

BMJ Best Practice

Infecção tifoide

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	7
Fisiopatologia	7
Prevenção	9
Prevenção primária	9
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	22
Acompanhamento	31
Recomendações	31
Complicações	31
Prognóstico	32
Diretrizes	33
Diretrizes de diagnóstico	33
Diretrizes de tratamento	33
Recursos online	34
Referências	35
Imagens	41
Aviso legal	45

Resumo

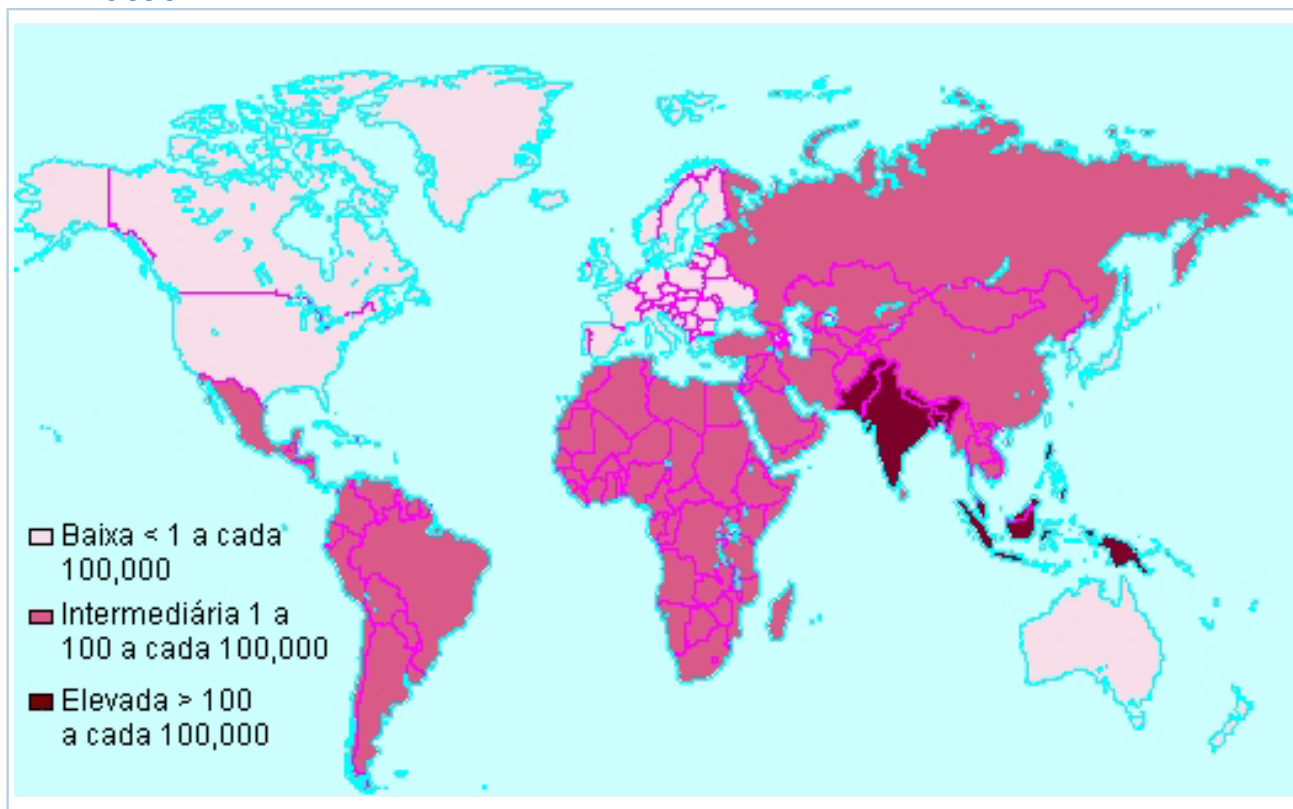
- ◇ A maioria das infecções tifoides ocorre nos países menos desenvolvidos, onde as condições sanitárias permanecem deficientes e as fontes de abastecimento de água não são tratadas.
- ◇ Os seres humanos são os únicos hospedeiros conhecidos, sendo que a transmissão ocorre por meio de alimentos e água contaminados por portadores crônicos ou agudamente doentes.
- ◇ Observada em países desenvolvidos, principalmente entre viajantes que retornam de países endêmicos.
- ◇ A incidência mais alta ocorre no subcontinente indiano e entre viajantes que retornam dessa área.
- ◇ Uma doença febril prolongada com contagem normal de leucócitos nas pessoas que retornam de uma área endêmica deve aumentar a suspeita existente.
- ◇ Um diagnóstico definitivo é feito por hemocultura.
- ◇ O tratamento presuntivo deve ser realizado com antibióticos na vigência de história de viagem recente e o antibiótico deve ser escolhido conforme a região visitada.
- ◇ As vacinas atuais disponíveis oferecem proteção apenas moderada contra *Salmonella typhi* e quase nenhuma proteção contra *S. paratyphi*, que se tornou um patógeno mais dominante.
- ◇ Com a eficácia da vacina atual e o aumento nas cepas resistentes a múltiplos medicamentos, espera-se que os casos continuem aumentando e se tornem ainda mais desafiantes de tratar.

Definição

A infecção de febre tifoide é uma doença transmissível por via fecal-oral causada pela bactéria *Salmonella enterica*, sorotipo S typhi. Uma síndrome clínica semelhante é causada por *Salmonella enterica*, sorotipo S paratyphi e os termos 'febre entérica' e infecção tifoide são usados para descrever ambas as doenças. Salvo indicação contrária, as informações aqui apresentadas se relacionam com ambas as doenças (S typhi e S paratyphi) descritas pelo termo infecção tifoide.

Epidemiologia

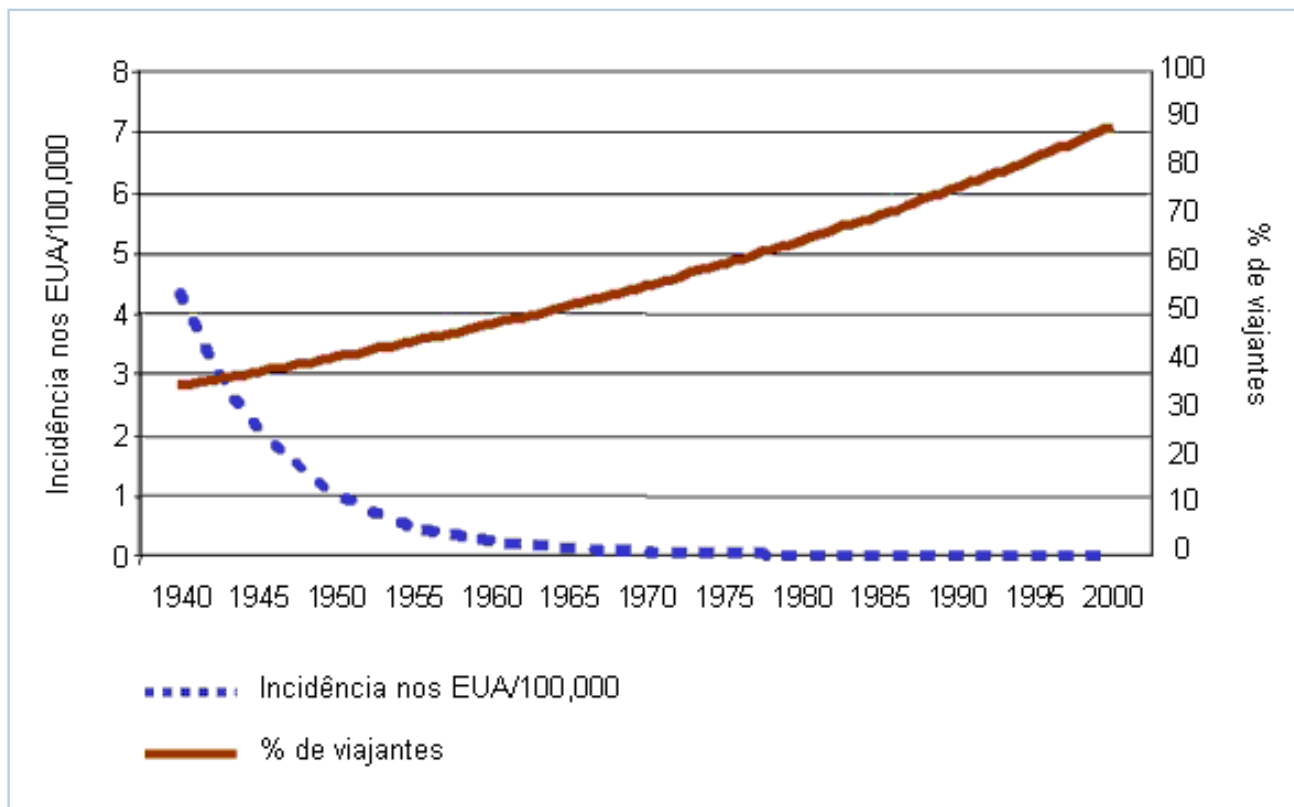
De acordo com estimativas de 2014, há cerca de 21 milhões casos de febre tifoide anualmente em todo o mundo e 222,000 mortes relacionadas à febre tifoide.[1] Dados provenientes de estudos sobre a carga global de doença mostram que a maioria dos casos de febre tifoide é observada no subcontinente indiano.[2] [3]



Incidência anual de infecção tifoide em todo o mundo

Biblioteca de imagens do CDC

Taxas de incidência anual de até 198 casos por cada 100,000 na região do delta do Rio Mekong, no Vietnã,[4] e de 980 casos por cada 100,000 em Delhi, na Índia,[5] foram constatadas. Nesses lugares, a maior incidência da doença é encontrada em crianças em idade escolar entre 5 e 15 anos de idade, apesar de serem também encontradas taxas elevadas em crianças <5 anos de idade.[6] A incidência pode variar consideravelmente, até mesmo dentro de um país ou de uma cidade, onde as favelas urbanas são principalmente afetadas.[2] Nos países desenvolvidos, onde a infecção tifoide costumava ser endêmica, houve 2 mudanças importantes no padrão da doença. Primeiro, a incidência diminuiu acentuadamente na última metade do século e, segundo, a doença passou a ser predominantemente associada a viagens.



Incidência de infecção tifoide (esquerda) e a percentagem de viajantes (direita)

Biblioteca de imagens do CDC

Nos EUA, por exemplo, a incidência anual caiu de 7.5 a cada 100,000 em 1940 para 0.2 a cada 100,000 na década de 1990, tendo a proporção de casos relacionados a viagens internacionais aumentado de 33% em 1967 para 72% a 81% entre 1996 e 1997.[7] [8] [9] Em Israel, a mudança é ainda mais acentuada, com incidência anual de 90 a cada 100,000 no início da década de 1950 que caiu para 0.23 a cada 100,000 em 2003; 57% desses casos foram adquiridos no exterior.[10] O intervalo geral da incidência anual reportada nos países industrializados na última década varia de 0.13 a 1.2 caso para uma população de 100,000, com a grande maioria sendo importada.[7] [11] [12] O risco para os viajantes parece variar por região geográfica visitada.[13] [14]

País	Grupo de renda, de acordo com o Banco Mundial ^b	Casos/100,000 viajantes	Casos/100,000 residentes locais
México	Média alta	0.13	Não disponível
Jordânia	Média	0.3	2.3
Egito	Média	0.3	13
Tailândia	Média	0.4	53.8
Marrocos	Média	0.7	8.2
Turquia	Média	1.0	3.8
Nepal	Baixa	7.9	16.2
Índia	Baixa	27-81	980

^b Baixa renda, \$765 ou menos; Renda média, \$766-\$3035; Renda média-alta \$3036-\$9368 (renda anual per capita)

Incidência de infecção tifoide em viajantes israelenses e norte-americanos para destinos selecionados versus incidência local
Biblioteca de imagens do CDC

Vários relatos indicam que o subcontinente indiano representa o maior risco à contração de infecção tifoide. Enquanto a incidência de infecção tifoide entre os viajantes dos EUA para o México, por exemplo, ter diminuído de 0.19 para 0.13 a cada 100,000 entre 1985 e 1994, a incidência entre os viajantes para o subcontinente indiano aumentou de 23.4 para 81.2 a cada 100,000. O risco geral de infecção tifoide em uma viagem para o subcontinente indiano é 18 vezes maior que para qualquer outra área geográfica.[7] Os dados do Reino Unido mostram tendências semelhantes. Em uma análise dos casos na região noroeste da Inglaterra entre 1996 e 1998, 85% dos 47 casos importados relacionados a viagens para Índia ou Paquistão, e em uma análise de 200 casos na Inglaterra e País de Gales, 80% dos casos adquiridos no exterior também estavam relacionados a viagens para o subcontinente indiano.[15] [16] Em outro relatório do Reino Unido, 75% dos casos de infecção tifoide ocorreram em viajantes e sua estimativa de risco global de infecção tifoide era de 1 a cada 100,000 visitas, comparada com 30 a cada 100,000 visitas em viagens para o subcontinente indiano.[17] Em Israel, 74% dos casos importados de infecção tifoide foram adquiridos na Índia e o índice calculado de infecção foi de 24 a cada 100,000 viajantes, um valor 100 vezes maior que os valores dos viajantes para a Tailândia ou o Oriente Médio.[18] Relatórios da França e da Alemanha também indicam o subcontinente indiano como a principal fonte geográfica.[19] [20]

Um grupo especial com maior risco são os viajantes em visita a amigos e familiares (VFRs): isto é, imigrantes que retornam para visitar sua terra natal. Além do aumento das viagens para áreas rurais, os viajantes VFR provavelmente recebem menos orientação antes das viagens, têm menos probabilidade de adotarem medidas de precaução contra a ingestão de água e alimentos contaminados e não recebem vacina contra infecção tifoide antes das viagens.[21]

A morte é rara nos viajantes de curto prazo. Uma análise dos dados de vigilância dos CDC de 1985 a 1994 incluiu 2445 casos de infecção tifoide e constatou uma taxa de mortalidade de 0.4%. Mortes ocorreram exclusivamente em imigrantes e não em viajantes de curto prazo.^[7] Os relatórios de infecção tifoide em viajantes hospitalizados que retornaram de viagens para França, Alemanha, Israel e Nepal não mostraram eventos de mortalidade.^{[18] [19] [20] [22]}

Etiologia

O principal agente causador da infecção tifoide é a *Salmonella enterica*, sorotipo *S typhi*, que na maioria das regiões é responsável por 60%-80% dos casos.^{[13] [23]} Os outros sorotipos de *Salmonella enterica* são *S paratyphi*, espécies A, B e C, que diferem em sua distribuição geográfica. *S paratyphi* espécie A é um patógeno comum no subcontinente indiano, enquanto *S paratyphi* espécie B é encontrado na Indonésia, Malásia, a região do Mediterrâneo e América do Sul, e *S paratyphi* espécie C é encontrado em África.^{[24] [25] [26] [27] [28]} Todas essas espécies são patógenos humanos estritos que, diferentemente de muitas outras salmonelas, não infectam aves, répteis ou mamíferos (gado).

S paratyphi A foi considerado de menor importância epidemiológica. No entanto, entre os viajantes, constatou-se que a incidência de doenças causadas por *Salmonella paratyphi* é significativa. Em relatos do Nepal, há mais de uma década a taxa de *S paratyphi* A para *S typhi* era 70% contra 30% entre os viajantes, enquanto esta proporção era invertida, como esperado, na população local.^[29]

O número desproporcional de casos de organismos *S paratyphi* pode ser uma consequência do efeito da vacina que confere proteção apenas para *S typhi*. Isso foi claramente demonstrado entre os viajantes israelenses onde, entre os pacientes vacinados, 29% foram infectados por *S paratyphi* A, enquanto que, entre os pacientes não imunizados, apenas 4% foram infectados por *S paratyphi* A.^[18]

Essa mudança na epidemiologia está ocorrendo em níveis crescentes em diversos países asiáticos. Por exemplo, o *S paratyphi* A foi encontrado em 64% dos casos de cultura com resultado positivo em Hechi (China) (onde a vacina contra infecção tifoide é parte da imunização de rotina) e em 15% a 25% de casos em Kolkata (Índia) e Karachi (Paquistão).^[30]

Fisiopatologia

A primeira etapa no estabelecimento da infecção é a adesão à parede intestinal seguida de invasão. Cerca de 1,000,000 células bacterianas são necessárias para causar infecção. A baixa acidez gástrica (como ocorre em idosos ou com o uso de medicamentos antiácidos) pode diminuir a dose infecciosa para 1000, enquanto a vacinação anterior pode aumentar a dose para 1,000,000,000. Os organismos se disseminam por todo o sistema reticuloendotelial, principalmente para o fígado, o baço e a medula óssea; depois, as bactérias aparecem na corrente sanguínea e ocorre uma fase bacterêmica sintomática.

O tempo de incubação a partir da ingestão de *Salmonella enterica*, sorotipo *S typhi* ou *S paratyphi*, até o início da febre é geralmente de 2 a 3 semanas (intervalo: 3-60 dias). Nesse estágio inicial da infecção e até o estabelecimento da bacteremia, geralmente não há sintomas nem sinais clínicos. Contudo, como muitas vezes há coinfeção com outros patógenos com disseminação fecal-oral, queixas gastrointestinais, principalmente diarreia, poderão surgir.

Após o período de incubação, focos metastáticos secundários podem ocorrer, incluindo abscessos esplênicos e até endocardite. Locais importantes de infecção secundária são as placas de Peyer: áreas

onde ocorre sangramento e perfuração intestinal (a principal causa de mortalidade na época anterior aos antibióticos).

É provavelmente durante essa fase que a infecção da vesícula biliar também ocorre. Em alguns pacientes, isso resulta no estado de portador a longo prazo (frequentemente por toda vida) de *S typhi* e *S paratyphi* na bile e secreção para as fezes.

Pode ocorrer recidiva, mesmo com a terapia antimicrobiana adequada, nas infecções por *S typhi* e *S paratyphi*.^[18] Isso reflete a dificuldade de erradicação do organismo.

Prevenção primária

O princípio básico da prevenção contra a infecção tifoide é um melhor saneamento básico. Nos países industrializados, a doença foi controlada com eficiência por meio da melhora da água e higiene dos alimentos com saneamento básico. Contudo, nos países em desenvolvimento a construção de uma infraestrutura nova e eficaz não deve provavelmente ocorrer no futuro próximo, principalmente em favelas.

Uma observância rigorosa das regras de higiene (isto é, evitar água e alimentos contaminados) tem sido sempre enfatizada aos viajantes. Contudo, sabe-se que a eficácia dessas precauções é pequena, considerando sua falha na prevenção da diarreia do viajante. Assim, a vacina pode desempenhar um papel importante na prevenção.

Até o momento, existem 3 tipos de vacinas contra infecção tifoide: vacina oral de vírus vivo atenuado, vacina contendo polissacarídeo capsular Vi e uma nova vacina conjugada capsular de proteína.

- A vacina oral de vírus vivo é uma cepa atenuada de *S typhi*, Ty21a, que é um mutante de Ty2 com uma deficiência da enzima uridina-difosfogalactose 4-epimerase. Ela é avirulenta (falta do antígeno Vi), mas contém polissacarídeos imunogênicos da parede celular. A vacinação primária consiste em 1 cápsula com revestimento entérico ou sachê liofilizado em dias alternados para 3 a 4 doses. Ela funciona estimulando anticorpos séricos e mucosos de *S typhi* O, *S typhi* H e outros antígenos, além de estimular um conjunto de respostas imunes mediadas por células (incluindo células T citotóxicas). A eficácia é de cerca de 50% a 78% e a duração da proteção é de 3 a 4 anos.[34] A desvantagem da vacina é que o uso concomitante de antibióticos ou antimaláricos pode interferir na resposta do anticorpo. A vacina também precisa ser refrigerada, não pode ser administrada em crianças com menos de 6 anos de idade e depende da adesão terapêutica e da memória das pessoas vacinadas até a conclusão das 3 a 4 doses necessárias.[35] [36] Além disso, quando é de vírus vivo atenuado, a vacina é contraindicada na gestação e nas pessoas com imunossupressão mediada por células.
- A vacina Vi é o antígeno de polissacarídeo capsular purificado. O antígeno Vi é o denominado antígeno de virulência que permite que o *S typhi* sobreviva no sangue e cause septicemia. A vacina Vi contém apenas o componente Vi de *S typhi* e fornece uma soroconversão rápida após 1 dose.[14] [37] É segura quando coadministrada com outras vacinas para viagem, incluindo antimaláricas, sem diminuição na resposta dos anticorpos. Pode ser administrada a partir dos 2 anos de idade. A duração da proteção parece ser de 2 a 3 anos, com eficácia de 50% a 67%, [34] apesar de, em um estudo realizado no Paquistão, a vacina não ter gerado nenhuma proteção estatisticamente significativa para crianças entre 2 e 5 anos de idade.[38] Apesar do fato de ser uma vacina polissacarídica, um estudo chinês mostrou que a revacinação causou um efeito potencializador, com média geométrica do título de anticorpos ligeiramente menor (mas a diferença era não significativa) que a vacinação primária.[39] A vacina está disponível, combinada com a vacina da hepatite A.[40]
- Uma nova vacina de *S typhi* Vi mista foi desenvolvida conjugando a Vi com uma proteína portadora (semelhante às vacinas conjugadas pneumocócicas e meningocócicas). Isso tem a vantagem de aumentar a imunogenicidade e, portanto, a eficácia (cerca de 90%) e o tempo de proteção.[41] [42] Outra vantagem desta vacina é a sua eficácia em bebês.

Um estudo repetido de metanálise não encontrou nenhuma alteração na eficácia das vacinas acima mencionadas.[43]

Um estudo em Kolkata, Índia, mostrou que as crianças que foram vacinadas com a vacina Vi entre 2 e 5 anos de idade apresentaram um nível maior de proteção de 80%. Além disso, entre os membros não vacinados que residem na área de estudo da vacina Vi, um nível de proteção de 44% foi observado. Assim, o potencial de imunidade coletiva por parte da vacina deve ser considerado nas deliberações futuras sobre a introdução dessa vacina em áreas onde a febre tifoide é endêmica.[44] Na verdade, a Organização Mundial da Saúde agora recomenda a administração de 1 dose a bebês com mais de 6 meses de vida e adultos até os 45 anos de idade em várias regiões onde a febre tifoide é endêmica.[45]

Uma importante advertência em todas as estimativas da eficácia da vacina é que a maior parte é derivada de estudos em populações locais. Esses grupos podem ter um nível de imunidade preexistente e devem

provavelmente ter mais exposição repetida e, por isso, um aumento da imunidade em comparação aos viajantes, entre os quais a eficácia da vacina nunca foi claramente estabelecida.

A vacina oral de vírus vivo (Ty21a) não deve ser administrada durante a gravidez. Não há dados sobre a segurança da vacina Vi durante a gravidez; no entanto, não há nenhuma preocupação teórica com a segurança.[45] [46]

Uma grande desvantagem de todas as vacinas acima mencionadas é a falta de proteção contra organismos *S paratyphi*. A vacina Vi purificada protege ao estimular os anticorpos séricos contra Vi, um antígeno que existe apenas em cepas de *S typhi*. Por outro lado, a vacina Ty21a atenuada com *S typhi*, que não expressa Vi, mas que medeia a proteção ao estimular uma imunoglobulina A (IgA) secretora vigorosa e uma resposta mediada por células, pode fornecer uma certa proteção contra organismos *S paratyphi*. Na verdade, um estudo israelense demonstrou que a vacina Vi forneceu mais proteção contra *S typhi* entre as pessoas que viajaram para a Índia, enquanto a Ty21a forneceu mais proteção contra *S paratyphi* A.[18] Uma análise retrospectiva de dados agrupados de estudos sobre a vacina Ty21a no Chile mostrou alguma proteção desta vacina somente contra infecções paratífoides B (eficácia de 49%).[47]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem com 25 anos de idade é internado no departamento de clínica médica e se queixa de febre alta há 12 dias. Ele retornou recentemente de uma viagem ao Nepal e à Índia. Em seu último dia em Nova Délhi, ele apresentou um episódio agudo de diarreia aquosa com duração de 24 horas e melhorou sem tratamento. Duas semanas após o retorno, ele começou a se sentir febril com cefaleias e anorexia. Sua temperatura corporal aumentou para 39.4 °C (103 °F), e os eventos de cefaleia e fadiga geral pioraram. Ele foi para o pronto-socorro, onde seu check-up geral e o hemograma completo apresentaram resultados normais. Ele recebeu alta com um diagnóstico de infecção viral e não foram prescritos antibióticos. Após 4 dias sem nenhuma melhora e com o surgimento de tosse seca, ele foi novamente enviado ao hospital e internado. A história de vacinação anterior desse homem incluiu as vacinas infantis de rotina e vacinas contra hepatite A, hepatite B e infecção tifoide (vacina Vi) antes da partida para a viagem.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A febre no paciente com histórico de viagens recentes deve levantar a suspeita diagnóstica de infecção tifoide. Achados do exame físico característicos (por exemplo, bradicardia, manchas rosadas) podem ou não estar presentes e exames laboratoriais básicos pode auxiliar no diagnóstico. Um diagnóstico definitivo depende do isolamento do organismo, principalmente no sangue, enquanto os testes sorológicos ainda são bem menos confiáveis. Os principais fatores de risco incluem: adensamento populacional em áreas endêmicas, saneamento básico deficiente/água não tratada em áreas endêmicas, higiene pessoal precária em áreas endêmicas, visita a países endêmicos (por exemplo, subcontinente indiano, México), viagem para áreas com saneamento básico deficiente dentro de países endêmicos, desrespeito às regras de higiene durante viagem em países endêmicos e duração maior da visita em país endêmico.

Sinais e sintomas

A característica marcante da infecção tifoide é a febre. Classicamente, a temperatura aumenta de forma ascendente durante os primeiros dias de forma gradual, após a qual uma febre persistente, com uma temperatura de 39 °C a 41 °C (102 °F a 106 °F), é estabelecida. Isso é acompanhado em muitos pacientes de prostração e um estado apático-letárgico (o denominado 'tuphos' dos gregos antigos, a origem dos termos tifo e tifoide). Essa febre persistente típica, contudo, não é frequentemente observada, provavelmente devido à grande utilização de antipiréticos.

Os pacientes apresentam tipicamente, após o início da febre, sintomas semelhantes aos de gripe (influenza), incluindo calafrios (apesar de calafrios serem raros), uma incômoda cefaleia frontal, mal-estar, anorexia e náuseas, mas com poucos sinais físicos. A tosse é um sintoma relativamente frequente, enquanto a pneumonia secundária é uma ocorrência rara. Na maioria dos casos, sinais e sintomas abdominais surgem eventualmente. Podem incluir dor abdominal, constipação, diarreia, náuseas e vômitos. Mais uma vez, a porcentagem exata de pacientes com diarreia ocasionados por infecção tifoide é difícil de estabelecer, uma vez que outras coinfeções gastrointestinais podem existir.

O exame físico dificilmente ajuda o clínico no estabelecimento do diagnóstico, já que todos os pacientes ficam febris e o padrão de temperatura é raramente diagnóstico. O exame físico ocasionalmente

revela bradicardia relativa, mas esse sinal não é universal nem diagnóstico. Manchas rosadas (lesões maculopapulares eritematosas sensíveis à vitropressão geralmente com 2-4 mm de diâmetro) são observadas em 5% a 30% dos casos.

[Fig-4]

[Fig-5]

Geralmente ocorrem no abdome e tórax e facilmente passam despercebidos em pacientes de pele escura. Em um estudo que comparou *S typhi* com *S paratyphi* em viajantes, não foram encontradas manchas rosas na infecção de *S paratyphi*.^[29] Hepatomegalia e esplenomegalia podem existir.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais são inespecíficos. Anormalidades leves da função hepática são comuns, com os níveis de transaminase geralmente 2 a 3 vezes o limite superior do normal. Leucopenia e trombocitopenia ocorrem, mas não são universais nem diagnósticas, sendo que podem ocorrer em outras doenças tropicais, como dengue e malária. O diagnóstico deve portanto ser baseado na recuperação do patógeno em hemoculturas ou coproculturas. Historicamente reportados como apenas 50% a 70% positivos, os modernos sistemas de cultura detectarão bacteremia em 80% a 100% dos pacientes.^[48] Uma vez que o número de bactérias no sangue em pacientes com infecção tifoide é geralmente baixo, é importante que um volume adequado de sangue seja coletado para cultura.^[49]

Muitos pacientes podem ter começado a tomar antibióticos e, nesses casos, as hemoculturas podem ter resultados negativos; a cultura de medula óssea ainda fornece uma chance maior de recuperação do organismo (até 90%).^[50] O organismo pode estar também presente na cultura com uma amostra das manchas rosadas para biópsia.

A coprocultura pode ocasionalmente ter resultado positivo, até mesmo quando a hemocultura apresentar resultado negativo, principalmente se o material for coletado mais de 1 semana após o início da febre. Como ocorre o transporte prolongado de fezes com *S typhi*, a interpretação de uma cultura de fezes positiva merece cuidados e o diagnóstico é estabelecido somente quando acompanhado de um ambiente clínico típico. A urocultura pode ter também resultado positivo, após a primeira semana da infecção, mas sua sensibilidade é bem menor que a coprocultura e, às vezes, pode ter resultado positivo devido à contaminação fecal da urina.

Existem testes sorológicos para o diagnóstico de infecção tifoide (teste de Widal), mas a baixa especificidade e sensibilidade diminuem sua utilidade diagnóstica. Além disso, uma vacinação anterior contra infecção tifoide pode causar um teste positivo.^[51]

Existe a necessidade de um exame diagnóstico rápido e confiável que substitua o teste de Widal. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivos e negativos, num teste ideal, devem chegar a 100%, com a necessidade de uma única amostra aguda apenas. Além disso deve ter a capacidade de diagnosticar tanto *S typhi* quanto *S paratyphi*. Para este fim, foi desenvolvida uma série de novos testes visando a IgM contra antígenos específicos de *S typhi* e eles se saíram melhor do que teste do Widal em ensaios.^[52] No entanto, uma revisão Cochrane constatou que testes diagnósticos rápidos têm apenas moderada precisão de diagnóstico.^[53] Um imunoensaio que detecta antígenos para *S typhi* e *S paratyphi* tem dado resultados promissores, embora seja necessário avaliar melhor.^[54]

Fatores de risco

Fortes

adensamento populacional em áreas endêmicas

- Lugares densamente povoados sem um sistema adequado de esgoto aumentam o risco de infecção.

saneamento básico deficiente/água não tratada em áreas endêmicas

- A mistura de água contaminada por esgoto com água potável e a irrigação de campos com água contaminada resulta em água e alimentos contaminados.

higiene pessoal precária em áreas endêmicas

- A infecção tifoide recente na casa, o não uso de sabão para lavar as mãos, o compartilhamento de alimentos do mesmo prato e a não existência de banheiro na casa duplicam o risco de infecção.[31]

visita a países endêmicos (por exemplo, subcontinente indiano, México)

- O risco é ainda maior em viajantes em visita a amigos e familiares: isto é, imigrantes que retornam para visitar sua terra natal.[21]

viagem para áreas com saneamento básico deficiente dentro de países endêmicos

- Uma viagem para áreas rurais com saneamento básico deficiente está associada a um risco maior.

desrespeito às regras de higiene durante viagem em países endêmicos

- A não obediência às precauções de água e alimentos e o não recebimento de aconselhamento antes da viagem aumentam o risco em 10 vezes.[32]

viagem para o subcontinente indiano

- O risco geral de infecção tifoide em uma viagem para o subcontinente indiano é 18 vezes maior que para qualquer outra área geográfica.[7]

duração maior da visita em país endêmico

- Cerca de 60% dos casos em viajantes dos EUA envolveram pessoas que passaram até 6 semanas, enquanto apenas 5% dos casos fizeram uma visita de curta duração (<1 semana).[33]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem: adensamento populacional em áreas endêmicas (por exemplo, subcontinente indiano, México), saneamento básico deficiente/água não tratada em áreas endêmicas, higiene pessoal precária em áreas endêmicas, visita a países endêmicos (por exemplo, subcontinente indiano, México), viagem para áreas com saneamento básico deficiente dentro de países endêmicos, desrespeito às regras de higiene durante viagem em países endêmicos e duração maior da visita em país endêmico.

febre alta (comum)

- Às vezes ocorre de forma gradual com 5 a 7 dias de incrementos diários em uma temperatura máxima de 0.5 °C a 1 °C, com o pico de febre geralmente ocorrendo à tarde.

Outros fatores de diagnóstico

incômoda cefaleia frontal (comum)

- É o sintoma mais comum além da febre (>80% dos casos).

dor abdominal (comum)

- Ao contrário da percepção comum, queixas abdominais, incluindo diarreia e constipação, não são os principais sintomas nessa doença.

anorexia (comum)

- Sintoma comum que pode resultar em perda de peso significativa durante a doença.

estado apático-letárgico (comum)

- A febre é acompanhada em muitos pacientes nas áreas endêmicas por um estado apático-letárgico. É observado com menos frequência na população de viajantes.

constipação (comum)

- Apesar de muitos médicos associarem a febre tifoide à diarreia, a constipação é uma queixa mais comum.

tosse (comum)

- A tosse é um sintoma relativamente frequente, enquanto a pneumonia secundária é uma ocorrência rara.

diarreia (comum)

- Geralmente diarreia leve em cerca de 50% dos casos. Nota: uma doença febril aguda com diarreia aquosa grave geralmente indica diarreia bacteriana não-typhi (por exemplo, outra *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*)

mal-estar (comum)

- Mal-estar e prostração são queixas comuns.

náuseas (comum)

- Náuseas e perda de apetite são queixas comuns.

prostração (comum)

- Mal-estar e prostração são queixas comuns.

calafrios (incomum)

- Os pacientes apresentam tipicamente, após o início da febre, sintomas semelhantes aos de gripe (influenza), incluindo calafrios.

hepatomegalia (incomum)

- Hepatomegalia e esplenomegalia podem existir.

pneumonia (incomum)

- Apesar de poder ocorrer tosse com frequência, pneumonia não é comum.

bradicardia relativa (incomum)

- Apesar de a bradicardia relativa ser muitas vezes mencionada como um sinal importante na febre tifoide, esse sinal não é sensível (pois, em muitos pacientes com febre tifoide, ele não está presente) nem específico (porque pode ocorrer em diversas outras doenças febris).

calafrios (incomum)

- Calafrios são uma queixa comum, enquanto tremores típicos são raros.

manchas rosadas (incomum)

- Lesões maculopapulares eritematosas sensíveis à vitropressão geralmente com 2-4 mm de diâmetro são observadas em 5% a 30% dos casos.

[Fig-4]

[Fig-5]

- Requer vigilância e experiência para fins de diagnóstico e sua incidência portanto varia acentuadamente entre as séries.
- Raro na infecção por *S paratyphi A*.

esplenomegalia (incomum)

- Hepatomegalia e esplenomegalia podem existir.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo	Leucócitos: baixos a normais; hemoglobina: anemia leve; plaquetas: baixas a normais
transaminases séricas <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades leves da função hepática são comuns, com os níveis de transaminase geralmente 2 a 3 vezes o limite superior do normal. • Icterícia clínica é incomum. 	2 a 3 vezes o limite superior do normal
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> • Modernos sistemas de cultura detectarão bacteremia em 80% a 100% dos pacientes.[48] • O resultado poderá ser negativo se os pacientes começaram a tomar antibióticos. 	positiva

Exame	Resultado
coprocultura <ul style="list-style-type: none"> A coprocultura pode ocasionalmente ter resultado positivo, até mesmo quando a hemocultura apresentar resultado negativo, principalmente se o material for coletado mais de 1 semana após o início da febre. Uma coprocultura com resultado positivo fornece um diagnóstico presuntivo. Com um quadro clínico compatível, principalmente nos viajantes no retorno da viagem, isso torna o diagnóstico mais provável. 	positiva
urocultura <ul style="list-style-type: none"> O organismo pode, às vezes, estar presente na cultura da urina, apesar de a sensibilidade ser baixa. Contaminação fecal pode ocorrer. 	positiva
cultura de medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Deve ser considerada nos pacientes que já começaram o tratamento com antibióticos. 	positiva

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
cultura de manchas rosadas <ul style="list-style-type: none"> O organismo pode estar também presente na cultura do tecido da biópsia das manchas rosadas, onde visível. [Fig-4] [Fig-5] 	positiva
teste de Widal <ul style="list-style-type: none"> Baixos níveis de especificidade e sensibilidade diminuem sua utilidade diagnóstica. Vacinação anterior contra infecção tifoide pode causar um teste positivo.[51] 	detectar os antígenos O e H da S typhi ou S paratyphi

Novos exames

Exame	Resultado
teste Tubex® (IDL Biotech) <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade de 68% a 88%, especificidade de 68% a 95%. Válido apenas para detecção de S typhi.[52] A realização de testes diagnósticos rápidos não é por si só suficiente para uso como ferramenta diagnóstica única para febre tifoide.[55] 	detecta a IgM contra antígeno O9 da S typhi
Typhidot-M® <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade de 73% a 95%, especificidade de 63% a 89%. Válido apenas para detecção de S typhi. [52] A realização de testes diagnósticos rápidos não é por si só suficiente para uso como ferramenta diagnóstica única para febre tifoide.[55] 	detecta anticorpos IgM contra um antígeno 50 kD de S typhi

Exame	Resultado
eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS-PAGE)/imunoblot <ul style="list-style-type: none"> • Parece ter mais sensibilidade que o teste de Widal. • Detecta <i>S typhi</i> e <i>S paratyphi</i>.^[54] • A realização de testes diagnósticos rápidos não é por si só suficiente para uso como ferramenta diagnóstica única para febre tifoide.^[55] 	imunoblot utilizando lipopolissacarídeos e antígenos flagelares de <i>S typhi</i> e <i>S paratyphi</i> A, B e C, além de um ensaio ELISA com base em polissacarídeo capsular Vi purificado

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Malária	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser padrão de febre recorrente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Esfregaço de sangue para malária.
Dengue	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser acompanhada de erupção cutânea difusa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia para dengue (positiva somente após 1 semana de infecção). Detecção de proteína não estrutural 1 (NS1).
Tifo	<ul style="list-style-type: none"> • Exposição a carrapatos, presença de escara. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia para <i>Rickettsia</i>.
Leptospirose	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente após uma história de exposição à água doce (natação, rafting etc.). 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia para leptospirose (positiva somente após 1 semana de infecção).
Mononucleose	<ul style="list-style-type: none"> • Faringite e linfadenopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitose em hemograma. • Sorologia positiva (positiva somente após 1 semana de infecção).
Brucelose	<ul style="list-style-type: none"> • Exposição a laticínios não pasteurizados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia ou hemocultura positiva.

Abordagem passo a passo do tratamento

O desfecho da infecção tifoide é geralmente bom quando uma terapêutica antimicrobiana eficaz é fornecida de forma oportuna, com uma taxa de letalidade de <1% e uma baixa taxa de complicações graves. Contudo, mesmo com um tratamento antimicrobiano apropriado, a temperatura não cai imediatamente, mas após uma mediana de 5 a 7 dias. Isso reflete a dificuldade relativa na erradicação do organismo do seu nicho intracelular.

Tratamento presuntivo para viajantes no retorno da viagem

Como a maioria dos casos importados é adquirida no subcontinente indiano, fluoroquinolonas não são mais recomendadas como o medicamento de primeira escolha, por causa dos padrões de resistência bem estabelecidos. Nesse caso, as pessoas que adquiriram a doença nessa área devem receber cefalosporina de terceira geração enquanto aguardam os resultados de sensibilidade da cultura.[56] Um pequeno estudo demonstrou o potencial da terapia combinada de ceftriaxona associada à azitromicina em vez de ceftriaxona isolada na redução da duração febril, e a terapia combinada é uma opção para os viajantes retornando do subcontinente indiano.[57] Se houver gatifloxacino (uma fluoroquinolona de quarta geração) disponível, ele poderá ser usado para a febre tifoide sem complicações, até mesmo em áreas resistentes às fluoroquinolonas mais antigas.[58] [59] Contudo, não está disponível no momento em muitos países e, em alguns países, não é registrado para uso, devido a um perfil desfavorável de efeitos colaterais. Os casos adquiridos fora do subcontinente indiano ainda podem ter prescrição das fluoroquinolonas antigas como um tratamento presuntivo.

Tratamento após recebimento de resultados dos ensaios de sensibilidade

Uma vez devolvidos os ensaios de sensibilidade, o esquema de tratamento com antibióticos pode ser ajustado. Se a cepa for sensível a todos os antibióticos, o ciprofloxacino deverá ser o tratamento de primeira linha. Cloranfenicol, ampicilina ou sulfametoxazol/trimetoprima pode ser uma alternativa apropriada para tratamento.

Se a infecção for resistente a fluoroquinolonas, deve-se prescrever a ceftriaxona. Foi observado que a resposta ao tratamento tem sido mais lenta nos últimos anos, mesmo quando o patógeno é sensível a fluoroquinolonas ou ceftriaxona in vitro.[60] [61]

A azitromicina é outra alternativa. Esse agente tem mostrado resultados semelhantes, quando comparado ao ciprofloxacino e ao ofloxacino, enquanto a azitromicina por via oral tem se mostrado comparável à ceftriaxona na infecção tifoide não complicada em crianças e adolescentes.[56] [62] [63] Em uma metanálise comparando a segurança e a eficácia de azitromicina em relação a drogas alternativas para o tratamento de pacientes com tifoide (maioria de adultos), a azitromicina foi marginalmente mais efetiva que fluoroquinolonas antigas na redução do risco de falha clínica, enquanto que, em comparação à ceftriaxona, ela reduziu significativamente a probabilidade de recidiva. Não houve eventos adversos graves relatados em qualquer um dos ensaios.[64]

Como a falha à resposta da ceftriaxona é comum e a defervescência média é longa (apesar da sensibilidade in vitro), houve uma mudança no sentido de usar uma abordagem de terapia combinada com ceftriaxona e azitromicina em pacientes que vivem no subcontinente indiano. A justificativa para essa abordagem baseia-se no fato de que a bactéria tifoide se desloca entre os compartimentos sanguíneos e intracelulares, e como a ceftriaxona é altamente ativa no sangue, e a azitromicina no

compartimento intracelular, a combinação pode oferecer um benefício clínico.[57] De fato, observou-se que a defervescência ocorre em menos de 4 dias.

Cefixima (também uma cefalosporina) por via oral é comprovadamente efetiva em crianças com infecção tifoide.[65]

O tratamento antimicrobiano deve ser sempre acompanhado por cuidados de suporte, incluindo antipiréticos e fluidoterapia intravenosa.

Persistência de febre

Quando uma resposta não for observada após 4 ou 5 dias de tratamento com antibiótico, azitromicina deve ser adicionada ao esquema de antibioticoterapia e exames para a infecção metastática devem ser realizados.

Complicações encefalopáticas

Os pacientes com complicações encefalopáticas, como delirium, obnubilação, estupor, coma ou choque, podem se beneficiar da administração imediata de dexametasona.[66] Essa complicação é comum nas populações endêmicas (10% a 15%), mas rara em pacientes no retorno de viagem.

Infecção metastática

Focos metastáticos secundários podem ocorrer em muitos órgãos: por exemplo, abscessos esplênicos, endocardite, osteomielite, artrite e colecistite aguda. Nesses casos, um ciclo prolongado de antibióticos pode ser necessário e, às vezes, uma intervenção cirúrgica adicional (por exemplo, colecistectomia).

Recidiva

Pode ocorrer recidiva, mesmo com a terapia antimicrobiana adequada na *S typhi* e *S paratyphi*. [18] Isso reflete a dificuldade de erradicação do organismo. É importante observar que o organismo de recidiva tem invariavelmente o mesmo padrão de sensibilidade que o isolado inicial infeccioso. Nesses casos, ciclos repetidos de antibióticos são necessários.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Inicial (resumo)		
suspeita de infecção tifoide no retorno de viagem dentro do subcontinente indiano		
1a	antibioticoterapia + cuidados de suporte	
suspeita de infecção tifoide no retorno de viagem fora do subcontinente indiano		
1a	antibioticoterapia + cuidados de suporte	

Agudo**(resumo)****isolado sensível a todos os antibióticos**

	1a	antibioticoterapia + cuidados de suporte
■ 4 a 5 dias de tratamento sem resposta	mais	azitromicina
■ com complicações encefalopáticas	adjunto	dexametasona em alta dose
■ com focos metastáticos secundários	mais	antibioticoterapia prolongada ± intervenção cirúrgica

isolado resistente a múltiplos medicamentos, mas sensível a fluoroquinolonas

	1a	fluoroquinolona + cuidados de suporte
■ 4 a 5 dias de tratamento sem resposta	mais	azitromicina
■ com complicações encefalopáticas	adjunto	dexametasona em alta dose
■ com focos metastáticos secundários	mais	antibioticoterapia prolongada ± intervenção cirúrgica

isolado resistente a múltiplos medicamentos, mas sensível a cefalosporinas

	1a	cefalosporina (com ou sem azitromicina) + cuidados de suporte
■ 4 a 5 dias de tratamento sem resposta	adjunto	azitromicina
■ com complicações encefalopáticas	adjunto	dexametasona em alta dose
■ com focos metastáticos secundários	mais	antibioticoterapia prolongada ± intervenção cirúrgica

isolado resistente a cefalosporinas e fluoroquinolonas

	1a	azitromicina + cuidados de suporte
■ com complicações encefalopáticas	adjunto	dexametasona em alta dose
■ com focos metastáticos secundários	mais	antibioticoterapia prolongada ± intervenção cirúrgica

Em curso**(resumo)****recidiva**

Em curso		(resumo)
.....	1a	repetição de tratamento antibiótico

Opções de tratamento

Inicial

suspeita de infecção tifoide no
retorno de viagem dentro do
subcontinente indiano

1a antibioticoterapia + cuidados de suporte

Opções primárias

» **ceftriaxona**: crianças: 75 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em 1-2 doses fracionadas por 7-14 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 2000 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 7-14 dias

OU

» **azitromicina**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias

OU

» **ceftriaxona**: crianças: 75 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em 1-2 doses fracionadas por 7 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 2000 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 7 dias

-e-

» **azitromicina**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias

Opções secundárias

» **cefixima**: crianças: 10-20 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas por 7-14 dias

OU

» **gatifloxacino**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os cuidados de suporte incluem antipiréticos e fluidoterapia intravenosa.

» Há um alto índice de resistência a fluoroquinolonas no subcontinente indiano, portanto, elas não são recomendadas (a menos que a infecção seja posteriormente comprovada como sensível in vitro). Ceftriaxona

Inicial

ou azitromicina são recomendadas nesses pacientes.

» Um pequeno estudo demonstrou o potencial da terapia combinada de ceftriaxona associada à azitromicina em vez de ceftriaxona isolada na redução da duração febril, e a terapia combinada é uma opção para os viajantes retornando do subcontinente indiano.[57]

» Cefixima por via oral é comprovadamente efetiva em crianças com infecção tifoide.[65]

» Se houver gatifloxacino (uma fluoroquinolona de quarta geração) disponível, ele poderá ser usado para a febre tifoide sem complicações, até mesmo em áreas resistentes às fluoroquinolonas mais antigas. Contudo, não está disponível no momento em muitos países e, em alguns países, não é registrado para uso, devido a um perfil desfavorável de efeitos colaterais.[58] [59]

**suspeita de infecção tifoide
no retorno de viagem fora do
subcontinente indiano**

1a antibioticoterapia + cuidados de suporte

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 7-14 dias

OU

» **ofloxacino**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 400 mg por via oral duas vezes ao dia por 7-14 dias

Opções secundárias

» **ceftriaxona**: crianças: 75 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em 1-2 doses fracionadas por 7-14 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 2000 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 7-14 dias

OU

» **azitromicina**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias

Inicial

Opções terciárias

» **cefixima**: crianças: 10-20 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas por 7-14 dias

OU

» **gatifloxacino**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os cuidados de suporte incluem antipiréticos e fluidoterapia intravenosa.

» Cefixima por via oral é uma opção testada principalmente em crianças com infecção tifoide.[65]

» Se houver gatifloxacino (uma fluoroquinolona de quarta geração) disponível, ele poderá ser usado para a febre tifoide sem complicações, até mesmo em áreas resistentes às fluoroquinolonas mais antigas. Contudo, não está disponível no momento em muitos países e, em alguns países, não é registrado para uso, devido a um perfil desfavorável de efeitos colaterais.[58] [59]

Agudo

isolado sensível a todos os antibióticos

isolado sensível a todos os antibióticos

1a

antibioticoterapia + cuidados de suporte

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **ofloxacino**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **cloranfenicol**: crianças e adultos: 50-100 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

Agudo

OU

» **ampicilina**: crianças e adultos: 100 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças e adultos: 8 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 12 horas

A dose refere-se ao componente trimetoprima.

» Os cuidados de suporte incluem antipiréticos e fluidoterapia intravenosa.

» Existe uma alta taxa de resistência a fluoroquinolonas no subcontinente indiano.

» Nos países endêmicos, 7 dias de tratamento é o período geralmente prescrito, sendo estendido para 14 dias em casos graves.

■ 4 a 5 dias de tratamento sem resposta

mais

azitromicina

Opções primárias

» **azitromicina**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias

» A azitromicina é adicionada ao esquema atual de antibioticoterapia nos casos sem resposta após 4 a 5 dias.

» Infecção metastática (por exemplo, endocardite, osteomielite) também deve ser examinada.

■ com complicações encefalopáticas

adjunto

dexametasona em alta dose

Opções primárias

» **dexametasona**: 3 mg/kg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 1 mg/kg a cada 6 horas até perfazer 8 doses

» Os pacientes com complicações encefalopáticas, como delirium, obnubilação, estupor, coma ou choque, podem se beneficiar da administração imediata de dexametasona.^[66] Essa complicação é comum nas populações endêmicas (10% a 15%), mas rara em pacientes no retorno de viagem.

Agudo

■ com focos metastáticos secundários

mais

» Dexametasona raramente é contraindicada (por exemplo, em pacientes com lesões estruturais do sistema nervoso central).

antibioticoterapia prolongada ± intervenção cirúrgica

» Focos metastáticos secundários podem ocorrer em muitos órgãos: por exemplo, abscessos esplênicos, endocardite, osteomielite, artrite e colecistite aguda. Nesses casos, um ciclo prolongado de antibióticos pode ser necessário e, às vezes, uma intervenção cirúrgica adicional (por exemplo, colecistectomia).

isolado resistente a múltiplos medicamentos, mas sensível a fluoroquinolonas

isolado resistente a múltiplos medicamentos, mas sensível a fluoroquinolonas

1a

fluoroquinolona + cuidados de suporte

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

OU

» **ofloxacino**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 400 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

» Os cuidados de suporte incluem antipiréticos e fluidoterapia intravenosa.

■ 4 a 5 dias de tratamento sem resposta

mais

azitromicina

Opções primárias

» **azitromicina**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias

» A azitromicina é adicionada ao esquema atual de antibioticoterapia nos casos sem resposta após 4 a 5 dias.

» Infecção metastática (por exemplo, endocardite, osteomielite) também deve ser examinada.

■ com complicações encefalopáticas

adjunto

dexametasona em alta dose

Opções primárias

Agudo

■ com focos metastáticos secundários

mais

» **dexametasona**: 3 mg/kg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 1 mg/kg a cada 6 horas até perfazer 8 doses

» Os pacientes com complicações encefalopáticas, como delirium, obnubilação, estupor, coma ou choque, podem se beneficiar da administração imediata de dexametasona.[66] Essa complicação é comum nas populações endêmicas (10% a 15%), mas rara em pacientes no retorno de viagem.

» Dexametasona raramente é contraindicada (por exemplo, em pacientes com lesões estruturais do sistema nervoso central).

antibioticoterapia prolongada ± intervenção cirúrgica

» Focos metastáticos secundários podem ocorrer em muitos órgãos: por exemplo, abscessos esplênicos, endocardite, osteomielite, artrite e colecistite aguda. Nesses casos, um ciclo prolongado de antibióticos pode ser necessário e, às vezes, uma intervenção cirúrgica adicional (por exemplo, colecistectomia).

isolado resistente a múltiplos medicamentos, mas sensível a cefalosporinas

isolado resistente a múltiplos medicamentos, mas sensível a cefalosporinas

1a

cefalosporina (com ou sem azitromicina) + cuidados de suporte

Opções primárias

» **ceftriaxona**: crianças: 75 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em 1-2 doses fracionadas por 14 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 2000 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 14 dias

OU

» **ceftriaxona**: crianças: 75 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em 1-2 doses fracionadas por 7 dias, máximo de 2000 mg/dia; adultos: 2000 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 7 dias

-e-

» **azitromicina**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias

Opções secundárias

Agudo

■ 4 a 5 dias de tratamento sem resposta

adjunto

» **cefixima**: crianças: 10-20 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas por 14 dias

» Os cuidados de suporte incluem antipiréticos e fluidoterapia intravenosa.

» Houve uma mudança no sentido de usar uma abordagem de terapia combinada com ceftriaxona e azitromicina em pacientes que vivem no subcontinente indiano. É preferível principalmente por sua resposta rápida.

» Cefixima por via oral é uma opção testada principalmente em crianças com infecção tifoide.[65]

azitromicina

Opções primárias

» **azitromicina**: crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias

» Se ainda não foi administrada, a azitromicina é adicionada ao esquema atual de antibioticoterapia nos casos sem resposta após 4 a 5 dias.

» Infecção metastática (por exemplo, endocardite, osteomielite) também deve ser examinada.

■ com complicações encefalopáticas

adjunto

dexametasona em alta dose

Opções primárias

» **dexametasona**: 3 mg/kg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 1 mg/kg a cada 6 horas até perfazer 8 doses

» Os pacientes com complicações encefalopáticas, como delirium, obnubilação, estupor, coma ou choque, podem se beneficiar da administração imediata de dexametasona.[66] Essa complicação é comum nas populações endêmicas (10% a 15%), mas rara em pacientes no retorno de viagem.

» Dexametasona raramente é contraindicada (por exemplo, em pacientes com lesões estruturais do sistema nervoso central).

■ com focos metastáticos secundários

mais

antibioticoterapia prolongada ± intervenção cirúrgica

» Focos metastáticos secundários podem ocorrer em muitos órgãos: por exemplo, abscessos esplênicos, endocardite,

Agudo

osteomielite, artrite e colecistite aguda. Nesses casos, um ciclo prolongado de antibióticos pode ser necessário e, às vezes, uma intervenção cirúrgica adicional (por exemplo, colecistectomia).

isolado resistente a cefalosporinas e fluoroquinolonas

isolado resistente a cefalosporinas e fluoroquinolonas

1a

azitromicina + cuidados de suporte

Opções primárias

» **azitromicina:** crianças: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, máximo de 500 mg/dia; adultos: 500 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias

» Os cuidados de suporte incluem antipiréticos e fluidoterapia intravenosa.

■ com complicações encefalopáticas

adjunto

dexametasona em alta dose

Opções primárias

» **dexametasona:** 3 mg/kg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 1 mg/kg a cada 6 horas até perfazer 8 doses

» Os pacientes com complicações encefalopáticas, como delirium, obnubilação, estupor, coma ou choque, podem se beneficiar da administração imediata de dexametasona.[66] Essa complicação é comum nas populações endêmicas (10% a 15%), mas rara em pacientes no retorno de viagem.

» Dexametasona raramente é contraindicada (por exemplo, em pacientes com lesões estruturais do sistema nervoso central).

■ com focos metastáticos secundários

mais

antibioticoterapia prolongada ± intervenção cirúrgica

» Focos metastáticos secundários podem ocorrer em muitos órgãos: por exemplo, abscessos esplênicos, endocardite, osteomielite, artrite e colecistite aguda. Nesses casos, um ciclo prolongado de antibióticos pode ser necessário e, às vezes, uma intervenção cirúrgica adicional (por exemplo, colecistectomia).

Em curso

recidiva

1a

repetição de tratamento antibiótico

Em curso

» Pode ocorrer recidiva, mesmo com a terapia antimicrobiana adequada na *S typhi* e *S paratyphi*.^[18] Isso reflete a dificuldade de erradicação do organismo. É importante observar que o organismo de recidiva tem invariavelmente o mesmo padrão de sensibilidade que o isolado inicial infeccioso. Nesses casos, ciclos repetidos de antibióticos são necessários.

Recomendações

Monitoramento

Coproculturas de casos convalescentes são acompanhados e culturas positivas são reportadas ao agente de saúde local.

Instruções ao paciente

Se a febre voltar, os pacientes deverão buscar atendimento médico para prevenir recidiva (geralmente ocorre em até 2 semanas após a conclusão da terapia). Os pacientes devem ter cuidado para evitar a disseminação da infecção aderindo a medidas rigorosas de higiene pessoal, principalmente a lavagem adequada das mãos depois de usar o banheiro. Não há necessidade de isolar o paciente. Informações online ao paciente em sites recomendados podem ser úteis. [\[CDC: typhoid fever\]](#) [\[CDC: travelers' health - disease directory\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
resistência antimicrobiana	curto prazo	alta
A resistência antimicrobiana está aumentando, principalmente no subcontinente indiano.		
hepatite por febre tifoide	curto prazo	baixa
Tem sido descrita em pacientes em países endêmicos e é caracterizada por lesão hepática significativa. [67] Contudo, é muitas vezes associada à coinfeção com hepatite A ou E, que são também patógenos transmitidos por via fecal-oral. [68]		
perfuração do intestino e sangramento gastrointestinal	curto prazo	baixa
<p>Um súbito agravamento da dor abdominal ou sangramento retal deve sugerir perfuração do intestino. [Fig-6]</p> <p>As complicações mais graves, como sangramento gastrointestinal e perfuração do intestino, podem ocorrer em 10% a 15% dos pacientes em países endêmicos, geralmente após a segunda semana de infecção.</p> <p>Essas complicações são raramente observadas em viajantes, provavelmente em virtude do acesso antecipado a cuidados clínicos.</p> <p>No caso de perfuração do intestino, a cirurgia será o tratamento de primeira escolha. O método ideal do manejo cirúrgico, incluindo fechamento simples versus ressecção segmentar do intestino e fechamento primário versus fechamento primário tardio, permanece controverso.[69] [70] A mortalidade no manejo cirúrgico da perfuração intestinal por febre tifoide diminuiu em muitos países ao longo dos últimos 50 anos, de 50% para valores de um dígito, em virtude de avanços cirúrgicos e melhores cuidados de suporte.[71]</p>		
sepse neonatal	curto prazo	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
A sepse decorrente de febre entérica é raramente descrita em neonatos. As manifestações clínicas em lactentes variam desde infecção assintomática até doença com risco de vida. Assim, infecções por Salmonella devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de sepse neonatal, principalmente em áreas endêmicas.[74]		
morte	curto prazo	baixa
A morte é mais comum em populações de áreas endêmicas (até 30%)[75] e em imigrantes, mas é rara em viajantes de curto prazo.		
transmissão via bile na fase crônica	longo prazo	baixa
A transmissão via bile na fase crônica pode ocorrer em 2% a 5% dos pacientes, mesmo após o tratamento. A transmissão via bile é definida como a liberação contínua do organismo por mais de 1 ano e os portadores/veículos de transmissão representam um risco à saúde pública, principalmente as pessoas no setor de serviços de alimentação.		
extraintestinais	variável	média
Manifestações extraintestinais podem também ocorrer. Essas manifestações incluem envolvimento do sistema nervoso central (SNC) (3%-35%), envolvimento pulmonar (1%-86%), ossos e articulações ($\leq 1\%$) e envolvimento do sistema geniturinário ($<1\%$). As complicações cardiovasculares ocorrem em 1% a 5% dos casos e incluem alterações no eletrocardiograma (ECG), miocardite e endocardite como as principais complicações. Menos comumente, pericardite e arterite podem ocorrer.[72] Essas complicações são geralmente reportadas de populações onde a infecção tifoide é endêmica e onde o acesso oportuno a cuidados clínicos apropriados pode estar em falta. Nos viajantes para áreas endêmicas, essas complicações são raramente reportadas, apesar de os casos reportados incluírem complicações de miocardite quase fatal.[73]		

Prognóstico

Com o tratamento com antibiótico, o prognóstico é geralmente bom.

Diretrizes de diagnóstico

Asia

Diagnosis of enteric fever in children

Publicado por: Indian Academy of Pediatrics

Última publicação em:
2006

Diretrizes de tratamento

Europa

Public health operational guidelines for typhoid and paratyphoid (enteric fever)

Publicado por: Public Health England; Chartered Institute of Environmental Health

Última publicação em:
2017

América do Norte

Updated recommendations for the use of typhoid vaccine

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention: Advisory Committee on Immunization Practices

Última publicação em:
2015

Canadian immunization guide part 4 - active vaccines: typhoid vaccine

Publicado por: Public Health Agency of Canada

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [CDC: typhoid fever](#) (*external link*)
2. [CDC: travelers' health - disease directory](#) (*external link*)

Artigos principais

- Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ.* 2004;82:346-353.
- Schwartz E, Shlim DR, Eaton M, et al. The effect of oral and parenteral typhoid vaccination on the rate of infection with *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi A* among foreigners in Nepal. *Arch Intern Med.* 1990;150:349-351.
- Ochiai RL, Wang X, von Seidlein L, et al. *Salmonella paratyphi A* rates, Asia. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1764-1766.
- Engels EA, Falagas ME, Lau J, et al. Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity. *BMJ.* 1998;316:110-116. [Texto completo](#)
- Frenck RW Jr, Nakhla I, Sultan Y, et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1134-1138.

Referências

1. World Health Organization. Typhoid. April 2015. [internet publication] [Texto completo](#)
2. DeRoeck D, Jodar L, Clemens J. Putting typhoid vaccination on the global health agenda. *N Engl J Med.* 2007;357:1069-1071.
3. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, et al. Typhoid fever. *Lancet.* 2015 Mar 21;385(9973):1136-45. [Texto completo](#)
4. Lin FY, Vo HA, Phan VB, et al. The epidemiology of typhoid fever in the Dong Thap Province, Mekong Delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:644-648. [Texto completo](#)
5. Sinha A, Sazawal S, Kumar R, et al. Typhoid fever in children less than 5 years. *Lancet.* 1999;354:734-737.
6. Ivanoff B, Levine MM, Lambert PH. Vaccination against typhoid fever: present status. *Bull World Health Organ.* 1994;72:957-971.
7. Mermin JH, Townes JM, Gerber M, et al. Typhoid fever in the United States, 1985-1994: changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance. *Arch Intern Med.* 1998;158:633-638. [Texto completo](#)
8. Taylor DN, Pollard RA, Blake PA. Typhoid in the United States and the risk to the international traveler. *J Infect Dis.* 1983;148:599-602.
9. Ryan CA, Hargrett-Bean NT, Blake PA. *Salmonella typhi* infections in the United States, 1975-1984: increasing role of foreign travel. *Rev Infect Dis.* 1989;11:1-8.

10. Meltzer E, Yossepowitch O, Sadik C, et al. Epidemiology and clinical aspects of enteric fever in Israel. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:540-545. [Texto completo](#)
11. Lester A, Mygind O, Jensen KT, et al. Typhoid and paratyphoid fever in Denmark 1986-1990: epidemiologic aspects and the extent of bacteriological follow-up of patients. *Ugeskr Laeger.* 1994;156:3770-3775.
12. Yew FS, Goh KT, Lim YS. Epidemiology of typhoid fever in Singapore. *Epidemiol Infect.* 1993;110:63-70.
13. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ.* 2004;82:346-353.
14. Acharya IL, Lowe CU, Thapa R, et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1987;317:1101-1104.
15. Lighton LL. Follow up in north west England of cases of enteric fever acquired abroad, April 1996 to March 1998. *Commun Dis Public Health.* 1999;2:145-146.
16. UK Department of Health. Typhoid. In: Salisbury DM, Begg NT, eds. *Immunisation against infectious disease*. London, UK: HMSO; 1996:243-249.
17. Behrens R, Carroll B. The 10 year trend of travel associated infections imported into the U.K. *Proceedings of the 7th Conference of the International Society of Travel Medicine (CISTM7)*, Innsbruck; 2001:86.
18. Meltzer E, Sadik C, Schwartz E. Enteric fever in Israeli travelers: a nationwide study. *J Travel Med.* 2005;12:275-281.
19. Caumes E, Ehya N, Nguyen J, et al. Typhoid and paratyphoid fever: a 10-year retrospective study of 41 cases in a Parisian hospital. *J Travel Med.* 2001;8:293-297.
20. Jelinek T, Nothdurft HD, von Sonnenburg F, et al. Risk factors for typhoid fever in travelers. *J Travel Med.* 1996;3:200-203.
21. Angell SY, Cetron MS. Health disparities among travelers visiting friends and relatives abroad. *Ann Intern Med.* 2005;142:67-72. [Texto completo](#)
22. Shlim DR, Schwartz E, Eaton M. Clinical importance of *Salmonella paratyphi* A infection to enteric fever in Nepal. *J Travel Med.* 1995;2:165-168.
23. Safdar A, Kaur H, Elting L, et al. Antimicrobial susceptibility of 128 *Salmonella enterica* serovar typhi and paratyphi A isolates from northern India. *Chemotherapy.* 2004;50:88-91.
24. Goh YL, Yasin R, Puthucheary SD, et al. DNA fingerprinting of human isolates of *Salmonella enterica* serotype paratyphi B in Malaysia. *J Appl Microbiol.* 2003;95:1134-1142.
25. Ispahani P, Slack RC. Enteric fever and other extraintestinal salmonellosis in University Hospital, Nottingham, UK, between 1980 and 1997. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:679-687.

26. Grewal HM, Jureen R, Steinsland H, et al. Molecular epidemiological study of *Salmonella enterica* serovar paratyphi B infections imported from Turkey to Western Norway. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:5-10.
27. Oboegbulam SI, Oguike JU, Gugnani HC. Microbiological studies on cases diagnosed as typhoid/enteric fever in south-east Nigeria. *J Commun Dis*. 1995;27:97-100.
28. Kariuki S, Cheesbrough J, Mavridis AK, et al. Typing of *Salmonella enterica* serotype paratyphi C isolates from various countries by plasmid profiles and pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol*. 1999;37:2058-2060. [Texto completo](#)
29. Schwartz E, Shlim DR, Eaton M, et al. The effect of oral and parenteral typhoid vaccination on the rate of infection with *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi A* among foreigners in Nepal. *Arch Intern Med*. 1990;150:349-351.
30. Ochiai RL, Wang X, von Seidlein L, et al. *Salmonella paratyphi A* rates, Asia. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1764-1766.
31. Vollaard AM, Ali S, Widjaja S, et al. Identification of typhoid fever and paratyphoid fever cases at presentation in outpatient clinics in Jakarta, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99:440-450.
32. O'Brien D, Tobin S, Brown GV, et al. Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis*. 2001;33:603-609.
33. Steinberg EB, Bishop R, Haber P, et al. Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis*. 2004;39:186-191.
34. Engels EA, Falagas ME, Lau J, et al. Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity. *BMJ*. 1998;316:110-116. [Texto completo](#)
35. Stubi CL, Landry PR, Petignat C, et al. Compliance to live oral Ty21a typhoid vaccine and its effect on viability. *J Travel Med*. 2000;7:133-137.
36. Cryz SJ. Patient compliance in the use of Vivotif Berna vaccine, typhoid vaccine, live oral Ty21a. *J Travel Med*. 1998;5:14-17.
37. Klugman KP, Koornhof HJ, Robbins JB, et al. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella typhi* Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine*. 1996;14:435-438.
38. Khan MI, Soofi SB, Ochiai RL, et al; DOMI Typhoid Karachi Vi Effectiveness Study Group. Effectiveness of Vi capsular polysaccharide typhoid vaccine among children: a cluster randomized trial in Karachi, Pakistan. *Vaccine*. 2012;30:5389-5395.
39. Zhou WZ, Koo HW, Wang XY, et al. Revaccination with locally-produced vi typhoid polysaccharide vaccine among Chinese school-aged children: safety and immunogenicity findings. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1001-1005.

40. Beeching NJ, Clarke PD, Kitchin NR, et al. Comparison of two combined vaccines against typhoid fever and hepatitis A in healthy adults. *Vaccine*. 2004;23:29-35.
41. Lin FY, Vo AH, Khiem HB, et al. The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med*. 2001;344:1263-1269. [Texto completo](#)
42. Mai NL, Phan VB, Vo AH, et al. Persistent efficacy of Vi conjugate vaccine against typhoid fever in young children. *N Engl J Med*. 2003;349:1390-1391.
43. Anwar E, Goldberg E, Fraser A, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD001261. [Texto completo](#)
44. Sur D, Ochiai RL, Bhattacharya SK, et al. A cluster-randomized effectiveness trial of Vi typhoid vaccine in India. *N Engl J Med*. 2009;361:335-344. [Texto completo](#)
45. World Health Organization. Typhoid vaccines position paper. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
46. Jackson BR, Iqbal S, Mahon B; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for the use of typhoid vaccine--Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Mar 27;64(11):305-8. [Texto completo](#)
47. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, et al. Ty21a live oral typhoid vaccine and prevention of paratyphoid fever caused by *Salmonella enterica* Serovar Paratyphi B. *Clin Infect Dis*. 2007;45(Suppl 1):S24-S28.
48. Sánchez-Jiménez MM, Cardona-Castro N. Validation of a PCR for diagnosis of typhoid fever and salmonellosis by amplification of the *hliA* gene in clinical samples from Colombian patients. *J Med Microbiol*. 2004;53:875-878. [Texto completo](#)
49. Wain J, Diep TS, Ho VA, et al. Quantitation of bacteria in blood of typhoid fever patients and relationship between counts and clinical features, transmissibility, and antibiotic resistance. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1683-1687. [Texto completo](#)
50. Gilman RH, Terminel M, Levine MM, et al. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet*. 1975;1:1211-1213.
51. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test - 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J*. 2000;76:80-84.
52. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ*. 2006;333:78-82.
53. Wijedoru L, Mallett S, Parry CM. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 26;5:CD008892. [Texto completo](#)
54. Chart H, Cheasty T, de Pinna E, et al. Serodiagnosis of *Salmonella enterica* serovar Typhi and *S. enterica* serovars Paratyphi A, B and C human infections. *J Med Microbiol*. 2007;56:1161-1166.

55. Thriemer K, Ley B, Menten J, et al. A systematic review and meta-analysis of the performance of two point of care typhoid fever tests, Tubex TF and Typhidot, in endemic countries. *PloS One*. 2013;8:e81263. [Texto completo](#)
56. Frenck RW Jr, Nakhla I, Sultan Y, et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1134-1138.
57. Meltzer E, Stienlauf S, Leshem E, et al. A large outbreak of *Salmonella paratyphi* A infection among Israeli travelers to Nepal. *Clin Infect Dis*. 2014;58:359-364. [Texto completo](#)
58. Dolecek C, Tran TP, Nguyen NR, et al. A multi-center randomised controlled trial of gatifloxacin versus azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adults in Vietnam. *PLoS One*. 2008;3:e2188. [Texto completo](#)
59. Arjyal A, Basnyat B, Koirala S, et al. Gatifloxacin versus chloramphenicol for uncomplicated enteric fever: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:445-454. [Texto completo](#)
60. Slinger R, Desjardins M, McCarthy AE, et al. Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. *BMC Infect Dis*. 2004;4:36. [Texto completo](#)
61. Piersma D, Overbosch D, Petit P, et al. Protracted fever after a journey to India and Nepal: a case of persistent *Salmonella paratyphi* infection. *J Travel Med*. 2004;11:257-259.
62. Girgis NI, Butler T, Frenck RW, et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1441-1444. [Texto completo](#)
63. Chinh NT, Parry CM, Ly NT, et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1855-1859. [Texto completo](#)
64. Trivedi NA, Shah PC. A meta-analysis comparing the safety and efficacy of azithromycin over the alternate drugs used for treatment of uncomplicated enteric fever. *J Postgrad Med*. 2012;58:112-118. [Texto completo](#)
65. Parry CM. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98:413-422.
66. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 1984;310:82-88.
67. Khosla SN. Typhoid hepatitis. *Postgrad Med J*. 1990;66:923-925.
68. Schwartz E, Jenks NP, Shlim DR. 'Typhoid hepatitis' or typhoid fever and acute viral hepatitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:437-438.
69. Usang UE, Sowande OA, Ademuyiwa AO, et al. Outcome of primary closure of abdominal wounds following typhoid perforation in children in Ile-Ife, Nigeria. 2009. *Afr J Paediatr Surg*. 2009;6:31-34.

70. Chang YT, Lin JY, Huang YS. Typhoid colonic perforation in childhood: a ten-year experience. 2006. *World J Surg.* 2006;30:242-247.
71. Ukwenya AY, Ahmed A, Garba ES. Progress in management of typhoid perforation. *Ann Afr Med.* 2011;10:259-265. [Texto completo](#)
72. Huang DB, DuPont HL. Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:341-348.
73. Palombo M, Margalit-Yehuda R, Leshem E, et al. Near-fatal myocarditis complicating typhoid fever in a traveler returning from Nepal. *J Travel Med.* 2013;20:329-332.
74. Mohanty S, Gaiind R, Sehgal R, et al. Neonatal sepsis due to *Salmonella typhi* and paratyphi A. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3:633-638.
75. Edelman R, Levine MM. Summary of an international workshop on typhoid fever. *Rev Infect Dis.* 1986;8:329-349.

Imagens

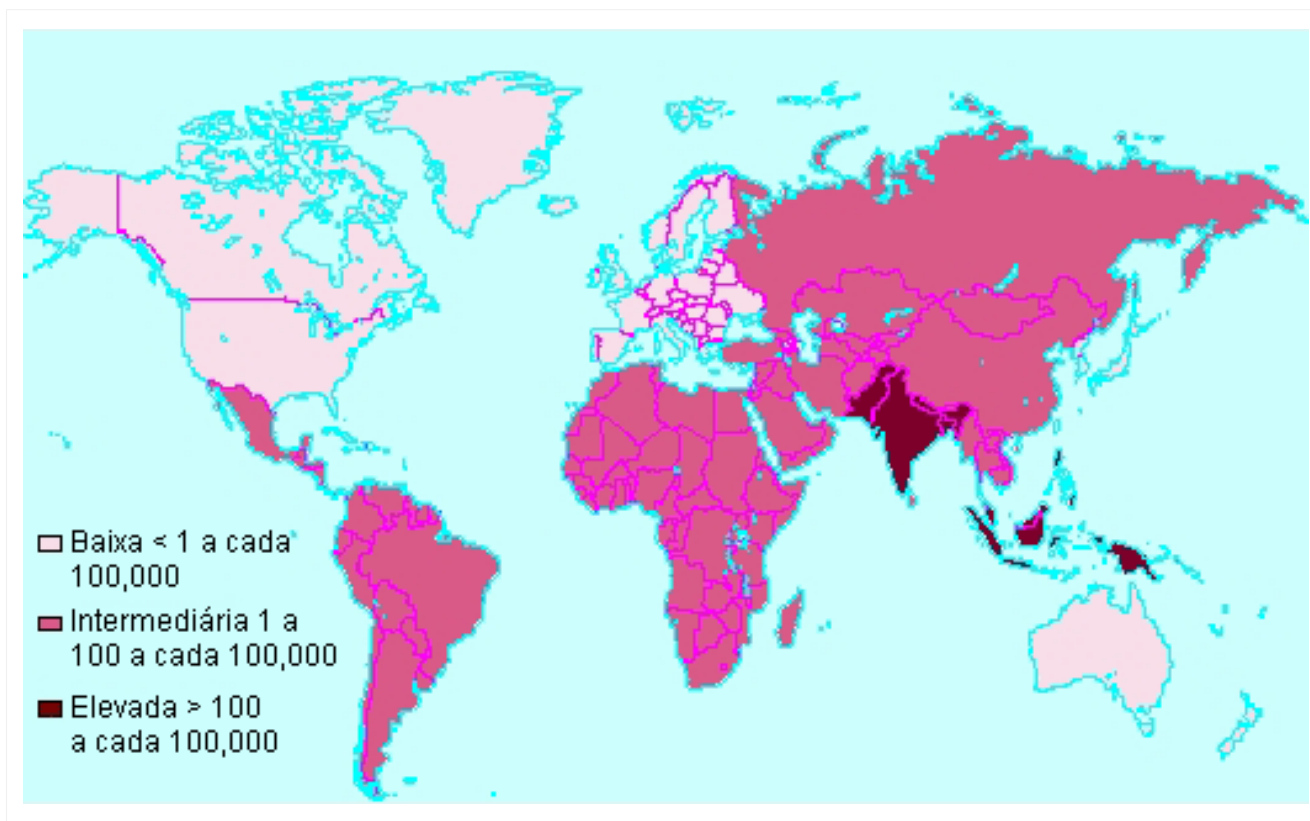


Figura 1: Incidência anual de infecção tifoide em todo o mundo

Biblioteca de imagens do CDC

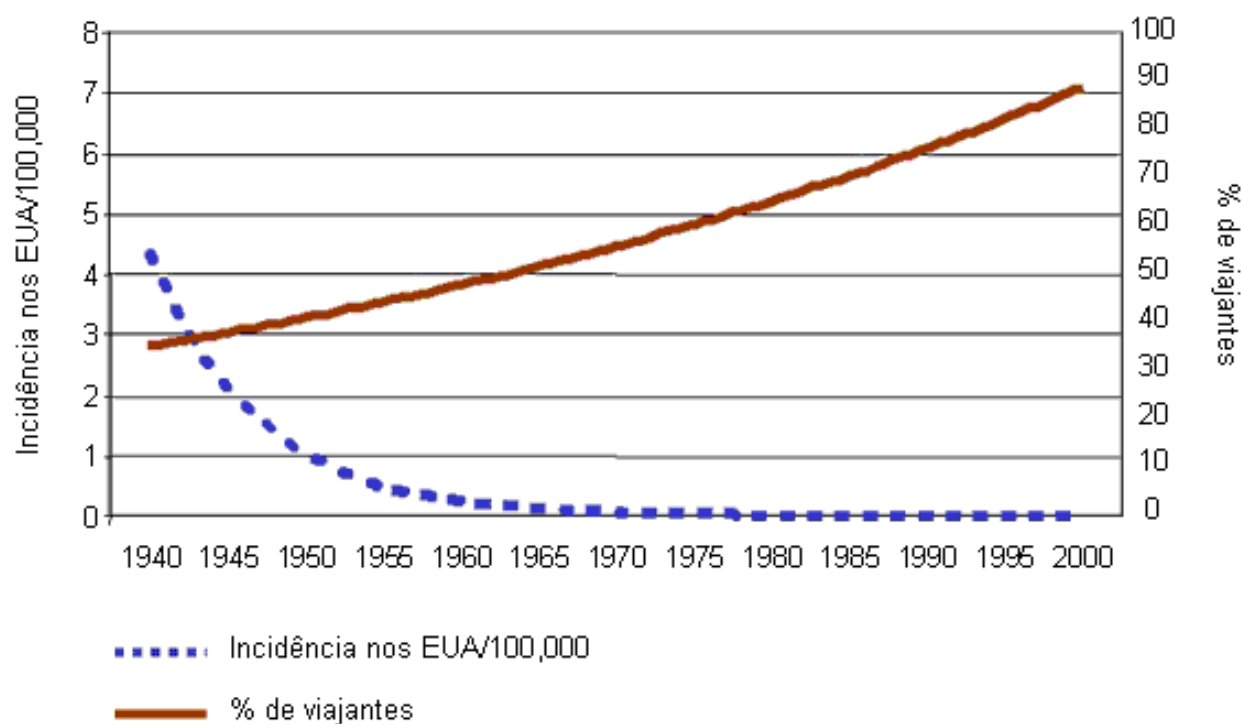


Figura 2: Incidência de infecção tifoide (esquerda) e a percentagem de viajantes (direita)

Biblioteca de imagens do CDC

País	Grupo de renda, de acordo com o Banco Mundial ^b	Casos/100,000 viajantes	Casos/100,000 residentes locais
México	Média alta	0.13	Não disponível
Jordânia	Média	0.3	2.3
Egito	Média	0.3	13
Tailândia	Média	0.4	53.8
Marrocos	Média	0.7	8.2
Turquia	Média	1.0	3.8
Nepal	Baixa	7.9	16.2
Índia	Baixa	27-81	980

^b Baixa renda, \$765 ou menos; Renda média, \$766-\$3035; Renda média-alta \$3036-\$9368 (renda anual per capita)

Figura 3: Incidência de infecção tifoide em viajantes israelenses e norte-americanos para destinos selecionados versus incidência local

Biblioteca de imagens do CDC

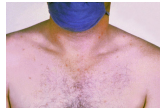


Figura 4: Manchas rosadas no peito de um paciente com febre tifoide

CDC/Armed Forces Institute of Pathology, Charles N. Farmer; usado com permissão



Figura 5: Manchas rosadas no abdome de um paciente com febre tifoide

CDC/Armed Forces Institute of Pathology, Charles N. Farmer; usado com permissão



Figura 6: Colecistite em febre tifoide com ulceração e perfuração da vesícula biliar no jejuno

CDC/Armed Forces Institute of Pathology, Charles N. Farmer; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Apr 27, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Eli Schwartz, MD, DTMH

Professor

Center for Geographical Medicine and Tropical Diseases, Chaim Sheba Medical Center, Tel HaShomer Hospital, Clinical Professor of Medicine, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

DIVULGAÇÕES: ES is an author of a number of references cited in this monograph.

Bradley A. Connor, MD

Clinical Associate Professor

Weill Medical College of Cornell University, New York Center for Travel and Tropical Medicine, New York City, NY

DIVULGAÇÕES: BAC declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Chris Parry, MD

Senior Lecturer (Honorary Consultant)

Division of Medical Microbiology and Genitourinary Medicine, School of Infection and Host Defence, University of Liverpool, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: CP declares that he has no competing interests.

Paul M. Southern, MD, MSc, DTM&H

Professor

Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX

DIVULGAÇÕES: PMS declares that he has no competing interests.