

# BMJ Best Practice

## Cólera

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	21
<b>Tratamento</b>	<b>22</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	27
<b>Acompanhamento</b>	<b>35</b>
Recomendações	35
Complicações	35
Prognóstico	36
<b>Diretrizes</b>	<b>38</b>
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
<b>Recursos online</b>	<b>40</b>
<b>Referências</b>	<b>41</b>
<b>Imagens</b>	<b>48</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>52</b>

## Resumo

- ◇ Doença diarreica secretora epidêmica causada pelo *Vibrio cholerae*, que libera uma toxina que estimula a adenilato ciclase. Geralmente é uma doença relacionada à pobreza, mas é bem descrita em viajantes em retorno de viagens.
- ◇ Classicamente, os pacientes expõem grandes quantidades (litros) de fezes com aspecto de "água de arroz".
- ◇ Os exames laboratoriais básicos são inespecíficos. A cultura do organismo oferece o diagnóstico definitivo, e testes rápidos de tira reagente estão disponíveis.
- ◇ A maioria dos pacientes irá se recuperar se os efeitos da profunda depleção de volume subsequente forem combatidos com reidratação oral e/ou intravenosa.
- ◇ Os antibióticos diminuem a duração e a gravidade da doença, mas taxas cada vez mais altas de resistência bacteriana estão se transformando em um problema.

## Definição

Uma doença diarreica secretora causada pela bactéria Gram-negativa *Vibrio cholerae*. A secreção da enterotoxina colérica causa atividade contínua da adenilato ciclase nas células epiteliais intestinais e secreção de água e dos sais que acompanham no lúmen intestinal.

## Epidemiologia

Em geral, a cólera é uma doença relacionada à pobreza, que afeta ambientes com poucos recursos e acesso limitado para limpeza de fontes de água, mas também é descrita em pessoas retornando de viagem.[5] Acredita-se que ela é epidêmica em 50 países, sobretudo na África e na Ásia, sendo a maior carga de doença relatada no continente africano, principalmente nas regiões subsaarianas centrais.[6] De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 172,454 casos de cólera foram relatados no mundo em 2015, com 1304 óbitos e uma taxa de letalidade de 0.8%.[5] Contudo, acredita-se que os casos são sub-relatados, e estimativas sugerem que aproximadamente 1.3 a 4.0 milhões de casos ocorrem anualmente no mundo todo, com 21,000 a 143,000 óbitos.[7] As taxas anuais de infecção variam, mas um pico sazonal costuma ser observado, coincidindo com temperaturas ambientais mais quentes.[8]

Em outubro de 2016, um surto de cólera teve início no Iêmen e, atualmente, é considerado o pior surto da doença no mundo.[9] O Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e a OMS relataram que o surto foi resultado direto de 2 anos de intenso conflito, e esses casos foram aumentando a uma média de 5000 por dia.[9] De 27 de abril a 13 de agosto de 2017, foram relatados 503,484 casos suspeitos e 1975 óbitos. [WHO: Yemen cholera outbreak response.] Adiou-se uma campanha de vacinação programada por causa da difícil situação no Iêmen, com uma campanha preventiva maior cujo objetivo era atender milhões de pessoas ainda em risco no país. [WHO: Yemen cholera outbreak response.]

Picos da doença são observados periodicamente, mas costumam coincidir no mundo todo.[10] Uma estimativa mostra que em torno de 500 mil pessoas foram infectadas na África entre 1995 e 2005, sendo a maioria dos casos em áreas devastadas pela guerra, como a fronteira entre a República Democrática do Congo e Ruanda. Provavelmente, essa é uma subestimativa, porque os sistemas de registro são precários nas regiões em que a cólera tem a maior prevalência, e a política influencia os relatórios.[11] Um surto teve início no Haiti em outubro de 2010, com 754,972 casos relatados até o fim de 2015, incluindo 8863 óbitos. Casos com indígenas também foram relatados no países vizinhos da República Dominicana, Cuba e México.[5]

A cólera é rara nos EUA; em 2015, houve um relato de 4 casos, dos quais 3 foram importados e 1 foi associado ao consumo de frutos do mar importados.[5] Somente casos importados foram observados no Reino Unido, com 15 casos registrados em 2015.[5]

Nas regiões endêmicas, as taxas mais altas de infecção são em crianças com menos de 5 anos. Nas áreas não endêmicas, os adultos e as crianças são igualmente afetados. Não existe nenhuma diferença global na incidência entre os sexos, mas, no início de uma epidemia, os homens geralmente são afetados de modo desproporcional. Isso ocorre por causa das taxas mais altas de exposição à água devida aos padrões de trabalho. As taxas de ataque são altas, embora apenas uma pequena proporção das pessoas expostas fique gravemente doente (cerca de 1% a 5%).[12] O quadro clínico depende da carga bacteriana, do grau de imunidade prévia e da presença ou ausência de desnutrição.

Existem novas evidências de importantes alterações genéticas no patógeno que resultam em uma evolução clínica de maior gravidade. Em 2 surtos asiáticos, o *Vibrio cholerae* O1 tinha o fenótipo El Tor, mas

carregava um biotipo clássico da toxina da cólera. As implicações disto são importantes: a cólera causada por cepas que resultam em doença mais grave poderá resultar no aumento das mortes se for disseminada em áreas com instalações de tratamento precárias.[2]

## Etiologia

O agente causador é a bactéria *Vibrio cholerae*, um bacilo curvo Gram-negativo não formador de esporos. [Fig-2]

Beber água contaminada e indevidamente esterilizada, ou comer frutos do mar malcozidos, gera um inóculo de patógenos que chegam ao intestino delgado. Isso é facilitado se a produção de ácido gástrico estiver reduzida: por exemplo, com uso concomitante de antiácidos ou acloridria.

Existem vários sorotipos de *V. cholerae* com base nas diferenças antigênicas do antígeno O.

Os sorotipos O1 de *V. cholerae* têm causado pandemias de cólera há mais de 200 anos.

A cepa Bengala do sorotipo O139 foi reconhecida somente desde 1992. Até então, ela não tinha se disseminado além da Ásia, e algumas evidências mostram que ela tem sido menos comum nos últimos anos.[13]

Os sorotipos não O1 e não O139 podem causar doença diarreica idêntica à cólera clássica, mas não causam grandes surtos da doença. Eles também podem causar doença extraluminal, especialmente em pacientes imunossuprimidos ou com doença hepática.[14]

## Fisiopatologia

No intestino delgado superior, as bactérias se replicam rapidamente e aderem na superfície da célula epitelial, depois de penetrar na camada de muco externa usando pili. As bactérias produzem vastas quantidades locais de toxina da cólera. Essa proteína de 84,000-kDa é composta por 5 unidades de ligação (B) que unem a toxina aos receptores do gangliosídeo GM1, permitindo a colocação intracelular da única unidade ativa (A), uma toxina que causa adenosina difosfato (ADP)-ribosilação, o que ativa irreversivelmente a enzima intracelular adenilato ciclase.[15] A adenilato ciclase quebra a ADP em adenosina monofosfato cíclica (cAMP), uma poderosa molécula de sinalização intracelular.

Por fim, o aumento da secreção de cloreto e a inibição da reabsorção do cloreto de sódio geram volumes maciços de diarreia. Há também a inibição da reabsorção de água no colón, aumentando o efeito. A perda de grandes volumes de sal e água causa depleção de volume sistêmica. A acidose metabólica hipocalêmica é impulsionada pela perda de potássio e bicarbonato, o que pode afetar ainda mais a força muscular, causando exaustão conforme os pacientes aumentam sua frequência respiratória para compensar.

A integridade mucosa não é violada. Assim, proteína e sangue não são perdidos na diarreia. A diarreia da cólera é aquosa e repleta de bactérias infecciosas. Isso provoca rapidamente casos secundários entre os cuidadores, principalmente se for difícil manter o controle da infecção. A contaminação dos suprimentos de água e do ambiente pode ocorrer rapidamente, provocando outros surtos.

## Classificação

## Biotipo e sorotipo do organismo infectante

Mais de 200 cepas de *Vibrio cholerae* foram identificadas, mas apenas dois sorogrupos são responsáveis por epidemias e pandemias, os quais são *V. cholerae* O1 e O139.[1] O sorogrupo O1 pode ser dividido em dois biotipos, clássico e El Tor, e em 2 sorotipos principais, Ogawa e Inaba. Os biotipos são distinguidos por certas propriedades bioquímicas e pela suscetibilidade a bacteriófagos, enquanto os sorotipos diferem em antígenos polissacarídicos.

A pandemia atual (sétima) é causada pelas cepas do biotipo El Tor. Não existe uma grande diferença clínica entre os 2 sorotipos ou biotipos, embora tenha sido relatado que cepas do biotipo de toxina clássica da cólera El Tor causam uma necessidade maior de fluidoterapia intravenosa.[2]

O sorogrupo O139 foi identificado em Bangladesh em 1992 e, até o momento, os casos se limitaram à Ásia. O O139 foi o primeiro sorogrupo não O1 a causar doença epidêmica, mas atualmente foi responsável apenas por casos esporádicos.[3]



## Prevenção primária

Sistemas de alta qualidade de esgoto e saneamento de água são medidas de saúde pública essenciais no controle de todas as doenças diarreicas, incluindo cólera. Em 1988, na área urbana da América do Sul, água encanada e saneamento adequado estavam disponíveis para cerca de 80% das moradias. No entanto, isso não impediu que a cólera epidêmica se espalhasse no continente e afetasse mais de 300,000 pessoas, com 1% de mortalidade.[31] Mesmo quando água encanada tratada está disponível, surtos ainda podem ocorrer quando a cloração não é adequada.[17]

Medidas de saneamento e tratamento de água com cloração dos suprimentos de água municipais são essenciais. Também é necessário ferver ou filtrar a água localmente. É importante reforçar a educação em saúde por meio de encontros públicos, cartazes e eventos na mídia. Os governos podem ser incentivados a garantir suprimentos de água seguros. Uma melhor preparação para a situação dos refugiados, com latrinas e a antecipação da necessidade de busca ativa de casos, é útil.

Três vacinas orais estão pré-qualificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS): Dukoral (nome da marca; feita pela Valneva, Suécia), Shanchol (nome da marca; feita pela Shantha Biotechnics-Sanofi Pasteur, Índia) e Euvichol (nome da marca; feita pela Eubiotics, Coreia do Sul).[32] [33] [34] [35] [36] [37] A Dukoral monovalente inclui o *Vibrio cholerae* O1 inativado de célula inteira (biotipos clássico e El Tor) e uma subunidade recombinante da toxina B da cólera. As vacinas Shanchol e Euvichol bivalentes contêm células inteiras inativadas dos sorogrupos V *cholerae* O1 (biotipos clássico e El Tor) e O139 e compartilham a mesma formulação.[38] Todas as três vacinas são administradas em 2 doses (embora a Dukoral seja administrada em 3 doses em crianças de 2-5 anos) e fornecem aproximadamente 70% de proteção por 2 a 3 anos (1 ano para crianças pequenas). Em um grande ensaio randomizado por cluster em um ambiente endêmico da área urbana de Bangladesh, relatou-se que a Shanchol fornece uma proteção geral cumulativa a 2 anos de 37% no grupo ao qual se administrou unicamente a vacina e 45% no grupo de vacinação e mudança comportamental.[36] A mORCVAX (nome da marca; feita pelo VaBiotech, Vietnã) é outra formulação bivalente como a Shanchol, mas é apenas licenciada no Vietnã. Todas as vacinas orais demonstram boa eficácia de proteção contra o *Vibrio cholerae* O1.[39] [40] [41] [42] [43]

A OMS recomenda que as vacinas orais sejam usadas nas áreas endêmicas para cólera, e que seu uso seja considerado em áreas de alto risco.[44] [45] Uma vacina oral contra cólera conferiu proteção ao rebanho (indireta) ao interromper a transmissão em um ambiente urbano de favelas, indicando que altos níveis de cobertura vacinal podem oferecer até níveis maiores de proteção total (direta associada à indireta) em populações de risco.[46] Em uma revisão de 16 campanhas conduzidas em campos de refugiados ou após desastres naturais, durante as quais foram administradas mais de 3 milhões de doses das duas vacinas orais contra cólera pré-qualificadas pela OMS, estimou-se que a cobertura com 2 doses está entre 46% e 88% da população-alvo.[45] O custo aproximado por indivíduo completamente imunizado variou de US\$ 0.11 a US\$ 3.99.

Essas vacinas não estão disponíveis nos EUA. A Dukoral está disponível no Reino Unido, no Canadá e na Europa. Nos EUA, a vacina de vírus vivo atenuado CVD 103-HgR (Vaxchora) foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) e o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) para adultos (com 18-64 anos) que estejam viajando para uma área de transmissão de cólera ativa (definida como província, estado ou outra subdivisão administrativa em um país com cólera endêmica ou epidêmica causada por *V. cholerae* O1, incluindo áreas com atividade colérica no último ano que são propensas à recorrência de epidemias de cólera).[47] Estima-se que a eficácia da vacina esteja entre 80% e 90% quando testada em voluntários saudáveis submetidos a um teste de desencadeamento oral com a cepa *V. cholerae* O1 10 dias e 3 meses após a vacina.[48]

As vacinas injetáveis, embora seguras e razoavelmente eficazes, não são mais o padrão de cuidados e, portanto, não estão sendo mais desenvolvidas.[49]

# Rastreamento

## Rastreamento de populações assintomáticas

O rastreamento de pessoas assintomáticas no contexto de um surto de cólera nos países em desenvolvimento não é econômico nem prático devido à provavelmente grande quantidade de pessoas que precisariam ser submetidas. Tratar os casos assintomáticos não é custo-efetivo e pode causar aumento das taxas de resistência a antibióticos no *Vibrio cholerae*.

## Rastreamento da água

Amostras de fontes de água podem ser colocadas em cultura para tentar identificar os suprimentos contaminados para tratamento. Esta prática de saúde pública é comum e geralmente é feita em laboratórios centrais.

## Cordão sanitário (fila de quarentena)

A Organização Mundial da Saúde sugere especificamente que os postos de fronteira não montem instalações de rastreamento para examinar casos assintomáticos, pois isso geralmente é caro e pode prejudicar a relação entre países ou áreas que estão tentando conter um surto de cólera.

[WHO: [recommendations to unaffected neighbouring countries](#)]

# Prevenção secundária

As medidas de controle de surto de cólera da Organização Mundial da Saúde (OMS) sugerem busca ativa de casos, observação dos membros da família para possíveis casos secundários, atenção para lavar as mãos cuidadosamente com água e sabão e desinfecção do morto e de seus pertences com procedimentos de enterro simples.

A profilaxia dos contatos não afetados provavelmente não é custo-efetiva ou eficaz porque muitos casos são assintomáticos.[85] Além disso, a profilaxia em massa pode causar aumento das taxas de resistência em isolados, provocando casos subsequentes. No entanto, uma revisão sistemática encontrou um efeito protetor associado à quimioprofilaxia dos contactantes domiciliares das pessoas com cólera, embora as evidências fossem provenientes de ensaios com alto nível de viés.[86]

[WHO: [first steps for managing an outbreak of acute diarrhoea](#)]



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um menino de 3 anos é levado ao posto de saúde em uma área rural de Zimbábue pela mãe, desesperada. A criança começou a ter diarreia há 20 horas, e o volume aumentou rapidamente. Agora, há um fluxo praticamente contínuo de fezes líquidas e amareladas no leito. Inicialmente, a criança estava aceitando líquidos, mas agora está sonolenta e sem resposta clínica. No exame físico, o pulso radial do paciente não é palpável, sua pressão arterial não pode ser registrada e seus olhos estão encovados. O retorno capilar é de 5 segundos e o turgor cutâneo está diminuído. A mãe observa que a criança não urina há 12 horas. A mãe também relata que vários membros da família e outras pessoas da cidade estão com uma doença parecida e que 3 crianças já morreram.

### Caso clínico #2

Uma mulher indiana de 37 anos é encaminhada com urgência para o pronto-socorro local, depois de desmaiar no banheiro durante um voo que veio da Índia, onde ela estava visitando parentes em uma área rural. Os outros passageiros dizem que, inicialmente, ela foi ao banheiro 3 a 4 vezes por hora e depois se trancou lá durante o restante do voo. Ao chegar, ela estava falando, mas levemente confusa, com pulso de 130 batimentos por minuto e pressão arterial de 90/50 mmHg. Suas membranas mucosas estão ressecadas e o turgor cutâneo está diminuído. Ela apresenta fluxo praticamente contínuo de fezes líquidas, claras, amareladas e turvas sem sangue ou muco.

## Outras apresentações

Doença diarreica menos grave pode ocorrer na cólera, principalmente em idosos que podem ter alguma imunidade mucosa preexistente, mas a diarreia continua sendo amolecida, clara e sem sangue. Aproximadamente 70% a 80% de todas as pessoas infectadas permanecem assintomáticas. A característica mais marcante dos pacientes com cólera é a diarreia de grande volume e as fezes amolecidas com aspecto de "água de arroz".

[Fig-1]

Vômitos são uma característica inicial comum. As gestantes têm aproximadamente 15% a 20% de chance de perda fetal ou parto prematuro.<sup>[4]</sup> Os pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm maior risco de um desfecho pior. Isso provavelmente reflete a desnutrição preexistente e a menor imunidade mucosa.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A avaliação clínica e o uso de epidemiologia local ainda podem ser considerados as ferramentas diagnósticas iniciais mais importantes quando há suspeita de casos de infecção por cólera. No entanto, grandes avanços têm sido feitos no desenvolvimento de ensaios específicos, rápidos e fáceis de usar que permitem a identificação precoce de surtos de cólera e a mobilização de equipes e equipamentos.

Nas áreas endêmicas durante epidemias e em pessoas com fatores de risco, o tratamento empírico em casos de suspeita clínica é necessário enquanto os resultados dos exames laboratoriais confirmatórios são aguardados.[50] [51]

## História

Aproximadamente 70% a 80% de todas as pessoas infectadas permanecem assintomáticas. A cólera precisa ser considerada no diagnóstico diferencial de diarreia em adultos com uma história de viagem para países endêmicos de cólera e/ou fatores de risco (por exemplo, ingestão recente de água ou frutos do mar contaminados, trabalho com refugiados em áreas com saneamento inadequado, visitas a áreas com grandes inundações recentes, exposição a familiares afetados, desnutrição, acloridria, grupo sanguíneo O ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]), principalmente quando se apresentam em um estado de depleção de volume.

O início súbito de diarreia aquosa grave em um paciente que se apresenta para tratamento durante uma epidemia é altamente preditivo de cólera.

[Fig-1]

Febre raramente está presente.[52]

A cólera costuma afetar crianças com menos de 5 anos nas áreas endêmicas. Isso ocorre devido à imunidade preexistente entre adultos e crianças mais velhas. Nas áreas não endêmicas, os casos de cólera ocorrem mais em adultos que em crianças. Vômitos são um dos primeiros sinais de cólera e são extremamente comuns entre as crianças.[53] Dor abdominal também pode ser observada em crianças.[53] No entanto, tem-se demonstrado que o aleitamento materno protege os bebês da ocorrência de cólera. A cólera é incomum em bebês e crianças com menos de 2 anos que são amamentadas.

As gestantes têm aproximadamente 15% a 20% de chance de perda fetal ou parto prematuro.[4]

## Exame físico

A diarreia com débito contínuo de fluido acima de 20 mL/kg durante um período de observação de 4 horas é quase patognomônico de cólera.[54]

O exame clínico pode mostrar evidências de depleção de volume, com taquicardia, pressão arterial (PA) baixa/impalpável ou falta de ânimo. O grau da depleção de volume geralmente é dividido em grave (>10% de depleção de volume) e leve a moderado (5% a 10% de depleção de volume).[1]

Em depleção de volume leve a moderada, os pacientes podem demonstrar irritabilidade, olhos encovados, xerostomia, evidência de uma queda postural da PA significativa (>20 mmHg), turgor cutâneo levemente diminuído e sede, mas conseguem tomar quantidades significativas de fluidos por via oral.[1]

Em depleção de volume grave, os pacientes estão letárgicos ou comatosos com colapso circulatório (pulso filiforme, PA baixa com PA sistólica <80 mmHg), olhos encovados, ausência de lágrimas, membranas mucosas ressecadas, retorno capilar fraco >2 segundos e turgor cutâneo diminuído.[1]

[Fig-4]

Esses pacientes precisam ser identificados rapidamente na triagem, pois têm uma alta mortalidade em poucas horas quando não são devidamente tratados.

## Exames laboratoriais gerais

Nenhum dos exames a seguir é essencial para o manejo bem-sucedido de um caso de cólera em campo, e a reidratação não deve ser protelada devido à espera dos resultados. Exames laboratoriais inespecíficos podem ser realizados como parte da investigação de rotina para avaliar a gravidade da doença, conforme orientado pelos achados clínicos. Os distúrbios do equilíbrio eletrolítico e do equilíbrio ácido-básico refletem a gravidade da doença e da depleção de volume.[55] Alguns ou todos os exames laboratoriais de rotina talvez não estejam disponíveis em campo ou quando há limitação de recursos.

- O hemograma completo pode mostrar hematócritos elevados em pacientes não anêmicos em resultado da depleção de volume, e uma alta contagem de neutrófilos pode estar presente em infecção grave.[56]
- Os testes de bioquímica sérica são importantes para avaliar o grau da depleção de volume; os níveis de ureia e creatinina estão frequentemente elevados devido à depleção de volume.
- A avaliação da gasometria arterial é útil porque a infecção por cólera frequentemente resulta em um baixo nível de bicarbonato sérico acompanhado de acidose, bem como lactato elevado com um alto anion gap (devido a hiperproteinemia, ácido láctico e hiperfosfatemia).
- Um eletrocardiograma pode demonstrar taquicardia sinusal. A bradicardia é um sinal ominoso de doença grave. A hipocalcemia pode produzir um intervalo PR prolongado e ondas T planas.

## Exames laboratoriais específicos

O diagnóstico definitivo depende da identificação de *Vibrio cholerae* nas fezes das pessoas afetadas. Diversos outros testes também são usados.

- O exame inicial mais útil no campo é a microscopia de campo escuro/contraste de fase, que pode mostrar uma grande quantidade de bacilos curvos no exame das suspensões de soro fisiológico das amostras fecais frescas. *V. cholerae* geralmente variam de tamanho de 1 a 3 micrômetros de comprimento a 0.5 a 0.8 micrômetro de diâmetro, com um único flagelo polar e motilidade típica em saltos.[57]
- Os testes de tira reagente são úteis para detectar os primeiros estágios dos surtos de cólera, evitando a alta mortalidade em locais onde o nível de capacitação da equipe pode ser baixo (áreas remotas ou campos de refugiados). O teste de tira reagente comercialmente disponível tem um alto grau de sensibilidade e especificidade moderada para detectar o *V. cholerae* O1/O139 em condições epidêmicas. Os técnicos de laboratório locais conseguiram usar corretamente o teste de tira reagente seguindo as instruções escritas ao analisar amostras de fezes durante um surto de cólera em 2008.[58] [59]
- O exame de coloração de Gram da coprocultura é barato e está amplamente disponível, mas não é um exame laboratorial subsequente particularmente útil. A coloração de Gram das fezes geralmente não é feita na prática porque existem muitos outros organismos Gram-negativos nas fezes, e a preparação úmida é melhor e mais rápida. Os esfregaços podem demonstrar pequenos bacilos curvos Gram-negativos.
- A confirmação da presença de *V. cholerae* por coprocultura bacteriana é a ferramenta mais específica. As colônias são tipicamente descritas como amarelas (devido à fermentação da sucrose) e brilhantes, de 2 a 4 mm de diâmetro, com crescimento seletivo no ágar tiosulfato-citrato-sais biliares-sacarose (TCBS) ou meio de taurocolato-telurito-gelatina (meio Monsur) extremamente seletivo de fezes líquidas, suspensão fecal ou swab retal. O *V. cholerae* também é positivo para oxidase. O TCBS está comercialmente disponível, é fácil de preparar, não requer

autoclave e é extremamente diferencial e seletivo. A água peptonizada alcalina é a solução enriquecida mais escolhida, recomendada especialmente nos casos não agudos ou crônicos em que a quantidade de *V cholerae* deve ser baixa e a quantidade de organismos concorrentes alta (por exemplo, quando as amostras são transportadas por vários dias). Um meio adequado de transporte da amostra para o laboratório é essencial para aumentar o rendimento das culturas positivas. As amostras fecais devem ser colocadas em Cary-Blair ou meios de conservação comercialmente disponíveis semelhantes para transporte ao laboratório, principalmente se houver um atraso de mais de algumas horas.

- Depois do crescimento e do isolamento do *V cholerae*, a confirmação do sorogrupo usando antissoros e o teste de sensibilidade aos antibióticos (que é feito de acordo com as diretrizes sobre faixas de referência de sensibilidade aos antimicrobianos) são realizados. Uma colônia bacteriana de TCBS é inoculada em uma infusão de coração ou ágar Luria inclinado. Depois de 6 a 24 horas, é realizada a sorologia da lâmina usando-se antissoros polivalentes específicos do grupo O1 ou O139. As cepas não O1 e não O139 são observadas somente em casos esporádicos e não epidêmicos de doença diarreica, de modo que podem ser diagnosticadas com o antissoro apropriado quando os testes negativos não condizem com o quadro clínico da doença.[\[57\]](#) [\[60\]](#) [\[61\]](#) A sensibilidade aos antimicrobianos (antibiograma) geralmente é determinada com o método de difusão de disco, mas tiras de teste epsilométrico (E) para testes rápidos de sensibilidade também são usadas quando há suspeita de resistência limítrofe.

## Radiologia

Os exames radiológicos raramente são úteis nos estágios iniciais do tratamento dos casos de cólera e não devem retardar as tentativas de reidratação. Radiografias do tórax e abdominais são ferramentas inespecíficas para descartar emergências que envolvem o intestino delgado depois de depleção de volume grave resultante de diarreia secretora. Esses exames de imagem também podem fazer parte da investigação de rotina inicial de um viajante que retorna com diarreia, mas raramente são úteis em áreas epidêmicas. Eles podem ser usados para tentar descartar as possíveis complicações de diarreia grave (por exemplo, obstrução do intestino delgado, íleo paralítico e perfuração) ou patologia abdominal não infecciosa (por exemplo, constipação grave causando diarreia paradoxal).[\[62\]](#) No entanto, tentar realizar esses exames pode retardar a terapia de reidratação intensiva.

## Novos exames

Estudos iniciais demonstraram alta sensibilidade e especificidade da reação em cadeia da polimerase em combinação com cultura e técnicas diagnósticas por ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) que detectam o *V cholerae* O1.[\[63\]](#) [\[64\]](#) Os ensaios baseados na reação em cadeia da polimerase variam da detecção de sequências de operon da toxina da cólera até a nova geração de ensaios da reação em cadeia da polimerase multiplex de uma etapa. O teste de reação em cadeia da polimerase quádruplo para *V cholerae* toxigênico O1/O139 consegue determinar simultaneamente sorotipo, biotipo e outros fatores detectando os genes *ctxA*, *tcpA* El Tor/clássico, *wbe/wbf* e *toxR*.[\[65\]](#) Até o momento, esses testes não são práticos para serem usados nos países em desenvolvimento.

Um novo teste altamente específico, ensaio de amplificação circular isotérmica (LAMP), tem sido mais sensível, mais rápido e mais simples que a reação em cadeia da polimerase convencional para detectar *V cholerae* produtores da toxina da cólera, indicando sua importância no diagnóstico precoce de cólera em humanos.[\[52\]](#)

O uso de técnicas diagnósticas moleculares da nova geração é limitado pela disponibilidade quando há limitação de recursos. No entanto, esses testes eficientes e confiáveis previnem a rápida disseminação da doença com a detecção precoce dos surtos de cólera, podem ser facilmente implantados em laboratórios centrais do governo e podem fazer parte da próxima geração de testes rápidos.

## Fatores de risco

### Fortes

#### ingestão de água contaminada

- A cólera se replica livremente em água pura com baixo teor de sal, como a água dos rios.
- John Snow descobriu que fontes de água contaminadas eram responsáveis pelos surtos de cólera. Usando técnicas epidemiológicas básicas, ele demonstrou o agrupamento de casos ao redor de algumas bombas de água na área do Soho de Londres, Reino Unido, e conseguiu interromper a transmissão removendo o controle da bomba.[16]
- Evidências da América do Sul mostram que beber água e gelo não esterilizados é um risco para cólera.[17]
- Os produtos de desmame contaminados são um importante fator de risco para cólera em crianças pequenas.[18]
- Medidas simples para melhorar a qualidade do armazenamento e esterilização de água têm sido intervenções eficazes.[19] [20]

#### ingestão de alimentos contaminados

- A água infectada pode contaminar fontes de alimento. Frutos do mar contaminados e seus produtos ou pessoas que manuseiam alimentos podem disseminar bactérias conforme o alimento é preparado.[14]
- Frutos do mar, mariscos, ostras e caranguejos mantêm *Vibrio cholerae* transmissível porque geralmente contêm poucas bactérias concorrentes e têm pH levemente alcalino ou neutro. Arroz, vegetais e alimentos vendidos nas ruas sem condições de higiene também têm sido responsáveis por surtos.[17] [21]

#### saneamento inadequado

- Os surtos de cólera geralmente ocorrem em áreas de muita pobreza como comunidades urbanas, campos de refugiados, zonas de conflito, desastres naturais e presídios onde instalações de saneamento, lavatórios e sistemas de esgoto podem não existir. Onde há saneamento municipal, a falta de cloração pode causar surtos.[17] [Fig-3]
- As pessoas que vivem em áreas com inundação recente ou em áreas com saneamento inadequado ou superpovoadas também correm risco de circunstâncias semelhantes, o que pode causar uma epidemia.
- A exposição a um caso conhecido de cólera, geralmente um membro da família, também pode provocar casos secundários.[13] [22]
- Histórico urbano, condição socioeconômica baixa, higiene pessoal precária, saneamento e suprimento de água potável inadequados contribuem principalmente para a ocorrência de epidemias.

## chuvas fortes e inundações recentes

- Responsáveis por 25% de todos os surtos de cólera registrados no período de 10 anos até 2005.[10] Durante períodos de inundação, as taxas de cólera aumentam quase seis vezes.[23]
- As pessoas mais afetadas após inundações costumam ser aquelas que usam poços feitos de tubo que são contaminados com elementos fecais do saneamento de má qualidade.

## diminuição da secreção do suco gástrico

- Os pacientes com pH gástrico mais alto apresentam maior risco de cólera e outras infecções enterotoxigênicas.[24] Estudos em voluntários saudáveis confirmam que este é um fator de risco para a doença, e não um efeito bacteriano secundário.[25]

## grupo sanguíneo O

- Muitas doenças infecciosas mostram uma relação entre grupo sanguíneo e suscetibilidade à doença.[26]
- O grupo sanguíneo O é muito menos presente nas áreas endêmicas de cólera como o sul da Ásia, sugerindo um efeito protetor do grupo sanguíneo.[22] Em condições laboratoriais controladas, voluntários saudáveis apresentam risco de ter doença mais grave se são do grupo O.[27]
- Embora o grupo sanguíneo O cause doença mais grave, ele pode proteger contra a infecção inicial.[28]

## desnutrição

- A duração, mas não o volume, da diarreia é prolongada em 30% a 70% dos adultos e crianças com evidência de desnutrição, conforme medido por altura e peso.[29]

## Fracos

### Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Existem algumas evidências de que a infecção por HIV pode predispor à cólera. Em um estudo caso-controle realizado na África Subsaariana, houve uma tendência dos pacientes HIV-positivos terem história recente de suspeita de cólera.[30] O mecanismo provavelmente ocorre devido à depleção da imunoglobulina A secretora, o anticorpo mais importante para imunidade mucosa, por causa de sua capacidade de neutralizar a toxina da cólera e bloquear os receptores de ligação usados pelas bactérias enquanto elas aderem ao epitélio.
- Existem algumas evidências de que os pacientes HIV-positivos podem liberar bactérias viáveis nas fezes por períodos muito maiores que as pessoas com imunidade normal.
- Outros tipos de imunocomprometimento são uma consideração teórica no contexto da doença, mas não há nenhuma literatura publicada.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### diarreia aquosa copiosa (comum)

- A diarreia aquosa copiosa, sem sangue e com aspecto de "água de arroz" é específica da cólera nas condições clínicas adequadas.

[Fig-1]



- A diarreia >1 litro/hora é quase patognomônica de cólera quando contínua (>20 mL/kg durante um período de observação de 4 horas).[54]

### **evidências de depleção de volume (comum)**

- Os pacientes com depleção de volume grave no contexto de uma doença diarreica têm 5.5 vezes maior probabilidade de ter cólera que outras doenças diarreicas.[66]
- Em depleção de volume leve a moderada, os pacientes podem demonstrar irritabilidade, olhos encovados, xerostomia, evidência de uma queda postural da pressão arterial (PA) significativa (>20 mmHg), turgor cutâneo levemente diminuído e sede, mas conseguem tomar quantidades significativas de fluidos por via oral.[1]  
[Fig-4]
- Em depleção de volume grave, os pacientes estarão letárgicos ou comatosos com colapso circulatório (pulso filiforme, PA baixa com PA sistólica <80 mmHg), bem como olhos encovados, ausência de lágrimas, membranas mucosas ressecadas, retorno capilar fraco (>2 segundos) e turgor cutâneo diminuído.[1]

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **idade <5 anos (comum)**

- Nas áreas endêmicas, os adultos frequentemente têm imunidade preexistente às cepas circulantes de *Vibrio cholerae*. Portanto, os novos surtos normalmente afetam os mais jovens primeiro. Como a diarreia provocada por outros agentes é comum em crianças pequenas, a ocorrência de diarreia grave nessa faixa etária não é específica para cólera.
- Durante os surtos, a cólera pode afetar todas as idades. Embora as taxas sejam mais altas em crianças, mais adultos ficarão doentes porque, na população em geral, há mais adultos em risco. Entre as pessoas que voltam de viagem, os adultos podem ser afetados com um período de incubação de até 5 dias.
- Tem-se demonstrado que o aleitamento materno protege os bebês da ocorrência de cólera. A cólera é incomum em bebês e crianças com menos de 2 anos que são amamentadas.

### **ingestão de frutos do mar (comum)**

- Os frutos do mar são uma fonte comum de contaminação com cólera.

### **história familiar de recente doença grave similar à cólera (comum)**

- A cólera geralmente ocorre em grupos familiares por causa de casos secundários ou de um surto de origem comum.
- Em Bangladesh, 50% dos contactantes domiciliares desenvolvem sintomas em 48 horas.[67]

### **vômitos (comum)**

- Podem ser um dos primeiros sinais de cólera e são extremamente comuns entre as crianças, mas são inespecíficos.[53]

### **febre (incomum)**

- Embora a febre tenha sido observada em estudos com voluntários (38% dos voluntários durante o pródromo da infecção por cólera artificial), ela não é observada em cólera adquirida naturalmente.[68]

### **dor abdominal (incomum)**

- Registrada em um terço das crianças estudadas.[53]



**letargia ou coma (incomum)**

- Pode indicar depleção de volume grave com colapso cardiovascular iminente.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inespecífico. Orientado pelos achados clínicos e pode fazer parte da investigação de rotina. Também pode ser usado para avaliar a gravidade da doença.</li> <li>• Pode não estar disponível em campo ou quando houver limitação de recursos.<sup>[56]</sup></li> <li>• Hematócrito elevado pode ser encontrado em pacientes não anêmicos devido a depleção de volume e hemoconcentração.</li> <li>• A alta contagem de neutrófilos pode estar presente em infecção grave.</li> </ul>	<b>pode ter elevação do hematócrito ou da contagem de neutrófilos</b>
<b>eletrólitos séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inespecífico. Orientado pelos achados clínicos e pode fazer parte da investigação de rotina. Pode não estar disponível em campo ou quando houver limitação de recursos.<sup>[55]</sup></li> <li>• Pode ser observado um baixo nível de bicarbonato sérico com anion gap elevado decorrente da acidose láctica.</li> <li>• O potássio sérico pode ser baixo, normal ou alto. Os níveis de potássio diminuem com a correção da acidose. Portanto, a suplementação de potássio é necessária na fluidoterapia intravenosa inicial.</li> </ul>	<b>possível desequilíbrio de potássio ou acidose</b>
<b>ureia e creatinina séricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode não estar disponível em campo ou quando houver limitação de recursos.<sup>[55]</sup></li> <li>• A ureia e a creatinina podem estar elevadas em função da depleção de volume e da azotemia pré-renal.</li> </ul>	<b>ureia e creatinina possivelmente elevadas</b>
<b>lactato sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser elevado em função da hipoperfusão do colapso cardiovascular iminente.</li> <li>• Inespecífico. Orientado pelos achados clínicos e pode fazer parte da investigação de rotina.</li> <li>• Pode não estar disponível em campo ou quando houver limitação de recursos.<sup>[55]</sup></li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>gasometria arterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A avaliação da gasometria arterial é útil porque a infecção por cólera frequentemente resulta em um baixo nível de bicarbonato sérico acompanhado de acidose, bem como lactato elevado com um alto anion gap (devido a hiperproteinemia, ácido láctico e hiperfosfatemia).</li> <li>• Inespecífico. Orientado pelos achados clínicos e pode fazer parte da investigação de rotina.</li> <li>• Pode não estar disponível em campo ou quando houver limitação de recursos.<sup>[55]</sup></li> </ul>	<b>acidemia</b>

Exame	Resultado
<b>eletrocardiograma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser útil na avaliação da gravidade da depleção de volume.</li> <li>• A taquicardia é uma resposta apropriada, de modo que a bradicardia é um sinal ominoso de doença grave.</li> <li>• A hipocalcemia pode produzir um intervalo PR prolongado e ondas T planas.</li> </ul>	<b>taquicardia sinusal, bradicardia, PR prolongado, ondas T achatadas</b>
<b>microscopia de campo escuro/contraste de fase das fezes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame laboratorial de microbiologia para confirmar bactérias típicas em amostras fecais frescas de pacientes com o quadro clínico.[57] [60]</li> <li>• O exame de campo escuro deve incluir a visualização das bactérias móveis, e o antissoro específico deve ser adicionado para confirmar se o antissoro interrompeu sua motilidade.</li> <li>• O método de gota suspensa usando microscopia óptica para examinar fezes frescas é útil quando há limitação de recursos.</li> <li>• Grandes quantidades de bacilos curvos variam de tamanho de 1 a 3 micrômetros de comprimento e de 0.5 a 0.8 micrômetro de diâmetro, com um único flagelo polar e motilidade em salto; o exame das suspensões em soro fisiológico também é possível.</li> </ul>	<b>grande quantidade de bacilos curvos</b>
<b>teste rápido de tira reagente das fezes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um estudo de 101 espécimes de fezes durante um surto de cólera em Guiné-Bissau constatou que o teste rápido de tira reagente comercialmente disponível era 97% sensível e 71% a 76% específico em comparação com a reação em cadeia da polimerase (rastreamento da toxina da cólera ctxA e de tcpA específico do biotipo) como padrão. O teste de tira reagente teve um valor preditivo positivo de 87% a 89% e um valor preditivo negativo de 92% a 93%.[58] [59]</li> <li>• Ele é altamente sensível e moderadamente específico para <i>Vibrio cholerae</i> O1/O139 nas regiões epidêmicas. Novas evidências mostram que o teste de tira reagente pode ser melhor que a cultura em algumas circunstâncias nas quais as taxas de cultura positiva são menores que o esperado.[69]</li> <li>• Técnicos de laboratório locais podem realizar o teste corretamente.[58] [59]</li> </ul>	<b>positiva</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>coloração de Gram das fezes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barata e amplamente disponível, mas não é particularmente útil.</li> <li>• A coloração com violeta cristal pode ser uma técnica mais rápida, mas não tem sido recomendada.[57]</li> </ul>	<b>pequenas bacilos curvos Gram-negativos</b>

Exame	Resultado
<b>coprocultura de fezes líquidas, suspensão fecal ou swab retal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cary-Blair ou meios de conservação comercialmente disponíveis semelhantes para armazenamento das amostras fecais necessárias para transporte adequado do espécime ao laboratório.</li> <li>• O <i>V. cholerae</i> também é positivo para oxidase. A fermentação da sucrose produz colônias amarelas. O TCBS e o meio Monsur estão comercialmente disponíveis, são fáceis de preparar, não requerem autoclave e são extremamente diferenciais e seletivos.</li> <li>• A água peptonizada alcalina é a solução enriquecida mais escolhida, recomendada especialmente nos casos não agudos ou crônicos em que a quantidade de <i>V. cholerae</i> deve ser baixa e a quantidade de organismos concorrentes alta.[57] [60] [61]</li> </ul>	<b>colônias amarelas brilhantes, de 2 a 4 mm de diâmetro; crescimento seletivo de <i>Vibrio cholerae</i> no ágar tiosulfato-citrato-sais biliares-sacarose (TCBS)</b>
<b>confirmação do sorogrupo usando antissor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• As cepas não O1 e não O139 são observadas em casos esporádicos e não epidêmicos de doença diarreica.</li> <li>• A confirmação bioquímica do isolado geralmente não é necessária nas áreas endêmicas.[57] No ágar TCBS, a colônia é inoculada no ágar inclinado de infusão de coração por 6 a 24 horas e, depois, a sorologia em lâmina com antissoros polivalentes específicos do grupo O1 ou O139 é realizada.</li> </ul>	<b>positiva para O1 ou O139</b>
<b>antibiograma (sensibilidades)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A sensibilidade aos antimicrobianos (antibiograma) geralmente é determinada com o método de difusão de disco, mas tiras de teste epsilométrico (E) para testes rápidos de sensibilidade também são usadas quando há suspeita de resistência limítrofe.</li> </ul>	<b>resistência ou sensibilidade a antibióticos indicada</b>
<b>radiografia torácica e radiografia abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os exames radiológicos raramente são úteis nos estágios iniciais do tratamento dos casos de cólera e não devem retardar as tentativas de reidratação.</li> <li>• Radiografias do tórax e abdominais são ferramentas inespecíficas para descartar emergências que envolvem o intestino delgado depois de depleção de volume grave resultante de diarreia secretora.</li> <li>• Esses exames de imagem também podem fazer parte da investigação de rotina inicial de um viajante que retorna com diarreia, mas raramente são úteis em áreas epidêmicas.</li> <li>• Eles podem ser usados para tentar descartar as possíveis complicações de diarreia grave (por exemplo, obstrução do intestino delgado, íleo paralítico e perfuração) ou patologia abdominal não infecciosa (por exemplo, constipação grave causando diarreia paradoxal).[62] No entanto, tentar realizar esses exames pode retardar a terapia de reidratação intensiva.</li> </ul>	<b>tipicamente normal</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) das fezes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usado em combinação com reação em cadeia da polimerase e cultura para detectar <i>Vibrio cholerae</i>.</li> <li>• O uso de técnicas diagnósticas moleculares da nova geração é limitado pela disponibilidade quando há limitação de recursos. No entanto, esses testes eficientes e confiáveis previnem a rápida disseminação da doença com a detecção precoce dos surtos de cólera, podem ser facilmente implantados em laboratórios centrais do governo e podem fazer parte da próxima geração de testes rápidos.</li> </ul>	positiva
<b>ensaios de reação em cadeia da polimerase das fezes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A nova geração de ensaios da reação em cadeia da polimerase multiplex de uma etapa é possível para vários genes toxigênicos, patogênicos e reguladores: <i>ompW</i>, <i>ctxB</i>, <i>rfbO1</i>, <i>tcp</i>, <i>zot</i>, <i>rtxC</i>, <i>ace</i>, <i>hlyA</i>, <i>ompU</i> e <i>toxR</i>. O teste da reação em cadeia da polimerase quádruplo para <i>Vibrio cholerae</i> toxigênico O1/O139 consegue determinar simultaneamente sorotipo, biotipo e outros fatores detectando os genes <i>ctxA</i>, <i>tcpA</i> El Tor e/ou clássico, <i>wbe/wbf</i> e <i>toxR</i>.<sup>[65]</sup></li> <li>• O uso de técnicas diagnósticas moleculares da nova geração é limitado pela disponibilidade quando há limitação de recursos. No entanto, esses testes eficientes e confiáveis, que previnem a rápida disseminação da doença com a detecção precoce dos surtos de cólera, podem ser facilmente implantados em laboratórios centrais do governo e podem fazer parte da próxima geração de testes rápidos.</li> </ul>	positiva
<b>ensaio de amplificação circular isotérmica (LAMP) das fezes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais rápido e mais simples que a reação em cadeia da polimerase convencional para detectar <i>Vibrio cholerae</i> produtores da toxina da cólera, indicando sua importância no diagnóstico precoce da cólera em humanos.<sup>[52]</sup></li> <li>• O uso de técnicas diagnósticas moleculares da nova geração é limitado pela disponibilidade quando há limitação de recursos. No entanto, esses testes eficientes e confiáveis, que previnem a rápida disseminação da doença com a detecção precoce dos surtos de cólera, podem ser facilmente implantados em laboratórios centrais do governo e podem fazer parte da próxima geração de testes rápidos.</li> </ul>	positiva

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Outra diarreia infecciosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muitas causas de diarreia infecciosa não poderão ser diferenciadas da cólera, especialmente nos primeiros estágios da doença ou nos casos leves.</li> <li>A diarreia hemorrágica é indicativa de <i>Shigella</i> ou <i>Escherichia coli</i> entero-hemorrágica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A coprocultura é o padrão, mas algumas técnicas (por exemplo, para <i>Campylobacter</i>) são difíceis e não são realizadas nos países em desenvolvimento.[70]</li> <li>A reação em cadeia da polimerase para toxinas ajuda a distinguir <i>E. coli</i> entero-hemorrágica.</li> </ul>
<b>Disenteria amebiana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O volume de diarreia raramente excede 1 litro/hora para adultos.</li> <li>A diarreia hemorrágica é comum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A microscopia de fezes frescas mostra amebas ingerindo eritrócitos.</li> </ul>
<b>Strongyloides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É raro ter perda de grande volume de fezes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A microscopia das fezes para ovos e parasitas ativos requer treinamento e bons equipamentos para detectar <i>Strongyloides stercoralis</i>.</li> </ul>
<b>Giardíase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A giardíase geralmente causa fezes amarelas, nocivas e com cheiro de enxofre.</li> <li>É raro ter perda de grande volume de fezes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A microscopia das fezes para ovos e parasitas ativos requer treinamento e bons equipamentos para detectar <i>Giardia</i>.</li> </ul>
<b>Síndrome de Verner-Morrison (VIPoma)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O volume de diarreia raramente excede 1 litro/hora.</li> <li>História crônica.</li> <li>Muito mais raro que cólera.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A análise do hormônio intestinal em jejum confirma o diagnóstico.</li> <li>Coprocultura negativa para cólera.</li> </ul>
<b>Adenoma tubuloviloso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O volume de diarreia raramente excede 1 litro/hora.</li> <li>História crônica de diarreia.</li> <li>Muito mais raro que cólera.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A colonoscopia e a biópsia das lesões mostram adenoma.</li> <li>Coprocultura negativa para cólera.</li> </ul>
<b>Intoxicação alimentar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O volume de diarreia raramente excede 1 litro/hora.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A contagem de leucócitos nas fezes pode ajudar a diferenciar diarreia invasiva ou inflamatória.</li> <li>A coprocultura pode ajudar a isolar patógenos específicos.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Definição padrão de caso clínico da Organização Mundial da Saúde (OMS)

Um caso de cólera deve ser suspeito quando:

- Em uma área onde não se sabe se a doença está presente, um paciente com 5 anos ou mais desenvolve desidratação grave ou morre de diarreia aquosa aguda
- Em uma área onde há uma epidemia de cólera, um paciente com 5 anos ou mais desenvolve diarreia aquosa aguda, com ou sem vômitos.

Técnicas laboratoriais padrão são usadas para confirmar a presença de *Vibrio cholerae* em amostras fecais dos casos suspeitos e permitem determinar as sensibilidades a antibióticos.

Assim que um surto de cólera é confirmado, a definição de caso clínico da OMS é suficiente para diagnosticar novos casos subsequentes.

[WHO: [standard clinical case definition.](#)]

### Gravidade da depleção de volume<sup>[1]</sup>

- Leve (<5% de depleção de volume): alerta, mas com taquicardia, membranas mucosas ressecadas, pequena queda postural da pressão arterial (PA) (<20 mmHg), capaz de beber líquidos; em crianças pequenas, fontanela anterior palpável, mas não afundada.
- Moderada (5% a 10% de depleção de volume): irritabilidade, olhos encovados, xerostomia, queda da PA postural significativa (>20 mmHg), turgor cutâneo levemente diminuído, sede.
- Grave (>10% de depleção de volume): letargia ou coma, colapso circulatório (por exemplo, pulso filiforme, PA sistólica <80 mmHg), olhos encovados, ausência de lágrimas, membranas mucosas ressecadas, retorno capilar fraco (>2 segundos), turgor cutâneo diminuído, evidência bioquímica de insuficiência pré-renal (por exemplo, ureia elevada desproporcionalmente maior que a creatinina em uma proporção de >20:1).

## Abordagem passo a passo do tratamento

Se tratado corretamente, nenhum paciente com cólera deve morrer. Fazer um diagnóstico formal de cólera não é essencial para iniciar o tratamento. Muitos pacientes apresentarão a doença no contexto de um surto maior. A reidratação urgente é fundamentalmente o fator mais importante do tratamento, e deve ser instituída o quanto antes. A reidratação intravenosa (IV) geralmente é iniciada para pacientes com depleção de volume grave, mas a solução de reidratação oral (SRO) é a principal terapia para doença leve a moderada e deve ser adicionada à terapia IV assim que for clinicamente possível.

Os antibióticos reduzem a gravidade e a duração da doença, e devem ser usados sempre que possível. As crescentes taxas de resistência do *Vibrio cholerae* sugerem ser fundamental uma escolha cuidadosa, baseada na epidemiologia local. Existem algumas evidências para suplementos vitamínicos e de micronutrientes adjuvantes em casos específicos. Os agentes antissecretores não têm se demonstrado tão úteis quanto os investigadores pensavam inicialmente.

Bons cuidados médicos e de enfermagem são importantes, mas a maioria dos tratamentos mencionados pode ser administrada por profissionais de saúde associados, voluntários e, no contexto da epidemia, membros da família.

### Gravidade da depleção de volume

O grau da depleção de volume geralmente é dividido em grave (>10%) e leve a moderado (<10%) de depleção de volume.<sup>[1]</sup> O tratamento pode ser fornecido conforme necessário.

- Leve (<5% de depleção de volume): alerta, mas com taquicardia, membranas mucosas ressecadas, pequena queda postural da pressão arterial (PA) (<20 mmHg), capaz de beber líquidos; em crianças pequenas, fontanela anterior palpável, mas não afundada.
- Moderada (5% a 10% de depleção de volume): irritabilidade, olhos encovados, xerostomia, queda da PA postural significativa (>20 mmHg), turgor cutâneo levemente diminuído, sede.
- Grave (>10% de depleção de volume): letargia ou coma, colapso circulatório (por exemplo, pulso filiforme, PA sistólica <80 mmHg), olhos encovados, ausência de lágrimas, membranas mucosas ressecadas, retorno capilar fraco (>2 segundos), turgor cutâneo diminuído, evidência bioquímica de insuficiência pré-renal (por exemplo, ureia elevada desproporcionalmente maior que a creatinina em uma proporção de >20:1).

### Reidratação e alimentação

A reidratação apropriada é a intervenção clínica mais eficaz, reduzindo a mortalidade de 40% para cerca de 1%.<sup>[1]</sup> O início da reidratação IV se baseia, inicialmente, no grau da depleção de volume inicial e na disponibilidade de quantidades úteis nos países em desenvolvimento.

Os pacientes devem receber uma dieta normal assim que conseguirem comer, incluindo a retomada do aleitamento materno o quanto antes após a fase de reidratação inicial.

Depleção de volume grave

- O cálculo preciso da depleção de volume é difícil. As equações fornecidas podem ser usadas ponderadas com observação clínica.



- O fluido de reposição é administrado nas primeiras 2 a 4 horas, seguido por terapia de reposição de fluidos para perdas contínuas. O cálculo do fluido necessário pode ser feito com uma equação simples: % desidratação x peso corporal (kg) = número de litros de fluido necessários.
- Por exemplo, um paciente de 60 kg com depleção de volume grave (10%) precisará de 6 litros de fluidoterapia IV ao longo de 2 a 4 horas ou de 1.5 a 3 litros por hora.
- A OMS recomenda 30 mL/kg ao longo de 30 minutos seguidos por 70 mL/kg ao longo de 2 a 3 horas.

[WHO/UNICEF: clinical management of acute diarrhoea. 2004 [internet publication].]

- Também é importante contabilizar as perdas insensíveis. Por exemplo, um paciente de 60 kg precisa de 480-960 mL a cada 24 horas ou de 20-40 mL por hora para compensar as perdas insensíveis. Para uma criança de 6 kg, usando uma suposição de 0.3 a 0.5 mL/kg/hora, a manutenção é de 2 mL por hora para compensar as perdas insensíveis.
- Se a fluidoterapia IV não estiver disponível, o fluido poderá ser administrado por meio de uma sonda nasogástrica em pacientes obnubilados, contanto que seja possível verificar a posição do tubo após a colocação (por exemplo, radiografia torácica ou teste de papel de tornassol confirmando conteúdo ácido aspirado no estômago).
- Como a diarreia secretora na cólera tem alto teor de sódio, potássio e bicarbonato, o lactato de Ringer ou as soluções de Hartmann (em vez do soro fisiológico ou de dextrose a 5%) devem ser usados. Com a perda de bicarbonato e potássio nas fezes, os pacientes com cólera têm uma profunda acidose metabólica e depleção total de potássio do corpo. Com a correção da acidose, a concentração de potássio diminui ainda mais. Assim, o potássio deve ser repostado pela inclusão de potássio nos fluidos IV ou orais independentemente do nível inicial de potássio.

#### Depleção de volume de leve a moderada

- Se os pacientes conseguirem tomar quantidades significativas de fluido oral quando oferecido, a reidratação oral geralmente é preferida. Isso também evita as complicações da fluidoterapia intravenosa (IV), como a infecção no local da cânula, dor e lesões causadas pela picada da agulha.
- Duração da terapia: a reidratação agressiva de reposição por 2 a 4 horas é seguida por fluidos de manutenção até o desaparecimento da diarreia, que geralmente acontece de 2 a 5 dias depois. O equilíbrio hídrico preciso é necessário e, portanto, é preciso usar-se a maca de tratamento do cólera, que permite que o paciente evacue enquanto está deitado e que a equipe médica avalie a perda entérica. O objetivo é repor as perdas a cada hora com um volume igual de fluidoterapia oral ou IV. Também é importante contabilizar as perdas insensíveis. Por exemplo, um paciente de 60 kg precisa de 480-960 mL a cada 24 horas ou de 20-40 mL por hora para compensar as perdas insensíveis. Para uma criança de 6 kg, usando-se uma suposição de 0.3 a 0.5 mL/kg/hora, a manutenção é de 2 mL por hora para compensar as perdas insensíveis.
- Vários tipos de SRO estão disponíveis: durante epidemias, a SRO padrão da OMS vem pré-concentrada e contém (em mmol/L) Na<sup>+</sup> 75, K<sup>+</sup> 20, Cl<sup>-</sup> 65, citrato 10 e glicose 75, com uma osmolalidade de 245 mOsm/L. Uma revisão Cochrane comparando SROs de osmolalidade diferente para pessoas com diarreia devida à cólera sugeriu que hiponatremia assintomática pode ocorrer com mais frequência com a SRO de osmolalidade menor ( $\leq 270$  mOsm/L) comparada a uma SRO com osmolalidade  $\geq 310$  mOsm/L.[71] No entanto, se possível, a SRO de arroz com uma concentração semelhante de eletrólitos deve ser usada para cólera, pois reduz o volume de evacuação. Deve-se tomar cuidado durante epidemias para garantir que a água usada para SRO seja devidamente esterilizada.

## Antibioticoterapia

Existem evidências de boa qualidade de que os antibióticos reduzem a gravidade e a duração da diarreia da cólera.[72] [73] [74] Portanto, sempre que possível, a antibioticoterapia deve ser iniciada assim que os pacientes conseguirem tomar medicamentos por via oral, especialmente se estiverem gravemente desidratados. Embora a OMS recomende o uso de antibióticos para pacientes gravemente desidratados, existe um novo consenso entre os especialistas de que os pacientes com desidratação moderada também sejam beneficiados,[74] especialmente se continuarem com altas taxas de evacuação apesar do início de tratamento apropriado.[75]

Uma revisão Cochrane de ensaios clínicos controlados (randomizados e quase randomizados) em adultos e crianças com cólera revelou que, comparada ao placebo e à ausência de tratamento, a terapêutica antimicrobiana:[74]

- diminuiu a duração média de diarreia em cerca de 1.5 dia (diferença média -36.77 horas, intervalo de confiança [IC] de 95% -43.51 a -30.03, 19 ensaios, 1013 participantes)
- reduziu o volume total de fezes pela metade (índice mediano de 0.5, IC de 95% 0.45 a 0.56, 18 ensaios, 1042 participantes)
- reduziu a quantidade de fluidos de reidratação necessários em 40% (índice mediano de 0.60, IC de 95% 0.53 a 0.68, 11 ensaios, 1201 participantes).

Além disso, a revisão revelou que a terapêutica antimicrobiana reduziu a eliminação fecal do *V cholerae* em cerca de 3 dias em comparação ao placebo ou à ausência de tratamento (duração média -2.74 dias, IC de 95% -3.07 a -2.40, 12 ensaios, 740 participantes).

O antibiótico correto é escolhido com base no conhecimento das cepas recentemente isoladas do *V cholerae*. Nos países em desenvolvimento, a escolha do antibiótico provavelmente será limitada pelo que está disponível em quantidades suficientes para atender a alta demanda, e o teste de sensibilidade provavelmente demorará mais que a duração média da doença, forçando a terapia empírica.

Uma ampla variedade de antibióticos tem atividade contra *V cholerae*, incluindo as tetraciclina (por exemplo, doxiciclina), as quinolonas (por exemplo, ofloxacino e ciprofloxacino), os medicamentos com sulfá (por exemplo, sulfametoxazol/trimetoprima) e os macrolídeos (por exemplo, eritromicina e azitromicina). Outras opções incluem o cloranfenicol e as penicilinas (por exemplo, amoxicilina).

Na revisão Cochrane sobre a terapêutica antimicrobiana do cólera,[74] comparações diretas revelaram que a tetraciclina e a doxiciclina (3 ensaios de qualidade muito baixa, 230 participantes) e a tetraciclina e o ciprofloxacino (três ensaios de qualidade moderada, 259 participantes) apresentam eficácia semelhante quanto à redução da duração da diarreia e do volume de fezes. Entretanto, comparações indiretas (que incluíram mais ensaios) sugeriram que a tetraciclina pode reduzir a duração da diarreia e o volume das fezes em comparação com doxiciclina e sulfametoxazol/trimetoprima.[74]

A duração da terapia depende parcialmente do antibiótico escolhido, supondo-se que o organismo seja suscetível. Há evidências de boa qualidade para o uso em dose única de alguns medicamentos: por exemplo, doxiciclina, ciprofloxacino ou azitromicina.[54] [66] [76] [77] No entanto, nos mesmos estudos, a tetraciclina e a eritromicina foram administradas em um período de 3 dias com algumas evidências de que esses tratamentos de 3 dias podem diminuir a liberação de *V cholerae* nas fezes.[76] [77] Azitromicina de dose única diminuiu a duração de diarreia da cólera em adultos e crianças em mais de 1 dia comparada ao ciprofloxacino de dose única (diferença média - 32.43 horas, IC de 95% -62.9 a -1.95, 2 ensaios, 375 participantes).[74] No Sul da Ásia, onde uma dose única de ciprofloxacino

anteriormente era eficaz, as concentrações mínimas inibitórias de ciprofloxacino aumentaram, e um período de tratamento de 3 dias agora é recomendado.

## Terapias adjuvantes

### Vitaminas e micronutrientes

- Existem poucas evidências de boa qualidade para suplementos vitamínicos e de micronutrientes no tratamento da cólera, com exceção do zinco em crianças. Um ensaio que observou o efeito da suplementação de zinco por via oral em crianças com cólera mostrou que a suplementação de zinco reduziu significativamente a duração e a gravidade da diarreia.[78] O mecanismo provavelmente se deve a um efeito no transporte de íons dos enterócitos, com a oposição do zinco à secreção de eletrólitos induzida pela toxina da cólera.[79]
- A Organização Mundial da Saúde recomenda suplementação com vitamina A para crianças com mais de 6 meses em ambientes com poucos recursos nos quais a desnutrição tende a ser um problema. Crianças com diarreia nesses ambientes estão particularmente em risco de deficiência de vitamina A e devem receber suplementação em altas doses.[80] [81] [82] Uma revisão Cochrane demonstrou que, em crianças com 6 a 59 meses vivendo em países em desenvolvimento, a suplementação com vitamina A está associada a um risco reduzido de mortalidade por todas as causas e a uma redução na incidência de diarreia.[83]

### Agentes antissecretores

- Não existem evidências de que agentes como a loperamida ou agentes antissecretores (por exemplo, análogos da somatostatina ou ácido nicotínico) tenham algum benefício no tratamento da cólera.

## Cuidados de enfermagem

Os pacientes com depleção de volume moderada e grave e aqueles com altas taxas de evacuação (por exemplo, >1 L/hora) devem ser cuidados em uma cama para tratamento de cólera. Esses leitos simples, feitos com um orifício no meio e de um material que pode ser desinfetado entre os pacientes, permitem o monitoramento rigoroso das perdas de fluido registrando as perdas por hora e, assim, a reposição de fluidos desejada na próxima hora. As camas para tratamento de cólera podem ser feitas localmente.

O isolamento dos casos geralmente é difícil nos surtos, mas é essencial nos países desenvolvidos durante o tratamento de pessoas que voltaram de viagem. Não é difícil matar o organismo com agentes de limpeza padrão disponíveis nas instalações médicas.

Os pacientes podem excretar bactérias por até 14 dias na fase de recuperação. Eles devem ser instruídos a usar medidas de higiene simples como lavar as mãos depois de evacuar.

## 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 )**

<b>Agudo</b>		<b>( resumo )</b>
<b>depleção de volume de leve a moderada: sem vômitos</b>		
	<b>1a</b>	<b>reidratação oral</b>
	<b>mais</b>	<b>cuidados de suporte</b>
	<b>mais</b>	<b>retomada da dieta apropriada para a idade</b>
	<b>mais</b>	<b>antibioticoterapia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>suplementação de zinco em crianças</b>
	<b>adjunto</b>	<b>suplementação com vitamina A em crianças</b>
<b>vômitos ou depleção de volume grave</b>		
	<b>1a</b>	<b>reidratação intravenosa</b>
	<b>mais</b>	<b>cuidados de suporte</b>
	<b>mais</b>	<b>antibioticoterapia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>reidratação oral e retomada da dieta apropriada para a idade</b>
	<b>adjunto</b>	<b>suplementação de zinco em crianças</b>
	<b>adjunto</b>	<b>suplementação com vitamina A em crianças</b>

## 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

**depleção de volume de leve a moderada: sem vômitos**

#### 1a reidratação oral

» Se os pacientes conseguirem tomar quantidades significativas de fluido oral quando oferecido, a reidratação oral geralmente é preferida. Isso também evita as complicações da fluidoterapia intravenosa (IV), como a infecção no local da cânula, dor e lesões causadas pela picada da agulha.

» Duração da terapia: a reidratação de reposição agressiva por 2 a 4 horas é seguida por fluidos de manutenção até o desaparecimento da diarreia, que geralmente acontece de 2 a 5 dias depois. O equilíbrio hídrico preciso é necessário e, portanto, é preciso usar a cama de tratamento de cólera, que permite que o paciente evacue enquanto está deitado e que a equipe médica avalie a perda entérica. O objetivo é repor as perdas por hora com um volume igual de fluidoterapia oral ou IV. Também é importante contabilizar as perdas insensíveis. Por exemplo, um paciente de 60 kg precisa de aproximadamente 480-960 mL a cada 24 horas ou de 20-40 mL por hora para compensar as perdas insensíveis. Para uma criança de 6 kg, usando uma suposição de 0.3 a 0.5 mL/kg/hora, a manutenção é de 2 mL por hora para compensar as perdas insensíveis. O cálculo preciso da depleção de volume é difícil. As equações fornecidas podem ser usadas ponderadas com observação clínica.

» Vários tipos de soluções de reposição oral (SRO) estão disponíveis: durante epidemias, a SRO padrão da OMS vem pré-concentrada e contém (em mmol/L) Na<sup>+</sup> 75, K<sup>+</sup> 20, Cl<sup>-</sup> 65, citrato 10 e glicose 75, com uma osmolalidade de 245 mOsm/L. No entanto, se possível, a SRO de arroz com uma concentração semelhante de eletrólitos deve ser usada para o cólera, pois reduz o volume da evacuação.

» Deve-se tomar cuidado durante epidemias para garantir que a água usada para SRO seja devidamente esterilizada.

#### mais cuidados de suporte

## Agudo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com depleção de volume moderada e aqueles com altas taxas de evacuação (por exemplo, >1 L por hora) devem ser cuidados em uma cama para tratamento de cólera. O isolamento dos casos geralmente é difícil nos surtos, mas é essencial nos países desenvolvidos durante o tratamento de pessoas que voltaram de viagem. Não é difícil matar o organismo com agentes de limpeza padrão disponíveis nas instalações médicas.

### mais **retomada da dieta apropriada para a idade**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes devem receber uma dieta normal assim que conseguirem comer, incluindo a retomada do aleitamento materno o quanto antes após a fase de reidratação inicial.

### mais **antibioticoterapia**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **azitromicina**: crianças: 20 mg/kg por via oral em dose única, máximo de 1000 mg/dose; adultos: 1000 mg por via oral em dose única

#### OU

» **tetraciclina**: crianças ≥8 anos de idade: 12.5 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia por 3 dias, máximo de 500 mg/dose; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 3 dias

#### OU

» **doxiciclina**: crianças ≥8 anos de idade: 6 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em dose única; adultos: 300 mg por via oral/intravenosa em dose única

#### OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças: 4-5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia por 3 dias; adultos: 160 mg por via oral duas vezes ao dia por 3 dias  
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

## Agudo

**OU**

» **ciprofloxacino**: crianças: 20 mg/kg por via oral em dose única, máximo de 1000 mg/dose; adultos: 1000 mg por via oral em dose única (ou por 3 dias no sul da Ásia)

**OU**

» **eritromicina base**: crianças: 12.5 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia por 3 dias, máximo de 250 mg/dose; adultos: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia por 3 dias

» Existe um novo consenso entre os especialistas de que os pacientes com desidratação moderada sejam beneficiados com a antibioticoterapia,<sup>[74]</sup> especialmente se continuarem com altas taxas de evacuação apesar do início de tratamento apropriado.<sup>[75]</sup>

» Uma ampla variedade de antibióticos tem atividade contra *V cholerae*, incluindo as tetraciclina (por exemplo, doxiciclina), as quinolonas (por exemplo, ofloxacino e ciprofloxacino), os medicamentos com sulfam (por exemplo, sulfametoxazol/trimetoprima) e os macrolídeos (por exemplo, eritromicina e azitromicina). Outras opções incluem o cloranfenicol e as penicilinas (por exemplo, amoxicilina).

» A duração da terapia depende parcialmente do antibiótico escolhido, supondo que o organismo seja suscetível. Há evidências de boa qualidade para o uso em dose única de alguns medicamentos: por exemplo, doxiciclina, ciprofloxacino ou azitromicina.<sup>[54] [66] [76] [77]</sup> No entanto, nos mesmos estudos, a tetraciclina e a eritromicina foram administradas em um período de 3 dias com algumas evidências de que esses tratamentos de 3 dias podem diminuir a liberação de *V cholerae* nas fezes.<sup>[76] [77]</sup>

» No Sul da Ásia, onde uma dose única de ciprofloxacino anteriormente era eficaz, as concentrações mínimas inibitórias de ciprofloxacino aumentaram, e um período de tratamento de 3 dias agora é recomendado.

» No Reino Unido, as tetraciclina não são recomendadas para uso em crianças com 12 anos ou menos.

### adjunto **suplementação de zinco em crianças**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado



## Agudo

### Opções primárias

» **sulfato de zinco**: crianças: 30 mg por via oral uma vez ao dia  
Dose expressada como zinco elementar.

» Existem poucas evidências de boa qualidade para suplementos vitamínicos e de micronutrientes no tratamento da cólera, com exceção do zinco em crianças.

» Um ensaio que observou o efeito da suplementação de zinco por via oral em crianças com cólera constatou que a suplementação de zinco reduziu significativamente a duração e a gravidade da diarreia.[78]

» O mecanismo provavelmente se deve a um efeito no transporte de íons dos enterócitos, com a oposição do zinco à secreção de eletrólitos induzida pela toxina da cólera.[79]

» Tomado até a recuperação.

### adjunto **suplementação com vitamina A em crianças**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **vitamina A**: crianças de 6-11 meses de idade: 100,000 unidades internacionais por via oral em dose única; crianças com 12-59 meses de idade: 200,000 unidades internacionais por via oral a cada 4-6 meses

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda suplementação com vitamina A para crianças com mais de 6 meses em ambientes com poucos recursos nos quais a desnutrição tende a ser um problema. Crianças com diarreia nesses ambientes estão particularmente em risco de deficiência de vitamina A e devem receber suplementação em altas doses.[80] [81] [82] Uma revisão Cochrane demonstrou que, em crianças com 6 a 59 meses vivendo em países em desenvolvimento, a suplementação com vitamina A está associada a um risco reduzido de mortalidade por todas as causas e a uma redução na incidência de diarreia.[83]

## vômitos ou depleção de volume grave

### 1a **reidratação intravenosa**

» O fluido de reposição é administrado nas primeiras 2 a 4 horas, seguido por terapia de

## Agudo

reposição de fluidos para perdas contínuas. O cálculo do fluido necessário pode ser feito com uma equação simples: % desidratação x peso corporal (kg) = número de litros de fluido necessários. Por exemplo, um paciente de 60 kg com depleção de volume grave (10%) precisará de 6 litros de fluidoterapia IV ao longo de 2 a 4 horas ou de 1.5 a 3 litros por hora.

» A OMS recomenda 30 mL/kg ao longo de 30 minutos seguidos por 70 mL/kg ao longo de 2 a 3 horas.

» [WHO/UNICEF: clinical management of acute diarrhoea. 2004 [internet publication].]

» Também é importante contabilizar as perdas insensíveis. Por exemplo, um paciente de 60 kg precisa de aproximadamente 480-960 mL a cada 24 horas ou de 20-40 mL por hora para compensar as perdas insensíveis. Para uma criança de 6 kg, usando uma suposição de 0.3 a 0.5 mL/kg/hora, a manutenção é de 2 mL por hora para compensar as perdas insensíveis.

» O cálculo preciso da depleção de volume é difícil. As equações fornecidas podem ser usadas ponderadas com observação clínica.

» Se a fluidoterapia intravenosa não estiver disponível, o fluido poderá ser administrado por meio de uma sonda nasogástrica em pacientes obnubilados, contanto que seja possível verificar a posição do tubo após a colocação (por exemplo, radiografia torácica ou teste de papel de tornassol confirmando conteúdo ácido aspirado no estômago).

» Como a diarreia secretora na cólera tem alto teor de sódio, potássio e bicarbonato, o lactato de Ringer ou as soluções de Hartmann (em vez do soro fisiológico ou de dextrose a 5%) devem ser usados. Com a perda de bicarbonato e potássio nas fezes, os pacientes com cólera têm uma profunda acidose metabólica e depleção total de potássio do corpo. Com a correção da acidose, a concentração de potássio diminui ainda mais. Assim, o potássio deve ser repostado pela inclusão de potássio nos fluidos IV ou orais independentemente do nível inicial de potássio.

### mais cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com depleção de volume grave e aqueles com altas taxas de evacuação (por exemplo, >1 L/hora) devem ser cuidados

## Agudo

mais

em uma cama para tratamento de cólera. O isolamento dos casos geralmente é difícil nos surtos, mas é essencial nos países desenvolvidos durante o tratamento de pessoas que voltaram de viagem. Não é difícil matar o organismo com agentes de limpeza padrão disponíveis nas instalações médicas.

### antibioticoterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **azitromicina**: crianças: 20 mg/kg por via oral em dose única, máximo de 1000 mg/dose; adultos: 1000 mg por via oral em dose única

OU

» **tetraciclina**: crianças  $\geq 8$  anos de idade: 12.5 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia por 3 dias, máximo de 500 mg/dose; adultos: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia por 3 dias

OU

» **doxiciclina**: crianças  $\geq 8$  anos de idade: 6 mg/kg/dia por via oral/intravenosa administrados em dose única; adultos: 300 mg por via oral/intravenosa em dose única

OU

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças: 4-5 mg/kg por via oral duas vezes ao dia por 3 dias; adultos: 160 mg por via oral duas vezes ao dia por 3 dias  
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

OU

» **ciprofloxacino**: crianças: 20 mg/kg por via oral em dose única, máximo de 1000 mg/dose; adultos: 1000 mg por via oral em dose única (ou por 3 dias no sul da Ásia)

OU

» **eritromicina base**: crianças: 12.5 mg/kg por via oral quatro vezes ao dia por 3 dias, máximo de 250 mg/dose; adultos: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia por 3 dias

## Agudo

» Uma ampla variedade de antibióticos tem atividade contra *V cholerae*, incluindo as tetraciclina (por exemplo, doxiciclina), as quinolonas (por exemplo, ofloxacino e ciprofloxacino), os medicamentos com sulfá (por exemplo, sulfametoxazol/trimetoprima) e os macrolídeos (por exemplo, eritromicina e azitromicina). Outras opções incluem o cloranfenicol e as penicilinas (por exemplo, amoxicilina).

» A duração da terapia depende parcialmente do antibiótico escolhido, supondo que o organismo seja suscetível. Há evidências de boa qualidade para o uso em dose única de alguns medicamentos: por exemplo, doxiciclina, ciprofloxacino ou azitromicina.[54] [66] [76] [77] No entanto, nos mesmos estudos, a tetraciclina e a eritromicina foram administradas em um período de 3 dias com algumas evidências de que esses tratamentos de 3 dias podem diminuir a liberação de *V cholerae* nas fezes.[76] [77]

» No Sul da Ásia, onde uma dose única de ciprofloxacino anteriormente era eficaz, as concentrações mínimas inibitórias de ciprofloxacino aumentaram, e um período de tratamento de 3 dias agora é recomendado.

» No Reino Unido, as tetraciclina não são recomendadas para uso em crianças com 12 anos ou menos.

### adjunto reidratação oral e retomada da dieta apropriada para a idade

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes devem receber uma dieta normal assim que conseguirem comer, incluindo a retomada do aleitamento materno o quanto antes após a fase de reidratação inicial.

» Vários tipos de SRO estão disponíveis: durante epidemias, a SRO padrão da OMS vem pré-concentrada e contém (em mmol/L) Na<sup>+</sup> 75, K<sup>+</sup> 20, Cl<sup>-</sup> 65, citrato 10 e glicose 75, com uma osmolalidade de 245 mOsm/L. No entanto, se possível, a SRO de arroz com uma concentração semelhante de eletrólitos deve ser usada para o cólera, pois reduz o volume da evacuação.

» Deve-se tomar cuidado durante epidemias para garantir que a água usada para SRO seja devidamente esterilizada.

### adjunto suplementação de zinco em crianças

## Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **sulfato de zinco**: crianças: 30 mg por via oral uma vez ao dia  
Dose expressada como zinco elementar.

» Existem poucas evidências de boa qualidade para suplementos vitamínicos e de micronutrientes no tratamento da cólera, com exceção do zinco em crianças.

» Um ensaio que observou o efeito da suplementação de zinco por via oral em crianças com cólera constatou que a suplementação de zinco reduziu significativamente a duração e a gravidade da diarreia.[78]

» O mecanismo provavelmente se deve a um efeito no transporte de íons dos enterócitos, com a oposição do zinco à secreção de eletrólitos induzida pela toxina da cólera.[79]

» Tomado até a recuperação.

### adjunto **suplementação com vitamina A em crianças**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **vitamina A**: crianças de 6-11 meses de idade: 100,000 unidades internacionais por via oral em dose única; crianças com 12-59 meses de idade: 200,000 unidades internacionais por via oral a cada 4-6 meses

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda suplementação com vitamina A para crianças com mais de 6 meses em ambientes com poucos recursos nos quais a desnutrição tende a ser um problema. Crianças com diarreia nesses ambientes estão particularmente em risco de deficiência de vitamina A e devem receber suplementação em altas doses.[80] [81] [82] Uma revisão Cochrane demonstrou que, em crianças com 6 a 59 meses vivendo em países em desenvolvimento, a suplementação com vitamina A está associada a um risco reduzido de mortalidade por todas as causas e a uma redução na incidência de diarreia.[83]

## Recomendações

### Monitoramento

Durante os estágios iniciais da reidratação, equilíbrio hídrico cuidadoso e monitoramento cardiovascular são essenciais. Depois do período inicial de reidratação de 2 a 4 horas, as perdas por hora devem ser repostas mililitro por mililitro. O pulso e a pressão arterial devem se estabilizar durante esse período. Uma vez que os pacientes são estabilizados, a evolução natural da doença é desaparecer depois de 5 dias (em média), mas pode desaparecer 2 ou 3 dias antes se os antibióticos apropriados forem usados. As perdas por evacuação devem ser registradas para permitir a reposição de fluidos por hora. A coprocultura serial não é recomendada assim que um diagnóstico é feito.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem garantir que a reposição de fluidos adequada e os antibióticos sejam seguidos conforme prescrito, além de registrar as perdas de fluido por hora (geralmente usando uma cama para tratamento de cólera) para que seja possível manter o equilíbrio hídrico. A suplementação alimentar pós-doença é especialmente importante em crianças desnutridas.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>colapso circulatório</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Menos de 20% das pessoas têm infecção diarreica grave por <i>Vibrio cholerae</i> , e somente aquelas gravemente desidratadas desenvolverão colapso circulatório. Em curto prazo (até 24 horas), há uma situação reversível com fluidos isolados, mas, depois de 24 a 48 horas, as complicações da hipotensão prolongada quase inevitavelmente causarão morte.		
<b>insuficiência renal aguda</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
A insuficiência renal aguda associada à cólera ocorre devido à necrose tubular aguda, que pode ser evitada por um período de hemodiálise ou diálise peritoneal, mas essa doença normalmente ocorre onde não há instalações disponíveis.		
<b>hipocalemia grave</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
A perda de potássio nas fezes e a reposição de fluidos inadequada podem causar hipocalemia grave. Clinicamente, esses pacientes estão fracos e podem ter bexiga e íleo paralíticos. Um eletrocardiograma pode mostrar um intervalo PR prolongado e ondas T planas.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>hipoglicemia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>A glicemia baixa é comum e pode ser facilmente revertida com solução de reidratação oral quando o paciente não apresenta vômitos.</p> <p>A hipoglicemia grave pode exigir terapia de glicose intravenosa inicialmente.</p>		
<b>cãibras musculares</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Etiologia desconhecida, mas provavelmente ocorrem devido ao desequilíbrio eletrolítico.		
<b>sepse</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A infecção da ferida e septicemia são complicações somente da doença não O1 e não O139, geralmente em pessoas imunocomprometidas ou com doença hepática.</p> <p>Mesmo se tratada de modo agressivo com antibióticos apropriados, essa condição tem uma alta taxa de letalidade.</p>		
<b>parto prematuro ou aborto espontâneo</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>As gestantes têm aproximadamente 15% a 20% de chance de perda fetal ou parto prematuro.<sup>[4]</sup></p> <p>O manejo adequado do caso deve reduzir a incidência.</p>		
<b>complicações intestinais</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Obstrução do intestino delgado, íleo paralítico ou perfuração raramente podem resultar de diarreia grave.		

## Prognóstico

Com reposição de fluidos boa ou adequada (oral ou intravenosa), a mortalidade por cólera pode ser reduzida de 40% para aproximadamente 1%.<sup>[1]</sup>

### Recorrência

- A recidiva provavelmente não ocorre por vários anos após um surto, a não ser que uma nova cepa de *Vibrio cholerae* seja introduzida, devido à qualidade da resposta imune da mucosa.

### Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Os pacientes podem ter doença mais grave e excretar *V. cholerae* por meses após a recuperação. A bacteremia tem sido descrita.<sup>[84]</sup>

### Gestantes



- O risco de parto prematuro e aborto espontâneo é alto quando não tratada, mas diminui significativamente uma vez que a ressuscitação fluídica adequada é realizada.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2009

### Internacional

#### WHO standard case definition

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2016

#### WGO practice guideline: acute diarrhea

**Publicado por:** World Gastroenterology Organisation

**Última publicação em:**  
2012

### América do Norte

#### Laboratory methods for the diagnosis of epidemic dysentery and cholera

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
1999

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis in under 5s: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2009

### Internacional

#### Treatment of cholera

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2016

#### WGO practice guideline: acute diarrhea

**Publicado por:** World Gastroenterology Organisation

**Última publicação em:**  
2012

## Internacional

### Cholera outbreak: assessing the outbreak response and improving preparedness

**Publicado por:** WHO Global Task Force on Cholera Control

**Última publicação em:**  
2010

### Acute diarrhoeal diseases in complex emergencies: critical steps

**Publicado por:** WHO Global Task Force on Cholera Control

**Última publicação em:**  
2010

### First steps for managing an outbreak of acute diarrhoea

**Publicado por:** WHO Global Task Force on Cholera Control

**Última publicação em:**  
2010

### Opportunities for Africa's newborns: integrated management of childhood illness (IMCI)

**Publicado por:** World Health Organization; Partnership for Maternal, Newborn, and Child Health

**Última publicação em:**  
2006

### WHO/UNICEF joint statement on clinical management of acute diarrhoea

**Publicado por:** World Health Organization; UNICEF

**Última publicação em:**  
2004

## Recursos online

1. [WHO: Yemen cholera outbreak response.](#) (*external link*)
2. [WHO: standard clinical case definition.](#) (*external link*)
3. [WHO: recommendations to unaffected neighbouring countries](#) (*external link*)
4. [WHO/UNICEF: clinical management of acute diarrhoea. 2004 \[internet publication\].](#) (*external link*)
5. [WHO: acute diarrhoeal diseases in complex emergencies: critical steps](#) (*external link*)
6. [WHO: first steps for managing an outbreak of acute diarrhoea](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Sack DA, Sack RB, Nair GB, et al. Cholera. Lancet. 2004 Jan 17;363(9404):223-33.
- Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, et al. Cholera. Lancet. 2012 Jun 3;379(9835):2466-76.
- Das JK, Tripathi A, Ali A, et al. Vaccines for the prevention of diarrhea due to cholera, shigella, ETEC and rotavirus. BMC Public Health. 2013 Sep 17;13(suppl 3):S11. [Texto completo](#)
- Bhattacharya SK, Sur D, Ali M, et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis. 2013;13:1050-1056.
- Ali M, Sur D, You YA, et al. Herd protection by a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in the slums of Kolkata, India. Clin Infect Dis. 2013 Apr;56(8):1123-31. [Texto completo](#)
- Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, et al. Antimicrobial drugs for treating cholera. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 19;(6):CD008625. [Texto completo](#)
- Nelson EJ, Nelson DS, Salam MA, et al. Antibiotics for both moderate and severe cholera. N Engl J Med. 2011 Jan 6;364(1):5-7. [Texto completo](#)

## Referências

1. Sack DA, Sack RB, Nair GB, et al. Cholera. Lancet. 2004 Jan 17;363(9404):223-33.
2. Siddique AK, Nair GB, Alam M, et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. Epidemiol Infect. 2010 Mar;138(3):347-52.
3. World Health Organization. Cholera fact sheet. Feb 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
4. Diop SA, Manga NM, Dia NM, et al. Cholera and pregnancy: epidemiological, clinical, and evolutionary aspects [in French]. Med Mal Infect. 2007 Dec;37(12):816-20.
5. World Health Organization. Weekly epidemiological record. September 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
6. Ali M, Lopez AL, You YA, et al. The global burden of cholera. Bull World Health Organ. 2012 Mar 1;90(3):209-18A. [Texto completo](#)
7. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, et al. Updated global burden of cholera in endemic countries. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Jun 4;9(6):e0003832.
8. Emch M, Feldacker C, Islam MS, et al. Seasonality of cholera from 1974 to 2005: a review of global patterns. Int J Health Geogr. 2008 Jun 1;7:31. [Texto completo](#)

9. World Health Organization. Statement from UNICEF Executive Director Anthony Lake and WHO Director-General Margaret Chan on the cholera outbreak in Yemen as suspected cases exceed 200 000. June 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. Griffith DC, Kelly-Hope LA, Miller MA. Review of reported cholera outbreaks worldwide, 1995-2005. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Nov;75(5):973-7. [Texto completo](#)
11. Zuckerman JN, Rombo L, Fisch A. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis.* 2007 Aug;7(8):521-30.
12. Cholera, 2007. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008 Aug 1;83(31):269-83.
13. Mahalanabis D, Faruque AS, Albert MJ, et al. An epidemic of cholera due to *Vibrio cholerae* O139 in Dhaka, Bangladesh: clinical and epidemiological features. *Epidemiol Infect.* 1994 Jun;112(3):463-71.
14. Morris JG Jr. Cholera and other types of vibriosis: a story of human pandemics and oysters on the half shell. *Clin Infect Dis.* 2003 Jul 15;37(2):272-80. [Texto completo](#)
15. Holbourn KP, Shone CC, Acharya KR. A family of killer toxins: exploring the mechanism of ADP-ribosylating toxins. *FEBS J.* 2006 Oct;273(20):4579-93. [Texto completo](#)
16. Paneth N. Assessing the contributions of John Snow to epidemiology: 150 years after removal of the broad street pump handle. *Epidemiology.* 2004 Sep;15(5):514-6.
17. Ries AA, Vugia DJ, Beingolea L, et al. Cholera in Piura, Peru: a modern urban epidemic. *J Infect Dis.* 1992 Dec;166(6):1429-33.
18. Motarjemi Y, Käferstein F, Moy G, et al. Contaminated weaning food: a major risk factor for diarrhoea and associated malnutrition. *Bull World Health Organ.* 1993;71(1):79-92. [Texto completo](#)
19. Gundry S, Wright J, Conroy R. A systematic review of the health outcomes related to household water quality in developing countries. *J Water Health.* 2004 Mar;2(1):1-13.
20. Wright J, Gundry S, Conroy R. Household drinking water in developing countries: a systematic review of microbiological contamination between source and point-of-use. *Trop Med Int Health.* 2004 Jan;9(1):106-17. [Texto completo](#)
21. Rabbani GH, Greenough WB 3rd. Food as a vehicle of transmission of cholera. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1999 Mar;17(1):1-9.
22. Albert MJ. Epidemiology and molecular biology of *Vibrio cholerae* O139 Bengal. *Indian J Med Res.* 1996 Jul;104:14-27.
23. Hashizume M, Wagatsuma Y, Faruque AS, et al. Factors determining vulnerability to diarrhoea during and after severe floods in Bangladesh. *J Water Health.* 2008 Sep;6(3):323-32.
24. Evans CA, Gilman RH, Rabbani GH, et al. Gastric acid secretion and enteric infection in Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997 Nov-Dec;91(6):681-5.

25. Nalin DR, Levine RJ, Levine MM, et al. Cholera, non-vibrio cholera, and stomach acid. *Lancet*. 1978 Oct 21;2(8095):856-9.
26. Berger SA, Young NA, Edberg SC. Relationship between infectious diseases and human blood type. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989 Aug;8(8):681-9.
27. Cohen MB, Giannella RA, Losonsky GA, et al. Validation and characterization of a human volunteer challenge model for cholera by using frozen bacteria of the new *Vibrio cholerae* epidemic serotype, O139. *Infect Immun*. 1999 Dec;67(12):6346-9. [Texto completo](#)
28. Harris JB, Khan AI, LaRocque RC, et al. Blood group, immunity, and risk of infection with *Vibrio cholerae* in an area of endemicity. *Infect Immun*. 2005 Nov;73(11):7422-7. [Texto completo](#)
29. Palmer DL, Koster FT, Alam AK, et al. Nutritional status: a determinant of severity of diarrhea in patients with cholera. *J Infect Dis*. 1976 Jul;134(1):8-14.
30. von Seidlein L, Wang XY, Macuamule A, et al. Is HIV infection associated with an increased risk for cholera? Findings from a case-control study in Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2008 May;3(5):683-8. [Texto completo](#)
31. Witt VM, Reiff FM. Environmental health conditions and cholera vulnerability in Latin America and the Caribbean. *J Public Health Policy*. 1991 Winter;12(4):450-63.
32. Sinclair D, Abba K, Zaman K, et al. Oral vaccines for preventing cholera. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD008603. [Texto completo](#)
33. Saha A, Chowdhury MI, Khanam F, et al. Safety and immunogenicity study of a killed bivalent (O1 and O139) whole-cell oral cholera vaccine Shanchol, in Bangladeshi adults and children as young as 1 year of age. *Vaccine*. 2011 Oct 26;29(46):8285-92.
34. Sur D, Kanungo S, Sah B, et al. Efficacy of a low-cost, inactivated whole-cell oral cholera vaccine: results from 3 years of follow-up of a randomized, controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Oct;5(10):e1289. [Texto completo](#)
35. Phares CR, Date K, Travers P, et al. Mass vaccination with a two-dose oral cholera vaccine in a long-standing refugee camp, Thailand. *Vaccine*. 2016 Jan 2;34(1):128-33. [Texto completo](#)
36. Qadri F, Ali M, Chowdhury F, et al. Feasibility and effectiveness of oral cholera vaccine in an urban endemic setting in Bangladesh: a cluster randomised open-label trial. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1362-71.
37. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, et al. Cholera. *Lancet*. 2012 Jun 3;379(9835):2466-76.
38. Clemens JD, Nair GB, Ahmed T, et al. Cholera. *Lancet*. 2017 Mar 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
39. Hill DR, Ford L, Lalloo DG. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jun;6(6):361-73.



40. Sur D, Lopez AL, Kanungo S, et al. Efficacy and safety of a modified killed-whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Nov 14;374(9702):1694-1702.
41. Masuet Aumatell C, Ramon Torrell JM, Zuckerman JN. Review of oral cholera vaccines: efficacy in young children. *Infect Drug Resist*. 2011 Sep 14;4:155-60. [Texto completo](#)
42. Das JK, Tripathi A, Ali A, et al. Vaccines for the prevention of diarrhea due to cholera, shigella, ETEC and rotavirus. *BMC Public Health*. 2013 Sep 17;13(suppl 3):S11. [Texto completo](#)
43. Bhattacharya SK, Sur D, Ali M, et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:1050-1056.
44. World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper - Recommendations. *Vaccine*. 2010 Jul 5;28(30):4687-8.
45. Martin S, Lopez AL, Bellos A, et al. Post-licensure deployment of oral cholera vaccines: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2014 Dec 1;92(12):881-93. [Texto completo](#)
46. Ali M, Sur D, You YA, et al. Herd protection by a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in the slums of Kolkata, India. *Clin Infect Dis*. 2013 Apr;56(8):1123-31. [Texto completo](#)
47. Wong KK, Burdette E, Mahon BE, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Cholera Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017 May 12;66(18):482-5.
48. Chen WH, Cohen MB, Kirkpatrick BD, et al. Single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR protects against human experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 1;62(11):1329-35. [Texto completo](#)
49. Graves PM, Deeks JJ, Demicheli V, et al. Vaccines for preventing cholera: killed whole cell or other subunit vaccines (injected). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD000974. [Texto completo](#)
50. Vugia DJ, Rodriguez M, Vargas R, et al. Epidemic cholera in Trujillo, Peru 1992: utility of a clinical case definition and shift in *Vibrio cholerae* O1 serotype. *Am J Trop Med Hyg*. 1994 May;50(5):566-9.
51. Swerdlow DL, Ries AA. Cholera in the Americas. Guidelines for the clinician. *JAMA*. 1992 Mar 18;267(11):1495-9.
52. Sack DA, Tacket CO, Cohen MB, et al. Validation of a volunteer model of cholera with frozen bacteria as the challenge. *Infect Immun*. 1998 May;66(5):1968-72. [Texto completo](#)
53. Kaushik JS, Gupta P, Faridi MM, et al. Single dose azithromycin versus ciprofloxacin for cholera in children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2010 Apr;47(4):309-15.
54. Chatterjee A, Mahalanabis D, Jalan KN, et al. Plasma specific gravity and haematocrit values as indices of the degree of dehydration in infantile diarrhoea. *Indian J Med Res*. 1979 Aug;70:229-32.

55. Cook GC. Gastroenterological emergencies in the tropics. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1991 Dec;5(4):861-86.
56. Wang F, Butler T, Rabbani GH, et al. The acidosis of cholera. Contributions of hyperproteinemia, lactic acidemia, and hyperphosphatemia to an increased serum anion gap. *N Engl J Med*. 1986 Dec 18;315(25):1591-5.
57. Mandell, GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York, NY: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
58. Nato F, Boutonnier A, Rajerison M, et al. One-step immunochromatographic dipstick tests for rapid detection of *Vibrio cholerae* O1 and O139 in stool samples. *Clin Vaccine Immunol*. 2003 May;10(3):476-8. [Texto completo](#)
59. Ramamurthy T, Pal A, Bag PK, et al. Detection of cholera toxin gene in stool specimens by polymerase chain reaction: comparison with bead enzyme-linked immunosorbent assay and culture method for laboratory diagnosis of cholera. *J Clin Microbiol*. 1993 Nov;31(11):3068-70. [Texto completo](#)
60. Mundy LS, Shanholtzer CJ, Willard KE, et al. An evaluation of three commercial fecal transport systems for the recovery of enteric pathogens. *Am J Clin Pathol*. 1991 Sep;96(3):364-7.
61. Harris JR, Cavallaro EC, de Nobrega AA, et al. Field evaluation of crystal VC(R) rapid dipstick test for cholera during a cholera outbreak in Guinea-Bissau. *Trop Med Int Health*. 2009 Sep;14(9):1117-21.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory methods for the diagnosis of epidemic dysentery and cholera. 1999 [internet publication]. [Texto completo](#)
63. Shirai H, Nishibuchi M, Ramamurthy T, et al. Polymerase chain reaction for detection of the cholera enterotoxin operon of *Vibrio cholerae*. *J Clin Microbiol*. 1991 Nov;29(11):2517-21. [Erratum in: *J Clin Microbiol*. 1992 Jun;30(6):1620.] [Texto completo](#)
64. Khuntia HK, Pal BB, Chhotray GP. Quadruplex PCR for simultaneous detection of serotype, biotype, toxigenic potential, and central regulating factor of *Vibrio cholerae*. *J Clin Microbiol*. 2008 Jul;46(7):2399-2401. [Texto completo](#)
65. Yamazaki W, Seto K, Taguchi M, et al. Sensitive and rapid detection of cholera toxin-producing *Vibrio cholerae* using a loop-mediated isothermal amplification. *BMC Microbiol*. 2008 Jun 12;8:94. [Texto completo](#)
66. Saha D, Karim MM, Khan WA, et al. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2452-62. [Texto completo](#)
67. Weil AA, Khan AI, Chowdhury F, et al. Clinical outcomes in household contacts of patients with cholera in Bangladesh. *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 15;49(10):1473-9. [Texto completo](#)
68. Faruque AS, Mahalanabis D, Islam A, et al. Common diarrhea pathogens and the risk of dehydration in young children with acute watery diarrhea: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg*. 1993 Jul;49(1):93-100.

69. Alam M, Hasan NA, Sultana M, et al. Diagnostic limitations to accurate diagnosis of cholera. *J Clin Microbiol.* 2010 Nov;48(11):3918-22.
70. WHO Global Task Force on Cholera Control. Acute diarrhoeal diseases in complex emergencies: critical steps. 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
71. Musekiwa A, Volmink J. Oral rehydration salt solution for treating cholera:  $\leq 270$  mOsm/L solutions vs  $\geq 310$  mOsm/L solutions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD003754. [Texto completo](#)
72. Roy SK, Islam A, Ali R, et al. A randomized clinical trial to compare the efficacy of erythromycin, ampicillin and tetracycline for the treatment of cholera in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998 Jul-Aug;92(4):460-2.
73. Kabir I, Khan WA, Haider R, et al. Erythromycin and trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of cholera in children. *J Diarrhoeal Dis Res.* 1996 Dec;14(4):243-7.
74. Leibovici-Weissman Y, Neuberger A, Bitterman R, et al. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 19;(6):CD008625. [Texto completo](#)
75. Nelson EJ, Nelson DS, Salam MA, et al. Antibiotics for both moderate and severe cholera. *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):5-7. [Texto completo](#)
76. Alam AN, Alam NH, Ahmed T, et al. Randomised double blind trial of single dose doxycycline for treating cholera in adults. *BMJ.* 1990 Jun 23;300(6740):1619-21. [Texto completo](#)
77. Khan WA, Bennish ML, Seas C, et al. Randomised controlled comparison of single-dose ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 or O139. *Lancet.* 1996 Aug 3;348(9023):296-300.
78. Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008 Feb 2;336(7638):266-8. [Texto completo](#)
79. Canani RB, Cirillo P, Buccigrossi V, et al. Zinc inhibits cholera toxin-induced, but not *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin-induced, ion secretion in human enterocytes. *J Infect Dis.* 2005 Apr 1;191(7):1072-7. [Texto completo](#)
80. World Health Organization. Vitamin A supplementation in infants and children 6–59 months of age. 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
81. Ghana VAST Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions, and child mortality. *Lancet.* 1993 Jul 3;342(8862):7-12.
82. Bhandari N, Bahl R, Sazawal S, et al. Breast-feeding status alters the effect of vitamin A treatment during acute diarrhea in children. *J Nutr.* 1997 Jan;127(1):59-63. [Texto completo](#)
83. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, et al. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 11;3:CD008524.

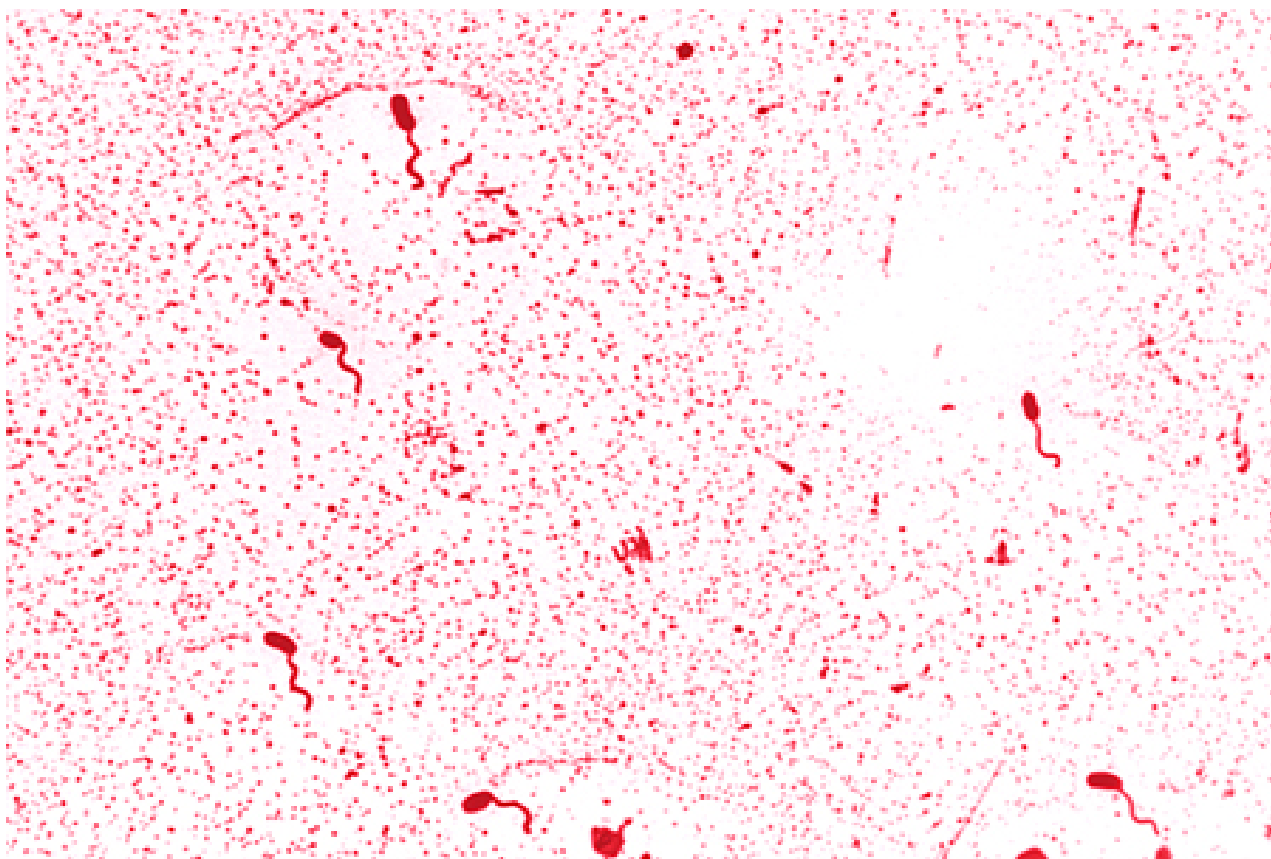
84. Utsalo SJ, Eko FO, Umoh F, et al. Faecal excretion of *Vibrio cholerae* during convalescence of cholera patients in Calabar, Nigeria. *Eur J Epidemiol.* 1999 Apr;15(4):379-81.
85. Echevarría J, Seas C, Carrillo C, et al. Efficacy and tolerability of ciprofloxacin prophylaxis in adult household contacts of patients with cholera. *Clin Infect Dis.* 1995 Jun;20(6):1480-4.
86. Reveiz L, Chapman E, Ramon-Pardo P, et al. Chemoprophylaxis in contacts of patients with cholera: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011 Nov 15;6(11):e27060. [Texto completo](#)

## Imagens



*Figura 1: Frasco de fezes com aspecto de "água de arroz" típicas de um paciente com cólera mostrando manchas de muco no fundo*

CDC/Dr William A. Clark



*Figura 2: Vibrio cholerae: coloração de flagelo pelo método Leifson (colorida digitalmente)*

*CDC/Dr William A. Clark*



*Figura 3: Favela típica em Kampala, Uganda; os surtos de cólera são comuns nos países em desenvolvimento*

*Dr Philip Gothard, especialista em doenças infecciosas, Hospital for Infectious Diseases, University College London Hospital, Reino Unido*





*Figura 4: Devido à depleção de volume grave, a cólera se manifesta com turgor cutâneo diminuído, que produz o chamado sinal de "mão de lavadeira"*

CDC/Dr William A. Clark

## 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 considerá-las 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	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

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

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](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Marcus Eder, MBBS, MD, MSc, MRCP, FRCPath, DTM&H**

Consultant in Infectious Diseases and Clinical Microbiology  
Public Health England Molecular Laboratories in Sierra Leone, Freetown, Sierra Leone  
DIVULGAÇÕES: ME declares that he has no competing interests.

---

**Rekha Lopez, BSc, MBBS, MRCP, MSc, FRCPath**

Specialist registrar  
Infection Department, Imperial College NHS Trust, London  
DIVULGAÇÕES: RL declares that she has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Marcus Eder and Dr Rekha Lopez would like to gratefully acknowledge Dr Justin Green, a previous contributor to this topic. JG is employed by, and holds stock in, GlaxoSmithKline (GSK). GSK has had no involvement in the preparation of this document, and the views expressed are those of the author.

### // Colegas revisores:

---

**David Sack, MD**

Professor  
Department of International Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD  
DIVULGAÇÕES: DS is an author of some studies referenced in this monograph.

---

**Nur H. Alam, MD**

Scientist  
Clinical Sciences Division, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka, Bangladesh  
DIVULGAÇÕES: NHA is co-author of a study referenced in this monograph.

---

**Jaya Shankar Kaushik, MD**

Registrar  
Department of Pediatrics, University College of Medical Sciences, New Delhi, India  
DIVULGAÇÕES: JSK declares that he has no competing interests.