima CYP2C9, o metronidazole e o tinidazole aumentam o efeito da varfarina, prolongado o tempo de protrombina, e aumentam a toxicidade do lítio (devendo haver especial atenção nos doentes com doença renal crónica ou lesão renal aguda). Sabe-se que o metabolismo do metronidazol é aumentado após utilização de fenitoína, fenobarbital, prednisona, rifampina e, possivelmente, etanol.

A nitazoxanida é um agente antiparasitário da classe das tiazolidas. A nitazoxanida interfere com a reação de transferência de eletrões dependente da enzima PFOR, reação essencial para o metabolismo anaeróbico de organismos protozoários e bacterianos (Brunton et al., 2018). Após administração oral, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada para tizoxanida, o seu metabolito ativo. Apresenta pico sérico cerca de uma a quatro horas após administração oral e circula extensamente ligada à albumina (a tizoxanida está ligada mais que 99,9% às proteínas plasmáticas) (Brunton et al., 2018). Pode ser eliminada sob a forma de tizoxanida através da urina, da bília e das fezes, ou sob a forma de glucuronato de tizoxanida, através da urina ou da bília. Os efeitos adversos são raros com a utilização da nitazoxanida; no entanto, pode haver alteração da cor da urina (para uma coloração amarelada), anorexia, náuseas e vômitos, aumento das glândulas salivares e disúria com a sua utilização (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019). A utilização de nitazoxanida não está recomendada durante a gravidez e durante o aleitamento materno (categoria B), mas está aprovada para o tratamento de giardíase e criptosporidiose em adultos e crianças imunocompetentes (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019), (Brunton et al., 2018).

De acordo com o artigo de Leung et al. escrito em 2019, é preferível a utilização de tinidazole nas crianças com idade superior ou igual a três anos, a utilização de nitazoxanida em crianças entre os 12 e os 36 meses e a utilização de metronidazole nas crianças com idade inferior a 12 meses (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019).

4.4 Tratamento da diarreia do viajante aguda

De modo geral, o tratamento da diarreia do viajante depende da gravidade da mesma (ver Tabela 1).

Diarreia do viajante ligeira

A maioria dos casos de diarreia do viajante são ligeiros, ou seja, são doentes com diarreia tolerável, que não causa desconforto e que não interfere com atividades planeadas (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Nestes casos, estão preconizadas principalmente medidas de suporte, mais especificamente a hidratação oral e a utilização de agentes de antimotilidade, como a loperamida (Riddle, Connor, et al., 2017).

Está recomendado iniciar loperamida com uma dose inicial de 4 mg (dois comprimidos), seguida de um acréscimo de 2 mg após cada dejeção de fezes moles a líquidas, para uma dose máxima diária de 16 mg (Brunton et al., 2018; Riddle, Connor, et al., 2017). O efeito terapêutico da loperamida surge geralmente uma a duas horas após a administração, pelo que as tomas devem ser espaçadas, a fim de reduzir o risco de obstipação iatrogénica (Riddle, Connor, et al., 2017). Se houver agravamento dos sintomas ou alteração das suas características (febre, hematoquézias ou dor abdominal), é aconselhada a procura de ajuda médica e é possível prescrever antibióticos (Riddle, Connor, et al., 2017).

A utilização da loperamida também deve ser cuidadosa em idades pediátricas, pelo risco de desenvolver íleo paralítico e letargia no contexto de gastroenterite bacteriana. Por este motivo, as doses máximas diárias dependem da idade da criança. Nas crianças com idades compreendidas entre dois e cinco anos, deve-se começar com uma dose inicial de 1mg, seguida de 1mg após cada dejeção de fezes moles a líquidas, para uma dose máxima 3mg por dia (Brunton et al., 2018; Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Para

crianças entre seis e doze anos, a dose inicial é de 2mg, seguida de 1mg após cada episódio de diarreia, para uma dose máxima diária de 4 mg ou 6 mg, para crianças entre seis e oito anos e para crianças entre oito e doze anos, respetivamente (Brunton et al., 2018; Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). A utilização de loperamida está contraindicada em crianças com idades inferiores a dois anos (Riddle, Connor, et al., 2017), (Brunton et al., 2018).

O subsalicilato de bismuto é também uma opção no tratamento de diarreia do viajante ligeira a moderada. A dose recomendada para doentes com idades iguais ou superiores a 12 anos é de quatro comprimidos (262mg por comprimido) ou 60mL a cada 30 a 60 minutos até haver resolução da diarreia ou até perfazer oito doses (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Em idades pediátricas, as doses recomendadas são de um comprimido, ou 15mL, dois terços de comprimido, ou 10mL, ou um terço de comprimido, ou 5mL, para as idades compreendidas entre os 10 e 11 anos, seis a nove anos e três a cinco anos, respetivamente (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019). Embora o subsalicilato de bismuto seja um agente antisecretor com conhecida eficácia no alívio da diarreia do viajante, este apresenta menor eficácia que a loperamida na redução da frequência e gravidade da diarreia (Barrett & Brown, 2016). Por esta razão, é geralmente preferível a utilização da loperamida no alívio sintomático da diarreia, em detrimento do subsalicilato de bismuto.

Durante o período de doença, estão descritos também náuseas e vómitos graves, podendo ser administrados antieméticos como o ondasetron (seguro e eficaz em crianças) e a prometazina (adolescentes ou adultos), tanto por via oral como retal (Steffen et al., 2015).

Atendendo à preocupação crescente com o surgimento de microrganismos multirresistentes a antibióticos, surge a necessidade de restringir a utilização de antibióticos a situações de maior gravidade. Assim sendo, o uso de antibióticos não está recomendado em doentes com diarreia do viajante ligeira (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019).

Para tratamento de diarreia do viajante, têm surgido estudos que tentam comprovar o benefício na utilização de probióticos, ou seja, na utilização de organismos vivos (Reid

et al., 2019) como *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG* (Mokomane et al., 2018) ou *Lactobacillus acidophilus* (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019), especialmente se houver uma alteração da microbiota subjacente com perda de “resistência à colonização”, ou seja, os probióticos previnem a fixação e colonização por microrganismos patogénicos (Riddle, 2018). Embora haja evidência da eficácia na utilização de probióticos nos casos de gastroenterite aguda em contexto pediátrico e nos casos de diarreia associada a antibióticos, não existem ainda dados que suportem com confiança a sua utilização no tratamento de diarreia do viajante (Riddle, Connor, et al., 2017). Assim sendo, os probióticos e os prebióticos não são recomendados atualmente para o tratamento da diarreia do viajante (Riddle, 2018).

A utilização de fármacos de venda livre como carvão ativado ou dimenidrinato também não está recomendada no tratamento de diarreia do viajante (Riddle, Connor, et al., 2017).

Diarreia do viajante moderada

Nos casos de diarreia moderada, ou seja, quando a diarreia causa desconforto ou interfere com as atividades planeadas, podem ser utilizados antibióticos e loperamida (Riddle, Connor, et al., 2017). Atualmente, existem quatro opções de antibioterapia empírica disponíveis para o tratamento de diarreia moderada a grave: as quinolonas (nomeadamente a ciprofloxacina ou a levofloxacina), a azitromicina, a rifaximina e a rifamicina SV MMX®. Sabe-se que os antibióticos são eficazes a reduzir o tempo de doença para cerca de um dia e meio e, quando combinados com loperamida, para menos de meio-dia (Riddle, Connor, et al., 2017). Embora com efeitos adversos conhecidos associados, os antibióticos são geralmente bem tolerados e uma abordagem direccionada a regimes de dose única geralmente melhora o perfil de segurança (Riddle, Connor, et al., 2017).

A posologia de azitromicina indicada é de 500 mg oral, toma única, se o doente apresentar diarreia aquosa moderada a grave, escalando para 1000 mg, dose única, se estivermos perante um doente com diarreia febril ou disenteria (Tribble, 2017a). A posologia indicada nas fluoroquinolonas, ciprofloxacina e levofloxacina, é de 750 mg e

500 mg (ambos dose única), respetivamente, para diarreia aquosa moderada a grave e, nos casos de diarreia febril ou disenteria, é de 500 mg durante três dias, uma vez por dia para a levofloxacina e duas vezes por dia para a ciprofloxacina (embora a utilização as fluoroquinolonas tenham perdido eficácia ao longo dos anos, por aumento da resistência a estas, particularmente de *Campylobacter spp.*) (Tribble, 2017a). Nos casos de diarreia febril ou disenteria em áreas com alta incidência de *Shigella*, pode ser utilizada a levofloxacina (Tribble, 2017a). Os regimes de dose única mostraram-se ser mais eficazes que regimes de três dias (Tribble, 2017a), sendo por isso preferenciais. Caso o doente não melhore nas primeiras 24 horas, está indicado prolongar o tratamento para três dias. A rifaximina pode ser usada na dose de 200mg oral, três vezes por dia, durante três dias (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019; Tribble, 2017a). Para a rifamicina SV-MMX®, a posologia de 800 mg por dia (400 mg, duas vezes por dia), administrada oralmente durante três dias, foi segura e bem tolerada em ensaios clínicos de fase III (Hoy, 2019). Uma sumarização das posologias recomendadas para tratamento da diarreia moderada a grave pode ser consultada na Tabela 6. Dos cinco antibióticos mencionados anteriormente para o tratamento empírico de diarreia do viajante, as fluoroquinolonas são os antibióticos mais baratos (Tribble, 2017a).

Sabe-se que a utilização de fluoroquinolonas e azitromicina em contexto de viagem está associada a um aumento da aquisição de *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL-PE) (Riddle, Connor, et al., 2017) e está na génese do aumento do número de espécies multirresistentes aos antibióticos. Pode haver também colonização por alguns destes patógenos (não estando associados a sintomas), pelo que a existência de portadores assintomáticos (mesmo que transitória) propicia a propagação de espécies resistentes aos antibióticos (Riddle, Connor, et al., 2017); no entanto, não existem ainda estudos suficientes para determinar o impacto da transmissão de microrganismos multirresistentes na comunidade. A acrescentar, é importante referir que a utilização de antibióticos altera a microbiota existente, sendo um grande fator de risco para infeção por *Clostridium difficile* (Riddle, Connor, et al., 2017). Existem também preocupações acerca dos efeitos negativos dos antibióticos nas infeções por *Salmonella* não-tifóide, como, por exemplo, o aumento do risco de conversão para portador assintomático prolongado (Riddle, Connor, et al., 2017).

Uma potencial vantagem da utilização dos antibióticos prende-se por poder mitigar as complicações crónicas descritas após diarreia do viajante, como o síndrome do intestino irritável. Embora se saiba que infeções de maior duração e mais graves aumentem o risco de síndrome do intestino irritável, ainda são poucos os estudos que mostrem se a utilização precoce de antibióticos reduz o risco de complicações crónicas pós-diarreia do viajante (Riddle, Connor, et al., 2017).

Relativamente à utilização de quinolonas, embora estejam indicadas no tratamento de diarreia do viajante moderada, é preciso ter em atenção aos padrões de resistência existentes, nomeadamente no Sudeste Asiático e Ásia Meridional, pois são com maior incidência de diarreia por *Campylobacter spp.*, o qual apresenta atualmente mecanismos de resistência às fluoroquinolonas (Riddle, Connor, et al., 2017), (Barrett & Brown, 2016). Assim, as quinolonas devem ser evitadas no tratamento de diarreia moderada a grave em viajantes oriundos dos destinos acima mencionados, devendo ser dada preferência à azitromicina. A utilização de azitromicina é também preferencial perante suspeita de diarreia do tipo inflamatório/invasivo ou disenteria.

A utilização de rifaximina ou rifamicina SV MMX[®] deve também ser cuidadosa perante a suspeita de diarreia do tipo inflamatória/invasiva ou disenteria, dado a sua maior absorção sistémica e potencial aumentado para efeitos adversos (Riddle, Connor, et al., 2017). Assim sendo, não está recomendada a sua utilização nestes casos (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019; Riddle, Connor, et al., 2017).

A loperamida é também uma opção terapêutica a considerar nos casos de diarreia do viajante moderada. Esta pode ser utilizada em monoterapia ou como adjuvante aos antibióticos utilizados. É muito bem tolerada, com exceção do risco de obstipação, aumentado com a sobredosagem, seja por diminuição do intervalo entre doses ou por administração de doses acima do recomendado (Riddle, Connor, et al., 2017). A combinação de loperamida e antibióticos mostrou-se ser benéfica, reduzindo não só os sintomas existentes, como também a duração da doença (Tribble, 2017a). Os melhores perfis parecem ter sido alcançados com a combinação de loperamida e rifaximina (Brunton et al., 2018). Quanto à sua posologia, esta segue um esquema semelhante ao de diarreia do viajante aguda ligeira.

Diarreia do viajante grave

Nos casos de diarreia grave ou de disenteria, devem ser utilizados antibióticos, preferencialmente em regime de monoterapia. Os fármacos atualmente disponíveis são os mesmos utilizados na diarreia do viajante moderada: fluoroquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), azitromicina, rifaximina e rifamicina SV-MMX®. As posologias recomendadas são as mesmas que na diarreia moderada e podem ser consultadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Posologias recomendadas para o tratamento de diarreia do viajante moderada a grave (Leung, Leung, Wong, & Hon, 2019; Riddle, Connor, et al., 2017; Throckmorton & Hancher, 2020; Tribble, 2017a)

Antibiótico	Dosagem	
	Se diarreia aquosa	Se diarreia febril ou disenteria
Azitromicina	500mg oral (toma única*)	1000mg oral (toma única*) ou 500mg/dia oral (durante 3 dias)
Levofloxacina	500mg oral (toma única*)	500mg/dia oral (durante 3 dias)
Ciprofloxacina	750mg oral (toma única*) ou 500mg, 2x/dia oral (durante 3 dias)	500mg, 2x/dia oral (durante 3 dias)
Rifaximina	200mg oral, 3 vezes por dia (durante 3 dias)	Contraindicada
Rifamicina SX-MMX® (Aemcolo™; Relafalk™)	194mg, 2x/dia (durante 3 dias)	Contraindicada

*: se os sintomas não resolverem em 24h, deve-se continuar o tratamento por 3 dias

Dado o aumento da incidência de espécies resistentes às fluoroquinolonas, a azitromicina tem-se tornado a principal escolha para o tratamento de diarreia do viajante, particularmente em regiões onde *Campylobacter spp.* é mais frequente, como no Sudeste Asiático. A azitromicina é também primeira linha nos casos de disenteria e nos casos de diarreia do viajante com febre alta associada, pelo risco de infecção por

Campylobacter ou por outros agentes cuja clínica é semelhante a *Campylobacter*, como *Shigella spp.*, STEC (*E. coli* produtora de toxina *Shiga*; também conhecida por *E. coli* enterohemorrágica ou EHEC), *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas spp.* e *Yersinia enterocolitica* (Riddle, Connor, et al., 2017). Nos restantes casos (diarreia aquosa sem febre alta associada ou sem disenteria), podem ser utilizadas fluoroquinolonas no tratamento de diarreia do viajante grave, especialmente em regiões onde o *Campylobacter* não é prevalente.

Tal como foi dito relativamente à abordagem de diarreia do viajante aguda moderada, a rifaximina e a rifamicina SV MMX®, embora sendo opções válidas no tratamento de diarreia grave, devem ser evitadas em regiões com alta incidência de agentes invasivos e nos casos de disenteria, por serem menos eficazes que os outros antibióticos supramencionados (Riddle, Connor, et al., 2017; Tribble, 2017a).

Uma das possibilidades clínicas, reservada aos casos de diarreia moderada a grave, é providenciar os viajantes com antibióticos “em *standby*” (“*standby antibiotics*”), isto é, são prescritos antibióticos previamente à viagem para serem administrados assim que a diarreia do viajante agravar e causar desconforto ou interferir com atividades planeadas. Esta estratégia surgiu, em parte, por preocupações acerca do controlo e armazenamento de antibióticos em países em desenvolvimento (Vilkman et al., 2019). A aquisição de medicação adulterada em países africanos ou asiáticos contribui para a resistência antibiótica, dada dosagem inadequada, mas também para o risco de agravamento da doença e de sequelas pelo tratamento inadequado (Vilkman et al., 2019). Paradoxalmente, a prática de utilização de antibióticos “em *standby*” favorece também o uso inapropriado dos antibióticos. Um estudo feito por Vilkman et al. mostrou que, de 316 viajantes finlandeses, apenas 53 transportaram consigo antibióticos e destes, 69% não consumiram os antibióticos (Vilkman et al., 2019). Dos viajantes que usaram antibióticos, verificou-se que os viajantes que tinham antibióticos “em *standby*” tinham maior probabilidade em usá-los, comparativamente aos viajantes que não tinham antibióticos “em *standby*” (29% vs. 5%, respetivamente) (Vilkman et al., 2019). Constatou-se ainda que o transporte de antibióticos “em *standby*” não reduziu a utilização de serviços de saúde, contudo esta prática pode evitar que os viajantes adquiram medicação adulterada em África ou Ásia (Vilkman et al., 2019).

O tratamento com antibióticos não está recomendado em doentes com suspeita de infeção por STEC. O tratamento com antibióticos não está também recomendado em doentes com suspeita de infeção por salmonelose não-tifóide, excepto se o doente tiver idade inferior a três meses, idade superior a 50 anos e suspeita de aterosclerose, imunossupressão, valvulopatias ou doença articular significativa. O internamento deve ser ponderado em doentes que apresentem evidência laboratorial de desidratação grave, lesão renal aguda, necessidade de reposição eletrolítica ou que não apresentem via oral patente.

Embora eficaz para alívio sintomático, a loperamida está contraindicada no tratamento de diarreia do viajante com suspeita de disenteria (por exemplo, dor abdominal grave, febre muito elevada ou diarreia sangrinolenta/ hematoquézias) e deve ser evitada no tratamento de diarreia do viajante grave (Barrett & Brown, 2016).

Um dos grupos populacionais com maior risco de complicações e doença grave são os doentes imunocomprometidos. A desidratação, uma das complicações mais frequentes de diarreia do viajante, é particularmente nefasta nos doentes submetidos a transplante sob terapêutica com inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), dado que esta exacerba o efeito nefrotóxico inerente à utilização destes fármacos (Beeching et al., 2018). Assim, e por apresentarem geralmente uma menor função renal face à restante população, deve também haver particular cuidado com a utilização de subsalicilato de bismuto nos doentes imunocomprometidos, pelo risco aumentado de toxicidade a salicilatos e aos sais de bismuto (Beeching et al., 2018). Embora o tratamento da diarreia aguda do viajante seja idêntico ao tratamento em doentes imunocompetentes (ciprofloxacina/levofloxacina, azitromicina, rifaximina e rifamicina SV MMX®), podem existir interações medicamentosas entre os antibióticos utilizados na diarreia do viajante e os inibidores da calcineurina utilizados nos doentes pós-transplante. A azitromicina inibe o citocromo p450 e pode reduzir o metabolismo do tacrolimus, aumentando a sua toxicidade. A rifaximina, mesmo com o seu excelente perfil de segurança e baixa absorção sistémica, pode interagir com a ciclosporina, sobretudo nos casos de diarreia do tipo inflamatória, relacionado com a destruição do lúmen intestinal e uma maior absorção sistémica do fármaco (Beeching et al., 2018).

4.5 Tratamento da diarreia do viajante persistente

Nos casos de diarreia do viajante persistente, devemos suspeitar de infecção por protozoários, nomeadamente *Giardia lamblia*. O diagnóstico definitivo pode ser estabelecido pela pesquisa de ovos e parasitas nas fezes do doente (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019). No entanto, visto que os parasitas são excretados em intervalos irregulares, devem ser colhidas várias amostras fecais ao longo de vários dias, de forma a aumentar a sensibilidade do exame, tendo-se verificado aumento da sensibilidade para valores superiores a 90% quando foram colhidas três amostras fecais a cada dois a três (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019). Podem também ser usados outros testes quando disponíveis, como o teste DFA (“*Direct Fluorescent Antibody*”), o NAAT (“*Nucleic Acid Amplification Tests*”) ou o ELISA (“*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*”) (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019). Todavia, a utilização de testes moleculares, nomeadamente de testes RT-PCR *multiplex*, veio revolucionar a abordagem diagnóstica nos casos de diarreia do viajante persistente, pois não só constituem uma opção com maior sensibilidade e especificidade que os métodos convencionais, como também conseguem ser mais céleres na apresentação dos resultados (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019).

Nos casos de diarreia persistente, devem ainda ser solicitados outros exames complementares de diagnóstico como o hemograma, a função renal e hepática, os marcadores inflamatórios e a microscopia fecal (para distinguir causas inflamatórias de não-inflamatórias) (Barrett & Brown, 2016).

Por vezes, após extensa investigação etiológica, pode não ser detetada etiologia da diarreia persistente. Nesses casos, deve-se descontinuar medicação causadora de diarreia (como, por exemplo, laxantes, antibióticos ou diuréticos), administrar agentes de antimotilidade (como a loperamida ou o subsalicilato de bismuto) ou probióticos (formulações com *Lactobacillus* ou *Saccharomyces*), especialmente nos casos de diarreia associada antibióticos, e evitar alimentos que irrite a mucosa intestinal, como o álcool, a comida picante ou a cafeína (Fedor et al., 2019). Podem também ser utilizadas resinas de colestiramina, que se ligam aos ácidos biliares, ou “*bulking agents*” (como o *psyllium*),

que aumentam a capacidade de reter água no lúmen, aumentando a massa fecal e estimulando a peristalse (Fedor et al., 2019).

Nos casos de diarreia do viajante persistente de causa infecciosa, estão indicados como primeira linha do tratamento o metronidazole, o tinidazole e a nitazoxanida. A posologia proposta para os três fármacos pode ser consultada na Tabela 7.

Tabela 7 - Posologia dos antiprotozoários utilizados no tratamento de diarreia do viajante persistente (Beeching et al., 2018; Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019)

Antiprotozoários	Dosagem
Metronidazole	- 15mg/kg/dia (máx. 750mg/dia), oral, em 3 doses durante 5 a 10 dias (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019) - 250mg oral, 3x/dia, durante 5 a 7 dias (Beeching et al., 2018)
Tinidazole	- 50mg/kg (máx 2g) oral, dose única (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019) - 2000mg oral, dose única (Beeching et al., 2018)
Nitazoxanida	- 7,5mg/kg oral, 2x/dia durante 3 dias (Leung, Leung, Wong, Sergi, et al., 2019) - 500-1000mg oral, 2x/dia, durante 14 dias ou até cessar a diarreia (Beeching et al., 2018)

Contudo, tem havido cada vez maior resistência aos antibióticos usados no tratamento de diarreia persistente, nomeadamente ao nitroimidazole por *Giardia lamblia* na Índia. Por este motivo, pode ser necessária a utilização de agentes de segunda linha, como mepacrina (quinacrina), albendazole ou paromomicina.

Em doentes imunossuprimidos, pode ser necessário pesquisar outros agentes, nomeadamente *Cyclospora cayetanensis* e *Cycloisospora belli*, ambos sensíveis a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), ou *Cytomegalovirus*, cujo tratamento é possível com ganciclovir intravenoso (5 mg/kg de 12 em 12 horas) ou com valganciclovir oral (900 mg, duas vezes por dia) (Beeching et al., 2018). É importante considerar também a etiologia não infecciosa da diarreia nestes doentes, como a diarreia associada à própria imunossupressão ou ao uso de imunossupressores, como o micofenolato de mofetil.

Resistência aos antibióticos

No passado, várias eram as opções disponíveis para o tratamento antibiótico empírico da diarreia do viajante. O primeiro antibiótico utilizado para o seu tratamento foi o trimetoprim-sulfametoxazole (TMP-SMX ou cotrimoxazole), cuja posologia era de duas tomas diárias durante cinco dias (Taylor et al., 2017). A experiência clínica demonstrou que a maioria dos doentes melhorava menos de 24h após a primeira ou segunda dose do fármaco (Taylor et al., 2017). No entanto, durante a segunda metade da década de 80 surgiram resistências ao TMP-SMX (Taylor et al., 2017), inviabilizando assim a sua utilização empírica no tratamento de diarreia do viajante. Outros fármacos possíveis para o tratamento de *Enterobacterales* causadoras de diarreia do viajante foram a ampicilina e a doxiciclina (Tribble, 2017b). Atendendo à taxa crescente de resistências, introduziram-se as fluoroquinolonas no tratamento da DV, contudo, na segunda metade da década de 90, começaram a surgir resistências a estas no tratamento de *Campylobacter jejuni* na Tailândia. Com base em observações de que *Campylobacter* era sensível à eritromicina, começou a ser utilizada a azitromicina, inicialmente nos casos refratários às fluoroquinolonas e, mais tarde, como terapêutica empírica (Taylor et al., 2017). Atualmente, sabe-se que existem altos níveis de resistência à ampicilina, ao TMP-SMX, ao ácido nalidixico (López-Vélez et al., 2022), à doxiciclina (e a outras tetraciclina) e ao cloranfenicol (Murray & Blyth, 2017).

É também conhecido que as infeções causadas por organismos resistentes estão associadas a maior morbidade e mortalidade, são mais caras de tratar, resultam em mais dias de internamento hospitalar e colocam maior carga nos serviços de saúde, comparativamente a infeções causadas por organismos suscetíveis (Frost et al., 2019), suscitando assim a pesquisa pelos mecanismos de resistência aos antimicrobianos e a pesquisa de formas de ultrapassar essas resistências.

Existem atualmente alguns instrumentos disponíveis para o acompanhamento e controlo de resistências aos antimicrobianos: ResistanceMap, GLASS (“*WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*”), ProMED-mail (“*Program for Monitoring Emerging Diseases*”), WOA ou OIE (“*World Organisation for Animal Health*” ou “*Organisation mondiale de la santé animale*”), EARS-Net (“*European Antimicrobial*

Resistance Surveillance Network”), CEASAR (“*Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance*”) e ReLAVRA (“*Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos*”) (Frost et al., 2019; Shakoore et al., 2019).

a) Resistência às Quinolonas

Como foi dito anteriormente, a emergência de resistências às quinolonas, nomeadamente entre espécies de *Campylobacter*, começou a ser sentida em meados dos anos 90 (Tribble, 2017b), mais em algumas regiões do globo que noutras. A Tailândia foi uma das regiões onde o aumento de incidência de espécies resistentes às quinolonas foi mais sentido, aumentando de 0% em 1990 até 84% em 1995 (Tribble, 2017b). Um estudo realizado no Peru, no qual se monitorizaram as taxas de resistências de *Campylobacter spp.* entre 2001 e 2010, demonstrou que a resistência de *C. jejuni* e *C. coli* à ciprofloxacina aumentou de 73,1% até 89,8% e de 48,1% até 87,4%, respetivamente. A maioria dos casos de DV por *Campylobacter spp.* ocorrem após viagem a destinos da Ásia, México e América do Sul, sendo 78%, 62% e 83% destes casos resistente a pelo menos duas fluoroquinolonas, respetivamente (Tribble, 2017b). Num estudo realizado por Guiral et al. no qual se analisaram isolados de *E. coli*, colhidos entre 2011 e 2017, verificou-se que EAEC e ETEC eram resistentes à ciprofloxacina em 23% e 21% dos casos, respetivamente (Guiral et al., 2019). Contudo, analisando os isolados de EAEC e ETEC colhidos no Sudeste Asiático e Índia, verificou-se que a taxa de resistência à ciprofloxacina aumentava para 41,7% e 42,9%, respetivamente (Guiral et al., 2019).

Os primeiros estudos a determinar os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento de resistência às quinolonas mostraram a importância de mutações pontuais em regiões determinantes de resistência às quinolonas (QRDR ou “*quinolone resistance-determining regions*”) que codificam subunidades da topoisomerase II, mais especificamente a GyrA e GyrB para a DNA girase e a ParC e ParE para a topoisomerase IV (Brunton et al., 2018), (Ruiz, 2019). Foram também observados outros mecanismos, nomeadamente a alteração da permeabilidade de membrana ou a formação de

biofilmes (Ruiz, 2019), mas todos resultantes de mutações pontuais e sem mecanismos de transmissão até então conhecidos.

Durante muitos anos, a pesquisa de mecanismos transferíveis de resistência às quinolonas (TMQR ou “*transferable mechanisms of quinolone resistance*”) não obteve sucesso, até que em 1998 Martínez-Martínez et al. descreveram aumento da resistência às quinolonas, associado a uma proteína desconhecida obtida de um plasmídeo originário de *Klebsiella pneumoniae*, e que mais tarde se veio a descobrir ser a proteína Qnr. Os Qnr (“*quinolone resistance*”), também conhecido por PMQR ou “*plasmid-mediated quinolone resistance*” (termo introduzido em 2006), e que consistem em mecanismos de resistência às quinolonas mediados por plasmídeos (Pham et al., 2019; Ruiz, 2019). Existem mais de 100 variantes diferentes, classificadas em sete subfamílias: qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrE, qnrS e qnrVC. Quanto à sua origem, qnrA parece originar de *Shewanella spp.*, qnrB de *Citrobacter spp.*, qnrD e qnrE de *Enterobacter spp.* e qnrC, qnrS e qnrVC de *Vibrio spp.* (qnrS foi descoberto associado a *Shigella flexneri 2b*, daí a designação) (Pham et al., 2019; Ruiz, 2019). As proteínas Qnr competem com o DNA bacteriano ligando-se às enzimas (pertencentes à topoisomerase II: DNA girase e topoisomerase IV) no local de ação e, assim, prevenindo a entrada de DNA nos complexos de clivagem e reduzindo o número de quebras de cadeia dupla no DNA cromossomal bacteriano, reduzindo a toxicidade das quinolonas (Pham et al., 2019). Dos três principais mecanismos transferíveis, as proteínas Qnr são as que apresentam maior atividade, aumentando a MIC (concentração inibitória mínima ou “*minimum inhibitory concentration*”) em cerca de 250 vezes. Plasmídeos expressores de qnr estão amplamente distribuídos pelo mundo, tendo sido isolados em países como Bangladesh, China, França, Alemanha, Coreia do Sul, Japão, Taiwan, Tailândia, Turquia, Reino Unido e Estados Unidos da América (EUA).

Um outro mecanismo transferível de resistência às quinolonas consiste na enzima acetiladora de quinolonas aac (6′)-Ib-cr, descoberta em 2006 (Ruiz, 2019). Este mecanismo inclui duas mutações diferentes: uma mutação na posição 102, que resulta na substituição de triptofano por arginina (Trp102Arg), produzindo uma variante da acetilase dos aminoglicosídeos capaz de modificar quinolonas, e uma mutação na posição 179, que leva à substituição de aspartato por tirosina (Asp179Tyr), que

juntamente com a mutação anterior, permite inativar as quinolonas ao colocar um grupo acetil na porção de nitrogênio do anel C-7-piperazinil (ou anel de piperazina R7), diminuindo a atividade das quinolonas (Pham et al., 2019; Ruiz, 2019).

Um dos mecanismos transferíveis de resistência às quinolonas também presentes é a formação de bombas de efluxo transferíveis (mediadas pelo plasmídeo) (Pham et al., 2019; Ruiz, 2019). Em 2003, Sørensen et al. foram os primeiros a descrever a presença de um mecanismo de resistência ao olaquinox através de plasmídeos de isolados de *E. coli* em suínos (Ruiz, 2019). O mecanismo de resistência ao olaquinox identificado aparentava ser através de duas proteínas com função de bombas de efluxo, designadas OqxA e OqxB ("*olaquinox resistance mechanism*" A e B), ambas mediadas pelo plasmídeo pOLA52 (Pham et al., 2019; Ruiz, 2019). Contudo, o papel deste mecanismo na resistência às quinolonas só foi descrito em 2007, quando foi observada a capacidade destas bombas de efluxo de expelir diferentes quinolonas, como ácido nalidíxico, ciprofloxacina ou norfloxacina (Ruiz, 2019). Verificou-se que as bactérias com o gene que codificava as bombas de efluxo OqxAB eram oito a dezasseis vezes menos suscetíveis ao ácido nalidíxico e à ciprofloxacina, respetivamente, e que, embora mediando uma resistência às quinolonas de baixo nível, este mecanismo ajudava as bactérias a sobreviver em baixas concentrações de quinolonas, facilitando o desenvolvimento subsequente de maiores níveis de resistência a este grupo de antibióticos (Pham et al., 2019). Outro mecanismo por bombas de efluxo são as bombas QepA ("*quinolone efflux pump*"), mediadas pelo plasmídeo pHPA e consistindo em bombas de efluxo dependentes de protões e que apresentam 14 segmentos transmembranares (Pham et al., 2019; Ruiz, 2019). Inicialmente identificadas em 2007 em isolados de *E. coli* no Japão, tratam-se de bombas de efluxo capazes de diminuir a suscetibilidade bacteriana às quinolonas hidrofílicas (como a ciprofloxacina). Um outro mecanismo mediado por bombas de efluxo mais recentemente identificado, mas menos estudado, é feito pelas proteínas QacA e QacB.

b) Resistência aos Macrólidos

Embora a azitromicina seja primeira linha para o tratamento de diarreia do viajante moderada a grave no Sudeste Asiático e Ásia Meridional (dada a incidência de agentes resistentes às quinolonas), esta não escapou à onda crescente de microrganismos resistentes aos antibióticos, com registos de *Campylobacter spp.* resistentes à azitromicina desde até 1994 (Hitch & Fleming, 2018). Um estudo em Peru realizado durante 10 anos (desde 2001 até 2010) revelou que a resistência de *C. jejuni* à azitromicina e à eritromicina aumentou de 2,2% para 14,9% e de 3,2% para 14,9% respetivamente (Hitch & Fleming, 2018; Tribble, 2017b). De acordo com o estudo realizado por Guiral et. al, verificou-se que EAEC e ETEC eram resistentes à azitromicina em 23% e 14% dos casos, respetivamente (Guiral et al., 2019). No entanto, analisando os isolados de EAEC e ETEC colhidos no Sudeste Asiático e Índia, verificou-se que a taxa de resistência à azitromicina aumentava para 33,3% e 28,6%, respetivamente (Guiral et al., 2019).

Um dos primeiros mecanismos de resistência aos macrólidos conhecidos foram as mutações pontuais ao nível dos genes que codificam o rRNA 23S, cujo alvo eram as posições 2074 e 2075 (Bolinger & Kathariou, 2017). Sabe-se que as substituições A2075G (mais frequente), A2074G, A2074C e A2074T conferem alto grau de resistência (>512 µg/ml) à eritromicina quando presentes em *C. jejuni* e *C. coli* (Bolinger & Kathariou, 2017). Por sua vez, mutações nos nucleótidos A2058 e A2059 do domínio V no 23S rRNA conferem resistência de *Salmonella spp.* à azitromicina (Heidary et al., 2022). Outro mecanismo presente é o de mutações pontuais ao nível de proteínas ribossomais, nomeadamente nas proteínas L4 e L22, codificadas nos genes rplD e rplV, respetivamente (Bolinger & Kathariou, 2017). Ambos os mecanismos podem estar presentes em *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli* e *Salmonella spp.* (Bolinger & Kathariou, 2017; Heidary et al., 2022).

Um terceiro mecanismo existente é a metilação ribossomal, inicialmente identificado em 2014 numa estirpe de *C. coli* ZC113 de origem suína na China (Bolinger & Kathariou, 2017). A metilação ribossomal, codificada pelo gene erm(B), permite a dimetilação de

uma única adenina no rRNA 23S, originando menor ligação dos macrólidos (Bolinger & Kathariou, 2017), (Heidary et al., 2022).

Outro mecanismo de resistência aos macrólidos é a utilização de bombas de efluxo multifármacos (“*multidrug resistance efflux pump*”), codificadas pelo gene CmeABC. A bomba de efluxo CmeABC pertence à família de transportadores RND e é composta por três componentes: uma proteína de membrana externa (codificada pelo gene *cmeC*), um transportador de fármaco na membrana interna (codificada pelo gene *cmeB*) e uma proteína periplasmática que liga as proteínas CmeB e CmeC (codificada pelo gene *cmeA*) (Bolinger & Kathariou, 2017). Para além de ser responsável por um aumento da resistência de *Campylobacter* aos macrólidos, aumenta também a sua resistência aos β -lactâmicos.

Campylobacter é ainda capaz de diminuir a permeabilidade da membrana aos macrólidos, através do MOMP (“*major outer membrane protein/porin*”), codificada pelo gene *porA* (Heidary et al., 2022).

Conclusão

A resistência aos antimicrobianos na diarreia do viajante tornou-se um problema sério, verificando-se um aumento contínuo e preocupante da resistência aos antibióticos usados no seu tratamento. O aumento de espécies resistentes aos antimicrobianos limita as opções terapêuticas disponíveis, obrigando à utilização de fármacos de último recurso, de maior espectro, mas também com mais efeitos adversos. A utilização de antibióticos mais potentes nas infecções entéricas tem também um efeito nefasto na normal microbiota intestinal, reduzindo a resistência à colonização intrínseca e propiciando à colonização ou infecção por agentes patogénicos. Perante todas estas preocupações, o paradigma atual da abordagem terapêutica na diarreia do viajante visa reduzir a utilização antibiótica ao estritamente necessário, favorecendo alternativas terapêuticas, como a prevenção, a hidratação ou o uso de agentes de antimotilidade. Num estudo realizado em 2021 por Turunen e Kantele, verificou-se que menos de metade dos doentes com diarreia moderada a grave utilizou antibióticos, o que demonstra que a maioria dos casos reportados recupera sem tratamento antibiótico (Turunen & Kantele, 2021). É assim necessária uma revisão da classificação atual ou a incorporação de novos critérios de DV de forma a sinalizar corretamente os doentes que necessitam de antibioterapia.

É importante lembrarmo-nos que a diarreia do viajante e as viagens internacionais são apenas uma pequena parte do problema da resistência aos antibióticos. A utilização de antibióticos na produção de gado para consumo, a prescrição inapropriada de antibióticos, a falta de condições de armazenamento e preservação de antibióticos, a ausência ou carência dos cuidados de saúde primários, a escassez de água potável ou de condições de saneamento básico e as carências e falhas no controlo de epidemias são algumas das causas mais importantes para o aumento de espécies resistentes aos antibióticos e para o surgimento de novos mecanismos de resistência aos antibióticos. É necessária uma visão holística sobre o problema da resistência aos antimicrobianos, sendo vital a comunicação e a colaboração entre os diversos países de forma a minimizar ao máximo o avanço de resistências, através de normas de prescrição antibiótica ou melhoria das condições de saneamento básico, por exemplo. Só assim poder-se-á salvaguardar o uso de antibióticos de último recurso e prevenir o aumento de

morbilidade, de mortalidade e de custos de tratamento associados à resistência aos antimicrobianos.

Este trabalho destaca-se de outros artigos de revisão sobre diarreia do viajante ao incluir uma revisão sobre os principais mecanismos de resistência às quinolonas e aos macrólidos, ao abordar as opções terapêuticas disponíveis para diarreia do viajante persistente e ao integrar a vacinação e abordagens vacinais como uma possibilidade futura na cobertura dos agentes mais frequentes de diarreia do viajante. Acredito que os temas acrescentados poderão fornecer uma visão mais abrangente e informada sobre a diarreia do viajante e os estudos atuais relacionados, permitindo, por consequência, não só um maior cuidado na tomada de decisão e na prescrição farmacológica, como também proporcionando uma base de dados para acrescentar nova informação futura. Atendendo ao que foi dito, creio que os objetivos do trabalho foram cumpridos.

Algumas das dificuldades sentidas derivaram fundamentalmente da minha inexperiência na escrita de trabalhos desta tipologia, nomeadamente nos passos de recolha de informação e na construção de frases que interligassem a informação de diferentes artigos. Acredito que a inexperiência com a tipologia de trabalho e o facto de não ser especialista em Infeciologia/Doenças Infecciosas possam ser as mais importantes limitações deste trabalho. Existem também poucos estudos recentes que relacionem os mecanismos de resistência antibiótica e a sua incidência na diarreia do viajante. Atendendo que os padrões de resistência antibiótica estão em constante evolução, são necessários estudos mais recentes sobre os mecanismos de resistência aos antimicrobianos e sobre a sua incidência nos casos de diarreia do viajante.

Em suma, considerando o aumento da resistência aos antimicrobianos e a ausência de novos fármacos, é fundamental preservar os fármacos que temos hoje disponíveis. É preciso consciencializar os viajantes, médicos, políticos e órgãos de comunicação social sobre as alternativas aos antibióticos disponíveis no mercado e aumentar a literacia em saúde sobre os antibióticos e o seu impacto no aumento da resistência aos antibióticos.

Bibliografia

- Adler, A. V., Ciccotti, H. R., Trivitt, S. J. H., Watson, R. C. J., & Riddle, M. S. (2022). What's new in travellers' diarrhoea: updates on epidemiology, diagnostics, treatment and long-term consequences. *Journal of Travel Medicine*, 29(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/jtm/taab099>
- Barrett, J., & Brown, M. (2016). Travellers' diarrhoea. *BMJ (Online)*, 353, 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1937>
- Beeching, N. J., Carratalà, J., Razonable, R. R., Oriol, I., & Vilela, E. G. (2018). Traveler's diarrhea recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation*, 102(2S), S35–S41. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002015>
- Bolinger, H., & Kathariou, S. (2017). The current state of macrolide resistance in *Campylobacter* spp.: a review of trends and impacts of resistance mechanisms. *Applied and Environmental Microbiology*, 83(12). <https://doi.org/10.1128/AEM.00416-17>
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition*. McGraw Hill Education.
- Connor, B. A. (2018). Multiplex PCR testing for travelers' diarrhea—friend or foe? *International Journal of Infectious Diseases*, 66, 96–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.11.022>
- Connor, B. A., Rogova, M., & Whyte, O. (2017). Use of a multiplex DNA extraction PCR in the identification of pathogens in travelers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, 25(1), 1–6. <https://doi.org/10.1093/jtm/tax087>
- Cybulski, R. J., Bateman, A. C., Bourassa, L., Bryan, A., Beail, B., Matsumoto, J., Cookson, B. T., & Fang, F. C. (2018). Clinical Impact of a Multiplex Gastrointestinal Polymerase Chain Reaction Panel in Patients with Acute Gastroenteritis. *Clinical Infectious Diseases*, 67(11), 1697–1704. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy357>
- Eckbo, E. J., Yansouni, C. P., Pernica, J. M., & Goldfarb, D. M. (2019). New Tools to Test Stool: Managing Travelers' Diarrhea in the Era of Molecular Diagnostics. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(1), 197–212. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.012>
- Fedor, A., Bojanowski, I., & Korzeniewski, K. (2019). Gastrointestinal infections in returned travelers. *International Maritime Health*, 70(4), 244–251. <https://doi.org/10.5603/IMH.2019.0039>
- Frost, I., Van Boeckel, T. P., Pires, J., Craig, J., & Laxminarayan, R. (2019). Global Geographic Trends in Antimicrobial Resistance: The Role of International Travel. *Journal of Travel Medicine*. <https://doi.org/10.1093/jtm/taz036>
- Giuntini, S., Stoppato, M., Sedic, M., Ejemel, M., Pondish, J. R., Wisheart, D., Schiller, Z. A., Thomas, W. D., Barry, E. M., Cavacini, L. A., Klempner, M. S., & Wang, Y. (2018). Identification and characterization of human monoclonal antibodies for

- immunoprophylaxis against enterotoxigenic *Escherichia coli* infection. *Infection and Immunity*, 86(12). <https://doi.org/10.1128/IAI.00713-18>
- Guiral, E., Quiles, M. G., Muñoz, L., Moreno-Morales, J., Alejo-Cancho, I., Salvador, P., Alvarez-Martinez, M. J., Marco, F., & Vila, J. (2019). Emergence of Resistance to Quinolones and β -Lactam Antibiotics in Enteroaggregative and Enterotoxigenic *Escherichia coli* Causing Traveler's Diarrhea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(2). <https://doi.org/10.1128/AAC.01745-18>
- Harro, C., Bourgeois, A. L., Sack, D., Walker, R., DeNearing, B., Brubaker, J., Maier, N., Fix, A., Dally, L., Chakraborty, S., Clements, J. D., Saunders, I., & Darsley, M. J. (2019). Live attenuated enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) vaccine with dmLT adjuvant protects human volunteers against virulent experimental ETEC challenge. *Vaccine*, 37(14), 1978–1986. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.02.025>
- Heidary, M., Samangani, A. E., Kargari, A., Nejad, A. K., Yashmi, I., Motahar, M., Taki, E., & Khoshnood, S. (2022). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *Journal of Clinical Laboratory Analysis, March*, 1–16. <https://doi.org/10.1002/jcla.24427>
- Hitch, G., & Fleming, N. (2018). Antibiotic resistance in travellers' diarrhoeal disease, an external perspective. *Journal of Travel Medicine*, 25, S27–S37. <https://doi.org/10.1093/jtm/tay014>
- Hoy, S. M. (2019). Rifamycin SV MMX®: A Review in the Treatment of Traveller's Diarrhoea. *Clinical Drug Investigation*, 39(7), 691–697. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00808-2>
- Jiang, Z. D., & DuPont, H. L. (2017). Etiology of travellers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, 24, S13–S16. <https://doi.org/10.1093/jtm/tax003>
- Kantele, A., Mero, S., Kirveskari, J., & Lääveri, T. (2017). Fluoroquinolone antibiotic users select fluoroquinolone-resistant ESBL-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) – Data of a prospective traveller study. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 16, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2017.01.003>
- Kim, Y. J., Park, K.-H., Park, D.-A., Park, J., Bang, B. W., Lee, S. S., Lee, E. J., Lee, H.-J., Hong, S. K., & Kim, Y. R. (2019). Guideline for the antibiotic use in acute gastroenteritis. *Infection and Chemotherapy*, 51(2), 217–243. <https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.2.217>
- Lee, J. Y., Cho, S. Y., Hwang, H. S. H., Ryu, J. Y., Lee, J., Song, I. Do, Kim, B. J., Kim, J. W., Chang, S. K., & Choi, C. H. (2017). Diagnostic yield of stool culture and predictive factors for positive culture in patients with diarrheal illness. *Medicine (United States)*, 96(30), 2–6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007641>
- Leung, A. K. C., Leung, A. A. M., Wong, A. H. C., & Hon, K. L. (2019). Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 13(1), 38–48. <https://doi.org/10.2174/1872213x13666190514105054>
- Leung, A. K. C., Leung, A. A. M., Wong, A. H. C., Sergi, C. M., & Kam, J. K. M. (2019).

- Giardiasis: an overview. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 164(1), 34–39. <https://doi.org/10.2174/1872213x13666190618124901>
- Levine, M. M., Barry, E. M., & Chen, W. H. (2019). A roadmap for enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine development based on volunteer challenge studies. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 15(6), 1357–1378. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1578922>
- López-Vélez, R., Lebens, M., Bundy, L., Barriga, J., & Steffen, R. (2022). Bacterial travellers' diarrhoea: A narrative review of literature published over the past 10 years. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 47(December 2021). <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102293>
- McDonald, L. C. (2017). Effects of short- and long-course antibiotics on the lower intestinal microbiome as they relate to traveller's diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, 24, S35–S38. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw084>
- Mokomane, M., Kasvosve, I., Melo, E. de, Pernica, J. M., & Goldfarb, D. M. (2018). The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 5(1), 29–43. <https://doi.org/10.1177/2049936117744429>
- Murray, C. K., & Blyth, M. D. M. (2017). Acquisition of multidrug-resistant gram-negative organisms during travel. *Military Medicine*, 182, 26–33. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-17-00067>
- Patel, A. R., Oheb, D., & Zaslów, T. L. (2018). Gastrointestinal Prophylaxis in Sports Medicine. *Sports Health*, 10(2), 152–155. <https://doi.org/10.1177/1941738117732733>
- Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. T. (2019). Quinolone antibiotics. *MedChemComm*, 10(10), 1719–1739. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>
- Pouletty, M., De Pontual, L., Lopez, M., Morin, L., Poilane, I., Pham, L. L., Carbonnelle, E., Titomanlio, L., Faye, A., & Bonacorsi, S. (2018). Multiplex PCR reveals a high prevalence of multiple pathogens in traveller's diarrhoea in children. *Archives of Disease in Childhood*, 104(2), 141–146. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314327>
- Reid, G., Gadir, A. A., & Dhir, R. (2019). Probiotics: Reiterating what they are and what they are not. *Frontiers in Microbiology*, 10(MAR), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00424>
- Riddle, M. S. (2018). Current management of acute diarrheal infections in adults. *Polish Archives of Internal Medicine*, 128(11), 685–692. <https://doi.org/10.20452/pamw.4363>
- Riddle, M. S., Connor, B. A., Beeching, N. J., DuPont, H. L., Hamer, D. H., Kozarsky, P., Libman, M., Steffen, R., Taylor, D., Tribble, D. R., Vila, J., Zanger, P., & Ericsson, C. D. (2017). Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *Journal of Travel Medicine*, 24(1), S57–S74. <https://doi.org/10.1093/jtm/tax026>

- Riddle, M. S., Martin, G. J., Murray, C. K., Burgess, T. H., Connor, P., Mancuso, J. D., Schnaubelt, E. R., Ballard, T. P., Fraser, J., & Tribble, D. R. (2017). Management of acute diarrheal illness during deployment: A deployment health guideline and expert panel report. *Military Medicine*, *182*, 34–52. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-17-00077>
- Rimmer, J. E., Harro, C., Sack, D. A., Talaat, K. R., Gutierrez, R. L., DeNearing, B., Brubaker, J., Laird, R. M., Poly, F., Maue, A. C., Jaep, K., Alcalá, A., Mochalova, Y., Garipey, C. L., Chakraborty, S., Guerry, P., Tribble, D. R., Porter, C. K., & Riddle, M. S. (2018). Rifaximin Fails to Prevent Campylobacteriosis in the Human Challenge Model: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, *66*(9), 1435–1441. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1014>
- Ruiz, J. (2019). Transferable mechanisms of quinolone resistance from 1998 onward. *Clinical Microbiology Reviews*, *32*(4), 1–59. <https://doi.org/10.1128/CMR.00007-19>
- Schweitzer, L., Singh, B., Rupali, P., & Libman, M. (2019). Emerging concepts in the diagnosis, treatment, and prevention of travelers' diarrhea. *Current Opinion in Infectious Diseases*, *32*(5), 468–474. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000581>
- Schwille-Kiuntke, J., Mazurak, N., & Enck, P. (2015). Systematic review with meta-analysis: Post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *41*(11), 1029–1037. <https://doi.org/10.1111/apt.13199>
- Seo, H., Duan, Q., & Zhang, W. (2020). Vaccines against gastroenteritis, current progress and challenges. *Gut Microbes*, *11*(6), 1486–1517. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1770666>
- Shakoor, S., Platts-Mills, J. A., & Hasan, R. (2019). Antibiotic-Resistant Enteric Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, *33*(4), 1105–1123. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.05.007>
- Steffen, R. (2017). Epidemiology of travellers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, *24*, S2–S5. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw072>
- Steffen, R., Hill, D. R., & DuPont, H. L. (2015). Traveler's diarrhea A clinical review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *313*(1), 71–80. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17006>
- Steffen, R., Jiang, Z. D., Garcia, M. L. G., Araujo, P., Stiess, M., Nacak, T., Greinwald, R., & DuPont, H. L. (2018). Rifamycin SV-MMX® for treatment of travellers' diarrhea: Equally effective as ciprofloxacin and not associated with the acquisition of multi-drug resistant bacteria. *Journal of Travel Medicine*, *25*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1093/jtm/tay116>
- Taylor, D. N., Hamer, D. H., & Shlim, D. R. (2017). Medications for the prevention and treatment of travellers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, *24*(1), S17–S22. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw097>

- Throckmorton, L., & Hancher, J. (2020). Management of Travel-Related Infectious Diseases in the Emergency Department. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 8(2), 50–59. <https://doi.org/10.1007/s40138-020-00213-6>
- Tribble, D. R. (2017a). Antibiotic therapy for acute watery diarrhea and dysentery. *Military Medicine*, 182(February), 17–25. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-17-00068>
- Tribble, D. R. (2017b). Resistant pathogens as causes of traveller's diarrhea globally and impact(s) on treatment failure and recommendations. *Journal of Travel Medicine*, 24(1), S6–S12. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw090>
- Turunen, K. A., & Kantele, A. (2021). Revisiting travellers' diarrhoea justifying antibiotic treatment: prospective study. *Journal of Travel Medicine*, 28(3), 1–10. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa237>
- Vilkman, K., Lääveri, T., Pakkanen, S. H., & Kantele, A. (2019). Stand-by antibiotics encourage unwarranted use of antibiotics for travelers' diarrhea: A prospective study. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 27(June 2018), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.06.007>
- Vogt, S. L., & Finlay, B. B. (2017). Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *Journal of Travel Medicine*, 24, 39–43. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw086>
- Wasilczuk, K., & Korzeniewski, K. (2017). Immunocompromised travellers. *International Maritime Health*, 68(4), 229–237. <https://doi.org/10.5603/IMH.2017.0041>
- Woerther, P.-L., Andremont, A., & Kantele, A. (2017). Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *Journal of Travel Medicine*, 24(1), S29–S34. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw101>
- Wong, K. K., Burdette, E., Mahon, B. E., Mintz, E. D., Ryan, E. T., & Reingold, A. L. (2017). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Cholera Vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(18), 482–485. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6618a6>