

BMJ Best Practice

Criptosporidiose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	16
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	19
Acompanhamento	22
Recomendações	22
Complicações	22
Prognóstico	23
Diretrizes	25
Diretrizes de tratamento	25
Recursos online	26
Referências	27
Imagens	34
Aviso legal	37

Resumo

- ◇ Doença causada pelo protozoário Apicomplexa parasita *Cryptosporidium*.
- ◇ É necessário diagnóstico laboratorial, geralmente pela detecção de oocistos, antígenos ou ácido desoxirribonucleico (DNA) em amostras fecais.
- ◇ Apresenta-se como diarreia aquosa, frequentemente com dor abdominal intensa, durando geralmente >7 dias.
- ◇ A doença é autolimitada em pacientes imunocompetentes.
- ◇ Pacientes gravemente imunocomprometidos podem sofrer doença crônica, grave e intratável. Correm maior risco os que apresentam imunodeficiências relacionadas às células T, especialmente infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) avançada ou imunodeficiências primárias das células T, e os que apresentam neoplasias hematológicas, particularmente crianças.
- ◇ Pode-se usar a nitazoxanida para o tratamento de criptosporidiose em pessoas imunocompetentes >1 ano de idade.
- ◇ O *Cryptosporidium* tem causado surtos associados, por exemplo, a fontes de abastecimento de água potável contaminadas, alimentos (principalmente produtos frescos), piscinas, instalações de creches e minifazendas.

Definição

A criptosporidiose é uma doença causada pelo parasita protozoário *Cryptosporidium*, caracterizada por diarreia aquosa e geralmente acompanhada por cólicas abdominais, perda de apetite, febre baixa, náuseas e/ou vômitos. Os sintomas, que geralmente duram até 2 semanas e, algumas vezes, até 4 semanas, podem apresentar recidiva após a remissão inicial. O *Cryptosporidium* pode causar doença grave e prolongada que implica risco de vida em alguns grupos de pacientes gravemente imunocomprometidos.[1] [2]

Epidemiologia

As estimativas de prevalência variam bastante devido à falta de uniformidade no acesso aos tratamentos de saúde, diagnósticos, relatos e vigilância. Os casos são sub-relatados.[21]

Nos EUA, foram relatados 9313 casos em 2011 (incidência anual de 3.0 a cada 100,000 pessoas) e 8008 casos em 2012 (2.6 a cada 100,000 pessoas).[22] As diferenças relacionadas ao sexo do paciente não são especialmente acentuadas. Em 2011-2012, a taxa de casos relatados foi a maior em crianças com 1-4 anos de idade, seguidas por adultos com 80 anos de idade ou mais e, por fim, adultos com 75-79 anos de idade. Os dados relacionados a etnicidade são incompletos. A incidência atinge a intensidade máxima no final do verão, e acredita-se que isso tem alguma associação com o aumento do uso de locais aquáticos recreativos nesta época do ano. As tendências epidemiológicas globais diferem entre as regiões geográficas e são influenciadas pelo clima e pelo status socioeconômico. A criptosporidiose e a pouca idade estão consistentemente vinculadas. Em países não industrializados, o *Cryptosporidium* é a principal causa de diarreia, particularmente em crianças com <2 anos de idade, e é um dos quatro patógenos gastrointestinais responsáveis pela maioria dos casos de diarreia moderada a grave em crianças nos países em desenvolvimento.[23]

O *C. parvum* (zoonótico) e o *C. hominis* (antroponótico) são as espécies mais comuns e muitos subtipos têm causado a doença; a distribuição depende dos fatores de risco para aquisição. Diagnósticos de rotina não identificam a espécie infectante.[24] [25]

Etiologia

A criptosporidiose é contraída pela ingestão de oocistos de *Cryptosporidium*, que se rompem no intestino delgado, liberando esporozoítos móveis. Os esporozoítos invadem as células epiteliais, iniciando a multiplicação assexuada e a subsequente reprodução sexuada. A esporulação ocorre in situ e facilita a autoinfecção, causando infecção crônica nos pacientes incapazes de produzir uma resposta imune adequada.[26] A ingestão de uma pequena quantidade de oocistos (<10) pode causar a doença. O período de incubação é de 3 a 14 dias.[2]

Os oocistos são encontrados nas fezes de humanos e de animais e em alimentos, água potável, água de atividades recreacionais e fômites contaminados. A transmissão ocorre pela água, alimentos, animal a pessoa ou pessoa a pessoa por via fecal-oral. Os oocistos são robustos e sobrevivem à cloração na água potável e nas piscinas. Foram descritos surtos associados a essas vias de transmissão.[27]

Duas espécies causam a maioria das criptosporidioses humanas: o *C. parvum* pode ser transmitido antroponoticamente ou zoonoticamente; o *C. hominis* é antroponótico.[24]

Fisiopatologia

O intestino delgado é o principal local de infecção, mas todo o trato gastrointestinal e sítios extraintestinais podem ser afetados. Nos pacientes infectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecções na parte mais proximal do intestino delgado geralmente causam doenças mais graves[28] e tem-se relatado também o comprometimento gástrico.[29]

A invasão das células hospedeiras causa a perda do epitélio superficial e o deslocamento das bordas das microvilosidades, causando a alteração da arquitetura vilosa, com atrofia vilosa, embotamento e hiperplasia da cripta celular, e infiltração de células mononucleares na lâmina própria.[30] [31] Os mecanismos causadores da diarreia não são totalmente compreendidos: as fezes aquosas em grande volume assemelham-se à diarreia secretora, que pode indicar uma enterotoxina como um mecanismo específico, porém nenhuma toxina do *Cryptosporidium* foi isolada.[32] [33] O aumento da permeabilidade e da inflamação intercelular na lâmina própria poderia contribuir para a diarreia secretora via citocinas e neuropeptídeos.[34] [35] A hiperplasia da cripta celular causa aumento da secreção de cloreto, e o aplanamento das vilosidades causa a diminuição da absorção de sódio,[36] resultando também em um aumento global da secreção. Os leucócitos fecais estão geralmente ausentes, embora a infecção tenha sido associada a uma resposta inflamatória sistêmica persistente.[37] Em pacientes infectados com HIV, a histopatologia mostra evidência de lesão na mucosa e uma resposta inflamatória variável geralmente associada a coinfeção com outros patógenos.[38]

A diarreia está geralmente associada a má absorção, demonstrada, por exemplo, por testes anormais de D-xilose e estudos radiológicos.[29]

A criptosporidiose em sítios extragastrointestinais ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos. Criptosporidiose biliar e pancreática têm sido relatadas.[8] [39] [40] O *Cryptosporidium* causa apoptose de linhagens celulares epiteliais biliares humanas,[41] [42] uma observação que pode ser relevante na patogênese da colangite esclerosante, uma complicação bem descrita da criptosporidiose biliar.[43] [44] [45] [46] [47] O comprometimento traqueobrônquico e até mesmo a sinusite foram descritos em diversos pacientes imunocomprometidos.[48] [49] A significância clínica precisa de tal fato é incerta; no entanto, a maioria apresenta infecção concomitante com um patógeno respiratório identificado.[48]

Classificação

Classificação taxonômica[3] [4]

Filo Apicomplexa: tem-se debatido as afinidades dentro do filo e a relação evolucionária com os coccídeos do gênero *Eimeria* em particular, e a família *Cryptosporidiidae* agora foi colocada em uma nova ordem (*Cryptogregarida*) dentro de uma nova subclasse (*Cryptogregarina*).

Delimitação da espécie[5] [6] [7]

A família *Cryptosporidiidae* contém um único gênero, o *Cryptosporidium*. Existem >30 espécies, mas os principais patógenos humanos são:

- *C. hominis*
- *C. parvum*.

Outras espécies e genótipos de *Cryptosporidium* (isolados para os quais estão disponíveis dados biológicos insuficientes quanto ao status das espécies) são ocasionalmente encontrados em humanos. Embora a maioria seja de patogenicidade incerta, *C. meleagridis*, *C. felis* e *C. canis* foram associados à diarreia em crianças no Peru, e o *C. cuniculus* (anteriormente o genótipo que afeta o coelho) causou um surto de criptosporidiose humana transmitida pela água no Reino Unido.

Manifestações clínicas[1] [8]

Criptosporidiose aguda

- Presença de oocistos, antígenos ou ácido desoxirribonucleico (DNA) do *Cryptosporidium* nas fezes de pacientes com diarreia, cólicas abdominais, perda de apetite, febre baixa, náuseas e/ou vômitos. Pode haver recidiva dos sintomas, que podem ser persistentes, durando até 4 semanas. Também pode ocorrer perda de peso significativa.

Criptosporidiose grave, crônica ou intratável

- Doença diarreica grave, crônica ou intratável e aumento da morbidade e da mortalidade podem ocorrer em pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida das células T. A diarreia é aquosa, de grande volume (algumas vezes >2 litros por dia) e está frequentemente associada a perda de peso e prostração intensas.
- As complicações da infecção nesse grupo incluem a criptosporidiose pancreatobiliar, que raramente pode causar colangite esclerosante e cirrose hepática. A criptosporidiose respiratória também é uma complicação rara.
- Doença diarreica moderada a grave com aumento da morbidade e da mortalidade pode ocorrer em crianças pequenas desnutridas.

Prevenção primária

A prevenção primária consiste em evitar a exposição a fezes e a ingestão de alimentos ou água contaminada, particularmente nas áreas endêmicas. Medidas preventivas incluem não beber água encanada não fervida ou não filtrada e não consumir alimentos que possam ter sido lavados com água contaminada. Deve-se evitar a ingestão de água durante atividades recreativas. No nível coletivo, é importante promover a melhoria da infraestrutura sanitária. É importante lavar as mãos antes de preparar, servir ou comer alimentos; após contato com animais ou seus excrementos; após trocar fraldas ou levar as crianças ao banheiro; e após contato com alguém com diarreia. Os pacientes imunocomprometidos também devem lavar, descascar ou cozinhar todos os vegetais frescos,[27] e os pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem ser tratados com terapia antirretroviral, quando necessário, para manter suas contagens de CD4. Embora o contato com animais de estimação possa não representar um risco à saúde pública, pacientes imunocomprometidos devem evitar o contato com fezes de animais e com crianças menores que apresentam diarreia.

Rastreamento

O estado de portador assintomático ocorre, pelo menos entre crianças pequenas,[9] [10] [11] [12] [13] [14] mas o rastreamento não é recomendado, pois as implicações clínicas do estado de portador são incertas e o sucesso de qualquer terapia de erradicação não está comprovado.

Prevenção secundária

Ocorre transmissão domiciliar e institucional. Os pacientes devem ser orientados sobre a higiene das mãos e não devem compartilhar toalhas no ambiente domiciliar. Crianças com diarreia não devem comparecer à escola ou à creche até 48 horas após ter cessado a diarreia. Pessoas infectadas que manuseiam alimentos, assim como cuidadores de pacientes vulneráveis, devem permanecer afastados do trabalho até 48 horas após o desaparecimento dos sintomas. Os pacientes não devem frequentar piscinas públicas por 2 semanas após o término da diarreia para evitar o risco de transmissão. [CDC: cryptosporidiosis - prevention & control]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina de 2 anos de idade, previamente saudável, apresenta diarreia volumosa há 5 dias, acompanhada de vômitos. Não tem conseguido se alimentar bem e está atualmente afebril, embora sua mãe relate febre. Não foi observada presença de sangue nas fezes. A doença começou uma semana após a visita a uma minifazenda, onde a menina acariciou vários animais, incluindo bezerros.

Caso clínico #2

Um homem de 41 anos de idade com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) reclama de diarreia persistente e um tanto aquosa se estendendo por vários meses. Não observou sangue nas fezes, mas perdeu peso. Ele não está sob terapia antirretroviral e sua contagem de linfócitos CD4 é de 48/mm³.

Outras apresentações

O *Cryptosporidium* pode causar doença crônica intratável e que implica risco de vida em pessoas com deficiência na função das células T, particularmente aquelas com imunodeficiências primárias nas células T, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) avançada, linfoma ou leucemia (especialmente crianças).[1] Todo o trato gastrointestinal, incluindo a vesícula biliar e o ducto pancreático, pode ser afetado, o que pode causar pancreatite, colecistite, colangite esclerosante e, raramente, cirrose biliar consequente.[1] O comprometimento traqueobrônquico é incomum, mas pode ocorrer; a sinusite também tem sido descrita nesses grupos. A criptosporidiose em um paciente com infecção por HIV avançada raramente pode se apresentar como pneumorretroperitônio como resultado da pneumatose cistoide intestinal, na qual ocorrem cistos com gás na parede intestinal que podem se romper.[1]

Há também portadores assintomáticos, pelo menos entre crianças pequenas, incluindo aquelas em países industrializados.[9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] Em países não industrializados, a criptosporidiose está associada a desnutrição em crianças, perda de peso e deficiência de crescimento, embora não seja possível afirmar, a partir dos estudos existentes, se a desnutrição é um fator causador da infecção por *Cryptosporidium* ou vice-versa.[16] [17] [18] [19] [20]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A apresentação da criptosporidiose é diarreia aquosa inespecífica sem características patognomônicas; são necessários exames laboratoriais para fazer o diagnóstico, geralmente pela detecção de oocistos, antígenos ou ácido desoxirribonucleico (DNA) do *Cryptosporidium* nas fezes. Outras amostras (fluido intestinal, amostras de tecido, espécimes de biópsia) também podem ser testadas se for considerado apropriado: por exemplo, em um paciente imunocomprometido com doença complicada.

Populações em risco

Médicos devem considerar a criptosporidiose uma causa de diarreia prolongada nas seguintes populações:

- Crianças pequenas, especialmente as que frequentam creches
- Pessoas que tenham estado recentemente em contato com gado e que tenham visitado fazendas ou minizoológicos
- Os que tenham bebido água contaminada
- Viajantes retornando de países não industrializados
- Nadadores ou banhistas
- Os que tenham tido contato com outras pessoas com diarreia
- Os que trocaram fraldas ou levaram crianças pequenas ao banheiro.

Como com outras causas de diarreia infecciosa, é importante observar profissionais como os que manuseiam alimentos e cuidadores, já que isso pode ter implicações que justifiquem a exclusão do trabalho.

Avaliação clínica

A criptosporidiose deve ser considerada em qualquer indivíduo que apresente diarreia, particularmente se a duração for de >7 dias ou se o paciente estiver imunocomprometido. O espectro da doença varia de leve a grave. Os pacientes podem apresentar sintomas característicos de doença aguda ou doença diarreica grave, crônica ou intratável. Há também portadores assintomáticos.

Doença aguda

- Os sintomas típicos são diarreia aquosa, quase sempre acompanhada de cólicas abdominais, e geralmente perda de apetite, febre baixa, náuseas e/ou vômitos. Ocorre recidiva dos sintomas em 30% a 40% dos casos.[24] [57] Os sintomas podem ser persistentes, durando até 4 semanas. Também pode ocorrer significativa perda de peso.

Doença diarreica grave, crônica ou intratável

- Doença diarreica grave, crônica ou intratável, associada ao aumento da morbidade e da mortalidade, pode ocorrer em pessoas com imunodeficiência adquirida ou congênita das células T. A diarreia é aquosa, de grande volume (algumas vezes >2 litros por dia) e está frequentemente associada a perda de peso e prostração intensas. Dor abdominal no quadrante superior direito é um sinal de colangite, que é uma característica de doença pancreatobiliar ocasionalmente encontrada em pessoas gravemente imunocomprometidas. A icterícia pode significar colangite esclerosante, que pode causar consequentemente cirrose hepática, mas ocorre apenas em pessoas gravemente imunocomprometidas. A sinusite também tem sido descrita em pessoas gravemente imunocomprometidas. O comprometimento traqueobrônquico, sinalizado por tosse e dispneia, raramente ocorre em pacientes imunocomprometidos.
- Pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) com contagens de CD4+ >180/mm³ têm maior probabilidade de desenvolver doença transitória ou autolimitada.[58] [59] A doença fulminante (marcada pela eliminação de >2 litros de fezes por dia) só ocorreu em pacientes com contagem de CD4+ <50/mm³. [59] Contagens mais baixas de CD4+ foram preditivas de diarreia crônica.[60] Quatro síndromes clínicas distintas de criptosporidiose foram identificadas em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) com contagem de CD4+ <200/mm³: diarreia transitória, doença recidivante, diarreia crônica e doença semelhante ao cólera.[8] Nesse grupo de pacientes, predominaram a diarreia crônica e a doença semelhante ao cólera com grande perda de peso. Embora a criptosporidiose tenha influenciado significativamente as taxas de sobrevida, ela não estava associada a síndromes clínicas individuais de criptosporidiose.[8]

Portador assintomático

- Há também portadores assintomáticos, pelo menos entre crianças pequenas, incluindo aquelas em países industrializados.[9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] Em países não industrializados, a criptosporidiose está associada a desnutrição em crianças, perda de peso e deficiência de crescimento, embora não seja possível afirmar, a partir dos estudos existentes, se a desnutrição é um fator causador da infecção por *Cryptosporidium* ou vice-versa.[16] [17] [18] [19] [20]
- O portador assintomático ocorre tanto em pacientes imunocompetentes como em imunocomprometidos.

Avaliação laboratorial

A avaliação inicial para pacientes com qualquer suspeita de diarreia infecciosa consiste em microscopia e cultura de fezes.[61] Entretanto, como a microscopia das fezes para ovos, cistos e parasitas não detectará oocistos de *Cryptosporidium*, e como os testes para *Cryptosporidium* podem não ser realizados rotineiramente, os profissionais da saúde devem solicitar especificamente testagem para *Cryptosporidium*. O diagnóstico não pode ser excluído por um resultado de teste negativo e várias amostras devem ser testadas (são recomendadas 3).[62] A concentração de oocistos pela sedimentação da formalina acetato de etila é recomendada para fezes preservadas em formalina antes da microscopia com coloração para *Cryptosporidium*. [62] As técnicas de coloração usadas na microscopia das fezes para oocistos de *Cryptosporidium* são a coloração álcool-ácido resistente, a coloração fluorescente (por exemplo, auramina-fenol) e a coloração por anticorpo fluorescente direto.

Opcionalmente, ensaios imunoenzimáticos ou imunocromatográficos podem ser usados para detectar antígenos dos oocistos. Os métodos de detecção do antígeno do *Cryptosporidium* fornecem uma alternativa à microscopia com coloração, altamente qualificada e trabalhosa. Os ensaios imunoenzimáticos são declaradamente superiores à microscopia álcool-ácido resistente e comparáveis à microscopia de imunofluorescência direta em termos de sensibilidade e especificidade. Os ensaios imunocromatográficos rápidos são comparáveis à microscopia álcool-ácido resistente. Kits combinados para detecção de *Cryptosporidium* e *Giardia* ou *Cryptosporidium*, *Giardia* e *Entamoeba histolytica* estão disponíveis. O desempenho do kit de teste deve ser monitorado, visto que foram relatados falso-positivos.[62] [63] [CDC: laboratory identification of parasitic diseases of public health concern - cryptosporidiosis] Reações positivas devem ser confirmadas por um teste diferente.

A detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA) de *Cryptosporidium* por métodos baseados em reação em cadeia da polimerase pode ser usada para o diagnóstico da criptosporidiose.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Testes especializados

A detecção do DNA por métodos baseados em reação em cadeia da polimerase pode ser solicitada ocasionalmente, em particular para a detecção de outros estágios do ciclo de vida em tipos de espécimes que não as fezes (fluido intestinal, lavados broncoalveolares, lavados antrais, amostras de tecido, espécimes de biópsia) de pacientes imunocomprometidos.

Nenhum dos métodos usados nos diagnósticos laboratoriais primários de rotina identifica as espécies de *Cryptosporidium* presentes. Esses testes de genotipagem baseados em reação em cadeia da polimerase estão disponíveis em laboratórios de referência.

Exames por imagem

Quando há suspeita de comprometimento do trato biliar em um paciente imunocomprometido, indica-se ultrassonografia ou tomografia computadorizada (TC) do trato biliar. A confirmação de criptosporidiose biliar é possível usando colangiopancreatografia retrógrada endoscópica para obter as biópsias histológicas e a bile para os exames laboratoriais.

Fatores de risco

Fortes

contato com gado, especialmente bezerros e carneiros

- O *C. parvum*, mas não o *C. hominis*, é uma zoonose que pode ser adquirida em visitas a fazendas, particularmente onde ruminantes jovens estejam presentes. [24] [50] [51]

viagem internacional

- Os viajantes correm risco, especialmente aqueles com destino a países em desenvolvimento e, em particular, os mochileiros ou trilheiros que podem vir a beber água de fontes contaminadas. [24] [50] [52]

idade: 3 anos ou menos

- Crianças com 3 anos de idade ou menos estão particularmente em risco, já tendo sido descritos surtos em creches. [53]

deficiência imune: mediada por células-T

- Pessoas com imunidade comprometida das células T estão em risco de doença grave com a infecção por *Cryptosporidium*. As imunodeficiências das células T incluem infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), leucemia, linfoma e imunodeficiência primária das células T.

natação e esportes aquáticos recreacionais

- Como os oocistos resistem à cloração, os surtos têm sido associados a piscinas e parques aquáticos, e a infecção pode ocorrer durante atividades aquáticas em outros locais como lagos e riachos. [50] [54] [55] [56]

beber água não filtrada

- A contaminação de fontes de abastecimento de água potável na comunidade tem o potencial de causar grandes surtos de criptosporidiose, pois o *Cryptosporidium* não morre com a cloração padrão. O maior surto ocorreu em Milwaukee em 1994. [57] Devido ao tamanho dos oocistos do *Cryptosporidium* (3 a 6 micrômetros), os filtros no ponto de uso usados para o controle devem ser apropriados para essa finalidade (osmose reversa ou filtros de 1 micrômetro absoluto, por exemplo).

idas ao banheiro ou trocas de fraldas de crianças menores

- Contato com pessoas com diarreia, idas ao banheiro ou trocas de fraldas de crianças menores podem representar risco de transmissão de criptosporidiose.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem pouca idade (3 anos ou menos), especialmente se estiver frequentando creche; imunodeficiência das células T (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] avançada, leucemia, linfoma, imunodeficiência primária das células T); viagem internacional (especialmente para países não industrializados); contato com gado; ingestão de água contaminada; exposição a água de piscina ou em atividades recreacionais; contato com outras pessoas com diarreia; e troca de fraldas ou ida ao banheiro com crianças pequenas.

diarreia (comum)

- A diarreia é encontrada em praticamente todos os casos e pode continuar por até 3 semanas ou algumas vezes por mais tempo; ela também pode ter uma natureza recidivante e remitente. As fezes tendem a ser de natureza aquosa e volumosa. Nos pacientes imunocomprometidos, a diarreia pode ser crônica e intratável.

Outros fatores de diagnóstico

dor abdominal (comum)

- Presente na maioria dos casos.[\[24\]](#) [\[64\]](#)

vômitos (comum)

- Presente em cerca da metade a dois terços dos casos.[\[24\]](#) [\[64\]](#)

perda de apetite (comum)

- Presente em cerca da metade a dois terços dos casos.[\[24\]](#) [\[64\]](#)

febre baixa (comum)

- Presente em um terço a dois terços dos casos.[\[24\]](#) [\[64\]](#)

perda de peso (comum)

- Na doença aguda, a diarreia pode continuar por até 4 semanas e pode ocorrer significativa perda de peso. Em pacientes com imunodeficiência nas células T, uma diarreia de grande volume é frequentemente associada a intensa perda de peso.

dor abdominal no quadrante superior direito (incomum)

- A colangite é uma característica de doença pancreatobiliar, ocasionalmente encontrada em pessoas gravemente imunocomprometidas.

icterícia (incomum)

- Pode significar colangite esclerosante, que pode, consequentemente, causar cirrose hepática, mas ocorre apenas em pessoas gravemente imunocomprometidas.

secreção nasal e dor facial (incomum)

- A sinusite tem sido descrita muito raramente em pacientes gravemente imunocomprometidos.[48] [49]

tosse e dispneia (incomum)

- O comprometimento traqueobrônquico tem ocorrido raramente em pacientes imunocomprometidos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
microscopia das fezes <ul style="list-style-type: none"> • Amostras fecais podem ser enviadas frescas ou em formalina a 10%. As fezes conservadas em formalina precisam ser concentradas por sedimentação com acetato de etila antes da obtenção de um esfregaço corado com coloração álcool-ácido resistente, ou colorações fluorescentes ou imunofluorescentes diretas.[62] [Fig-1] [Fig-3]	Oocistos de Cryptosporidium observados
Deteção de antígeno de Cryptosporidium <ul style="list-style-type: none"> • Amostras fecais podem ser submetidas frescas, em formalina a 5% ou a 10%, ou em formalina de ácido acético-acetato de sódio, mas as instruções do kit específico devem ser consultadas. Amostras concentradas são inadequadas para teste com ensaio imunoenzimático ou imunocromatográfico. • Os métodos de detecção do antígeno do Cryptosporidium fornecem uma alternativa à microscopia com coloração, altamente qualificada e trabalhosa. • Os ensaios imunoenzimáticos são declaradamente superiores à microscopia álcool-ácido resistente e comparáveis à microscopia de imunofluorescência direta em termos de sensibilidade e especificidade. Os ensaios imunocromatográficos rápidos são comparáveis à microscopia álcool-ácido resistente. • Kits combinados para detecção de Cryptosporidium e Giardia ou Cryptosporidium, Giardia e Entamoeba histolytica estão disponíveis. O desempenho do kit de teste deve ser monitorado, visto que foram relatados falso-positivos.[62] [63] 	positivo para antígenos de Cryptosporidium

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ultrassonografia do trato biliar <ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia do trato biliar é indicada quando há suspeita de comprometimento do trato biliar em um paciente imunocomprometido. 	dilatação do ducto colédoco e/ou dos ductos intra-hepáticos, espessamento da parede da vesícula biliar, fluido pericolecístico
tomografia computadorizada (TC) do trato biliar <ul style="list-style-type: none"> A TC do trato biliar é indicada quando há suspeita de comprometimento do trato biliar em um paciente imunocomprometido. 	dilatação do ducto colédoco e/ou dos ductos intra-hepáticos, espessamento da parede da vesícula biliar, fluido pericolecístico
colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) <ul style="list-style-type: none"> A confirmação de criptosporidiose biliar é possível usando CPRE para obter as biópsias histológicas e a bile para os exames laboratoriais. 	ducto colédoco dilatado, papilite, estenose papilar, estenoses do ducto intra-hepático, ducto pancreático dilatado; método de obtenção de uma amostra para teste
reação em cadeia da polimerase para DNA de <i>Cryptosporidium</i> <ul style="list-style-type: none"> Amostras fecais e aspirados enviados preferencialmente frescos; amostras de tecido podem ser enviadas em soro fisiológico. A detecção do DNA por métodos baseados em reação em cadeia da polimerase pode ser solicitada ocasionalmente, em particular para a detecção de outros estágios do ciclo de vida em tipos de espécimes que não as fezes (fluido intestinal, lavados broncoalveolares, lavados antrais, amostras de tecido, espécimes de biópsia) de pacientes imunocomprometidos. 	DNA de <i>Cryptosporidium</i> detectado
reação em cadeia da polimerase para a identificação de espécies de <i>Cryptosporidium</i> <ul style="list-style-type: none"> Amostras fecais preferencialmente enviadas frescas. 	Espécies ou genótipos de <i>Cryptosporidium</i> detectados

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Diarreia aguda	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer agente infeccioso (bacteriano, viral, parasitário) causando gastroenterite pode causar uma apresentação similar. 	<ul style="list-style-type: none"> A coprocultura e os testes sorológicos ou de microscopia para patógenos bacterianos, outros parasitas ou vírus gastrointestinais positivos de acordo com o patógeno.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Diarreia crônica	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer agente infeccioso que esteja causando gastroenterite pode causar uma apresentação similar, mas na diarreia crônica pode haver outros fatores contribuintes não infecciosos como distúrbios intestinais, doenças infiltrantes e causas iatrogênicas. 	<ul style="list-style-type: none"> A coprocultura e os testes sorológicos ou de microscopia para patógenos bacterianos, outros parasitas ou vírus gastrointestinais positivos de acordo com o patógeno.
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> Pode se manifestar com fadiga, diarreia, dor abdominal, perda de peso, febre e sangramento retal. Outros sinais podem incluir úlceras orais, acrocórdons perianais, fístulas, abscessos e tratos sinusais; nenhuma massa presente no exame de toque retal. 	<ul style="list-style-type: none"> Coprocultura, microscopia e teste de antígeno: negativos. Séries radiográficas do trato gastrointestinal superior e do intestino delgado: edema e ulceração da mucosa com estreitamento e estenose luminal. Tomografia computadorizada/ressonância nuclear magnética (TC/RNM) do abdome: lesões descontínuas e segmentares (skip lesions), espessamento da parede intestinal, inflamação adjacente, abscesso, fístulas. Colonoscopia: úlceras aftosas, hiperemia, edema, nodularidade mucosa, lesões descontínuas e segmentares (skip lesions)
Colite ulcerativa	<ul style="list-style-type: none"> Pode se manifestar com diarreia hemorrágica, história de dor na parte inferior do abdome, urgência fecal, presença de manifestações extraintestinais (por exemplo, eritema nodoso, artropatia aguda), história de colangite esclerosante primária; nenhuma massa presente no exame de toque retal. 	<ul style="list-style-type: none"> Coprocultura, microscopia e teste de antígeno: negativos. Histologia: doença distal contínua, depleção de mucina, plasmocitose basal, atrofia difusa da mucosa, ausência de granulomas e preservação anal. Colonoscopia: envolvimento retal, envolvimento uniforme contínuo, perda da marcação vascular, eritema difuso, granularidade da mucosa, fístulas (raramente observadas), íleo terminal normal (ou leve ileíte na pancolite).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHA) do intestino	<ul style="list-style-type: none"> Diarreia profusa após transplante da medula óssea pode ser um sinal de DECHA do intestino. 	<ul style="list-style-type: none"> Descartar a presença de <i>Cryptosporidium</i>; exame de fezes e teste de antígenos negativos para outros agentes infecciosos; evidência histológica de DECHA à biópsia endoscópica.

Critérios de diagnóstico

Definições de casos para criptosporidiose[65]

A Criptosporidiose confirmada em laboratório é definida como a detecção de um membro do gênero *Cryptosporidium* por 1 dos seguintes métodos de identificação:

- Organismos nas fezes, fluido intestinal, amostras de tecido ou espécimes de biópsia
- Antígenos nas fezes ou fluido intestinal
- Ácido nucleico por reação em cadeia da polimerase nas fezes, fluido intestinal, amostras de tecido ou espécimes de biópsia.

Quando o diagnóstico laboratorial é realizado por teste imunocromatográfico em cartão/teste rápido em cartão, o diagnóstico é considerado provável; testes imunocromatográficos em cartão e ensaio imunoenzimático podem ser confirmados por coloração e microscopia, de acordo com a prática local.

Os casos podem ser classificados como se segue.

- Confirmado:** um caso compatível com a descrição clínica e pelo menos 1 dos critérios para confirmação laboratorial, conforme descrito acima. Quando disponíveis, a designação da espécie e a caracterização molecular devem ser relatadas.
- Provável:** um caso compatível com a descrição clínica e que tenha associação epidemiológica a um caso confirmado.

Abordagem passo a passo do tratamento

A doença é autolimitada em pacientes imunocompetentes. Geralmente, não é necessário tratamento além de medidas para prevenção da desidratação, como solução de reidratação oral. As modalidades de tratamento são limitadas. A nitazoxanida pode ser prescrita para uso em pacientes imunocompetentes >1 ano de idade, mas não costuma ser necessário um tratamento específico, visto que a doença é autolimitada nesse grupo de pacientes. Em pacientes imunocomprometidos com doença refratária ou grave, os benefícios da nitazoxanida não são comprovados, embora o medicamento possa ser prescrito.

O portador assintomático ocorre tanto em pacientes imunocompetentes como em imunocomprometidos; entretanto, o tratamento não é necessário nesses pacientes.

Pacientes imunocompetentes

A doença é autolimitada em pacientes imunocompetentes. Os sintomas geralmente remitem em 7 a 14 dias, embora possam durar 3 a 4 semanas (em pacientes que buscam atendimento médico a média é de 13 dias, com uma mediana de 11 dias).^[24] A melhora é seguida por uma breve recorrência dos sintomas em cerca de um terço dos casos.^[24] ^[57] Geralmente, não é necessário tratamento além de medidas para prevenção da desidratação, como solução de reidratação oral.

Caso seja necessário tratamento, como no caso da persistência de sintomas, a nitazoxanida poderá ser prescrita para pacientes imunocompetentes >1 ano de idade e será bem tolerada. Entretanto, mesmo com o tratamento, leva até 5 dias para que a diarreia remita em 80% dos casos.^[66] Quando há pouca melhora, os pacientes são tratados com múltiplos ciclos de 3 dias de nitazoxanida,^[67] e ciclos de 7 dias também têm sido utilizados.^[68] ^[69]

Não existem critérios definitivos para quando o tratamento deve ser instituído, e o tratamento não é obrigatório, mesmo se a diarreia durar por >7 dias; no entanto, alguns médicos podem escolher tratar a infecção logo após o diagnóstico.

Pacientes imunocomprometidos

A doença pode ser prolongada e refratária ao tratamento em pacientes imunocomprometidos. A terapêutica antimicrobiana pode melhorar os sintomas, mas raramente é curativa, com recidiva geralmente ocorrendo quando o tratamento é descontinuado. Outras infecções oportunistas concomitantes devem ser descartadas. Em geral, o princípio para o tratamento em pacientes imunocomprometidos é tratar a deficiência imune subjacente, que, por sua vez, resultará na melhora da criptosporidiose.

Nos pacientes com infecção por HIV, a terapia antirretroviral é o tratamento de primeira escolha. Além de melhorar o nível de células CD4 e recuperar o grau de imunidade, os inibidores da protease reduzem a invasão de células hospedeiras pelos esporozoítos do *Cryptosporidium* e o desenvolvimento do parasita in vitro.^[70] Em outros tipos de imunodeficiência, a melhora da imunidade por meio do tratamento do distúrbio primário, quando possível, também pode ocasionar a melhora.^[71] Entre os pacientes em alto risco de criptosporidiose grave estão aqueles com leucemia e linfoma (particularmente crianças) ou aqueles com imunodeficiência primária das células T. Em casos graves de criptosporidiose, pode ser necessário tratamento de suporte, o qual pode incluir reidratação intravenosa e correção dos eletrólitos caso tenha ocorrido grande perda de fluidos.

A nitazoxanida não é aprovada para tratamento de pacientes imunocomprometidos, visto que não se mostrou superior ao placebo nesses pacientes. Ao se deparar com a doença, que pode ser fatal se refratária e/ou grave em um paciente imunocomprometido, os médicos podem, mesmo assim, optar pelo uso da nitazoxanida. Em pacientes infectados pelo HIV, a nitazoxanida (ciclo de 14 dias) pode ser usada em conjunto com terapia antirretroviral.[72] [73] [74]

Outros agentes

Outros agentes foram usados para o tratamento de criptosporidiose, mas há poucas evidências sobre sua eficácia, e eles não estão licenciados para essa indicação.[72]

Paromomicina

- A paromomicina, um aminoglicosídeo, é mal-absorvida pelo trato gastrointestinal e tem sido usada como um agente oral para criptosporidiose, demonstrando alguns benefícios em pacientes com HIV/síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).[75] [76] [77]

Azitromicina

- Há relatos anedóticos de respostas à azitromicina,[78] [79] [80] mas outros não encontraram benefícios.[81]
- Foi documentado o uso bem-sucedido de azitromicina em combinação com paromomicina em relatos de casos e em uma série não controlada de pacientes com AIDS.[82] [83] Assim, alguns médicos experientes no manejo de pacientes imunocomprometidos com criptosporidiose grave ou com risco de vida recomendam a combinação de nitazoxanida, paromomicina e azitromicina.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
imunocompetentes		
■ sintomas persistentes	1a adjunto	terapia de suporte nitazoxanida
imunocomprometido		
■ doença grave e/ou refratária	1a mais mais	tratamento do distúrbio primário terapia de suporte nitazoxanida

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

imunocompetentes

imunocompetentes

1a

terapia de suporte

» A doença é autolimitada em pacientes imunocompetentes. Os sintomas geralmente remitem em 7 a 14 dias, embora possam durar por 3 a 4 semanas (em casos que buscam atendimento médico a média é de 13 dias, com uma mediana de 11 dias).^[24] A melhora é seguida por uma breve recorrência dos sintomas em cerca de um terço dos casos.^[24] ^[57]

» Geralmente, não é necessário tratamento além de medidas para prevenção da desidratação, como solução de reidratação oral.

■ sintomas persistentes

adjunto

nitazoxanida

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **nitazoxanida**: crianças de 1 a 3 anos de idade: 100 mg por via oral duas vezes ao dia por 3 dias; crianças de 4 a 11 anos de idade: 200 mg duas vezes ao dia por 3 dias; crianças ≥12 anos de idade e adultos: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 3 dias

» Caso seja necessário tratamento (por exemplo, quando há persistência dos sintomas), a nitazoxanida pode ser prescrita para pacientes imunocompetentes >1 ano de idade e é bem tolerada. Mesmo com o tratamento, leva até 5 dias para que a diarreia remita em 80% dos casos.^[66]

» Quando há pouca melhora, os pacientes são tratados com múltiplos ciclos de 3 dias de nitazoxanida,^[67] e ciclos de 7 dias também têm sido utilizados.^[68] ^[69]

» Não existem critérios definitivos para quando o tratamento deve ser instituído, e o tratamento não é obrigatório, mesmo se a diarreia durar por >7 dias; no entanto, alguns médicos escolhem tratar a infecção tão logo seja diagnosticada.

imunocomprometido

1a

tratamento do distúrbio primário

Agudo

» Entre os pacientes em alto risco de criptosporidiose grave estão aqueles com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), leucemia e linfoma (particularmente crianças), ou aqueles com imunodeficiência primária das células T.

» Em geral, somente a melhora da condição imune subjacente resulta em melhora significativa.

» Nos pacientes com infecção por HIV, a terapia antirretroviral é o tratamento de primeira escolha. Além de melhorar o nível de células CD4 e recuperar o grau de imunidade, os inibidores da protease reduzem a invasão de células hospedeiras pelos esporozoítos do *Cryptosporidium* e o desenvolvimento do parasita in vitro.^[70]

» Em outros tipos de imunodeficiência, a melhora da imunidade, quando possível, também pode ocasionar a melhora.^[71]

mais

terapia de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em casos graves de criptosporidiose, pode ser necessário tratamento de suporte, o qual pode incluir reidratação intravenosa e correção dos eletrólitos caso tenha ocorrido grande perda de fluidos.

■ **doença grave e/ou refratária**

mais

nitazoxanida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **nitazoxanida**: crianças de 1 a 3 anos de idade: 100 mg por via oral duas vezes ao dia por 3-14 dias; crianças de 4 a 11 anos de idade: 200 mg duas vezes ao dia por 3-14 dias; crianças ≥ 12 anos de idade: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 3-14 dias; adultos: 500-1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 14 dias

» A nitazoxanida não é aprovada para tratamento de pacientes imunocomprometidos, visto que não se mostrou superior ao placebo nesses pacientes. Ao se deparar com a doença, que pode ser fatal se refratária e/ou grave em um paciente imunocomprometido, os médicos podem, mesmo assim, optar pelo uso da nitazoxanida.

Agudo

» Em pacientes infectados pelo HIV, a nitazoxanida (ciclo de 14 dias) pode ser usada em conjunto com terapia antirretroviral.[72] [73] [74]

» Alguns médicos experientes no manejo de pacientes imunocomprometidos com criptosporidiose grave ou com risco de vida recomendam a combinação de nitazoxanida, paromomicina e azitromicina. No entanto, são fracas as evidências de sua eficácia e essa combinação não foi licenciada para essa indicação.[82] [83]

Recomendações

Monitoramento

Em pacientes imunocompetentes, não costuma ser necessário monitoramento ou teste de acompanhamento. A criptosporidiose é uma doença de notificação compulsória nacional nos EUA e deve ser relatada ao departamento de saúde do estado.

Em pacientes imunocomprometidos, a repetição do teste em determinados intervalos pode ajudar a determinar se houve eliminação total dos parasitas, embora isso seja de difícil obtenção a menos que haja melhora da função imunológica.

Instruções ao paciente

A manutenção da hidratação é importante, particularmente em crianças muito pequenas e naqueles gravemente imunocomprometidos ou que tenham doença crônica.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
desidratação grave em pacientes imunocomprometidos e crianças pequenas	variável	média
Pode ocorrer desidratação grave em pacientes imunocomprometidos e crianças pequenas. Os cuidadores devem assegurar a ingestão adequada de líquidos por via oral para evitar desidratação. Nos casos em que tenha ocorrido desidratação, é necessária a correção imediata da hidratação, geralmente com solução de reidratação oral ou com fluidoterapia intravenosa caso a ingestão oral esteja comprometida.		
colecistite	variável	baixa
Resultado do comprometimento do trato biliar em pessoas gravemente imunocomprometidas. O diagnóstico pode ser confirmado por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e biópsia, além do envio de bile para teste de <i>Cryptosporidium</i> .		
colangite esclerosante	variável	baixa
Resultado do comprometimento do trato biliar em pessoas gravemente imunocomprometidas. O diagnóstico pode ser confirmado por CPRE e biópsia, além do envio de bile para teste de <i>Cryptosporidium</i> . A melhora da função imunológica do paciente, quando possível, pode ocasionar a melhora. A colonização do trato biliar oferece ao parasita proteção contra agentes com ação no lúmen intestinal, como a paromomicina; assim, recomenda-se um agente com excreção biliar como a nitazoxanida.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pancreatite	variável	baixa
Resultado do comprometimento pancreatobiliar em pessoas gravemente imunocomprometidas. O diagnóstico pode ser confirmado por CPRE e biópsia.		
cirrose biliar	variável	baixa
Resultado da colangite esclerosante. A biópsia hepática confirma o diagnóstico.		
pneumatose cistoide intestinal	variável	baixa
Raramente, em pacientes infectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV), podem ocorrer cistos com gás na parede intestinal que podem se romper, resultando em pneumorretroperitônio e pneumomediastino.[1]		
sinusite	variável	baixa
A sinusite também tem sido descrita muito raramente em pacientes gravemente imunocomprometidos com criptosporidiose.[48] [49]		
tosse e dispneia	variável	baixa
O comprometimento traqueobrônquico tem ocorrido raramente em pacientes gravemente imunocomprometidos.		

Prognóstico

O prognóstico varia muito de acordo com o estado imunológico do hospedeiro. Em pacientes imunocompetentes sem outras complicações (por exemplo, desnutrição), a criptosporidiose é autolimitada e espera-se que ocorra recuperação completa. Em pacientes imunocomprometidos, o prognóstico é determinado pela natureza do quadro clínico subjacente.

Pacientes imunocompetentes

A doença é autolimitada em pacientes imunocompetentes; os sintomas geralmente remitem em 7 a 14 dias, embora possam durar 3 a 4 semanas (média de 13 dias, mediana de 11 dias).[24] A melhora inicial é seguida por uma breve recorrência dos sintomas em cerca de um terço dos casos após uma mediana de 3 dias (faixa de 2-10 dias).[57] Dentro dos 3 meses da infecção inicial, 40% dos pacientes relataram recorrência dos sintomas gastrointestinais após a recuperação da infecção inicial.[84]

Uma artrite reativa soronegativa foi relatada em adultos[85] [86] e crianças,[87] [88] incluindo um relato de doença de Reiter (artrite, conjuntivite e uretrite).[87] Foi relatada dor articular de maior duração nos pacientes com criptosporidiose em comparação a controles saudáveis, em um estudo do Reino Unido conduzido 2 meses após o diagnóstico inicial de infecção por *Cryptosporidium*. [84] Dor articular, dor nos olhos, cefaleia recorrente, tonturas e fadiga foram significativamente mais comuns em casos de *C. hominis*, mas não de *C. parvum*, que em controles saudáveis.[84]

Acredita-se que a infecção confira um grau de imunidade, mas infecções repetidas são possíveis.

Pacientes imunocomprometidos

A doença pode ser prolongada e refratária ao tratamento. A terapêutica antimicrobiana pode melhorar os sintomas, mas raramente é curativa, com recidiva geralmente ocorrendo quando o tratamento é descontinuado. Em geral, somente a melhora da condição imune subjacente resulta em melhora significativa. As recidivas também podem ocorrer após deterioração da função imunológica, caso a infecção tenha sido suprimida mas não completamente eliminada.

Os pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) com contagens de CD4+ $>180/\text{mm}^3$ têm maior probabilidade de desenvolver doença transitória ou autolimitada.[58] [59] A doença fulminante (marcada pela eliminação de >2 litros de fezes por dia) só ocorreu em pacientes com contagem de CD4+ $<50/\text{mm}^3$. [59] Contagens mais baixas de CD4+ foram preditivas de diarreia crônica.[60] Quatro síndromes clínicas distintas de criptosporidiose foram identificadas em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) com contagem de CD4+ $<200/\text{mm}^3$: diarreia transitória, doença recidivante, diarreia crônica e doença semelhante ao cólera.[8] Nesse grupo de pacientes, predominaram a diarreia crônica e a doença semelhante ao cólera com grande perda de peso. Embora a criptosporidiose tenha influenciado significativamente as taxas de sobrevivência, ela não estava associada a síndromes clínicas individuais de criptosporidiose.[8]

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Última publicação em: 2017

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics

Última publicação em: 2016

Recursos online

1. [CDC: laboratory identification of parasitic diseases of public health concern - cryptosporidiosis](#) (*external link*)
2. [CDC: cryptosporidiosis - prevention & control](#) (*external link*)

Artigos principais

- Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Jan;15(1):145-54. [Texto completo](#)
- Juranek DD. Cryptosporidiosis: sources of infection and guidelines for prevention. *Clin Infect Dis.* 1995 Aug;21(suppl 1):S57-61.
- Farthing MJ. Clinical aspects of human cryptosporidiosis. In: Petry F, ed. *Cryptosporidiosis and microsporidiosis. Contributions in microbiology.* Karger, Basel: 2000;6:50-74.
- MacKenzie WR, Schell WL, Blair KA, et al. Massive outbreak of waterborne *Cryptosporidium* infection in Milwaukee, Wisconsin: recurrence of illness and risk of secondary transmission. *Clin Infect Dis.* 1995 Jul;21(1):57-62.
- Centers for Disease Control and Prevention. Cryptosporidiosis (*Cryptosporidium* spp.): 2012 case definition. February 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis.* 2001 Jul 1;184(1):103-6.
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. December 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. August 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)

Referências

1. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Jan;15(1):145-54. [Texto completo](#)
2. Chalmers RM, Davies AP. Mini-review: Clinical cryptosporidiosis. *Exp Parasitol.* 2010 Jan;121(1):138-46.
3. Barta JR, Thompson RC. What is *Cryptosporidium*? Reappraising its biology and phylogenetic affinities. *Trends Parasitol.* 2006 Oct;22(10):463-8.
4. Cavalier-Smith T. Gregarine site-heterogeneous 18S rDNA trees, revision of gregarine higher classification, and the evolutionary diversification of sporozoa. *Eur J Protistol.* 2014 Oct;50(5):472-95.
5. Fayer R. Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Exp Parasitol.* 2010 Jan;124(1):90-7.

6. Chalmers RM, Robinson G, Elwin K, et al. Cryptosporidium sp. rabbit genotype, a newly identified human pathogen. *Emerg Infect Dis.* 2009 May;15(5):829-30. [Texto completo](#)
7. Cama VA, Bern C, Roberts J, et al. Cryptosporidium species and subtypes and clinical manifestations in children, Peru. *Emerg Infect Dis.* 2008 Oct;14(10):1567-74. [Texto completo](#)
8. Manabe YC, Clark DP, Moore RD, et al. Cryptosporidiosis in patients with AIDS: correlates of disease and survival. *Clin Infect Dis.* 1998 Sep;27(3):536-42. [Texto completo](#)
9. Pettoello-Mantovani M, Di Martino L, Dettori G, et al. Asymptomatic carriage of intestinal Cryptosporidium immunocompetent and immunodeficient children: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Dec;14(12):1042-7.
10. Isaacs D, Hunt GH, Phillips AD, et al. Cryptosporidiosis in immunocompetent children. *J Clin Pathol.* 1985 Jan;38(1):76-81.
11. Baxby D, Hart CA. The incidence of cryptosporidiosis: a two-year prospective survey in a children's hospital. *J Hyg (Lond).* 1986 Feb;96(1):107-11.
12. Addiss DG, Stewart JM, Finton RJ, et al. Giardia lamblia and Cryptosporidium infections in child day-care centers in Fulton County, Georgia. *Pediatr Infect Dis J.* 1991 Dec;10(12):907-11.
13. García-Rodríguez JA, Martín-Sánchez AM, Canut Blasco A, et al. The prevalence of Cryptosporidium species in children in day care centres and primary schools in Salamanca (Spain): an epidemiological study. *Eur J Epidemiol.* 1990 Dec;6(4):432-5.
14. Davies AP, Campbell B, Evans MR, et al. Asymptomatic carriage of protozoan parasites in children in day care centers in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Sep;28(9):838-40.
15. Lacroix C, Berthier M, Agius G, et al. Cryptosporidium oocysts in immunocompetent children: epidemiologic investigations in the day-care centers of Poitiers, France. *Eur J Epidemiol.* 1987 Dec;3(4):381-5.
16. Sallon S, Deckelbaum RJ, Schmid II, et al. Cryptosporidium, malnutrition, and chronic diarrhea in children. *Am J Dis Child.* 1988 Mar;142(3):312-5.
17. Sarabia-Arce S, Salazar-Lindo E, Gilman RH, et al. Case-control study of Cryptosporidium parvum infection in Peruvian children hospitalized for diarrhea: possible association with malnutrition and nosocomial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1990 Sep;9(9):627-31.
18. Lima AA, Fang G, Schorling JB, et al. Persistent diarrhea in Northeast Brazil: etiologies and interactions with malnutrition. *Acta Paediatr Suppl.* 1992 Sep;381:39-44.
19. Mølbak K, Andersen M, Aaby P, et al. Cryptosporidium infection in infancy as a cause of malnutrition: a community study from Guinea-Bissau, west Africa. *Am J Clin Nutr.* 1997 Jan;65(1):149-52.
20. Checkley W, Epstein LD, Gilman RH, et al. Effects of Cryptosporidium parvum in Peruvian children: growth faltering and subsequent catch-up growth. *Am J Epidemiol.* 1998 Sep 1;148(5):497-506. [Texto completo](#)

21. Adak GK, Long SM, O'Brien SJ. Trends in indigenous foodborne disease and deaths, England and Wales: 1992 to 2000. *Gut*. 2002 Dec;51(6):832-41.
22. Painter JE, Hlavsa MC, Collier SA, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Cryptosporidiosis surveillance - United States, 2011-2012. *MMWR Suppl*. 2015 May 1;64(3):1-14.
23. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):209-22.
24. Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, et al. Sporadic cryptosporidiosis case-control study with genotyping. *Emerg Infect Dis*. 2004 Jul;10(7):1241-9. [Texto completo](#)
25. Chalmers RM, Elwin K, Thomas AL, et al. Long-term *Cryptosporidium* typing reveals the aetiology and species-specific epidemiology of human cryptosporidiosis in England and Wales, 2000 to 2003. *Euro Surveill*. 2009 Jan 15;14(2):19086.
26. Fayer R. General biology. In: Fayer R, Xiao L, eds. *Cryptosporidium and cryptosporidiosis*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008:1-42.
27. Juranek DD. Cryptosporidiosis: sources of infection and guidelines for prevention. *Clin Infect Dis*. 1995 Aug;21(suppl 1):S57-61.
28. Clayton F, Heller T, Kotler DP. Variation in the enteric distribution of cryptosporidia in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Path*. 1994 Oct;102(4):420-5.
29. Berk RN, Wall SD, McArdle CB, et al. Cryptosporidiosis of the stomach and small intestine in patients with AIDS. *AJR Am J Roentgenol*. 1984 Sep;143(3):549-54. [Texto completo](#)
30. Meisel JL, Perera DR, Meligro C, et al. Overwhelming watery diarrhea associated with a *Cryptosporidium* in an immunosuppressed patient. *Gastroenterology*. 1976 Jun;70(6):1156-60.
31. Farthing MJ. Clinical aspects of human cryptosporidiosis. In: Petry F, ed. *Cryptosporidiosis and microsporidiosis*. Contributions in microbiology. Karger, Basel: 2000;6:50-74.
32. Guarino A, Canani RB, Pozio E, et al. Enterotoxic effect of stool supernatant of *Cryptosporidium*-infected calves on human jejunum. *Gastroenterology*. 1994 Jan;106(1):28-34.
33. Guarino A, Canani RB, Casola A, et al. Human intestinal cryptosporidiosis: secretory diarrhea and enterotoxic activity in Caco-2 cells. *J Infect Dis*. 1995 Apr;171(4):976-83.
34. Laurent F, Eckmann L, Savidge TC, et al. *Cryptosporidium parvum* infection of human intestinal epithelial cells induces the polarized secretion of C-X-C chemokines. *Infect Immun*. 1997 Dec;65(12):5067-73. [Texto completo](#)
35. McDonald V, Smith R, Robinson H, et al. Host immune responses against *Cryptosporidium*. *Contrib Microbiol*. 2000;6:75-91.

36. Argenzio RA, Liacos JA, Levy ML, et al. Villous atrophy, crypt hyperplasia, cellular infiltration, and impaired glucose-Na absorption in enteric cryptosporidiosis of pigs. *Gastroenterology*. 1990 May;98(5 Pt 1):1129-40.
37. Kirkpatrick BD, Noel F, Rouzier PD, et al. Childhood cryptosporidiosis is associated with a persistent systemic inflammatory response. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 1;43(5):604-8.
38. Lumadue JA, Manabe YC, Moore RD, et al. A clinicopathologic analysis of AIDS-related cryptosporidiosis. *AIDS*. 1998 Dec 24;12(18):2459-66.
39. Bonacini M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1992 Apr;92(4):404-11.
40. Benhamou Y, Caumes E, Gerosa Y, et al. AIDS-related cholangiopathy: critical analysis of a prospective series of 26 patients. *Dig Dis Sci*. 1993 Jun;38(6):1113-8.
41. Chen XM, Levine SA, Tietz P, et al. *Cryptosporidium parvum* is cytopathic for cultured human biliary epithelia via an apoptotic mechanism. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):906-13.
42. Chen XM, Gores GJ, Paya CV, et al. *Cryptosporidium parvum* induces apoptosis in biliary epithelia by a Fas/Fas ligand-dependent mechanism. *Am J Physiol*. 1999 Sep;277(3):G599-608. [Texto completo](#)
43. Davis JJ, Heyman MB, Ferrell L, et al. Sclerosing cholangitis associated with chronic cryptosporidiosis in a child with congenital immunodeficiency disorder. *Am J Gastroenterol*. 1987 Nov;82(11):1196-1202.
44. Dowsett JF, Miller R, Davidson R, et al. Sclerosing cholangitis in acquired immunodeficiency syndrome: case reports and review of the literature. *Scand J Gastroenterol*. 1988 Dec;23(10):1267-74.
45. Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med*. 1989 May;86(5):539-46.
46. Chen XM, LaRusso NF. Cryptosporidiosis and the pathogenesis of AIDS-cholangiopathy. *Semin Liver Dis*. 2002 Aug;22(3):277-89.
47. McLauchlin J, Amar CF, Pedraza-Díaz S, et al. Polymerase chain reaction-based diagnosis of infection with *Cryptosporidium* in children with primary immunodeficiencies. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Apr;22(4):329-35.
48. Clavel A, Arnal AC, Sánchez EC, et al. Respiratory cryptosporidiosis: case series and review of the literature. *Infection*. 1996 Sep-Oct;24(5):341-6.
49. Dunand VA, Hammer SM, Rossi R, et al. Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with human immunodeficiency virus: report of five cases and review. *Clin Infect Dis*. 1997 Aug;25(2):267-72. [Texto completo](#)
50. Robertson B, Sinclair MI, Forbes AB, et al. Case control studies of sporadic cryptosporidiosis in Melbourne and Adelaide, Australia. *Epidemiol Infect*. 2002 Jun;28(3):419-31.

51. Pritchard GC, Fleetwood AJ. Cryptosporidiosis and farm visits. *Vet Rec.* 1995 Feb 18;136(7):179.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Cryptosporidium (also known as "Crypto"): Sources of infection and risk factors. April 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
53. Cordell RL, Addiss DG. Cryptosporidiosis in child care settings: a review of the literature and recommendations for prevention and control. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Apr;13(4):310-7.
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cryptosporidiosis outbreaks associated with recreational water use - five states, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007 Jul 27;56(29):729-32. [Texto completo](#)
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of cryptosporidiosis associated with a splash park - Idaho, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Jun 12;58(22):615-8. [Texto completo](#)
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Communitywide cryptosporidiosis outbreak - Utah, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Sep 12;57(36):989-93. [Texto completo](#)
57. MacKenzie WR, Schell WL, Blair KA, et al. Massive outbreak of waterborne *Cryptosporidium* infection in Milwaukee, Wisconsin: recurrence of illness and risk of secondary transmission. *Clin Infect Dis.* 1995 Jul;21(1):57-62.
58. Flanigan T, Whalen C, Turner J, et al. *Cryptosporidium* infection and CD4 counts. *Ann Intern Med.* 1992 May 15;116(10):840-2.
59. Blanshard C, Jackson AM, Shanson DC, et al. Cryptosporidiosis in HIV-seropositive patients. *Q J Med.* 1992 Nov-Dec;85(307-308):813-23.
60. Navin TR, Weber R, Vugia DJ, et al. Declining CD4+ T-lymphocyte counts are associated with increased risk of enteric parasitosis and chronic diarrhea: results of a 3-year longitudinal study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999 Feb 1;20(2):154-9.
61. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001 Feb 1;32(3):331-51. [Texto completo](#)
62. Garcia LS. *Diagnostic medical parasitology.* 5th ed. Washington DC: ASM Press; 2007.
63. Doing KM, Hamm JL, Jellison JA, et al. False-positive results obtained with the Alexon ProSpecT *Cryptosporidium* enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol.* 1999 May;37(5):1582-3. [Texto completo](#)
64. Public Health Laboratory Service Study Group. Cryptosporidiosis in England and Wales: prevalence and clinical and epidemiological features. *BMJ.* 1990 Mar;300(6727):774-7. [Texto completo](#)
65. Centers for Disease Control and Prevention. Cryptosporidiosis (*Cryptosporidium* spp.): 2012 case definition. February 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis.* 2001 Jul 1;184(1):103-6.

67. Diaz E, Mondragon J, Ramirez E, et al. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. *Am J Trop Med Hyg.* 2003 Apr;68(4):384-5. [Texto completo](#)
68. Favennec L, Jave Ortiz J, Gargala G, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jan;17(2):265-70. [Texto completo](#)
69. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E, et al. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 Jun;56(5):637-9.
70. Hommer V, Eichholz J, Petry F. Effect of antiretroviral protease inhibitors alone, and in combination with paromomycin, on the excystation, invasion and in vitro development of *Cryptosporidium parvum*. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Sep;52(3):359-64. [Texto completo](#)
71. Abdo A, Klassen J, Urbanski S, et al. Reversible sclerosing cholangitis secondary to cryptosporidiosis in a renal transplant patient. *J Hepatol.* 2003 May;38(5):688-91.
72. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. December 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
73. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. August 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
74. Rossignol JF, Hidalgo H, Feregrino M, et al. A double-'blind' placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea in AIDS patients in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998 Nov-Dec;92(6):663-6.
75. White AC Jr, Chappell CL, Hayat CS, et al. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis.* 1994 Aug;170(2):419-24.
76. Bissuel F, Cotte L, Rabodonirina M, et al. Paromomycin: an effective treatment for cryptosporidial diarrhea in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1994 Mar;18(3):447-9.
77. Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2000 Oct;31(4):1084-92. [Texto completo](#)
78. Kadappu KK, Nagaraja MV, Rao PV, et al. Azithromycin as treatment for cryptosporidiosis in human immunodeficiency virus disease. *J Postgrad Med.* 2002 Jul-Sep;48(3):179-81. [Texto completo](#)
79. Allam AF, Shehab AY. Efficacy of azithromycin, praziquantel and mirazid in treatment of cryptosporidiosis in school children. *J Egypt Soc Parasitol.* 2002 Dec;32(3):969-78.
80. Russell TS, Lynch J, Ottolini MG. Eradication of *Cryptosporidium* in a child undergoing maintenance chemotherapy for leukemia using high dose azithromycin therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998 Jan-Feb;20(1):83-5.

81. Blanshard C, Shanson DC, Gazzard BG. Pilot studies of azithromycin, letrozuril and paromomycin in the treatment of cryptosporidiosis. *Int J STD AIDS*. 1997 Feb;8(2):124-9.
82. Palmieri F, Cicalini S, Froio N, et al. Pulmonary cryptosporidiosis in an AIDS patient: successful treatment with paromomycin plus azithromycin. *Int J STD AIDS*. 2005 Jul;16(7):515-7.
83. Smith NH, Cron NS, Valdez LM, et al. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis*. 1998 Sep;178(3):900-3.
84. Hunter PR, Hughes S, Woodhouse S, et al. Health sequelae of human cryptosporidiosis in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 15;39(4):504-10. [Texto completo](#)
85. Hay EM, Winfield J, McKendrick MW. Reactive arthritis associated with *Cryptosporidium* enteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Jul 25;295(6592):248. [Texto completo](#)
86. Özgül A, Tanyüksel M, Yazicioglu K, et al. Sacroiliitis associated with *Cryptosporidium parvum* in an HLA-B27-negative patient. *Rheumatology*. 1999 Mar;38(3):288-9. [Texto completo](#)
87. Cron RQ, Sherry DD. Reiter's syndrome associated with cryptosporidial gastroenteritis. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1962-3.
88. Shepherd RC, Smail PJ, Sinha GP. Reactive arthritis complicating cryptosporidial infection. *Arch Dis Child*. 1989 May;64(5):743-4. [Texto completo](#)

Imagens

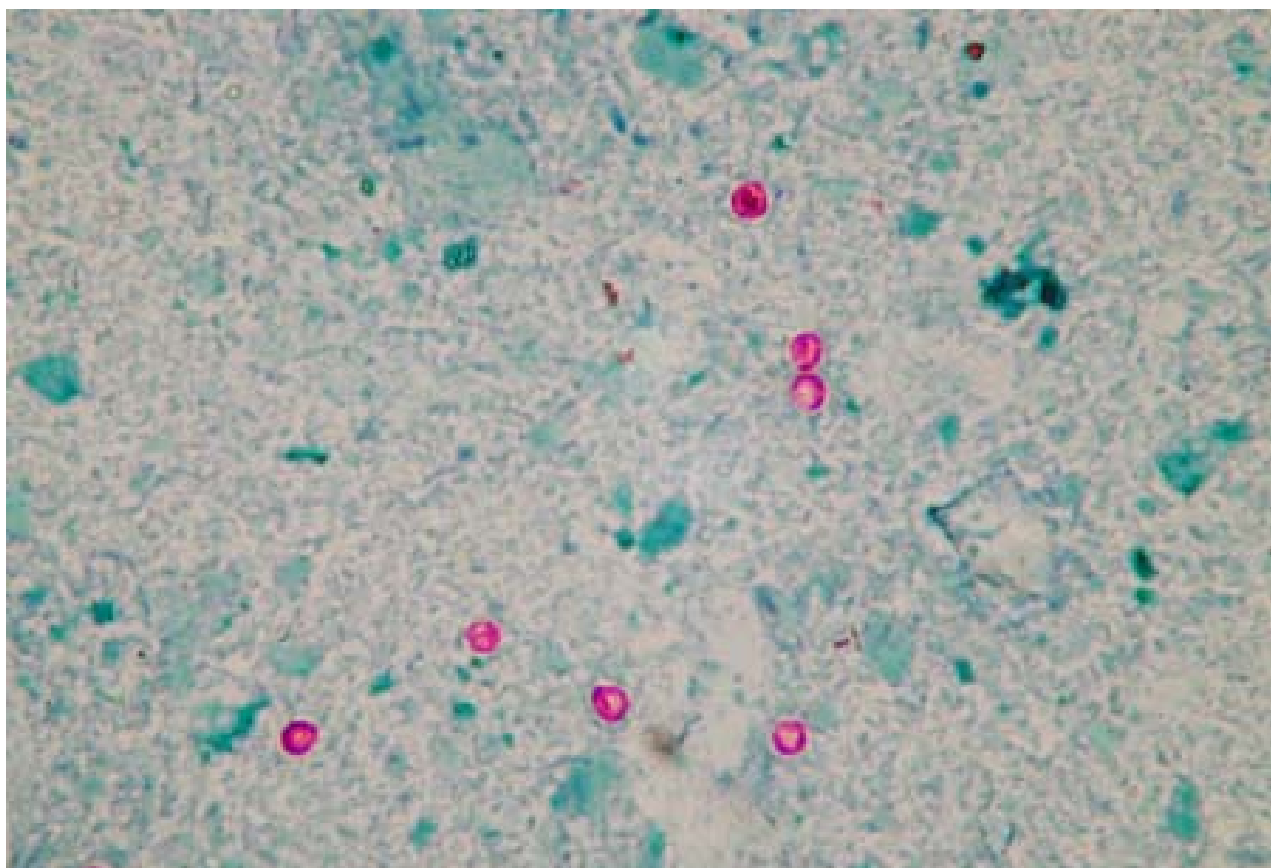


Figura 1: Oocistos de Cryptosporidium com coloração álcool-ácido resistente

Do acervo da Cryptosporidium Reference Unit; usado com permissão

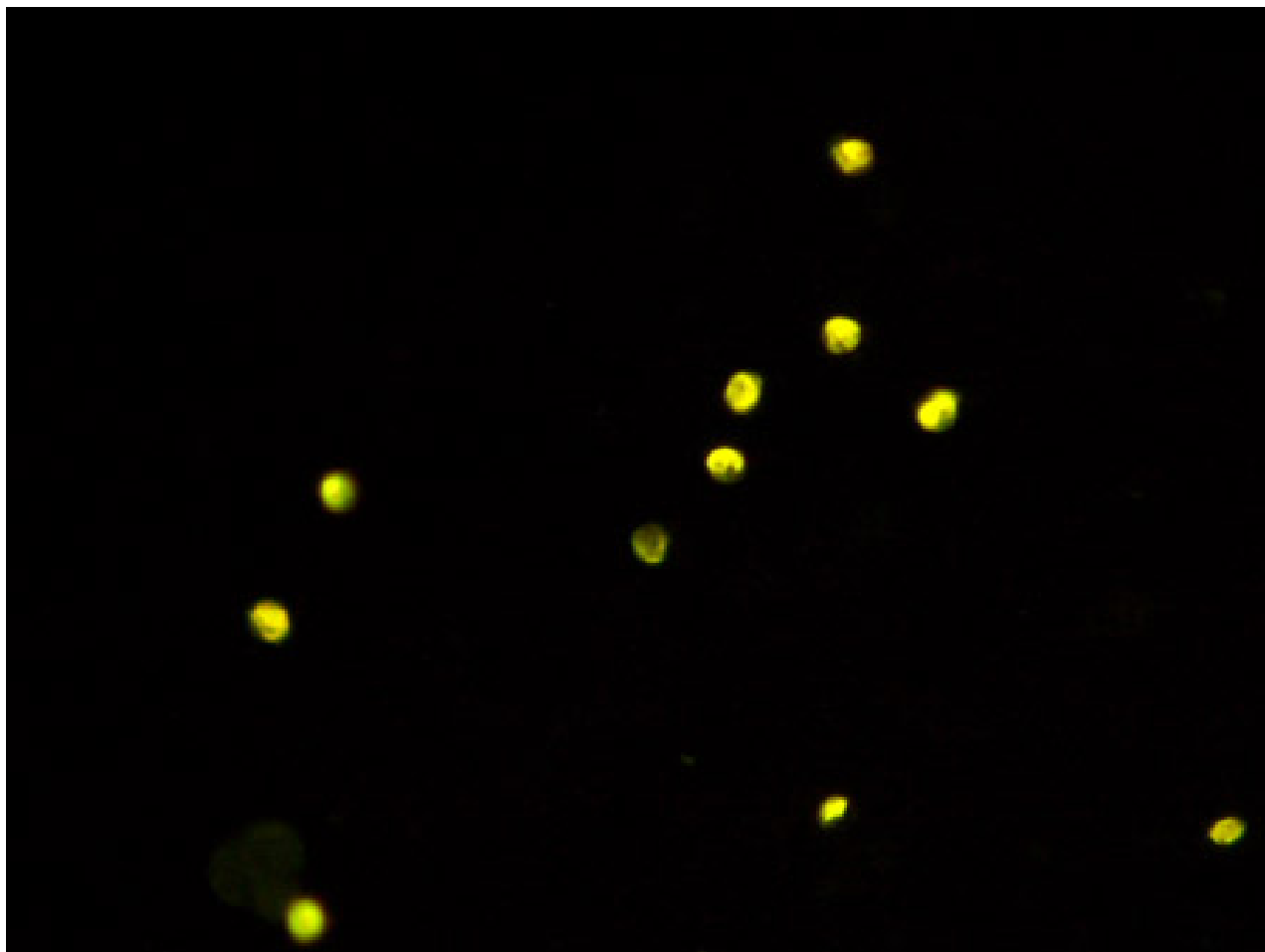


Figura 2: Oocistos de Cryptosporidium com coloração de auramina-fenol

Do acervo da Cryptosporidium Reference Unit; usado com permissão

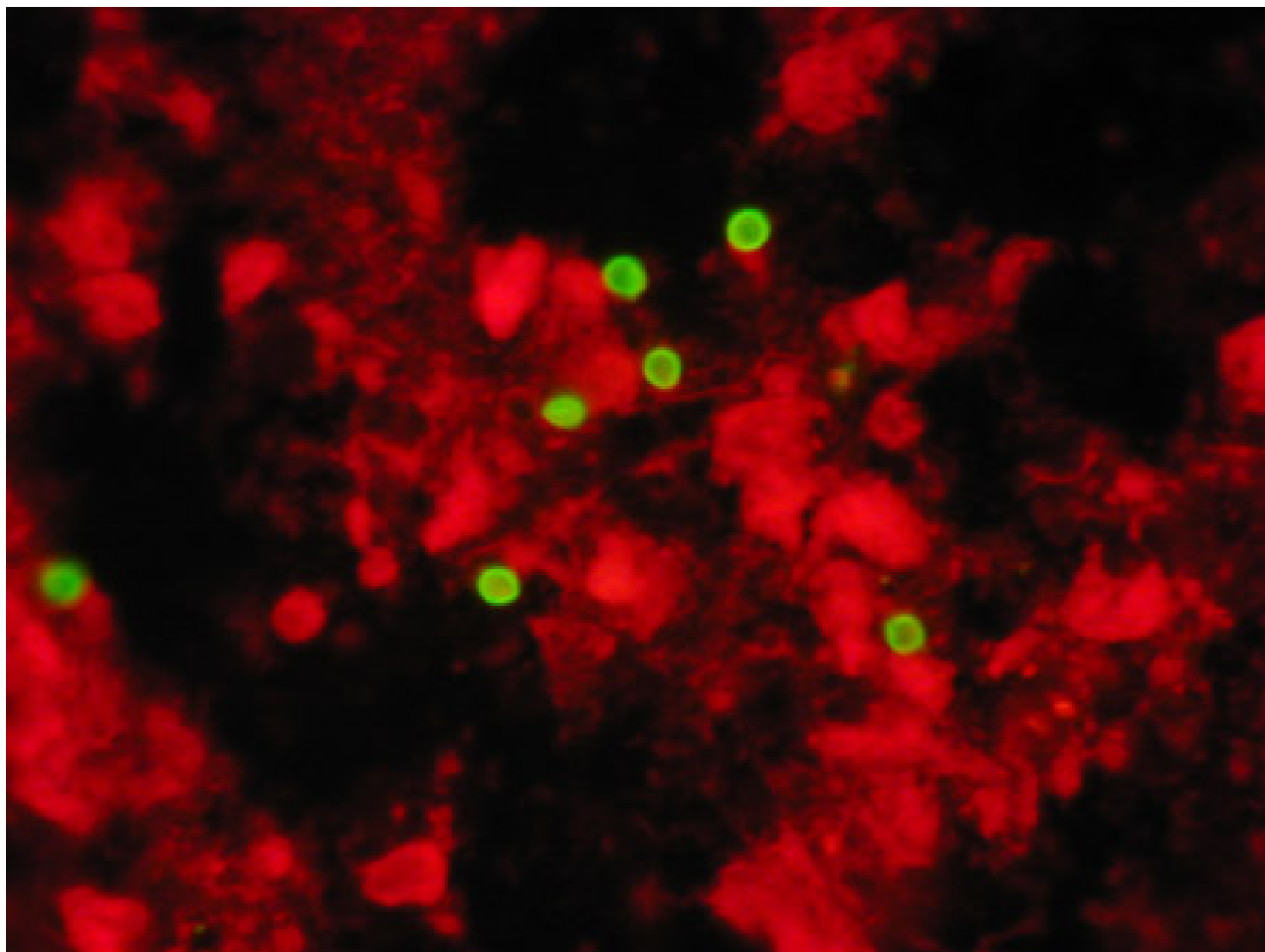


Figura 3: Oocistos de Cryptosporidium com coloração de imunofluorescência direta

Do acervo da Cryptosporidium Reference Unit; 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
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

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 atualizada pela última vez em: Jan 03, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas 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 2019. 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:

Rachel M. Chalmers, BSc, PhD

Consultant Clinical Scientist/Honorary Professor

Director of UK Cryptosporidium Reference Unit, Public Health Wales Microbiology, Singleton Hospital, Swansea, UK

DIVULGAÇÕES: RMC has been involved with the following boards: WHO Water Quality and Health Technical Advisory Group; Europe ISO/TC34/SC9/WG6 "Methods for Cyptosporidium and Giardia in food"; Public Health England Gastro-Intestinal Programme Board; Wales Microbiology Standing Specialist Advisory Group. RMC's institution has received payments for grants and contract research. RMC has received payments for lectures to Environmental Health Officers and royalties for the Elsevier for Microbiology of Waterborne Diseases book. RMC is an author of a number of references cited in this monograph.

Angharad P. Davies, MA, MBBCh, MRCP, FRCPath, PhD

Clinical Associate Professor

College of Medicine, Swansea University, Swansea, UK

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

// Colegas revisores:

Beth Kirkpatrick, MD

Assistant Professor

Infectious Diseases, University of Vermont College of Medicine, Burlington, VT

DIVULGAÇÕES: BK declares that she has no competing interests.

Yann Meunier, MD

Director

Stanford Health Promotion Network, Stanford School of Medicine, Palo Alto, CA

DIVULGAÇÕES: YM declares that he has no competing interests.