

NOS BASTIDORES DA DIARREIA

**UM
CAMPO
DE BATALHA
MICROBIANO**



ÍNDICE

INTRODUÇÃO:

microbiota e diarreia infecciosa, círculo vicioso ou virtuoso?

Página 3

DIARREIA BACTERIANA:

microbiota intestinal, sua vítima potencial ou protetora contra ela?

Página 7

DIARREIA VIRAL:

poderão as vacinas alterar o jogo?

Página 13

DIARREIA PARASITÁRIA:

poderá a microbiota alterar os resultados clínicos?

Página 17

MICROBIOTA E DIARREIA INFECCIOSA: CÍRCULO VICIOSO OU VIRTUOSO?



A diarreia é uma das principais causas de morte em todas as idades, especialmente entre as crianças de menos de cinco anos. A maioria dos casos de diarreia aguda deve-se a agentes patogênicos infecciosos: vírus, bactérias ou parasitas. Normalmente de carácter autolimitado, alguns casos de diarreia grave podem requerer investigação diagnóstica. A microbiota tem um duplo papel: como vítima da diarreia infecciosa, que é normalmente acompanhada por estados disbióticos; e como protetora, uma vez que a flora intestinal pode inibir os agentes patogênicos.

DIARREIA INFECCIOSA, UMA DAS PRINCIPAIS CAUSAS DE MORTALIDADE INFANTIL NO MUNDO

A evacuação de 3 ou mais fezes soltas ou líquidas por dia corresponde à definição comum de diarreia estabelecida pela OMS.¹ São necessários ambos os critérios (frequência e consistência): a evacuação frequente de fezes formadas não é diarreia, nem a evacuação de fezes soltas por bebés sujeitos a amamentação (Figura 1). Foram atribuídas à diarreia 1,6 milhões de mortes em 2016.² As crianças encontram-se particularmente em risco: a doença diarreica é a 3.ª principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos de idade. Uma grande parte da mortalidade costumava ser atribuída à desidratação grave associada à perda de fluidos,

“Doença diarreica, a 3.ª principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos de idade.”¹

mas atualmente as infeções bacterianas sépticas são responsáveis por uma fatia cada vez maior de todas as mortes associadas à diarreia.¹ As crianças subnutridas ou imunocomprometidas são as que correm maior risco de sofrer de diarreia potencialmente fatal, bem como as pessoas que vivem com o VIH.¹

1. WHO Fact Sheet. Diarrhoeal disease. March 2024. 2. GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):1211-1228.

CLASSIFICAÇÃO DA DIARREIA

Existem **3 tipos clínicos de diarreia** com base nos seus sintomas e duração:¹

- **diarreia aquosa aguda**, que dura várias horas ou dias (até 14 dias) e inclui a cólera;
- **diarreia sanguinolenta aguda** (disenteria);
- **diarreia persistente**, que dura 14 dias ou mais.

A maior parte dos casos de diarreia aguda deve-se a infeções:^{1,3,4} a responsabilidade pode ser atribuída a um vírus, a uma bactéria ou a um parasita, mas o rotavírus e a *Escherichia coli* são os dois agentes etiológicos mais comuns da diarreia moderada a grave nos países de baixo nível de vida.¹ O Rotavírus e a *Shigella* são responsáveis pelo maior número de mortes relacionadas com a diarreia infecciosa;² este facto tem dado origem a estratégias de vacinação preventiva (ainda em desenvolvimento para a última).

“O rotavírus e a *Escherichia coli* são os dois agentes etiológicos mais frequentes da diarreia moderada a grave nos países de baixo nível de vida.”

Embora se tenha confirmado que certas comunidades fúngicas têm uma ligação com a diarreia, o papel dos fungos na mesma continua a ser controverso.⁵ Estes podem estar envolvidos em alguns contextos clínicos, especialmente em doentes imunocomprometidos mais propensos a infeções fúngicas invasivas (candidíase).⁶

SÍNDROMAS FISIOPATOLÓGICAS

Do ponto de vista clínico, os agentes patogénicos diarreicos podem causar 2 síndromas fisiopatológicos:⁴

• **Diarreia não inflamatória (DNI):** os doentes apresentam náuseas, vômitos, **fezes aquosas e volumosas** e cólicas abdominais resultantes da secreção intestinal (a mucosa intestinal permanece intacta). Esta doença mais moderada é geralmente viral (Rotavírus, Norovírus...) mas também pode ser bacteriana (*Escherichia coli* enterotoxigénica, *Clostridium perfringens*...) ou parasitária (*Giardia*, ...);

• **Diarreia inflamatória (DI):** os pacientes apresentam febre, dor abdominal, tenesmo e **fezes sanguinolentas** de menor volume do que na DNI. Este quadro grave da doença é geralmente causado por estirpes bacterianas invasivas ou produtoras de toxinas (*Shigella*, espécies de *Salmonella*...) que levam à rutura da barreira mucosa e à destruição dos tecidos.

NOS BASTIDORES DA DIARREIA: A MICROBIOTA

CÍRCULO VICIOSO: QUANDO A DIARREIA LEVA À DISBIOSE INTESTINAL

A diarreia infecciosa é considerada como um evento **disbiótico importante** resultante de:

- aumento dos **movimentos intestinais e interrupção da integridade da mucosa**,³
- aumento da presença de água na matéria fecal e redução do tempo de trânsito, o que contribui para a **escassez taxonómica**,³
- e eventual reidratação oral, suplementos de zinco, probióticos e até mesmo antimicrobianos (no caso da disenteria ou de infeções bacterianas) que também contribuem para um desequilíbrio da microbiota intestinal.⁷

Dependendo do tipo de infeção, **as diarreias infecciosas são geralmente acompanhadas por estados disbióticos**.⁷ A diarreia induzida por bactérias está normalmente associada a um aumento de *Escherichia*, *Streptococcus* e bactérias orais; as **infeções virais** geram uma redução menos pronunciada dos anaeróbios comensais no intestino (maior abundância de *Bifidobacterium*); a diarreia induzida por giardia está associada a uma diminuição de *Gammaproteobacteria* e a um enriquecimento em *Prevotella*.

“A comunidade dos micróbios que vivem no intestino tão numerosa como as células humanas, com a grande maioria das bactérias a habitar o cólon.”⁸

COMO TRATAR A DIARREIA INFECCIOSA?

A maioria das infeções intestinais é autolimitada nos indivíduos imunocompetentes. No entanto, alguns doentes (com desidratação grave, doença de maior gravidade, febre persistente, fezes com sangue, imunossupressão, etc.) requerem uma investigação diagnóstica específica. Isto pode incluir uma contagem sanguínea completa, uma avaliação da creatinina e dos eletrólitos, verificação da presença de leucócitos e lactoferrina nas fezes, coprocultura, bem como testes de *C. difficile*, PCR, pesquisa de parasitas

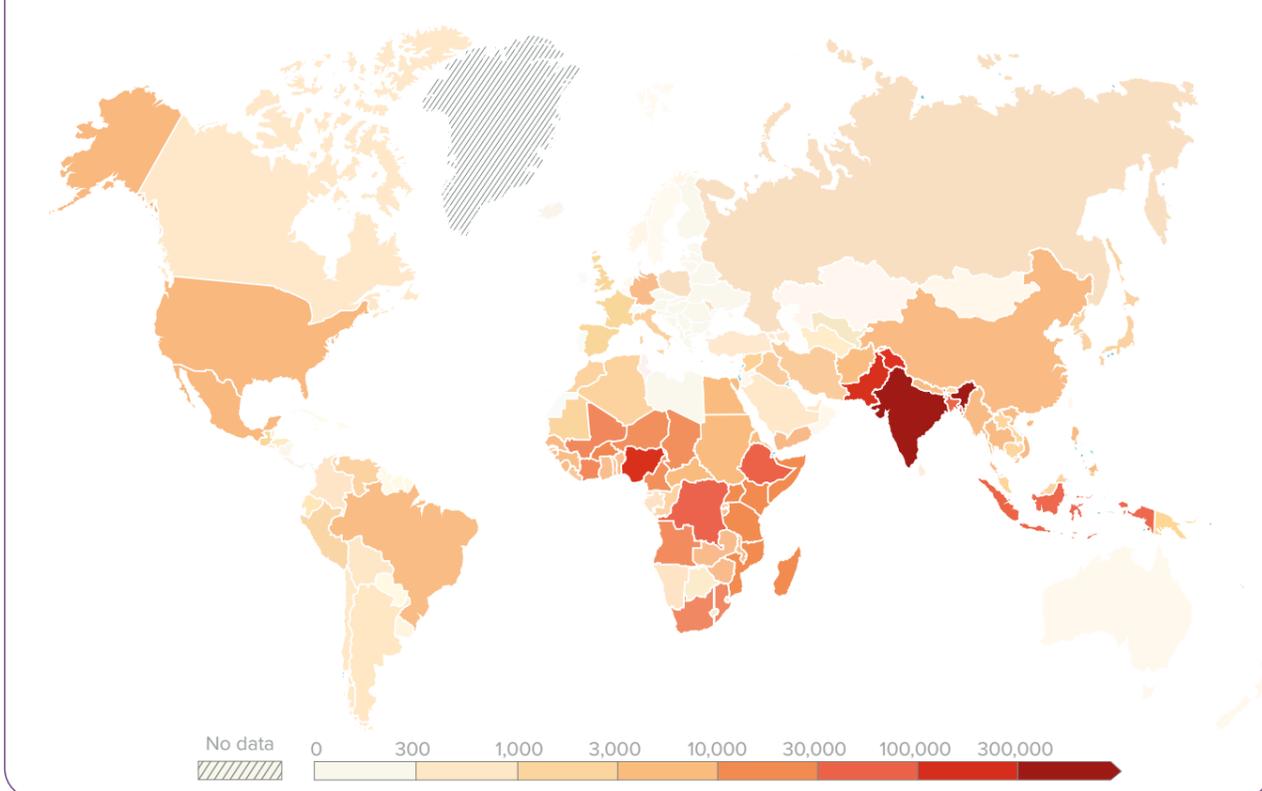
“DISBIOSE”	Perturbação de uma microbiota anteriormente estável e funcionalmente completa. ⁹
“MICROBIOTA INTESTINAL”	A comunidade de microrganismos – bactérias, vírus, fungos (incluindo leveduras) e parasitas – que habitam o intestino. ¹⁰

CÍRCULO VIRTUOSO: QUANDO A MICROBIOTA INTESTINAL OFERECE PROTEÇÃO

Os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal proporciona resistência à colonização podem ser tanto diretos como indiretos. A microbiota inibe diretamente os agentes patogénicos diarreicos, principalmente através da competição por nutrientes, mas também limitando de várias formas o crescimento dos agentes patogénicos diarreicos: segregando bacteriocinas (péptidos antimicrobianos), estruturas inibitórias dependentes do contacto celular (sistema de secreção tipo VI), produzindo moléculas que reduzem a virulência dos agentes patogénicos, etc. A microbiota também inibe indiretamente os agentes patogénicos da diarreia através dos seus efeitos no hospedeiro: promovendo a manutenção da barreira intestinal e estimulando tanto o sistema imunitário inato como o adaptativo.⁸

e ovos, endoscopia e imagiologia abdominal¹¹. A diretriz do *American College of Gastroenterology* (ACG)¹² fornece recomendações para o diagnóstico e tratamento de doentes adultos que apresentem diarreia aguda de provável etiologia infecciosa (Figura 2). A investigação clínica em crianças baseia-se nos mesmos princípios.²³ Em 2023, as Diretrizes Globais da *Organização Mundial de Gastroenterologia* (WGO) incluíam probióticos na prevenção e tratamento de algumas diarreias infecciosas.⁵⁷

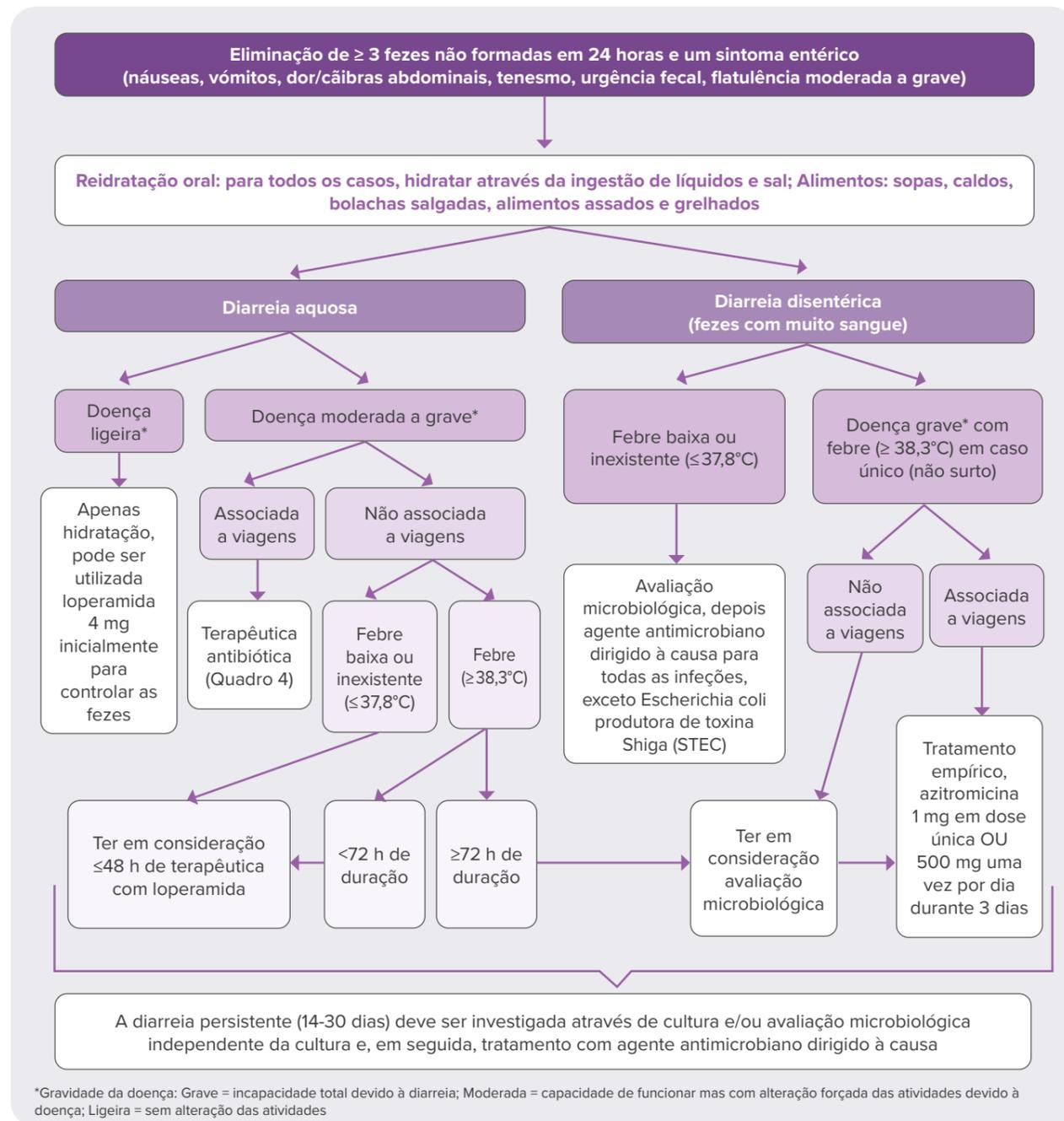
FIGURA 1. Óbitos por doença diarreica, 2019. Número anual estimado de mortes por doenças diarreicas (fonte: <https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases>)



3. Iancu MA, Profir M, Roşu OA, et al. Revisiting the Intestinal Microbiome and Its Role in Diarrhea and Constipation. *Microorganisms*. 2023 Aug 29;11(9):2177. 4. Sokic-Milutinovic A, Pavlovic-Markovic A, Tomasevic RS, Lukic S. Diarrhea as a Clinical Challenge: General Practitioner Approach. *Dig Dis*. 2022;40(3):282-289. 5. Li Y, Xia S, Jiang X, et al. Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Apr 15;11:625210. 6. Lamps LW, Lai KK, Milner DA Jr. Fungal Infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised host: an update. *Adv Anat Pathol*. 2014 Jul;21(4):217-27.

7. Chung The H, Le SH. Dynamic of the human gut microbiome under infectious diarrhea. *Curr Opin Microbiol*. 2022 Apr;66:79-85. 8. Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med*. 2017 Apr 1;24(suppl_1):S39-S43. 9. Waitzberg D, Guarner F, Hojsak I, Ianiro G, Polk DB, Sokol H. Can the Evidence-Based Use of Probiotics (Notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) Mitigate the Clinical Effects of Antibiotic-Associated Dysbiosis?. *Adv Ther*. 2024;41(3):901-914. 10. Hou, K., Wu, Z., Chen, XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). 11. Siciliano V, Nista EC, Rosà T, Brigida M, Franceschi F. Clinical Management of Infectious Diarrhea. *Rev Recent Clin Trials*. 2020;15(4):298-308. 12. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016 May;111(5):602-22.

FIGURA 2. Abordagem da terapêutica empírica e da terapêutica orientada para o diagnóstico do doente adulto com diarreia aguda (suspeita de etiologia infecciosa).
Fonte: Riddle et al., 2016⁽¹²⁾



DIARREIA BACTERIANA: MICROBIOTA INTESTINAL, SUA VÍTIMA POTENCIAL OU PROTETORA CONTRA ELA?



Bactérias patogénicas como *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella*, *E. coli*, etc. provocam diarreia bacteriana, através de mecanismos que dependem da bactéria envolvida. As diarreias bacterianas são acompanhadas de disbiose intestinal. Analogamente, a microbiota intestinal exerce efeitos sobre a infeção bacteriana. Uma vez que uma microbiota intestinal "saudável" é mais resistente às infeções, os probióticos poderão reduzir a gravidade de muitas infeções bacterianas.

Sublinhando o quão letal uma diarreia bacteriana pode ser, estas 8 bactérias foram responsáveis por mais de um terço das mais de 1,65 milhões de mortes por diarreia infecciosa registadas em todo o mundo em 2016.²

“8 bactérias foram responsáveis por 1 morte em cada 3 por diarreia infecciosa em 2016.”

- *Shigella*: 212.438 mortes.
- *Vibrio cholerae*: 107.290 mortes.
- *Salmonella spp* não tifoide: 84.799 mortes.
- *Campylobacter spp*: 75.135 mortes.
- *E. coli* enterotoxigénica: 51.186 mortes.
- *Clostridioides difficile*: 22.417 mortes.
- *Aeromonas*: 16.881 mortes.
- *E. coli* enteropatogénica: 12.337 mortes.

DA INFEÇÃO À DIARREIA

Os mecanismos que conduzem à diarreia bacteriana dependem das bactérias envolvidas. Transmitida através de água ou alimentos contaminados, ou por contacto entre pessoas, a *Shigella* infesta o trato gastrointestinal, produz uma enterotoxina e uma toxina do serotipo 1, destruindo o epitélio intestinal e provocando diarreia grave com sangue e muco.^{3,5}

Diretrizes Globais da Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO), 2023⁵⁷

Tratamento da diarreia aguda: “a administração oral [de algumas estirpes probióticas] **encurta em cerca de 1 dia a duração** da doença diarreica aguda em crianças”.

Prevenção de:

- **diarreia aguda:** “os probióticos fazem provavelmente **pouca ou nenhuma diferença** com diarreia que dure 48 horas ou mais”.
- **diarreia associada a antibióticos:** “os probióticos podem ter um **efeito moderado** na prevenção da diarreia associada a antibióticos em crianças, adultos e idosos”.
- **diarreia por *Clostridioides difficile*:** “os probióticos são **eficazes** para prevenir a diarreia associada a *C. difficile* em pacientes a receber antibióticos.”

As variantes patogênicas do *Vibrio cholerae* produzem uma toxina da cólera que ativa a secreção de aniões, inibe a absorção de NaCl eletroneutro e aniquila a função de barreira intestinal, induzindo assim a secreção maciça de fluidos no lúmen do intestino delgado e a perda de grandes quantidades de água, sódio, cloreto, bicarbonato e potássio.^{3,5,13}

Diferentes estirpes **patogênicas de *E. coli***, classificadas em diferentes patótipos (Quadro 1), causam diarreia ligeira a grave, normalmente acompanhada de febre. A *E. coli* adere às células epiteliais intestinais através das fímbrias de adesão, produz toxinas e exerce os seus efeitos patogênicos.^{3,5}

EFEITOS NA MICROBIOTA DOS AGENTES PATOGENICOS E DA DIARREIA

As diarreias bacterianas são acompanhadas de disbiose, geralmente com excessiva abundância de anaeróbios facultativos (*Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, etc.) na diarreia disentérica, e uma redução de bactérias com efeitos imunomoduladores conhecidos (*Lactobacillus ruminis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*)⁷ (Figura 3).

QUADRO 1. Características do patótipo de *E. coli*

Fontes: Iancu et al. 2023¹⁰; Li et al. 2021¹⁰

Patótipo	Tipo de diarreia	Apresentação clínica
<i>E. coli</i> enteropatogênica (EPEC)	Diarreia infantil	Diarreia aquosa persistente
<i>E. coli</i> enterotoxigênica (ETEC)	Diarreia dos viajantes e diarreia infantil	Fezes aquosas e não sanguinolentas
<i>E. coli</i> enteroinvasiva (EIEC)	Disenteria	Diarreia com sangue e muco
<i>E. coli</i> enterohemorrágica (EHEC/STEC)	Colite hemorrágica e síndrome hemolítica-urêmica	Colite hemorrágica ou diarreia aquosa sem sangue
<i>E. coli</i> enteroagregativa (EAEC)	Diarreia dos viajantes e diarreia infantil	Diarreia aquosa persistente

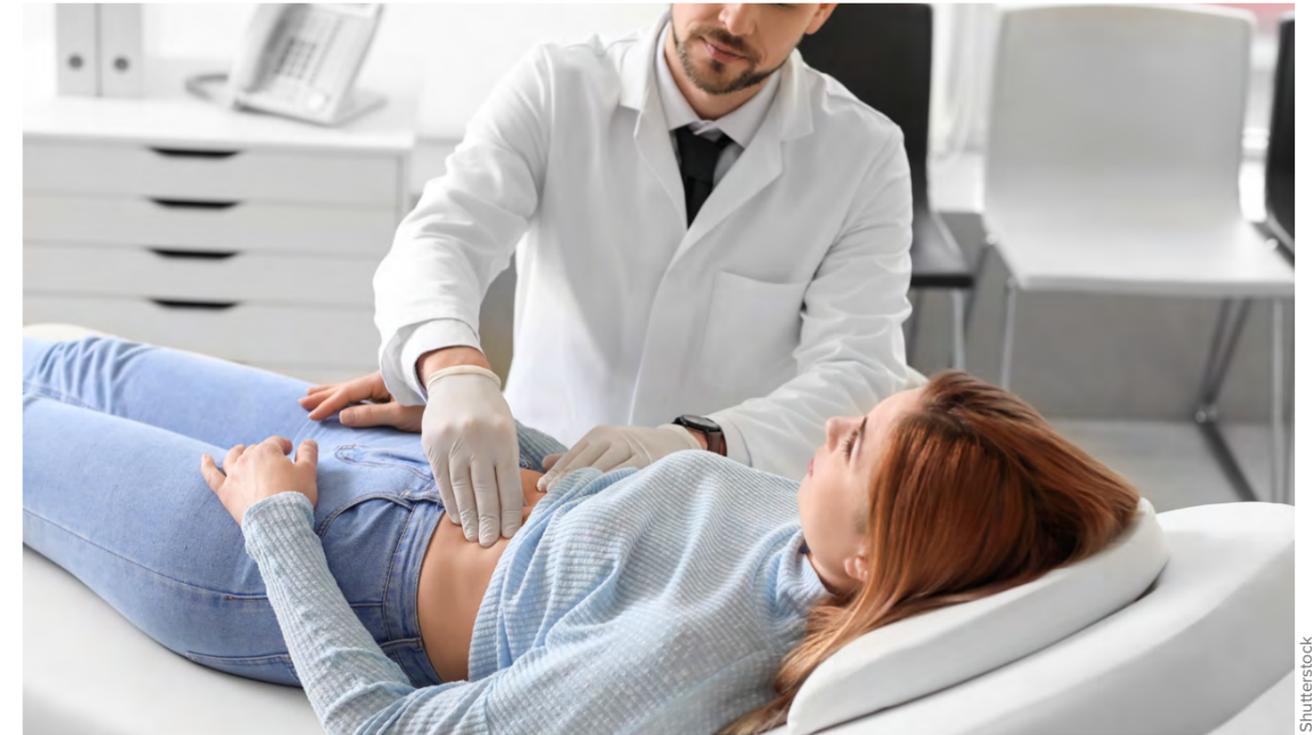
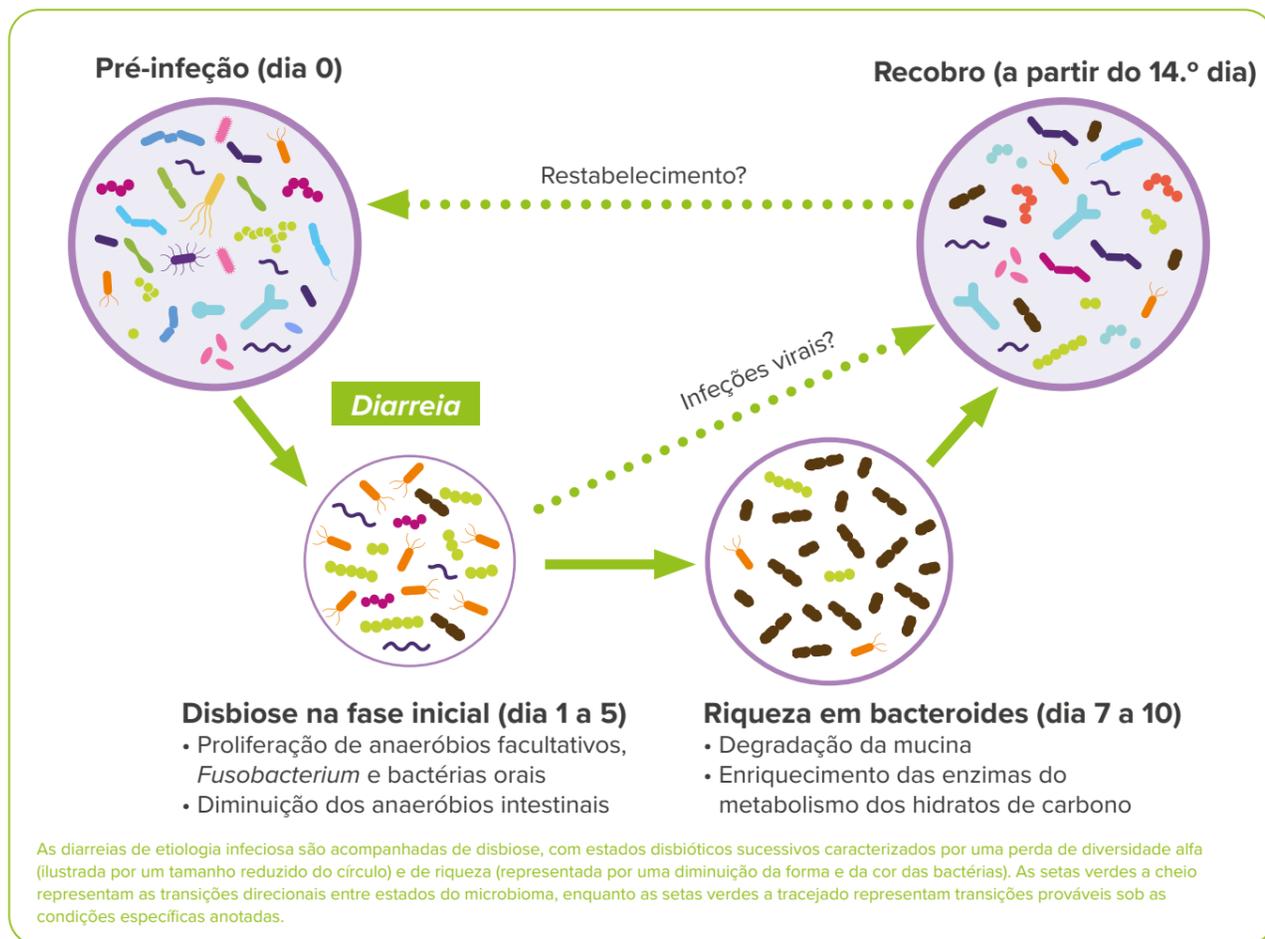


FIGURA 3. Representação esquemática da dinâmica do microbioma intestinal em caso de diarreia infecciosa
Fonte: adaptado de Chung et al. 2022⁷



13. Ramamurthy T, Kumari S, Ghosh A. Diarrheal disease and gut microbiome. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):149-177. 14. George S, Aguilera X, Gallardo P, et al. Bacterial Gut Microbiota and Infections During Early Childhood. *Front Microbiol.* 2022 Jan 5;12:793050. 15. Toro Monjaraz EM, Ignorosa Arellano KR, Loredo Mayer A et al. Gut Microbiota in Mexican Children With Acute Diarrhea: An Observational Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(8):704-709. 16. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823-1836.

Por exemplo, na cólera, a microbiota intestinal é substancialmente modificada durante e após a infecção, em consequência da supressão da camada de muco juntamente com a comunidade microbiana intestinal residente e da produção da toxina pelo *V. cholerae*.¹³ Durante o recobro, a microbiota intestinal dos doentes com cólera repovoa-se lentamente através de um padrão de acumulação semelhante ao da maturação da microbiota intestinal observada nas crianças.³

Da mesma forma, as crianças infetadas com *E. coli* diarreica (DEC) apresentam uma composição microbiana intestinal distinta, com uma fração elevada de *Bacteroidetes* e *Proteobactérias* e uma abundância reduzida de *Firmicutes*.¹³ O aumento das *Proteobactérias* pode ser parcialmente explicado por um aumento das espécies de *Escherichia/Shigella* (como causa de diarreia) e de outros membros das *Enterobacteriaceae*, como *Citrobacter* e *Enterobacter* (relacionados com a produção de histamina induzida por ambientes pró-inflamatórios e associados à aderência de *E. coli*).¹⁴ A utilização frequente de antimicrobianos pode também explicar parcialmente a disbiose observada.⁷

A MICROBIOTA INTESTINAL OFERECE PROTEÇÃO CONTRA INFEÇÕES

Analogamente, a microbiota intestinal exerce efeitos sobre a infecção bacteriana. Em animais axénicos (*germ-free*), a falta de uma microbiota intestinal e a ausência de competição ecológica resulta num sistema imunitário imaturo que os torna altamente suscetíveis a agentes patogênicos diarreicos: 10 unidades formadoras de colónias (UFC) de *Salmonella*

são suficientes para causar uma infeção letal, ao passo que para matar 50% dos ratos com uma microbiota intestinal intacta são necessárias 10³ a 10⁹ UFC.⁸ Nos seres humanos, foi demonstrado que *Prevotella*, *Bifidobacterium* e *Blautia* reduzem a colonização de *V. cholerae*. Inversamente, acredita-se que o *Paracoccus* promove o crescimento do agente patogênico.¹³ Esta é a razão pela qual a promoção de um microbioma intestinal "saúdável" tem sido considerada uma abordagem útil na intervenção e prevenção da cólera.¹³

“O trato GI alberga ~1 a 10 vezes mais células bacterianas do que o número de células no corpo humano.”¹⁶

BACTÉRIAS E LEVEDURAS PROBIÓTICAS, PREBIÓTICOS E TMF

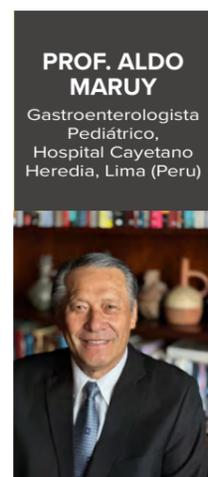
A gravidade de várias infeções bacterianas pode ser reduzida pelos probióticos: por exemplo, a *E. coli* probiótica inibe a formação de biofilme de outras estirpes de *E. coli* e também das estirpes patogênicas *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*.³ No que diz respeito à disenteria, uma combinação de estirpes de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e de uma estirpe de *Streptococcus* reduz tanto a duração da diarreia sanguinolenta como o tempo de hospitalização.³

Inúmeros mecanismos poderão explicar por que razão os probióticos aliviam a diarreia:³ produção de substâncias antimicrobianas, exclusão competitiva, competição pelos locais de ligação celular, produção de ácidos e metabolitos que reduzem o pH circundante, reforço da barreira da mucosa intestinal, modulação da imunidade da mucosa intestinal e diversidade da microbiota intestinal. Por exemplo, a levedura probiótica *Saccharomyces boulardii* pode estimular o restabelecimento da microbiota intestinal em crianças com diarreia aguda.¹⁵ Os prebióticos também podem

ter um impacto positivo na diarreia: ao aumentarem a produção bacteriana de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, que contribuem para a integridade da barreira intestinal; e ao antagonizarem a aderência dos agentes patogénicos às células epiteliais, inibindo assim a colonização e promovendo a eliminação dos agentes patogénicos do intestino.³ O transplante de microbiota fecal (TMF), que tem como objetivo restaurar uma microbiota intestinal saudável, provou ser eficaz e está apenas indicado no tratamento da infeção recorrente por *C. difficile*, tanto em adultos como em crianças.¹⁴

CASO CLÍNICO pelo Prof. Aldo Maruy

- Um menino de 2 anos de idade apresentou febre, dor abdominal e diarreia com muco e sangue. Tinha um historial de dois episódios semelhantes nos últimos seis meses, tratados apenas com antibióticos.
- Para evitar uma recaída, decidiu-se tratá-lo com antibióticos e probióticos. A diarreia cessou em 48 horas, o antibiótico foi suspenso ao 5.º dia, enquanto o probiótico foi mantido durante duas semanas; foi-lhe prescrita uma dieta rica em alimentos complementares e prebióticos.
- Para além de se tratar a infeção com antibióticos, recomenda-se, para prevenir um novo episódio diarreico, que a composição da microbiota intestinal seja restaurada através da dieta, juntamente com a administração de prebióticos e probióticos.



PROF. ALDO MARUY
Gastroenterologista
Pediátrico,
Hospital Cayetano
Heredia, Lima (Peru)

OPINIÃO DE ESPECIALISTA

“Ao longo da vida, uma microbiota saudável desempenha um papel importante na prevenção e tratamento da diarreia bacteriana. Há espécies específicas que demonstraram efeitos protetores contra a diarreia: Os taxa de *Lactobacillus* protegem contra a diarreia induzida por *Shigella spp.*; a presença de *Sutterella spp.*, *Prevotella copri* e *Bacteroides vulgatus* prediz resistência à *E. coli* enterotoxigénica (ETEC). Por outro lado, a intervenção microbiana, através da modificação da dieta e da utilização de prebióticos, probióticos e TMF, pode regular a composição da microbiota intestinal para prevenir e tratar a diarreia. A investigação futura deverá expandir o nosso conhecimento do microbioma no que se refere à diarreia infecciosa, ajudando assim a conceber melhores intervenções preventivas e terapêuticas.

CONSEQUÊNCIAS DA DIARREIA DOS VIAJANTES

Quando visitam destinos de médio e alto risco, 10 a 70% dos viajantes de regiões com baixo risco de doenças infecciosas sofrem de diarreia. A diarreia do viajante é predominantemente causada por bactérias (>80% a 90% dos casos), sendo os vírus intestinais responsáveis por um mínimo de 5% a 15% dos casos.⁵² As infeções por protozoários patogénicos poderão ser responsáveis por cerca de 10% dos diagnósticos, principalmente em pessoas que viajam por períodos prolongados. A microbiota dos viajantes que sofrem de diarreia apresenta uma muito maior variação ao longo da duração da sua estadia do que a dos viajantes saudáveis, associada a uma menor diversidade de base, que tem sido associada a uma maior suscetibilidade à infeção.⁵¹ Além disso, a diarreia reduz a capacidade de restabelecimento da microbiota (grande aumento da divergência em relação à linha de base) e leva à aquisição de organismos multirresistentes.⁵¹ Assim, de acordo com um estudo que incluiu 267 americanos que viajaram para fora dos Estados Unidos, um terço regressou com diarreia, 61% com disbiose intestinal e 38% com bactérias resistentes a antibióticos (a maioria *E. coli*), contribuindo para a disseminação global da resistência antimicrobiana.⁵⁸



Durante a diarreia dos viajantes, foi observada uma microbiota disbiótica⁵¹, marcada pelo enriquecimento e depleção de vários taxa. Fonte: adaptado de Boolchandani et al., 2022⁵¹



DIARREIA ASSOCIADA A ANTIBIÓTICOS (DAA)

Os antibióticos são um instrumento poderoso na luta contra as infecções bacterianas, mas também perturbam a microbiota intestinal protetora, o que pode ter consequências indesejadas, incluindo diarreia associada a antibióticos (DAA) em 35% dos doentes.^{17,18,19} **A incidência de DAA depende de vários fatores:** ^{17,18,19} **idade** (nas crianças, esta percentagem pode atingir os 80%)¹⁵, **ambiente, tipo de antibiótico, etc.** A maior parte das vezes, a DAA é causada por uma disbiose induzida por antibióticos, é de intensidade ligeira e é autolimitada, durando entre 1 e 5 dias.

“A diarreia ocorre em até 35% dos pacientes que recebem antibióticos.”^{17,18,19}

Embora as etiologias para DAA sejam diversas, aproximadamente um terço dos casos de DAA são atribuídos a *C. difficile*. Em determinadas situações, o *C. difficile* desencadeia uma resposta inflamatória

que conduz a uma série de quadros clínicos, desde diarreia ligeira a colite pseudomembranosa, megacólon tóxico ou mesmo a morte.¹⁷

RECOMENDAÇÕES ESPGHAN 2023

Em 2023, o Grupo de Interesse Especial sobre Microbiota Intestinal e Modificações da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas (ESPGHAN) estabeleceu recomendações atualizadas para a utilização de probióticos no tratamento de determinadas perturbações gastrointestinais pediátricas:²⁰ “Se a utilização de probióticos para prevenir a diarreia associada a antibióticos (DAA) for equacionada devido à existência de fatores de risco como a classe do(s) antibiótico(s), a duração do tratamento antibiótico, a idade, a necessidade de hospitalização, as comorbilidades ou episódios anteriores de DAA, os profissionais de saúde podem recomendar **doses elevadas (≥5 mil milhões de UFC/dia) de *S. boulardii* ou *L. rhamnosus* GG iniciadas em simultâneo com o tratamento antibiótico para prevenir a DAA em doentes ambulatoriais e crianças hospitalizadas (certeza da evidência: moderada; grau de recomendação: forte).**”

CASO CLÍNICO pelo Prof. Aldo Maruy

- Um doente de 10 anos veio à clínica com um historial de diarreia de sete dias. Desde o início, a criança evacuava todos os dias duas ou três vezes fezes líquidas com muco, mas sem sangue. A mãe referiu que não tinha tido febre nem vômitos. Ao exame clínico, a criança aparentou estar bem e pareceu estar adequadamente hidratada.
- O médico solicitou uma coprocultura e testes de ovos e parasitas, que foram negativos.
- Inicialmente, não tinha sido tido em conta um antecedente: seis semanas antes, a criança tinha tido uma infeção respiratória que foi tratada com antibióticos.
- Suspeitou-se então de Diarreia Associada a Antibióticos (DAA) de início tardio. O paciente recebeu probióticos e melhorou no prazo de uma semana.
- **A DAA pode demorar entre 2 horas e 8 a 10 semanas a desenvolver-se após a utilização de antibióticos.**

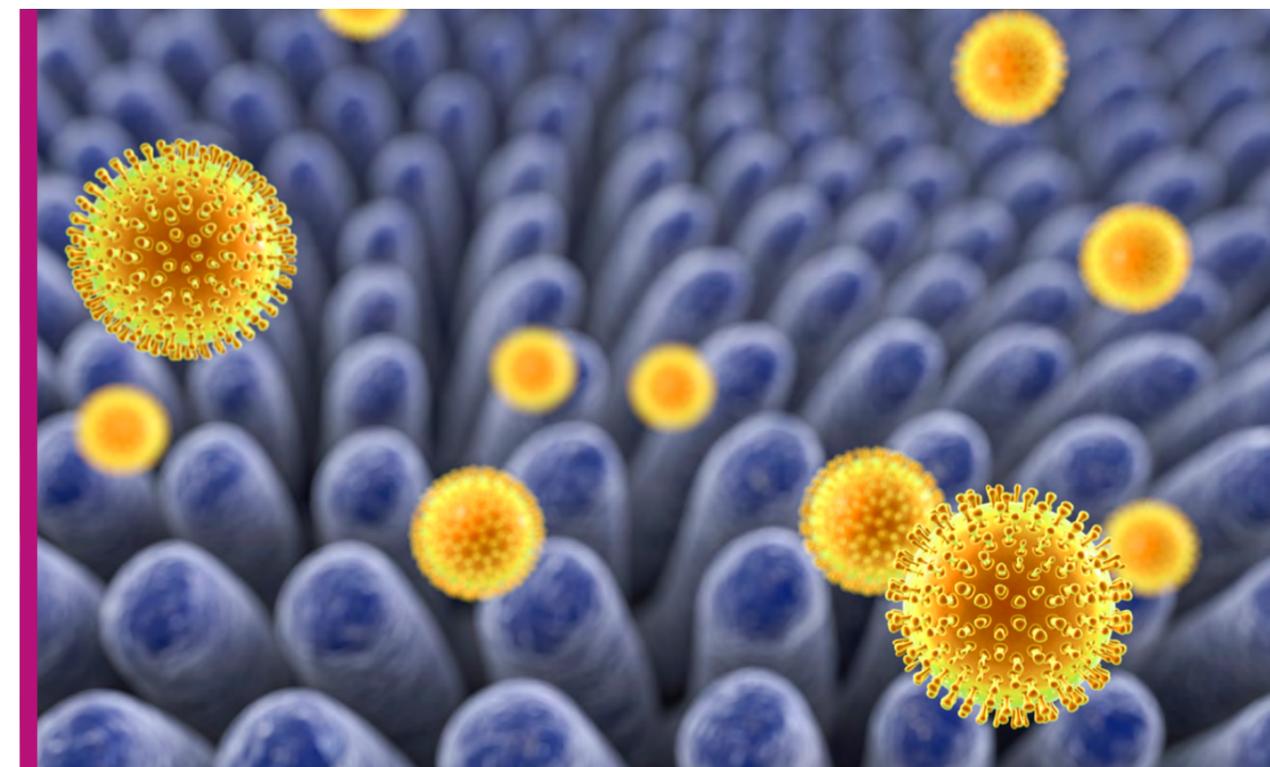


OPINIÃO DE ESPECIALISTA

PROF. ALDO MARUY
Gastroenterologista Pediátrico,
Hospital Cayetano Heredia, Lima (Peru)

A Diarreia Associada a Antibióticos (DAA) é um efeito secundário frequente dos antibióticos. A idade, o espectro de antibióticos utilizados, a patologia subjacente e a cirurgia recente foram identificados como fatores de risco. Evidências recentes mostram um novo: a composição da microbiota. Nos doentes tratados com β-lactâmicos, as abundâncias relativas mais elevadas de *Bacteroides* foram inversamente associadas à DAA, enquanto as abundâncias basais mais elevadas de espécies de *Bifidobacterium* e *Lachnospiraceae* e as vias de biossíntese de aminoácidos (AABP) foram associadas à DAA. As abundâncias relativas de taxa potencialmente protetores e os níveis de AABP permitem distinguir as crianças que sofreram e as que não sofreram DAA. Mais estudos são necessários para investigar se tendências semelhantes são observadas em diferentes tipos de antibióticos. Os taxa potencialmente protetores identificados podem contribuir para o desenvolvimento de abordagens preventivas da DAA.

DIARREIA VIRAL: PODERÃO AS VACINAS ALTERAR O JOGO?



As diarreias virais apresentam-se normalmente como diarreia aquosa e são causadas por 5 tipos principais de vírus. Entre eles, o rotavírus continua a ser a principal causa de mortalidade relacionada com a diarreia nas crianças com menos de 5 anos de idade, apesar da existência de vacinas desde 2006. A composição da microbiota intestinal, implicada nos resultados da infeção viral e na eficácia da vacina contra o rotavírus, pode desempenhar um papel fundamental nas estratégias destinadas a reduzir o impacto da diarreia viral.

Rotavírus, norovírus, sapovírus, astrovírus e adenovírus: existem cinco tipos de vírus que são atualmente reconhecidos como as principais causas de diarreia viral.²¹ Dos mais de 2 mil milhões de episódios de doença diarreica que ocorrem anualmente em todo o mundo, segundo as estimativas do estudo Global Burden of Disease (GBD) de 2016,² quase **900 milhões dos episódios moderados a graves foram atribuídos** a apenas três destes vírus: rotavírus, norovírus e adenovírus.²²

ROTAVÍRUS, PRINCIPAL CAUSA DE MORTE POR DIARREIA NAS CRIANÇAS

Apesar do desenvolvimento e da disponibilização de vacinas contra o rotavírus desde 2006,²² este vírus, que causa sintomas mais graves do que a maioria dos outros agentes patogénicos entéricos,²²

foi ainda responsável por **mais de 228.000 mortes** em todo o mundo em 2016, das quais mais de 128 000 ocorreram em crianças com idade inferior a 5 anos² – **fazendo do rotavírus a principal causa de mortalidade relacionada com a diarreia neste segmento da população** (Figura 4).

DIARREIA AQUOSA

Qualquer que seja o vírus que desencadeia um episódio de diarreia, o processo de infeção é basicamente o mesmo: o vírus infecta as células epiteliais do intestino delgado e causa danos que dificultam a absorção de fluidos.²¹ A diarreia viral manifesta-se geralmente **sob a forma de uma diarreia aquosa (sem sangue)**. Pode ser acompanhada de outros sintomas, nomeadamente náuseas, cólicas abdominais, vômitos e febre²², dando origem ao que se designa por gastroenterite viral.

17. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104. 18. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 19. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. 20. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):232-247.

21. Iturriza-Gómara M, Cunliffe NA. 34 - Viral Gastroenteritis. Editor(s): Edward T. Ryan, David R. Hill, Tom Solomon, Naomi E. Aronson, Timothy P. Endy, *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)*, Elsevier, 2020, Pages 289-307. ISBN 9780323555128. 22. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet.* 2018 Jul 14;392(10142):175-186.

REIDRATAÇÃO... E PROBIÓTICOS

Tal como para as outras etiologias da diarreia infecciosa (bacterianas ou parasitárias), o **tratamento da diarreia viral baseia-se na terapia de reidratação oral ou intravenosa**, dependendo do grau de desidratação.²¹ Além disso, de acordo com as conclusões mais recentes do comité ESPGHAN (2023),²⁰ os profissionais de saúde podem recomendar **algumas estirpes probióticas (*L. rhamnosus*, *S. boulardii* e *L. reuteri*) para o tratamento da gastroenterite aguda em crianças**, uma vez que existe alguma evidência (certeza da evidência: baixa; grau de recomendação: fraco) de redução da duração da diarreia, do tempo de hospitalização ou do débito fecal.

MELHORAR A EFICÁCIA DA VACINA CONTRA O ROTAVÍRUS, UM DESAFIO AINDA POR SUPERAR

No que diz respeito à prevenção, são aplicáveis as medidas preventivas habituais (assegurar água potável, higiene adequada e lavagem frequente das mãos, limitar

De entre todos os agentes patogénicos diarreicos, e apesar da existência de vacinas, o rotavírus continua a ser o principal responsável pela morte de crianças com menos de cinco anos de idade.²

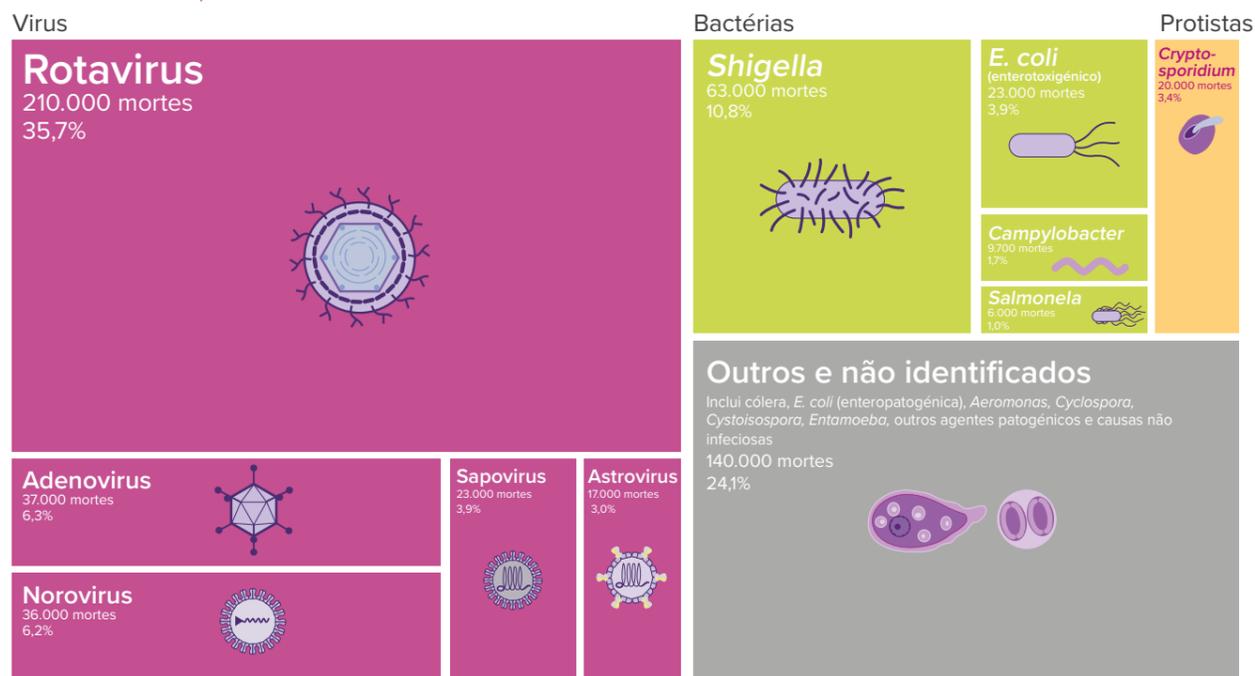
o contacto com pessoas infetadas, etc.). Dado o impacto considerável da doença diarreica por rotavírus, **as vacinas contra o rotavírus são outra medida preventiva importante.**^{22,23}

SARS-COV-2: UM NOVO MEMBRO DO CLUBE DOS VÍRUS DIARREICOS

Juntamente com os vírus há muito reconhecidos como principais causas de diarreia viral, a infeção pelo **SARS-CoV-2**, responsável pela maior pandemia dos últimos tempos – a **COVID-19** – **também pode dar origem a diarreia**. Nos estudos clínicos, a taxa de incidência de diarreia varia de **2% a 50% dos casos.**²⁷ Tal como acontece com o trato respiratório, os recetores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) encontram-se fortemente expressos nas células intestinais, servindo como um importante local de entrada do vírus no intestino. Os possíveis mecanismos que levam ao desenvolvimento da diarreia envolvem principalmente desregulações da enzima conversora da angiotensina 2 após a entrada do vírus no enterócito, o que poderá desencadear uma resposta inflamatória, desequilíbrio iónico e aumento da permeabilidade. Além disso, a proteína *spike* do SARS-CoV-2 funciona como uma enterotoxina, com um mecanismo semelhante ao da enterotoxina NSP4 do rotavírus.²⁸ Pensa-se também que a alteração da microbiota intestinal e os efeitos secundários dos medicamentos (antiviricos e antibióticos) possam estar envolvidos.²⁹

FIGURA 4. Quais os agentes patogénicos responsáveis pela morte por doença diarreica nas crianças?

Fonte: Our world in data, from Cohen et al. 2022²⁶



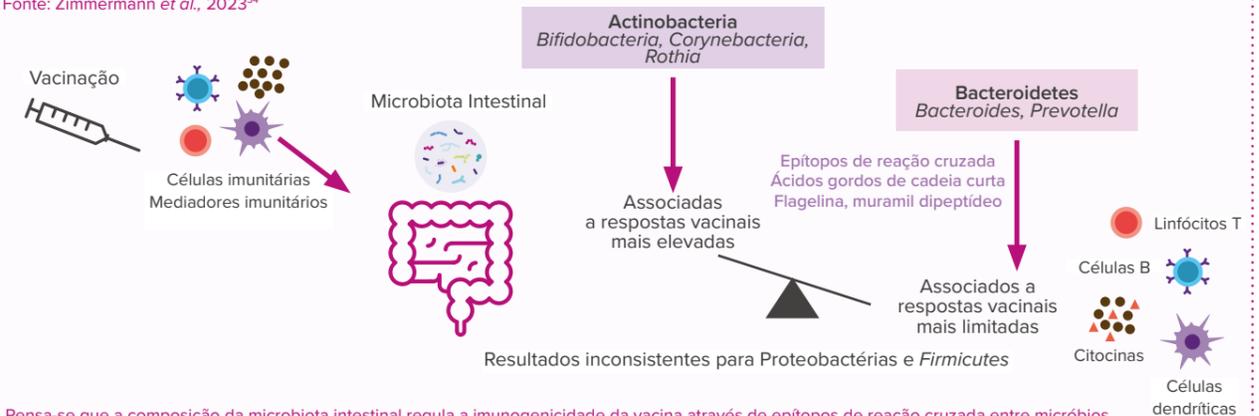
Os vírus são responsáveis por mais de 50% das mortes por diarreia nas crianças com menos de cinco anos.

Microbiota: um papel fundamental na eficácia da vacinação contra o rotavírus

Desde a sua introdução em 2006, as vacinas orais contra o rotavírus (ORVV) provocaram, a nível mundial, uma descida significativa do número de hospitalizações e de mortes devidas à diarreia por rotavírus.³⁰ No entanto, a eficácia das vacinas tem sido variável, com os países de baixo nível de rendimentos a registarem um desempenho inferior em comparação com a eficácia notavelmente elevada (>90%) observada nos países de rendimento mais elevado.³¹ Pensa-se que as razões para esta disparidade são multifatoriais (imunidade do hospedeiro, parâmetros perinatais, genética, estado nutricional, stress, consumo de tabaco e álcool, localização rural versus urbana, dimensão da família, etc.). Tal como acontece com outras vacinas, a composição e a função da microbiota intestinal são consideradas um fator fundamental que regula a resposta imunitária à vacinação^{30,32,33} (Figura 5).

FIGURA 5. Interação entre a vacinação e a microbiota intestinal

Fonte: Zimmermann et al., 2023³⁴



Pensa-se que a composição da microbiota intestinal regula a imunogenicidade da vacina através de epítomos de reação cruzada entre micróbios e antígenos da vacina, modulação das respostas das células B por metabolitos microbianos, tais como ácidos gordos de cadeia curta, e fornecimento de adjuvantes microbianos naturais (flagelina, etc.). A própria vacinação pode alterar a composição da microbiota intestinal através de mediadores imunitários desencadeados pela vacinação que cheguem ao intestino depois de terem entrado na circulação sanguínea.

Estima-se que estas vacinas tenham evitado 139 000 mortes por rotavírus em menores de cinco anos durante o período de 2006 a 2019 e que tenham evitado 15% das mortes por rotavírus em menores de cinco anos em 2019.²⁴ No entanto, **a eficácia da vacina é específica de cada região e apresenta uma seroconversão fraca nos países de baixo e médio nível de vida.** Dados de ensaios clínicos em seres humanos apontam para uma possível ligação entre a microbiota intestinal e a resposta do sistema imunitário entérico à vacina contra o rotavírus²⁵ (Figura 5).

MICROBIOTA: ALIADO OU INIMIGO NO INÍCIO DA DIARREIA VIRAL?

Nos casos de diarreia viral, tal como nas diarreias infecciosas em geral, o resultado do confronto entre o agente patogénico e o hospedeiro depende de equilíbrios complexos que envolvem, em grande

Estima-se que cada grama de conteúdo intestinal humano contenha, pelo menos, 10⁸ a 10⁹ partículas semelhantes a vírus, a grande maioria das quais são fagos.¹⁴



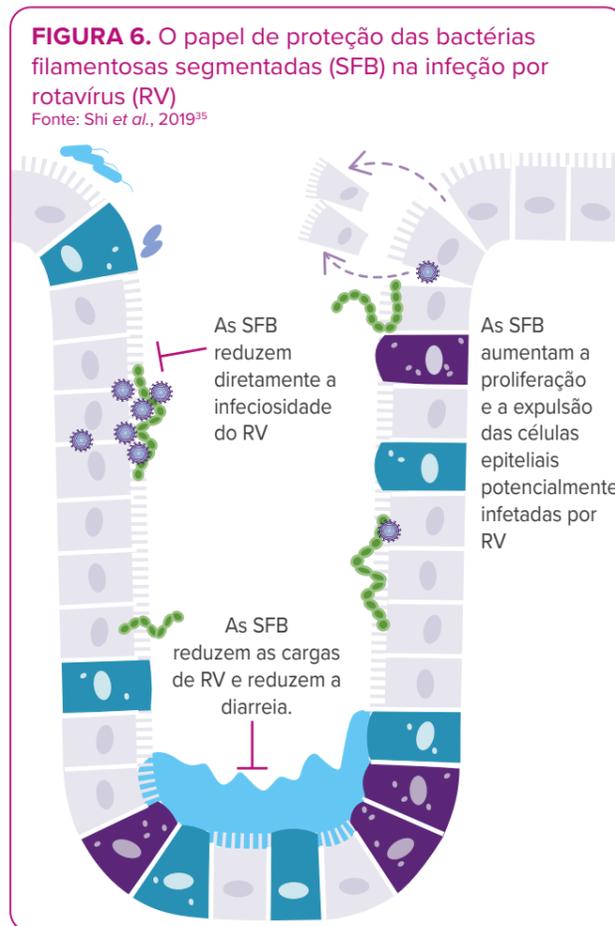
parte, a microbiota. A microbiota intestinal **apresenta interações bidirecionais com as infeções por rotavírus e norovírus:**¹⁴ tanto pode proteger como predispor o hospedeiro à infeção; por sua vez, uma infeção pode alterar a microbiota intestinal. Algumas bactérias parecem ser capazes de inibir a infeção viral. Por exemplo, há um estudo que mostra que as **bactérias filamentosas segmentadas** previnem e curam a infeção por rotavírus em colónias de ratos³⁵ (Figura 6). Por outro lado, estudos *in vitro* e *in vivo* indicam o **envolvimento da microbiota intestinal na facilitação da infeção viral:** certos micróbios intestinais (por exemplo, *Enterobacter cloacae*)

23. Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2020 Jan 28;22(2):4. 24. Clark A, Mahmud S, Debellut F, et al. Santosham M, Sanderson C. Estimating the global impact of rotavirus vaccines on child mortality. *Int J Infect Dis.* 2023 Dec;137:90-97. 25. Sohail MU, Al Khatib HA, Al Thani AA, et al. Microbiome profiling of rotavirus infected children suffering from acute gastroenteritis. *Gut Pathog.* 2021 Mar 29;13(1):21.

estimulam a capacidade do norovírus humano para infectar linfócitos B humanos *in vitro*; a eliminação da microbiota através dos antibióticos atrasa a infecção, reduz a infecciosidade e/ou o título viral do norovírus e do rotavírus em ratos.^{8,36} **Por conseguinte, quaisquer agentes patogênicos invasivos podem ter efeitos diferentes consoante o estado da microbiota intestinal.**³ O perfil ideal da microbiota e as melhores estratégias orientadas para a microbiota que possam reduzir o risco de infecção e a diarreia viral que se segue continuam por caracterizar.³⁷ **Quanto ao efeito da infecção viral na composição da microbiota intestinal,** numerosos estudos documentaram perfis específicos de disbiose em doentes que sofrem de diarreia viral em comparação com controlos saudáveis^{25,38}. É frequentemente relatada uma redução da diversidade (alfa) da microbiota, mas os aumentos ou diminuições de taxa específicos variam muito entre os estudos.¹⁴ E permanece uma interrogação: **a disbiose observada durante a diarreia viral reflete uma predisposição que pode ter facilitado a infecção, é um estado causado pelo vírus, ou é uma combinação de ambos?**

CASO CLÍNICO pelo Dr. Marco Poeta

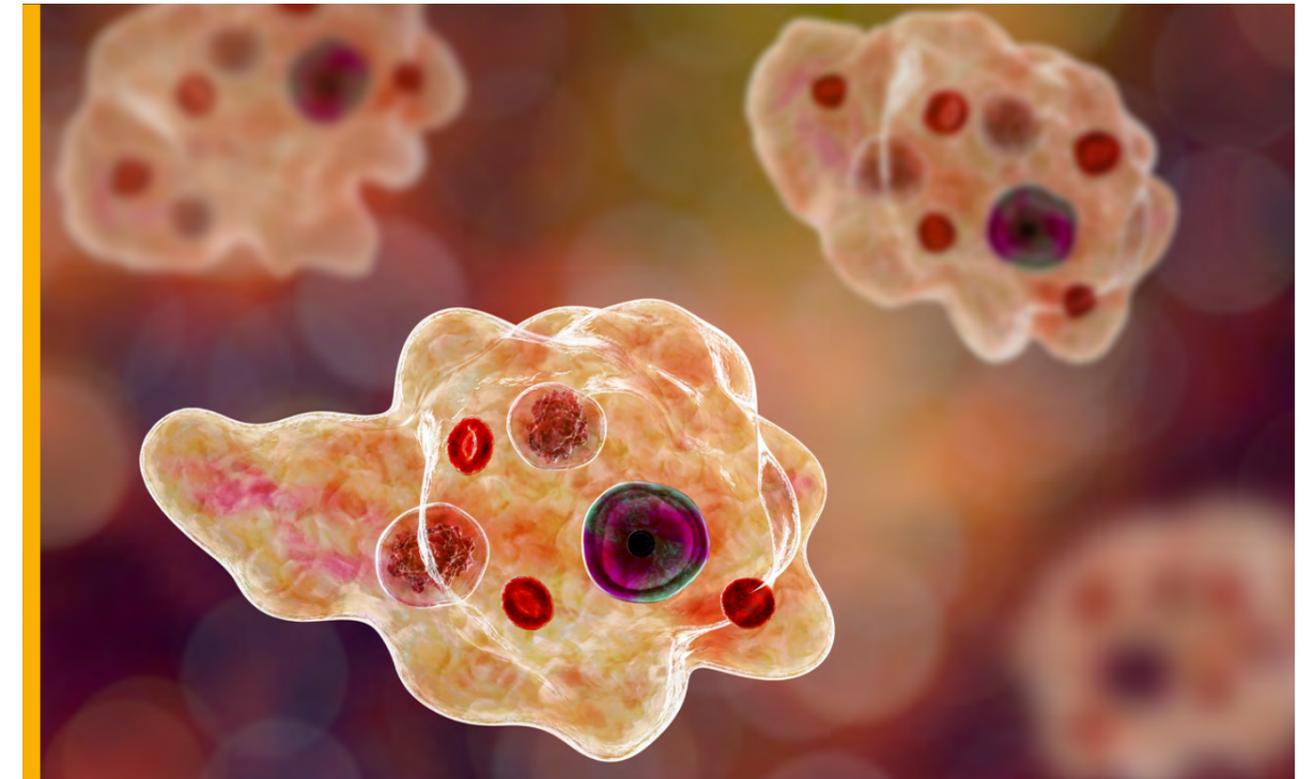
- Uma menina de 4 anos deu entrada no serviço de urgência pediátrica com febre, diarreia, vômitos e desidratação grave.
- Como a criança precisava de reidratação intravenosa, ficou internada no hospital.
- A zaragatoa nasofaríngea deu positivo para a infecção por SARS-CoV-2, apesar da ausência de sintomas respiratórios.
- As fezes revelaram-se negativas para rotavírus, norovírus, adenovírus, bactérias e parasitas, mas positivas para SARS-CoV-2.
- Após a administração de probióticos, a frequência e a consistência das fezes foram ambas recuperadas.
- A hidratação intravenosa foi interrompida passados quatro dias e a criança recebeu alta.
- A diarreia pode ser a única manifestação clínica da infecção por SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 deve, portanto, ser acrescentado à lista de agentes patogênicos entéricos.
- A eficácia dos probióticos contra a gastroenterite associada à Covid observada neste caso clínico está já demonstrada através de estudos *in vitro*.



OPINIÃO DE ESPECIALISTA

Os probióticos são recomendados como um meio ativo de tratamento da diarreia viral nas crianças, exercendo um efeito antidiarreico que restaura a composição da microbiota a partir do seu estado alterado. Em ensaios clínicos, algumas estirpes probióticas reduzem a diarreia secretora num período de tempo muito curto, mensurável poucas horas após o início da administração de probióticos. Considerando que são normalmente necessários vários dias para se estabelecerem alterações na composição da microbiota, a rápida eficácia dos probióticos pressupõe a existência de efeitos positivos adicionais. As moléculas segregadas pelas bactérias que atuam diretamente nas células intestinais poderão inibir a diarreia secretora através de um mecanismo antioxidante. Este fenómeno é designado o "efeito pós-biótico". Os metabolitos produzidos pelos probióticos têm uma ação semelhante à farmacológica e podem representar terapias inovadoras para o tratamento da diarreia viral.

DIARREIA PARASITÁRIA: PODERÁ A MICROBIOTA ALTERAR OS RESULTADOS CLÍNICOS?



Nem todos os indivíduos reagem da mesma forma às infecções intestinais por parasitas: enquanto alguns não apresentam quaisquer sintomas, outros sofrem de diarreia mais ou menos grave, que pode provocar a morte. A microbiota intestinal é cada vez mais citada como um fator-chave para explicar essa variabilidade.

Os parasitas intestinais podem ser genericamente classificados em protozoários (organismos unicelulares) e helmintos (multicelulares, conhecidos por vermes).³⁹ A nível mundial, estima-se que existam **895 milhões de pessoas infetadas com helmintos transmitidos pelo solo (STH)**. Os protozoários intestinais (PI) têm uma taxa de prevalência globalmente mais baixa, mas, ainda assim, acredita-se que mais de 350 milhões de pessoas estejam infetadas com 3 dos parasitas protozoários mais frequentes⁴⁰. As

infecções por protozoários são vulgares em países de baixos e médios rendimentos (LMICs). A globalização da cadeia alimentar, as viagens internacionais e as migrações estão a provocar um aumento das infecções por protozoários nos países de elevados rendimentos, onde são mais frequentes do que as infecções por helmintos intestinais.³⁹

DIARREIAS CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS PARASITAS

Os protozoários parasitas intestinais mais correntes são a *Giardia intestinalis* (*Giardia duodenalis* ou *Giardia lamblia*), a *Entamoeba histolytica*, a *Cyclospora cayatanensis* e o *Cryptosporidium spp.* As doenças diarreicas causadas por estes agentes patogênicos são conhecidas, respetivamente, como giardíase, amebíase, ciclosporíase e criptosporidiose.⁴¹

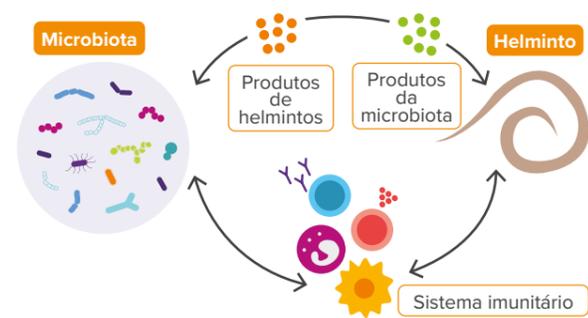
A giardíase – a diarreia parasitária mais vulgar em todo o mundo – afeta todos os anos 280 milhões de pessoas.⁴¹

28. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, et al. SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite. *Heliyon*. 2022 Aug;8(8):e10246. 29. Juthi RT, Sazed SA, Sarmin M, et al. COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. *Int J Infect Dis*. 2023 Jan;126:125-131. 30. Magwira CA, Taylor MB. Composition of gut microbiota and its influence on the immunogenicity of oral rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2018 Jun 7;36(24):3427-3433. 31. Lee B. Update on rotavirus vaccine underperformance in low- to middle-income countries and next-generation vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jun 3;17(6):1787-1802. 32. Huang B, Wang J, Li L. Recent five-year progress in the impact of gut microbiota on vaccination and possible mechanisms. *Gut Pathog*. 2023 Jun 12;15(1):27. 33. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan;22(1):33-46. 34. Zimmermann P. The immunological interplay between vaccination and the intestinal microbiota. *NPJ Vaccines*. 2023 Feb 23;8(1):24. doi: 10.1038/s41541-023-00627-9. 35. Shi Z, Zou J, Zhang Z, Zhao X, Noriega J, Zhang B, Zhao C, Ingle H, Bittinger K, Mattei LM, Pruijssers AJ, Plemper RK, Nice TJ, Baldrige MT, Dermody TS, Chassaing B, Gewirtz AT. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*. 2019 Oct 17;179(3):644-658.e13. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.028.

36. Lv Z, Xiong D, Shi J, Long M, Chen Z. The Interaction Between Viruses and Intestinal Microbiota: A Review. *Curr Microbiol*. 2021 Oct;78(10):3597-3608. doi: 10.1007/s00284-021-02623-5. 37. Soorneedi AR, Moore MD. Recent developments in norovirus interactions with bacteria. *Curr Opin Food Sci*. 2022; 48:100926. https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100926. 38. Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. *Viruses*. 2022 May 1;14(5):950. doi: 10.3390/v14050950. 39. Ahmed M. Intestinal Parasitic Infections in 2023. *Gastroenterology Res*. 2023 Jun;16(3):127-140. et al. 40. Wong LW, Ong KS, Khoo JR, et al. Human intestinal parasitic infection: a narrative review on global prevalence and epidemiological insights on preventive, therapeutic and diagnostic strategies for future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;14(11):1093-1105. 41. Mauriello A, Mari A, Nseir W, et al. Diarrhea due to parasites: a short, updated point of view from the clinical setting. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022 Dec;68(4):463-469.

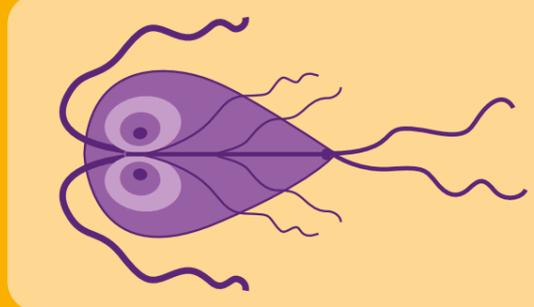
FIGURA 7. Interações entre helmintos e microbiota

Fonte: adaptado de Llinás-Caballero et al., 2022⁵⁰



A microbiota participa na regulação da colonização intestinal pelos helmintos parasitas. Por sua vez, após a infecção, os helmintos alteram a diversidade e a composição da microbiota humana. Ambos interagem com o sistema imunitário.

- A *Giardia intestinalis* infecta a parte superior do intestino delgado, alterando as suas barreira e permeabilidade. Entre 6 e 15 dias após a infecção, pode causar diarreia aguda e aquosa associada a cólicas abdominais, inchaço, náuseas e vômitos. A giardiase, a **diarreia parasitária mais vulgar em todo o mundo, afeta todos os anos 280 milhões de pessoas.**⁴¹



DIARREIA DO VIAJANTE: A INFEÇÃO PARASITÁRIA ESTÁ NORMALMENTE ASSOCIADA À SCI-PI

Embora a maioria dos casos de diarreia do viajante seja aguda e se resolva espontaneamente, um subgrupo de indivíduos pode apresentar sintomas gastrointestinais persistentes que se prolongam durante semanas, meses ou mesmo anos, depois de a causa inicial ter sido eficazmente tratada.⁵² Uma publicação recente sugere que cerca de **10% dos doentes que sofrem de diarreia do viajante desenvolvem sintomas persistentes** consistentes com a síndrome do cólon irritável pós-infeccioso (SCI-PI). As infecções parasitárias, em particular a giardiase, estão frequentemente associadas à SCI-PI.⁵³

- As infecções por *Entamoeba histolytica* são geralmente assintomáticas, mas podem produzir uma doença invasiva do intestino grosso (nomeadamente em doentes imunocomprometidos) que pode evoluir para disenteria amebiana. A fase aguda dura 3 semanas, com dor abdominal, diarreia sanguinolenta e muco nas fezes. Responsável por mais de 26.000 mortes por ano,² a **amebíase é a terceira principal causa de morte por infecções parasitárias** em todo o mundo; afeta particularmente as pessoas nos países de baixos e médios rendimentos.⁴¹
- A *Cyclospora cayentanensis* é a única espécie do género Cyclospora que pode infectar os seres humanos. Após um período de incubação que pode variar de 2 a 12 dias, **manifesta-se habitualmente por volumosa diarreia aguda aquosa**, cólicas abdominais, náuseas, febre baixa, fadiga e perda de peso.⁴¹
- Os sintomas da infecção por *Cryptosporidium spp.* surgem após uma ou duas semanas de incubação: os sintomas clínicos mais habituais são **diarreia aquosa aguda**, cólicas abdominais, má absorção, náuseas, vômitos e febre, com uma duração aproximada de 5 a 10 dias.⁴¹ Estima-se que todos os anos sejam notificados 64 milhões de casos de criptosporidiose.⁴⁰

Os helmintos parasitas e a microbiota já coexistem dentro dos seus hospedeiros há milhões de anos.⁵⁰

DIARREIAS CAUSADAS POR HELMINTOS TRANSMITIDOS PELO SOLO

A nível mundial, os principais helmintos transmitidos pelo solo são a **lombriga (*Ascaris lumbricoides*)**, o **tricocéfalo (*Trichuris trichiura*)** e os **ancilóstomos (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*)**. Os sintomas que se manifestam após uma infecção por helmintos estão relacionados com o número de vermes albergados: as pessoas com infecções de intensidade ligeira (poucos vermes) não costumam sentir desconforto, ao passo que **as infecções mais graves podem causar uma série de sintomas, incluindo alguns que se manifestam no intestino (diarreia e dores abdominais)**, malnutrição, mal estar geral e fraqueza, e dificuldades de crescimento e desenvolvimento físico. Os helmintos transmitidos pelo solo contribuem para o impacto da doença ao prejudicarem o estado nutricional das pessoas que infetam através de diversas formas: alimentam-se dos tecidos do hospedeiro, causam perda de sangue intestinal e dificultam a absorção de nutrientes.⁴²

- O *Ascaris lumbricoides* é o nemátodo intestinal mais comum que infecta os seres humanos, **estimando-se que 807 a 1.221 milhões de pessoas sejam infetadas todos os anos.**⁴³ A infecção é habitualmente assintomática. **A forma sintomática é caracterizada por uma fase pulmonar inicial seguida de uma fase intestinal posterior**, que se manifesta por diarreia, dores abdominais ligeiras, anorexia, náuseas e vômitos.⁴¹
- Calcula-se que 604 a 795 milhões de pessoas no mundo estejam infetadas com *Trichuris trichiura*. As pessoas com infecções graves podem ter evacuações dolorosas e frequentes contendo uma mistura de muco, água e sangue.⁴⁴
- Pensa-se que há 576 a 740 milhões de pessoas em todo o mundo infetadas com **ancilóstomos**, normalmente sem sintomas. Poucas delas, em especial as infetadas pela primeira vez, enfrentam sintomas gastrointestinais. Os efeitos mais frequentes

CASO CLÍNICO

pele Prof. Stephen Allen

- Durante as suas férias na Ásia, uma executiva empresarial de 36 anos desenvolve diarreia não sanguinolenta, viscosa e malcheirosa, com cólicas abdominais e inchaço.
- Na segunda semana da doença, a microscopia das fezes revelou giardiase e a doente faz um tratamento de 10 dias com metronidazol.
- Ao longo do ano seguinte, no Reino Unido, tem episódios frequentes de sintomas semelhantes, cada um com a duração de alguns dias, obrigando-a a faltar ao trabalho.
- Após terem sido excluídas outras doenças através de investigações adicionais e de uma avaliação clínica, é-lhe diagnosticada uma síndrome do cólon irritável pós-infecciosa com predominância de diarreia (SCI-D), uma doença que ocorre em 10% dos doentes após um episódio agudo de gastroenterite.⁵⁴
- Ela acha que as mudanças na dieta e os tratamentos para a SCI-D têm pouco efeito e quer saber se deve enviar uma amostra de fezes para o estrangeiro para análise da microbiota e se um transplante fecal a pode ajudar.
- O papel da disbiose persistente na SCI pós-infecciosa devido à infecção parasitária e/ou aos medicamentos utilizados no tratamento é insuficientemente conhecido. É necessária mais investigação para que as perguntas desta mulher possam ser respondidas com alguma confiança.

e graves da ancilostomose são a perda de sangue intestinal que provoca anemia, para além da perda de proteínas.⁴⁵

MICROBIOTA: UM PAPEL NA ACENTUADA VARIABILIDADE CLÍNICA DA DIARREIA PARASITÁRIA?

As infecções parasitárias por protozoários são caracterizadas por uma grande variabilidade na sua apresentação clínica: podem ser assintomáticas ou causar diarreia, dor abdominal, perda de peso, etc. Estudos recentes destacaram **a potencial contribuição da microbiota intestinal para esta variabilidade clínica**: por exemplo, uma abundância de *Prevotella copri* na microbiota intestinal previu diarreia no contexto de infecção por *Entamoeba histolytica*⁴⁶; uma reduzida abundância de *Megasphaera* antes e na altura da deteção de *Cryptosporidium* foi associada a diarreia parasitária em bebés no Bangladesh, indicando que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel na determinação da gravidade de uma infecção por *Cryptosporidium*⁴⁷. Por sua vez, a infecção por protozoários parasitas altera a microbiota intestinal.^{48,49} Relativamente aos helmintos, as complexas interações entre os vermes e a microbiota ("dois velhos amigos dos humanos"⁵⁰) estão atualmente a ser estudadas⁵⁰ (Figura 7). Os autores concordam quanto à existência de uma interação complexa e dinâmica entre o(s) parasita(s), a microbiota do hospedeiro e a imunidade do mesmo, capaz de determinar os resultados clínicos das infecções parasitárias.^{46,48}

PROF. STEPHEN ALLEN

Professor de Pediatria, Liverpool School of Tropical Medicine (Reino Unido)



OPINIÃO DE ESPECIALISTA

A infecção por parasitas intestinais é uma causa frequente de doença em todo o mundo, predominantemente diarreia com protozoários como a giardia, a *Entamoeba histolytica* e o *Cryptosporidium*, e anemia com helmintos. Do mesmo modo, os parasitas intestinais surgem como comensais e podem até trazer benefícios para a saúde, como a melhoria da resistência a outros enteropatógenos e a prevenção de doenças alérgicas e autoimunes. A dificuldade consiste em compreender melhor as complexas inter-relações entre os diferentes parasitas, a mucosa intestinal, as células imunitárias intestinais e a microbiota intestinal, a fim de poder explorar os benefícios e, ao mesmo tempo, atenuar os efeitos adversos da infecção parasitária intestinal.

42. World health organisation. Soil-transmitted helminth infections. Fact Sheet. 2023. 43. Center for Disease Control and Prevention. Parasites - Ascariasis. Last update : June 2023. 44. Center for Disease Control and Prevention. Parasites - Trichuriasis (also known as Whipworm Infection). Last update : June 2023. 45. Center for Disease Control and Prevention. Parasites – Hookworms. Last update: May 2023. 46. Burgess SL, Gilchrist CA, Lynn TC, Petri WA Jr. Parasitic Protozoa and Interactions with the Host Intestinal Microbiota. *Infect Immun*. 2017 Jul 19;85(8):e00101-17. 47. Carey MA, Medlock GL, Alam M, et al. Megasphaera in the Stool Microbiota Is Negatively Associated With Diarrheal Cryptosporidiosis. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):e1242-e1251. 48. Berry ASF, Johnson K, Martins R, et al. Natural Infection with Giardia Is Associated with Altered Community Structure of the Human and Canine Gut Microbiome. *mSphere*. 2020 Aug 5;5(4):e00670-20. 49. Fekete E, Allain T, Siddiq A, et al. *Giardia spp.* and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. *Front Microbiol*. 2021 Jan 12;11:618106.

50. Llinás-Caballero K, Caraballo L. Helminths and Bacterial Microbiota: The Interactions of Two of Humans' "Old Friends". *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 1;23(21):13358. 51. Boolchandani M, Blake KS, Tilley DH, et al. Impact of international travel and diarrhea on gut microbiome and resistome dynamics. *Nat Commun*. 2022 Dec 5;13(1):7485. 52. Connor B. Travelers' Diarrhea. *CDC Yellow Book 2024* https://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea. 53. España-Cueto S, Oliveira-Souto I, Salvador F, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome following a diagnosis of traveller's diarrhea: a comprehensive characterization of clinical and laboratory parameters. *J Travel Med*. 2023;30(6):taad030. 54. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, Bozomitu L, Starcea IM, Adam Raileanu A, Lupu A. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 7;29(21):3241-3256. 55. Our World in data. Diarrheal diseases. (latest estimate from the IHME's Global Burden of Disease study). 56. World health organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021. *Weekly Epidemiological Record*. 96 (28): 301 – 219. 57. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Probiotics and Prebiotics. February 2023. https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics. 58. Worby CJ, Sridhar S, Turbett SE et al. Gut microbiome perturbation, antibiotic resistance, and Escherichia coli strain dynamics associated with international travel: a metagenomic analysis. *Lancet Microbe*. 2023 Oct;4(10):e790-e799.

PRINCIPAIS CONCLUSÕES

Elevada morbidade das diarreias infecciosas

- A diarreia mata cerca de 1,5 milhões de pessoas todos os anos.⁵⁵ É a terceira causa de morte nas crianças com menos de 5 anos.¹
- **A maioria dos casos de diarreia aguda deve-se a agentes patogénicos infecciosos, ou seja, vírus, bactérias e parasitas.** O rotavírus e a *Escherichia coli* são os dois agentes etiológicos mais frequentes da diarreia moderada a grave nos países de baixo nível de vida.¹

Complexa interação entre os agentes infecciosos e a microbiota

- Qualquer que seja o agente etiológico da diarreia infecciosa, o resultado depende das **interações complexas entre o organismo patogénico e a microbiota intestinal.**
- A composição da microbiota intestinal pode determinar o resultado de uma infeção por um agente patogénico diarreico e ser um fator de proteção ou de facilitação. Por sua vez, a diversidade e a composição **da microbiota intestinal podem ser gravemente alteradas pela diarreia infecciosa** e o regresso a uma "microbiota saudável" pode demorar várias semanas após a resolução da diarreia.¹⁴

Percentagem significativa de casos evitáveis

- Uma parte considerável das doenças diarreicas pode ser evitada através de **água potável segura e saneamento e higiene adequados.**¹
- **A vacinação contra o rotavírus** é outra estratégia preventiva importante, que a OMS recomenda que seja incluída em todos os programas nacionais de imunização e seja considerada uma prioridade.⁵⁶

Monitorização e tratamento dos doentes

- A maioria das diarreias infecciosas é autolimitada nos indivíduos imunocompetentes. No entanto, alguns doentes (com desidratação grave, doença de maior gravidade, febre persistente, fezes com sangue, imunossupressão, etc.) requerem uma investigação diagnóstica específica.¹¹
- **A complicação mais importante da diarreia infecciosa é a desidratação**, que pode exigir uma reidratação oral ou intravenosa, dependendo do grau de desidratação.¹

Estratégias orientadas para a microbiota intestinal, essenciais na prevenção e tratamento da diarreia

- Tanto a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas (ESPGHAN) como a Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO) consideram que **algumas estirpes de probióticos** podem ser recomendadas pelos profissionais de saúde:
 - para a **prevenção da diarreia associada a antibióticos**;
 - para o **tratamento da diarreia aguda (viral) em crianças, uma vez que podem encurtar a duração da diarreia.**

Vias de investigação promissoras que envolvem a microbiota

- A investigação futura deverá expandir os conhecimentos sobre o microbioma no contexto das diarreias infecciosas, por forma a melhorar a sua prevenção e tratamento.
- **A otimização do perfil da microbiota** para determinar os resultados infecciosos⁵ e melhorar a eficácia da vacina contra o rotavírus²⁹ representa uma via de investigação promissora.



biocodexmicrobiotainstitute.com/pro

