Diarreia aguda

José Galvão-Alves

Andréa de Farias Mendes

Hélio Magarinos Torres Filho

Nelson Gonçalves Pereira

INTRODUÇÃO

Diarreia aguda é um dos diagnósticos mais comuns na prática clínica e constitui um importante problema de saúde pública. É responsável por considerável morbidade em todo o mundo, em especial nos países em desenvolvimento, onde também é uma das principais causas de mortalidade infantil, podendo ser também responsável por óbitos na idade adulta, em especial em surtos epidêmicos de diarreia e nos indivíduos de idade mais avançada.

Acredita-se que, de modo geral, anualmente, aproximadamente 2 a 3 milhões de pessoas com diarreia aguda evoluam para óbito e que para cada óbito haja, na realidade, mil casos da síndrome. Logo, a incidência da doença anualmente está próxima de 2 a 3 bilhões de episódios. Em países industrializados, a incidência estimada de diarreia aguda é de cerca de 0,5 a 2 episódios por pessoa/ano, o que provavelmente é significativamente maior nos países em desenvolvimento e sub-desenvolvidos. Tais números contribuem para uma grande perda econômica, assim como gastos de recursos do país em cuidados médicos com esses pacientes.

Como os agentes infecciosos responsáveis pela diarreia aguda são transmitidos por via fecal-oral, ou seja, alimentos e água contaminados e maus hábitos de higiene alimentar (adquirida por drogas), esses números traduzem as péssimas condições socioeconômicas e de saneamento básico nos países em desenvolvimento, sendo as consequências ainda mais graves na primeira infância, especialmente nos que não recebem aleitamento materno. Em países desenvolvidos, a ocorrência de diarreia aguda também não é incomum, sendo imunossupressão, homossexualidade masculina, viagem para países em desenvolvimento, contaminação alimentar, permanência de crianças em ambiente

hospitalar, uso crônico de inibidores de bomba de prótons (IBP) e antibioticoterapia de amplo espectro são importantes fatores de risco, com mortalidade mais elevada no grupo dos idosos.

DEFINIÇÃO

Diarreia pode ser definida como alteração do hábito intestinal em que pode ocorrer aumento do volume das fezes, aumento do número de evacuações diárias ou diminuição da consistência fecal. Na maioria das vezes há associação desses fatores, porém a presença de apenas um deles já caracteriza o estado de diarreia. Alguns autores a definem como três ou mais episódios de evacuação com consistência amolecida ou aquosa em período de 24 horas. É dita aguda quando tem duração de até 10 a 14 dias, sendo, na maior parte dos casos, de evolução autolimitada, cessando espontaneamente em aproximadamente 3 a 5 dias. Nos casos em que se estende por período superior a 2 semanas é dita prolongada e por mais de 30 dias, crônica.

É fundamental destacar que a diarreia aguda pode fazer parte do quadro clínico de patologias sistêmicas ou de doenças intra-abdominais (Quadro 1). Estas poderão requerer investigação e manuseio específicos, já que podem inclusive ter indicação cirúrgica, como ocorre no caso de abscesso pélvico. A conduta nessa síndrome depende essencialmente de criteriosa anamnese, adequado exame físico e, mais recentemente, em situações especiais, da busca do agente etiológico.

Quadro 1 Exemplos de condições clínicas que podem apresentar-se com diarreia aguda, podendo ou não exigir tratamento cirúrgico

Apendicite

Anexite

Diverticulite

Perfuração intestinal

Doença intestinal inflamatória: retocolite ulcerativa, doença de Crohn

Colite isquêmica

Infecções sistêmicas

ETIOPATOGENESE

Quadro de instalação súbita, a diarreia aguda é um sintoma complexo e pode ter grande variedade de causas, infecciosas ou não. Entre os agentes infecciosos, inúmeros microrganismos podem estar envolvidos, desde bactérias até vírus e protozoários.

Em relação à etiologia, as bactérias são responsáveis por cerca de 30% dos casos de diarreia aguda em adultos em países desenvolvidos. Esses números elevam-se em países em desenvolvimento, aproximando-se de 50%. *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* e atualmente *Clostridium difficile* são representantes importantes desse grupo de microrganismos, não só em decorrência de sua frequência elevada, mas também por serem agentes invasivos. Em áreas endêmicas, *Vibrio cholerae* pode ser o agente etiológico responsável por quadro grave caracterizado por diarreia aquosa e desidratação profusa. Quando a diarreia aguda é acompanhada de sangue (colite hemorrágica), deve-se aventar a possibilidade de *Escherichia coli* êntero-hemorrágica, quadro que pode cursar com síndrome hemolítico-urêmica. *Escherichia coli* enterotoxigênica é a principal bactéria implicada na gênese da diarreia aguda em viajantes. A colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile* deve ser incluída no diagnóstico diferencial quando o quadro ocorre em ambiente hospitalar, nos pacientes em uso de antimicrobianos, sendo suas toxinas detectadas em até um terço dos pacientes que evoluem com diarreia nosocomial. Mais recentemente, com o advento do painel para gastroenterite infecciosa, tem-se observado um significativo crescimento do *C. difficile* em ambiente comunitário. Finalmente, em homens homossexuais, a causa pode ser proctite por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* ou *Treponema pallidum*.

Os vírus assumem maior importância clínica quando a diarreia aguda ocorre em crianças, principalmente naquelas com idade inferior a um ano. São os agentes etiológicos mais comuns em países desenvolvidos. O principal responsável desse grupo de microrganismos é o rotavírus, que ocasiona episódios de diarreia de intensidade variável comumente associada a vômitos; estes podem inclusive anteceder o surgimento da diarreia. Presença de febre é comum, mas sintomas de disenteria, não. Por esse motivo, a presença de sangue acompanhando as fezes e tenesmo deve sugerir etiologia não viral.

Acredita-se que a penetração através das vias aéreas seja importante forma de transmissão da infecção pelo rotavírus. Estudos relacionados à história natural da evolução dessas infecções têm demonstrado que sua incidência tende a reduzir com a idade, principalmente após o primeiro ano de vida. Isso explica por que, após exposição repetida ao vírus, há desenvolvimento de imunidade, fazendo com que os episódios seguintes sejam progressivamente menos graves, culminando em episódios de infecção assintomática.

Recentemente tem-se observado um aumento na incidência de diarreia aguda por rotavírus em adultos e idosos. Outros vírus que merecem ser citados são os adenovírus entéricos e o vírus Norwalk. Este último foi o primeiro vírus a ser identificado como agente etiológico de diarreia aguda em humanos

e atualmente implica a gênese da doença em todas as idades, sendo o principal responsável por surtos epidêmicos.

Quando a etiologia é parasitária (protozoários e helmintos), são comuns *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* e *Cryptosporidium* sp. A diarreia aguda pode ser manifestação clínica dessas infecções, não sendo incomum apresentarem quadros crônicos, diarreia recorrente ou mesmo sob a forma assintomática.

Os indivíduos com a forma assintomática talvez sejam a maior parte dos casos e sua identificação e o tratamento apropriado são fundamentais no que diz respeito à prevenção, considerando-se que essas pessoas funcionam como portadores de formas infectantes e contribuem para a transmissibilidade da doença, que na imensa maioria dos casos ocorre via fecal-oral, correlacionando-se com más condições higiênico-sanitárias.

Giardia lamblia é um dos enteroparasitas mais comuns e, principalmente em áreas endêmicas da doença, tende a causar diarreia apenas na fase aguda da infecção. Após, os pacientes em geral permanecem assintomáticos por longo período, sendo comum a síndrome de má absorção intestinal com perda ponderal e anemia na fase crônica.

A *Entamoeba histolytica* tem grande importância no diagnóstico diferencial. Além do quadro intestinal no qual pode ocorrer diarreia grave caracterizada por presença de sangue e muco, cólica abdominal e febre baixa, pode cursar com acometimento extraintestinal, em especial abscesso hepático. Nesse caso, os principais sintomas são dor em hipocôndrio direito e febre. Hepatomegalia dolorosa e sinais sistêmicos de toxicidade também podem estar presentes. Ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada do abdome devem ser realizadas para elucidação diagnóstica.

Ascaris lumbricoides, parasita de elevada frequência em nosso meio, pode ser responsável por quadro de obstrução intestinal mecânica, observado principalmente em crianças quando há grande infestação parasitária. Eventualmente, podem migrar em direção à árvore biliar, sendo responsáveis por quadros de colecistite aguda e pancreatite.

Diferentemente dos anteriores, a via pela qual o *Strongyloides stercoralis* infecta o homem é a penetração de larvas através da pele. Além do quadro de diarreia aguda, pouco comum com esse agente etiológico, sintomas dispépticos podem ocorrer simulando doença ulceropéptica. Infecção crônica pode cursar com síndrome de má absorção intestinal. Com frequência há elevação significativa do número de eosinófilos no sangue periférico.

Cryptosporidium sp. tem adquirido importância mais recentemente como agente etiológico de enteroparasitoses em imunossuprimidos, especialmente HIV positivo.

Deve-se ter em mente que a diarreia aguda pode ser também induzida por drogas, sendo importante afastar o uso de antibióticos, antiácidos, laxativos, lactulose, colchicina, digoxina e sedativos nesses pacientes.

CLASSIFICAÇÃO

Independentemente da etiologia da diarreia aguda, é importante classificá-la em dois grandes grupos: diarreia aguda não inflamatória e diarreia aguda inflamatória.

O intestino tem como função absorção e secreção de nutrientes, líquidos e eletrólitos, sendo que, em condições fisiológicas, a absorção excede a secreção. Aproximadamente 10 litros de líquido chegam ao intestino delgado por dia. A absorção intestinal ultrapassa 98% e apenas cerca de 100 mL são eliminados pelas fezes ao longo das 24 horas.

Diferentes mecanismos fisiopatológicos – diarreia secretória, diarreia osmótica, diarreia exsudativa, diarreia disabsortiva – podem estar implicados na gênese da diarreia aguda, isolados ou em associação.

Diarreia aguda não inflamatória

É relacionada ao acometimento do intestino delgado. As alterações intestinais decorrem de citotoxinas produzidas por microrganismos que agem elevando os níveis de AMP cíclico no nível dos enterócitos. Fisiologicamente, a absorção de água do lúmen intestinal para a corrente sanguínea ocorre através de vilosidades intestinais em associação com a absorção de sódio e cloro. O AMP cíclico liberado por ação das citotoxinas bacterianas é capaz de inibir esse mecanismo, promovendo hipersecreção intestinal de água e eletrólitos, caracterizando a diarreia secretória. Explica-se então por que a principal complicação clínica observada nesses pacientes é a desidratação, que tende a ser mais grave em idosos e crianças, já que são mais suscetíveis aos distúrbios eletrolíticos e às perdas volêmicas. Observa-se então maior mortalidade por diarreia aguda nos extremos da vida.

Diarreia aguda inflamatória

É relacionada ao acometimento colônico. As alterações intestinais decorrem não só da ação de citotoxinas, mas também da ação direta dos microrganismos nos enterócitos. Em geral, os agentes etiológicos que determinam esse quadro são considerados invasivos e penetram a mucosa intestinal, promovendo ruptura dos enterócitos. Além do processo transudativo decorrente da diarreia secretória

por ação das citotoxinas, haverá também um processo exsudativo com liberação de leucócitos, sangue e plasma no lúmen intestinal (disenteria). Essa apresentação deve-se à ruptura dos enterócitos por ação direta dos microrganismos.

DIAGNÓSTICO

Clínico

A história é fundamental para que se estabeleça o diagnóstico de diarreia aguda. Além disso, características da anamnese e do exame físico desses pacientes podem auxiliar o médico diante das possibilidades etiológicas, buscando sempre excluir condições clínicas de maior gravidade e que podem exigir conduta terapêutica diferenciada. A idade do paciente deve ser registrada por influenciar o prognóstico – de modo geral, pacientes nos extremos da vida tendem a apresentar pior evolução. Determinar o tempo de evolução do quadro permite selecionar episódios agudos, que serão abordados de forma diferente dos crônicos. É fundamental também caracterizar início, duração e progressão do quadro clínico, assim como consistência das fezes e número de evacuações diárias, presença ou não de sangue, muco ou pus, além de outros sintomas associados como vômitos, cólica abdominal e tenesmo. Condições de higiene do local em que o indivíduo se encontrava ao iniciar o quadro, assim como ingestão recente de alimento ou líquido possivelmente contaminado, devem ser consideradas. Indagar sobre indivíduos próximos com quadro clínico semelhante e sobre viagens realizadas recentemente, principalmente para locais com más condições de saneamento. Considerar a possibilidade de a diarreia ser não infecciosa, descartando uso de drogas que possam tê-la induzido.

Finalmente, identificar sinais e sintomas que permitam a diferenciação entre diarreia inflamatória e não inflamatória. Diarreia aquosa, em grande volume, associada a dor abdominal tipo cólica periumbilical ou em andar superior do abdome, não acompanhada de muco ou sangue, sugere diarreia aguda não inflamatória. Náuseas e vômitos podem estar presentes. Se a diarreia é mucosanguinolenta, associada a dor tipo cólica localizada em hipogástrio ou fossas ilíacas, o diagnóstico mais provável é o de diarreia aguda inflamatória. Urgência fecal e tenesmo podem também ocorrer, caracterizando acometimento retal. Febre elevada pode estar presente. Mucosas desidratadas, turgor cutâneo reduzido, hipotensão postural ou ortostática, taquicardia, oligoanúria e choque hipovolêmico podem ocorrer em decorrência de perdas hidroeletrólíticas severas.

Descartar no exame físico abdominal a presença de sinais de irritação peritoneal é conduta crucial, considerando-se que a diarreia pode fazer parte do cortejo sintomático de patologias abdominais que caracterizam quadro de ab-

dome agudo (Quadro 1). A determinação da causa precisa nesses casos é fundamental, já que pode ser necessário indicar tratamento cirúrgico.

Fatores que sugerem diarreia aguda grave são idade acima de 70 anos, comprometimento do sistema imunológico, frequência das evacuações maior que seis episódios/dia, ausência de melhora no período de 48 horas, dor abdominal intensa, febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, tenesmo, presença de muco e sangue acompanhando as fezes e desidratação. Na história patológica pregressa deve-se também considerar comorbidades que possam dificultar o manuseio da diarreia e piorar o prognóstico, a exemplo de diabetes, hipertensão arterial, coronariopatias, insuficiência renal, doença pulmonar crônica e cirrose hepática.

Laboratorial

A avaliação laboratorial deve ter início com a realização de um hemograma completo. A presença de leucopenia acompanhada de desvio para a esquerda significativo pode sugerir *Salmonella* e *Shigella* como etiologia. Nas viroses, leucopenia sem desvio ou com desvio à direita pode ser o achado mais frequente. A bioquímica sanguínea pode evidenciar distúrbios hidroeletrólíticos e também retenção de escórias nitrogenadas, que poderá ocorrer em casos de grandes perdas volêmicas com redução da taxa de filtração glomerular, levando, em última análise, à insuficiência renal aguda pré-renal.

O método que constitui o grande divisor de águas nos quadros de diarreia aguda é a pesquisa de elementos anormais nas fezes (EAF), que permite estabelecer se a diarreia é inflamatória ou não. A presença no EAF de sangue e, em especial, de leucócitos confirma o diagnóstico de diarreia aguda inflamatória. Apesar de nem sempre disponíveis e considerando que, em nosso meio, poucos serviços realizam o exame de forma confiável, a coprocultura e o exame parasitológico de fezes devem ser solicitados sempre que possível, em especial naqueles pacientes com a forma inflamatória, permitindo identificar o agente etiológico. Recentemente, surgiu em nosso meio um método de biologia molecular capaz de identificar 22 patógenos envolvidos nas diarreias agudas, elevando a capacidade de diagnóstico etiológico para mais de 95%. Esse método agrega ainda a vantagem da rapidez de informação, cerca de 4 horas.

Esses testes, em forma de painel, designados para pesquisa etiológica de agentes causadores de diarreia, detectam a presença de ácidos nucleicos, de múltiplos microrganismos, dentre bactérias, vírus e parasitas (Tabela 1). Em um estudo multicêntrico realizado com 1.556 amostras de pacientes com diarreia, os autores puderam demonstrar, além da boa *performance* do teste *Biofire Film Aroy GI Painel*, que em 32% das amostras positivas foram detectados múltiplos microrganismos – correspondendo a infecções mistas. Cabe ressal-

Tabela 1 Relação de microrganismos detectados pelo teste *BioFire Film Array GI Panel* (BioFire Diagnostics, EUA)

Bactérias	Vírus
<i>Campylobacter</i> (<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i> , <i>C. upsaliensis</i>)	Adenovírus F 40/41
<i>Clostridium difficile</i> (produtor de toxina A/B)	Astrovírus
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Norovírus GI/GII
<i>Salmonella</i> sp.	Rotavírus A
<i>Vibrio</i> (<i>V. parahaemolyticus</i> / <i>V. vulnificus</i> / <i>V. cholerae</i>)	Sapovírus (genogrupos I, II, IV e V)
<i>Vibrio cholerae</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
<i>E. coli</i> e <i>Shigella</i> causadoras de diarreia	Parasitas
<i>E. coli</i> enteroagregativa (EAEC)	<i>Cryptosporidium</i>
<i>E. coli</i> enteropatogênica (EPEC)	<i>Cyclospora cayetanensis</i>
<i>E. coli</i> enterotoxigênica (ETEC) <i>lt/st</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>E. coli</i> produtora de shigatoxinas (STEC) <i>stx1/stx2</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>E. coli</i> O157	
<i>Shigella</i> / <i>E. coli</i> enteroinvasora (EIEC)	

tar que, pelos métodos tradicionais, apenas a pesquisa do *C. difficile* faz parte dos testes para pesquisa de diarreia aguda e que as coproculturas para bactérias têm uma espera em torno de 48 a 72 horas.

No entanto, nos países e locais em que esses métodos não estão disponíveis, a correlação clinicolaboratorial é essencial.

Em pacientes com diarreia aguda acompanhada de sangue, principalmente se afebris, ou naqueles que desenvolvem quadro compatível com síndrome hemolítico-urêmica, indica-se a pesquisa de toxinas fecais e de cultura específica para a *Escherichia coli* O157:H7. Em imunossuprimidos, especialmente naqueles com contagem de linfócitos CD4 inferior a 100 células/mm³, recomenda-se análise específica das fezes em busca de *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Ciclosporidium* e *Isospora belli*, além de hemocultura e biópsia intestinal para descartar a possibilidade de *Mycobacterium avium* e citomegalovírus.

A realização da retossigmoidoscopia, ou mesmo colonoscopia, deve ficar reservada para situações especiais, principalmente quando se impõe o diagnóstico diferencial com doença intestinal inflamatória, colite isquêmica e colite por *Clostridium difficile*.

TRATAMENTO

Na prática, observa-se que os quadros de diarreia aguda são autolimitados e tendem a cessar espontaneamente, independentemente do tratamento,

que deverá ser voltado para corrigir a desidratação, principal complicação do quadro. Por esse motivo, independentemente da etiologia, a adequada hidratação do paciente, assim como a correção dos distúrbios eletrolíticos, deve ser a etapa inicial e é parte indispensável da terapêutica. É ainda mais importante em crianças e idosos, principalmente se existirem comorbidades associadas. Nestes, a perda volêmica é capaz de levar mais facilmente ao colapso circulatório, que poderá culminar no óbito do paciente. Nos adultos, os mecanismos compensatórios tendem a atuar mais eficazmente já que a reserva corporal de líquido é maior que a de crianças e idosos. Além disso, a compensação renal tende a ser mais eficaz e a resposta à sede é correspondida mais adequadamente.

Hidratação

O grau de desidratação nem sempre se correlaciona diretamente com a intensidade da diarreia já que, como anteriormente citado, características individuais irão atuar em cada caso (faixa etária, comorbidades). A via a ser utilizada para reposição hidroeletrólítica será escolhida de acordo com a gravidade do quadro.

Na maioria dos casos, a desidratação é leve ou moderada, sendo possível corrigi-la por via oral, por meio de soluções previamente preparadas existentes no mercado, ou mesmo com a utilização de soluções de preparo caseiro, contendo uma combinação apropriada de líquido (água), glicose e sal. A presença de glicose na solução é fundamental por favorecer a absorção de sódio. A formulação para terapia de reidratação oral (TRO) recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 2) pode salvar a vida dos pacientes com diarreia aguda, em especial nos países subdesenvolvidos. Está indicada principalmente para crianças, idosos, imunocomprometidos e para pacientes com diarreia líquida importante, independentemente da idade. A OMS recomenda também uma solução modificada, cuja fórmula apresenta menor osmolaridade, estando indicada principalmente na infância (Tabela 2).

Em casos de desidratação grave acompanhada de comprometimento hemodinâmico, ou naqueles pacientes com vômitos excessivos, que não tolerem ingestão oral adequada, poderá ser necessária hidratação venosa. Esta é indicada também para aqueles com alteração do nível de consciência, pela possibilidade de broncoaspiração com a TRO. Em geral é feita com soluções isotônicas contendo glicose, sendo o Ringer lactato a solução mais utilizada. Recomenda-se repor o déficit total de fluido em cerca de 4 horas, sendo metade na primeira hora. O volume total de fluido a ser repostado irá variar de acordo com a quantidade de fezes perdida e com o grau de desidratação.

Tabela 2 Composição da solução para TRO recomendada pela OMS (solução padrão e solução com osmolaridade reduzida)

	Solução padrão para TRO (mEq ou mmol/L)	Soluções para TRO com osmolaridade reduzida (mEq ou mmol/L) (21)	(mEq ou mmol/L) (6, 22-27)	(mEq ou mmol/L) (16-18,28-29)
Glicose	111	111	75 a 90	75
Sódio	90	50	60 a 70	75
Cloro	80	40	60 a 70	65
Potássio	20	20	20	20
Citrato	10	30*	10	10
Osmolaridade	311	251	210 a 260	245

* 30 mmol/L de bicarbonato, em vez de 10 mmol/L de citrato. TRO: terapia de reidratação oral.

É importante lembrar que o paciente deve continuar alimentando-se durante o episódio agudo com a finalidade de reduzir as perdas calóricas decorrentes do estado hipercatabólico produzido pela diarreia. Evitam-se apenas temporariamente alimentos que exerçam efeito sobre a motilidade intestinal, assim como a lactose, já que pode haver concomitância com déficit de lactase.

Drogas antidiarreicas

Existem no mercado inúmeras drogas disponíveis que atuam com o intuito de promover alívio sintomático decorrente de seu efeito antidiarreico, melhorando dessa forma a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Entretanto, apenas algumas delas têm se comprovado realmente eficazes em estudos clínicos randomizados e controlados, a exemplo da loperamida, do subsalicilato de bismuto e do caolim.

A loperamida, assim como o difenoxilato, é um derivado opiáceo. São consideradas drogas antimotilidade por atuarem inibindo a motilidade intestinal, além de favorecerem a absorção intestinal de fluidos e reduzirem não apenas o número de evacuações diárias, promovendo alívio sintomático, como também a duração do quadro diarreico em até 80%. Diferentemente dos demais opioides, não penetram no sistema nervoso central e são as drogas de escolha para efeito antidiarreico em adultos. Devem, no entanto, ser evitadas, em especial nas primeiras 24 a 48 horas de evolução da doença. Nessa fase estariam contraindicadas, principalmente se o quadro for sugestivo de diarreia aguda inflamatória, já que retardariam a eliminação intestinal de microrganismos e de suas citotoxinas, podendo agravar o quadro. Apesar de raro, há risco de desenvolvimento de megacólon tóxico.

O subsalicilato de bismuto é uma droga constituída por dois componentes: bismuto, com efeito antibacteriano, e salicilato, capaz de inibir o efeito das citotoxinas bacterianas no nível de enterócitos, reduzindo a frequência das evacuações em até 50%. É indicado em duas situações especiais, na redução dos vômitos associados com quadros de enterite viral e na profilaxia da diarreia dos viajantes, podendo reduzir sua gravidade e duração.

Caolim e pectina são drogas ditas adsorventes e teriam utilidade no tratamento da diarreia aguda por promover adsorção de água, aumentando a consistência das fezes. Não são, entretanto, capazes de reduzir o volume fecal total diário. Desse modo, produzem apenas uma melhora relativa do quadro, já que não previnem a desidratação consequente à diarreia. Seu principal efeito colateral é a constipação.

Algumas substâncias podem ser utilizadas como tentativa de recomposição da microbiota intestinal. São os denominados probióticos, ou seja, microrganismos não patogênicos capazes de multiplicar-se e produzir metabólitos no intestino dos pacientes. Dessa forma, promovem acidificação fecal e impedem o crescimento de outros microrganismos enteropatogênicos. São também capazes de prevenir a invasão bacteriana na mucosa intestinal, além de produzirem ácidos graxos de cadeia curta que auxiliam na recuperação intestinal, aumentando a absorção de fluidos e eletrólitos. Em adultos, têm sido utilizados principalmente no manuseio da diarreia crônica. São representados principalmente pelo *Saccharomycis boulardii*-17 e também pelo *Lactobacillus acidophilus*.

Drogas antissecretoras atuam reduzindo a hipersecreção existente nos quadros de diarreia aguda secretória, mecanismo determinante da principal complicação clínica da doença e responsável pela grande maioria dos óbitos: a desidratação.

As células da mucosa intestinal são ricas em encefalinas, substâncias opiáceas endógenas que desempenham importante papel no mecanismo de secreção intestinal. Atuam estimulando receptores opiáceos do tipo delta e, portanto, promovem redução dos níveis de AMP cíclico nos enterócitos, fato que tem como consequência a redução da secreção de eletrólitos e água.

Fisiologicamente, as encefalinas têm efeito apenas temporário por serem rapidamente destruídas pelas enzimas denominadas encefalinases. Estas produzem efeito contrário ao das encefalinas, elevando o AMP cíclico nos enterócitos e, com isso, favorecendo a secreção de água e eletrólitos. A ação das encefalinases acentua o processo hipersecretório que ocorre nas diarreias agudas secretórias.

O racecadotril, droga representante desse grupo, age exatamente nesse processo, inibindo a ação da encefalinase. Portanto, reduz a inativação das encefalinas que permanecem atuando por mais tempo. Ele tem ação antissecretora na

mucosa intestinal, mecanismo que atenua a desidratação, justificando a importância na utilização da droga. O fato de não alterar o trânsito intestinal é outra vantagem, já que não promove constipação ou estase intestinal, fato que pode acarretar retenção de microrganismos e citotoxinas em nível intestinal.

Antimicrobianos

Como as diarreias agudas tendem a evoluir de forma autolimitada em função da própria imunidade do hospedeiro, o uso de antimicrobianos deve ficar restrito a situações especiais. Sua utilização rotineira, além de não modificar significativamente a evolução da doença, pode promover efeitos adversos e estimular o desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes, além de aumentar significativamente o custo do tratamento, o que caracteriza uma limitação em populações de baixo nível socioeconômico, como a maioria dos brasileiros.

Ressalta-se que alguns agentes antimicrobianos, a exemplo do sulfametoxazol-trimetoprim e das quinolonas, podem induzir a produção de toxinas no caso de infecção por determinadas cepas de *Escherichia coli*, casos em que haverá risco aumentado do surgimento de síndrome hemolítico-urêmica. Por esse motivo, é importante ter cautela ao prescrever antimicrobianos para pacientes com diarreia aguda acompanhada de sangue, em especial se afebris, casos em que pode tratar-se de infecção por *E. coli* produtora de shiga-toxina (O157:H7).

As principais situações em que a terapia antimicrobiana estaria indicada seriam a shigelose, a diarreia por *Escherichia coli* enterotoxigênica, a giardíase, a amebíase, a cólera e a colite por *Clostridium difficile*.

Na shigelose (*Shigella dysenteriae*) em adultos deve-se optar pelo uso de quinolonas (ciprofloxacina 500 mg, 2 vezes/dia; norfloxacina 400 mg, 2 vezes/dia; levofloxacina 500 mg/dia). Em crianças, como essas drogas são contraindicadas, opta-se pela associação sulfametoxazol-trimetoprim (50 mg/kg e 10 mg/kg, respectivamente, 2 vezes/dia). O tempo de tratamento deve ser de aproximadamente 3 a 5 dias.

O mesmo esquema terapêutico é também indicado no tratamento da diarreia aguda por *Escherichia coli* enterotoxigênica.

Em casos de cólera (*Vibrio cholerae*), em adultos e crianças com mais de 8 anos de idade, a primeira opção deve ser a tetraciclina (500 mg, 4 vezes/dia, durante 3 dias), podendo-se optar também por doxiciclina (300 mg, dose única). Em crianças com menos de 8 anos, utiliza-se sulfametoxazol-trimetoprim, na mesma dose preconizada para shigelose.

Na amebíase, assim como na giardíase, o uso de antimicrobianos visa não só controlar infecções sintomáticas persistentes como também eliminar o estado de portador. A primeira escolha na amebíase é o metronidazol (750 mg,

3 vezes/dia, durante 5 a 10 dias). Como segunda opção, utiliza-se o tinidazol. Secnidazol, tinidazol e metronidazol podem ser utilizados na giardíase, apresentando índices de cura muito semelhantes. Fatos que favorecem o uso do secnidazol são a menor incidência de efeitos colaterais e a comodidade posológica (2 g, dose única).

O tratamento antimicrobiano empírico, quando indicado, tende a reduzir o tempo de evolução médio do quadro de 3 a 5 dias para 1 a 2 dias. As quinolonas, a exemplo do ciprofloxacino e norfloxacino, são atualmente as drogas de escolha nesses casos, já que são ativas contra a grande maioria dos patógenos usuais, alcançando boa concentração fecal, além de serem drogas geralmente bem toleradas.

TIPOS ESPECIAIS DE DIARREIA

Diarreia dos viajantes

É definida como quadro de diarreia aguda que surge durante as viagens, em especial quando o destino é uma região em que as condições higiênico-sanitárias são deficientes. Indivíduos que se deslocam de áreas urbanizadas para determinadas regiões da América Latina, Ásia e África têm risco de até 40% de apresentarem esses episódios. Mudança de hábitos alimentares, ingestão abusiva de álcool, estresse e alteração climática também são fatores que podem contribuir para o surgimento da diarreia.

O agente etiológico varia de acordo com a região geográfica em questão, mas de modo geral as bactérias são responsáveis por até 80% dos casos. A *Escherichia coli* enterotoxigênica é o agente etiológico mais comum.

O tratamento é semelhante ao das diarreias agudas, com medidas sintomáticas e de suporte. Manter a hidratação adequada é fundamental, o que pode ser feito por via oral ou venosa, dependendo da gravidade do quadro. Os antimicrobianos podem ser prescritos em situações especiais, assim como as drogas antidiarreicas, dentre as quais a loperamida é a mais usada. Quando prescritas, essas drogas visam a reduzir o tempo de evolução do quadro diarreico. Ressalta-se que as medidas profiláticas comportamentais são a principal arma contra a diarreia aguda dos viajantes. Não há indicação formal para utilização de profilaxia antimicrobiana em viajantes.

Diarreia por *Clostridium difficile*

Clostridium difficile, bactéria Gram-positiva anaeróbia constituinte da flora colônica de adultos saudáveis, é o principal agente etiológico da diarreia aguda

nosocomial associada ao uso de antibióticos, estando correlacionada com cerca de 50 a 70% dos casos.

A enterocolite por *C. difficile*, também denominada enterocolite pseudo-membranosa, pode se apresentar como quadro de diarreia aguda que surge em pacientes hospitalizados há mais de 3 dias. Mediada por toxinas (enterotoxina A e citotoxina B), tem como etiologia a utilização de antibióticos capazes de alterar a microbiota intestinal normal, favorecendo a proliferação do *C. difficile*. Inúmeros antibióticos podem ser responsáveis pelo quadro, sendo a clindamicina, a ampicilina, os aminoglicosídeos e as cefalosporinas os mais frequentes (Quadro 2).

Quadro 2 Principais antibióticos envolvidos na doença associada ao *Clostridium difficile*

Comumente envolvidos	Ocasionalmente envolvidos	Raramente envolvidos
Fluoroquinolonas	Macrolídeos	Aminoglicosídeos
Cefalosporinas	Trimetoprim	Vancomicina
Clindamicina	Sulfonamidas	Metronidazol
Penicilinas de largo espectro		Cloranfenicol
		Tetraciclínas

A intensidade do quadro clínico é variável; diarreia aquosa com aproximadamente dez evacuações diárias, por vezes acompanhadas de muco e sangue, é a apresentação típica. Dor e distensão abdominal podem estar presentes. Nas formas graves, em que há potencial para evolução com megacólon tóxico, perfuração e peritonite, a letalidade é elevada.

Deve-se estar atento ao fato de que o surgimento dos sintomas nem sempre ocorre durante o período de utilização do antibiótico, podendo acontecer até aproximadamente 4 a 12 semanas após o término de sua administração.

Os EAF têm utilidade restrita na confirmação diagnóstica, já que demonstram presença de leucócitos em apenas aproximadamente 50% dos casos. Coprocultura, apesar de sensível, é pouco específica pois até 25% das colônias isoladas são não patogênicas. Além disso, seu resultado é demorado (cerca de 3 a 5 dias) e o custo, elevado, não sendo portanto realizada rotineiramente. Opção para confirmação diagnóstica seria a pesquisa de toxinas do *C. difficile* nas fezes, método ainda não disponível em todos os centros em nosso meio, porém de rápida realização (2 a 4 horas) e elevada sensibilidade. Estudos recentes evidenciaram sensibilidade aproximada de 80% com uma amostra de fezes, elevando-se para 90% quando se analisa uma segunda amostra. No entanto, esta não é a realidade de nosso país. Métodos endoscópicos, como retossigmoidoscopia ou colonoscopia, definirão o diagnóstico por meio da observação de lesões características na mucosa intestinal (edema, eritema e

pseudomembranas) e confirmação histológica, após biópsia de áreas suspeitas. Não é, no entanto, método de eleição.

O tratamento deve ser então iniciado de imediato, com a suspensão da droga que supostamente iniciou o quadro. O antimicrobiano utilizado é o metronidazol (500 mg, 3 vezes/dia) ou a vancomicina (125 mg, 4 vezes/dia) durante 10 dias, ambos com taxa de sucesso terapêutico elevada em torno de 95%. Recorrências não são infrequentes, ocorrendo em até 20% dos casos, situações em que o mesmo esquema terapêutico poderá ser reiniciado.

Diarreia em imunocomprometidos

A incidência de infecção gastrointestinal em imunocomprometidos, em especial naqueles infectados com o vírus da imunodeficiência adquirida, é elevada. Os microrganismos causadores de enterocolite nesses pacientes também são, em geral, responsáveis pela doença em imunocompetentes, sendo que, dependendo do grau de comprometimento do sistema imunológico, haverá maior tendência de que o curso das infecções seja grave e com evolução mais arrastada.

Enteroinfecções bacterianas por *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Campylobacter jejuni* e *Yersinia enterocolitica* podem ser até vinte vezes mais frequentes do que na população em geral. O quadro clínico é, na maior parte dos casos, caracterizado por diarreia acompanhada de sangue e muco, cólica abdominal e tenesmo, podendo estar presente febre. Com frequência, salmoneloses podem cursar com bacteremia, casos nos quais o prognóstico poderá ser reservado se terapia apropriada não for instituída em tempo hábil. Bacteremias recorrentes por *Salmonella* sp. constituem critério para diagnóstico de aids. Protozoários podem também estar implicados na gênese de diarreia aguda desses pacientes, incluindo-se nesse grupo *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* e helmintos como o *Strongyloides stercoralis*.

O quadro clínico varia desde formas assintomáticas até diferentes apresentações de diarreia e também manifestações extraintestinais, como ocorre na amebíase, que pode cursar com abscesso hepático. Na strongiloidíase, não é incomum que paciente refira queixas dispépticas associadas ao quadro diarreico, por vezes sendo necessário diagnóstico diferencial com doença ulceropéptica. A disseminação pulmonar do *S. stercoralis*, quando ocorre, caracteriza a síndrome de Loeffler.

Outros protozoários de diagnóstico mais difícil são *Isospora belli*, *Cryptosporidium* sp. e *Microsporidium*. São responsáveis em geral por diarreia aquosa, em grande volume, associada a sintomas sistêmicos e má absorção, com acentuada perda ponderal. Essas infecções podem ter difícil controle, em especial

a criptosporidiose, para a qual não existe até o momento terapêutica com eficácia comprovada.

O acometimento do trato gastrointestinal pelo *Mycobacterium avium* intracelular, uma micobactéria atípica, é observado em fase avançada da infecção pelo HIV, quando níveis de linfócitos CD4 são inferiores a 50 células/mm³. A diarreia, nesses casos, ocorre como parte de um quadro sistêmico no qual pode haver acometimento de baço, fígado, medula óssea e pulmão. Quando presente, constitui infecção definidora de aids.

Vírus podem também ser responsáveis por diarreia aguda em imunocomprometidos, incluindo adenovírus, herpes vírus e citomegalovírus. Este último costuma determinar quadro de diarreia crônica com ulcerações múltiplas de mucosa intestinal. Ressalta-se o próprio vírus HIV, que pode ter ação direta na mucosa intestinal, podendo ser o único responsável pela enteropatia.

Em decorrência da grande variedade de microrganismos capazes de causar enterocolite em imunocomprometidos, na ocorrência de diarreia aguda nesses pacientes, é prudente a realização de coprocultura e análise microscópica das fezes com pesquisa de parasitas, além de EAF, buscando identificação de sangue oculto e leucócitos. Em casos que cursam com febre e possibilidade de bacteremia, deve ser solicitada hemocultura. Os resultados desses exames complementares ditam a terapia específica a ser instituída, ressaltando-se que, em casos graves, a terapia empírica deve ser iniciada de imediato. Recomenda-se associação, durante 7 a 10 dias, de metronidazol 500 mg, a cada 8 horas, e ciprofloxacino 500 mg, a cada 12 horas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346:334-9.
2. Elliot DE. Parasitic infections of the small intestine. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2000;3:25-44.
3. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001;32:331-51.
4. Hasan MS, Smith JW. Bacterial infections of the colon. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2000;3:249-63.
5. Lawler JV, Wallace MR. Diagnosis and treatment of bacterial diarrhea. *Curr Gastroenterol Report.* 2003;5:287-94.
6. Manatsathit S, Dupont HL, Farthing M, et al. Development of the guideline for the management of acute diarrhea in adults. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(Suppl.):S54-72.
7. Mitre MC, Skiest DJ. Treatment strategies for infectious diarrhea in HIV-infected patients. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2000;3:1-6.
8. Sellin JH. Secretory diarrhea. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2000;3:15-23.
9. Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med.* 2004;350:38-47.
10. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000;342:1930-6.