

FEBRE TIFOIDE: revisão para a prática clínica

TYPHOID FEVER: review for clinical practice

**LUIZ ALBERTO SANTANA^a ; SANDRA DE OLIVEIRA PEREIRA^b ;
VANDERSON ESPERIDIÃO ANTÔNIO^c ; ADRIANO SIMÕES BARBOSA CASTRO^d ;
PAULO SÉRGIO BALBINO MIGUEL^e ; TIAGO RICARDO MOREIRA^f**

^a Prof. Adjunto do Dep. Medicina e Enfermagem - UFV. Doutor em Infectologia e Medicina Tropical - UFMG

^b Assistente do Laboratório de Agentes Patogênicos - UFV. Mestre em Economia Doméstica - UFV

^c Prof. Adjunto do Dep. Medicina e Enfermagem - UFV. Mestre em Ciências Morfológicas - UFRJ

^d Farmacêutico-Bioquímico do Departamento de Medicina e Enfermagem - UFV. Mestre em Bioquímica - UFV

³ Farmacêutico-Bioquímico do Departamento de Medicina e Enfermagem - UFV. Mestre em Bioquímica - UFV

^f Prof. Adjunto do Dep. Medicina e Enfermagem - UFV. Mestre em Saúde Coletiva - UFES



imecsufv@gmail.com

RESUMO

Introdução: A febre tifoide é uma doença infecciosa aguda, febril, de transmissão oro-fecal causada predominantemente pela bactéria *Salmonella*, subespécie entérica sorotipos Typhi. Constitui-se em relevante causa de morbidade em países em desenvolvimento. **Objetivo:** Apresentar uma atualização dessa moléstia infecciosa, com ênfase em epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e prevenção. **Metodologia:** Pesquisa de revisão narrativa da literatura. **Resultados:** Estima-se que, anualmente, ocorra cerca de 27 milhões de casos novos e 200 mil mortes por febre tifoide em todo o mundo, principalmente em locais de baixo nível socioeconômico, relacionando-se, principalmente, com precárias condições de saneamento, higiene pessoal e ambiental. O quadro clínico clássico caracteriza-se por mal-estar geral com surgimento de febre, cefaleia, mialgias, prostração, anorexia e dissociação pulso-temperatura. O tratamento consiste em administração de antibioticoterapia oral podendo ser utilizados algumas classes de antimicrobianos. **Conclusão:** A febre tifoide possui um quadro clínico inespecífico o que torna substancial a obtenção de uma boa anamnese para presunção diagnóstica. A febre tifoide persiste como uma importante moléstia infecciosa e as estratégias de prevenção são de extrema importância considerando a emergência de bactérias multifármacos resistentes.

Palavras-chave: Febre tifoide. Quadro clínico. *Salmonella Typhi*. Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Typhoid fever is a feverish, fecal-oral transmitted acute infectious disease caused predominantly by the bacterium *Salmonella*, subspecies enterica serotype Typhi. It is a large and relevant cause of morbidity in developing countries. **Objective:** To bring up to date the infectious disease, with emphasis in epidemiology, clinical condition, diagnosis, treatment and prevention. **Methodology:** Descriptive research. **Results:** It is estimated that, annually, there is an average of 27 million new cases and 200 thousand deaths by typhoid fever, which mainly happens in low socioeconomic status areas and is mostly referred to precarious sanitation conditions, as well as environmental and personal hygiene. The classic clinical case is characterized by indisposition followed by fever, cephalalgia, myalgias, prostration, anorexia and pulse-temperature dissociation. Treatment consists of administering oral antibiotic therapy and some classes of antimicrobials may be used. **Conclusion:** Typhoid fever has a non-specific clinical picture, which makes it substancial to obtain a good anamnesis for presumptive diagnosis. Typhoid fever persists as an important infectious disease. The prevention strategies are extremely important considering the emergence of the multidrug-resistant bacteria.

Keywords: Typhoid fever. Clinical case. *Salmonella Typhi*. Treatment.

INTRODUÇÃO

A febre tifoide é uma doença infecciosa sistêmica, aguda, febril, de transmissão oro-fecal, cuja causa predominante é a bactéria *Salmonella*, subespécie enterica sorotipos Typhi (antigamente, *Salmonella typhi*)¹. Embora doenças e mortes associadas à febre tifoide sejam evitáveis, sobretudo com a adoção de medidas preventivas como a introdução da vacina conjugada², ela ainda figura como relevante causa de morbidade e altamente incidente em países em desenvolvimento³ e como doença comumente relacionada a viagens⁴. Entre as regiões endêmicas no mundo, a mais prevalente é a asiática, especialmente em países como Paquistão e Índia⁵. Assim, buscando, entendê-la e compreendê-la, faz-se necessário buscar estimativas atualizadas da prevalência de suas complicações e da razão de sua letalidade².

O diagnóstico tardio e as infecções causadas pelas cepas multirresistentes da bactéria geralmente dificultam o manejo clínico e influenciam negativamente no prognóstico³. O paciente suspeito de febre tifoide é diagnosticado pela história clínica e epidemiológica da doença, que é confirmada por exames complementares. A resistência antimicrobiana tem se tornado um importante problema, o que motiva a busca por novas alternativas medicamentosas e, também pela prevenção⁵. Desta forma, são necessários esforços internacionais que busquem alternativas eficientes para redução da carga da doença em países endêmicos, e conseqüentemente o risco aos viajantes³. Por isso, nesta revisão, nós apresentamos uma atualização clínica da febre tifoide, enfatizando os principais aspectos que envolvem a epidemiologia, o quadro clínico, o diagnóstico, o tratamento e a prevenção desta importante moléstia infecciosa.

ETIOLOGIA

O gênero *Salmonella* consiste em duas espécies de bactérias gram-negativas, da família Enterobacteriaceae: *Salmonella bongori* e *Salmonella enterica*. Existe, ainda, uma terceira espécie que se encontra pendente de aprovação, a *Salmonella subterrânea*. A *S. enterica* contém seis subespécies: enterica (subespécie I), salamae (subespécie II), arizonae (subespécie IIIa), diarizonae (subespécie IIIb), houtenae (subespécie IV) e indica (subespécie VI), e cada uma delas vários sorovares, a maioria incluída na subespécie de *S. enterica* entérica. Os sorovares Typhi e Paratyphi causam a febre tifoide e paratifóide, respectivamente⁶.

Salmonella Typhi é um bacilo não esporulado, flagelado, intracelular, de dois a cinco micrômetros de diâmetro⁷ e restrito a humanos⁸. A bactéria conserva-se facilmente em água contaminada, inclusive se esta se encontra sob a forma de gelo. Permanece viável no leite e derivados não pasteurizados, esgotos, roupas e, também, em poeira, e ainda apresenta grande infectividade e virulência⁹. *Salmonella Typhi* apresenta estrutura antigênica distinta de outras salmonelas, especialmente os três antígenos anti-O, anti-H

e anti-Vi, que determinam anticorpos aglutinadores específicos e são os principais antígenos de interesse para o diagnóstico etiológico da febre tifoide. O antígeno O é o antígeno somático específico, termoestável, de natureza glicidolipídica, altamente tóxico, identificando-se com a endotoxina do tipo O. O antígeno H, termolábil e de natureza protéica, é determinado pela composição e ordem dos aminoácidos da flagelina e determinam a especificidade flagelar. O antígeno Vi, também termolábil, é um antígeno de superfície que parece recobrir o antígeno O, não permitindo a sua aglutinação¹⁰.

EPIDEMIOLOGIA

A estimativa mundial de febre tifoide é de aproximadamente 27 milhões de novos casos, que resultam em cerca de 200.000 mortes, e os casos mais notáveis são descritos nas regiões Sudeste e Centro-Sul da Ásia⁵. A maior incidência anual da doença ocorre em países localizados na Índia e no sudeste asiático, locais em que o número de casos é maior que 100 casos/100.000 hab./ano, e da África do Sul, em que há variação de 10-100 casos/100.000 hab./ano³. Contudo, é provável que tais números subestimem a carga real da doença, já que grande parte dos pacientes não recebe tratamento ou é tratada em regime ambulatorial⁷.

Nos países mais desenvolvidos de alta renda, como aqueles da Europa Ocidental e da América do Norte, a melhoria no saneamento básico e nas condições de vida dos habitantes mostraram contribuição significativa para o declínio na incidência da febre tifoide. Nestes países, os casos que ocorrem, resultam de viagens internacionais para países de alta incidência³. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, são cerca de 200 a 300 casos/ano⁷. De fato, a febre tifoide é uma doença bacteriana aguda, distribuída em todo o mundo, associada a baixos níveis socioeconômicos e com relação direta, principalmente, com precárias condições de saneamento, higiene pessoal e ambiental. No Brasil, especificamente, ela persiste de forma endêmica, com superposição de epidemias, especialmente no Norte e Nordeste do país (Quadro 1), refletindo as condições de vida dessas regiões¹¹. *S. typhi* é ainda a principal causa de infecções sanguíneas em infantes que habitam áreas desprovidas de recursos como a Tanzânia, Mianmar e República Democrática do Congo (RDC)³.

Quadro 1: Casos de febre tifoide e paratifoide com internações segundo regiões do Brasil

REGIÃO	INTERNAÇÕES
Região Norte	1.276
Região Nordeste	2.628
Região Sudeste	512
Região Sul	358
Região Centro-Oeste	375
TOTAL	5.149

Fonte: Ministério da Saúde, jna./2010-nov./2020¹².

Humanos são o único reservatório da febre tifoide, cuja transmissão decorre principalmente da ingestão de água ou alimentos contaminados com fezes¹ de indivíduos doentes e portadores. Outras fontes de contágio são urina e, em certos casos, vômito, expectoração ou pus¹³. Crianças e adultos jovens são mais susceptíveis dentre as diversas faixas etárias, devido a maior exposição⁷. Cerca de 2 a 3% dos indivíduos que desenvolvem a doença transformam-se em eliminadores crônicos, mesmo que tenham recebido tratamento adequado. Estes indivíduos eliminam *Salmonella Typhi* – eventualmente por anos –, devido à multiplicação lenta e contínua da bactéria, sobretudo nas vias biliares¹⁴. São de particular importância para a vigilância epidemiológica, porque mantêm a endemia e dão origem a surtos epidêmicos¹³.

PATOGÊNESE

A *Salmonella Typhi*, após sobreviver à acidez gástrica e às barreiras intestinais, penetra de forma direta na mucosa do intestino delgado pela célula M, uma célula especializada do tecido epitelial linfóide. Após a penetração⁷, multiplica-se entre sete e 14 dias¹⁴, causa hipertrofia das placas de Peyer⁷ e linfangite¹⁴. A bactéria, então, migra pelo ducto torácico e/ou da corrente sanguínea, e por todo o organismo via hematogênica (fase septicêmica). Podem, ainda, penetrar e se desenvolver no interior das células histiocitárias do fígado, baço e medula, além da vesícula biliar¹⁴.

No intestino, a bactéria causa enterocolite difusa com úlceras, principalmente na região ileocecal e áreas circunvizinhas. As úlceras podem atingir as camadas muscular e serosa e, havendo perfuração, pode ocorrer peritonite. Os linfonodos e o baço hipertrofiam-se e desenvolvem processo inflamatório com proliferação de nódulos típicos. Pode ocorrer, ainda, hipertrofia hepática associada à presença de nódulos nos espaços portais com necrose central. Além disso, os portadores podem ser acometidos com colecistite crônica e, algumas vezes, colelitíase. Deve-se atentar à ocorrência de

roséolas tíficas, formadas pela vasodilatação dérmica e pelo infiltrado mononuclear, consequente à presença de bacilos¹⁵.

ASPECTOS CLÍNICOS

A febre tifoide apresenta período assintomático de sete a 14 dias, período em que a febre é o sintoma que predomina. Na semana seguinte, a temperatura dos pacientes pode atingir 40°C, podendo aparecer erupções na pele⁵. Neste momento podem estar presentes: alterações do nível de consciência, distúrbios psicóticos, agitação psicomotora, apatia ou torpor⁷. A erupção cutânea consiste em manchas rosadas, que acometem especialmente o pescoço e o abdômen, mas, não afeta todos os pacientes. Mal-estar, cefaleia, distensão e dores abdominais, também estão entre os sintomas⁵.

Os achados ao exame físico são febre alta, bradicardia relativa, hepatoesplenomegalia, sensibilidade abdominal, meningismo. Entre as principais complicações estão hemorragia intestinal, perfuração intestinal, retenção urinária, pneumonia, tromboflebite, miocardite, colecistite, nefrite, osteomielite, meningite^{5,7}, anemia e delírio, estas duas últimas, as mais prevalentes².

Recaídas podem ocorrer em 3% a 20% dos casos, em média 15 dias após a temperatura ter se normalizado. Em geral, estão associadas a tratamento inadequado (período curto de antibioticoterapia)¹⁶. A bacteremia recorrente por *Salmonella* é uma das condições clínicas consideradas pelo Ministério da Saúde como marcadora de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), em indivíduos HIV positivos. Considerando esse grupo, a incidência de febre tifoide pode ser de 25 a 60 vezes maior que em soronegativos, além de apresentar quadros mais graves e com tendência a recaídas¹⁷.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAL E LABORATORIAL

O diagnóstico diferencial dos indivíduos com febre tifoide inclui malária, febre Q, amebíase, leptospirose, dengue, febre amarela, leishmaniose, filariose, febre hemorrágica viral⁷, tuberculose, brucelose, tularemia, encefalite, endocardite, influenza e mononucleose infecciosa. Adicionalmente, deve-se atentar, também, a outras infecções como gastroenterite aguda, infecções virais, infecção com microrganismos intracelulares e outras infecções bacterianas, que por apresentarem quadros febris, podem ser confundidas com àquelas causadas por *Salmonella*⁶. Também são dignas de atenção as doenças entéricas de diversas etiologias, como: *Salmonella* entérica sorotipo Paratyphi A, B, C, *Yersinia enterocolítica*, entre outras¹⁸.

O diagnóstico laboratorial específico da febre tifoide é realizado por exame bacteriológico, baseado na identificação da *Salmonella* Typhi, a partir da análise de sangue, fezes, aspirado medular (medula óssea), urina, bile e na biópsia das roséolas

tíficas. A hemocultura é positiva em cerca de 80 a 90% dos casos na primeira semana de doença, (em pacientes que não fizeram o uso prévio de antibióticos) podendo permanecer positiva até entre a terceira e quarta semanas (30 a 50%)¹⁹. Recomenda-se a coleta de três a quatro amostras de sangue em intervalos de quatro a seis horas, em algum momento nas duas semanas iniciais da doença nos dias 1, 2, 3, 7 e 9. Através de punção venosa coleta-se, em média, três a cinco mililitros de sangue (crianças), ou cinco a dez mililitros (adultos). Em seguida, transfere-se as amostras para frasco contendo o meio de cultura. Já a coprocultura é indicada a partir da segunda até a quarta semanas (positividade na segunda semana é de 80% decaindo para 30% na terceira semana). A sua maior utilidade é identificar portadores e acompanhar a resposta do paciente ao tratamento^{13, 20}.

A mielocultura é o exame considerado como mais sensível (positivo em mais de 90% dos casos). É de especial valia em pacientes que fizeram uso de antibióticos. As desvantagens para a realização do exame são o desconforto para o doente e a necessidade de uma equipe médica treinada para realizar o procedimento de punção medular^{13, 20}. O valor diagnóstico da urinocultura é limitado, com positividade máxima de 15% a 30% na terceira semana de doença. É imprescindível na investigação de quadros febris¹³. A cultura de bile ou aspirado duodenal: tem alta positividade a partir da segunda semana. Tem valor preditivo semelhante ao da coprocultura¹³ e a cultura de fragmentos de roséola tífica revela crescimento bacteriano em mais de 69% dos pacientes e permanece positiva mesmo na vigência de antibióticos¹³.

Com relação a sorologia, a reação de Widal mostra-se positiva, em geral, entre o quinto e o décimo dia de doença, surgindo os títulos máximos entre a terceira e quarta semanas. O mais importante é a elevação dos títulos, devendo-se solicitar o exame no início do quadro, caso se suspeite de febre tifoide. Nesta reação são quantificados três tipos de aglutininas: a anti-O (antígeno somático) são as primeiras que surgem, a anti-H (antígeno flagelar) (é o de menor valor diagnóstico), e a anti-Vi (relacionado à virulência, sendo encontrado em portadores crônicos). Por apresentar elevado risco de ocorrerem resultados falso-positivos, esse exame não é suficiente para confirmar ou descartar um caso de febre tifoide, apesar de ainda ser muito utilizado²¹. Outras reações sorológicas como a reação imunoenzimática (ELISA), reação de fixação em superfície, contra imunofluorescência podem ser usadas. Entretanto, são testes pouco utilizados na rotina clínica laboratorial, por apresentar elevado custo²².

O hemograma, embora não seja patognômico, pode ser bastante útil nos casos de febre tifoide, e os resultados podem mostrar leucocitose ou leucopenia com desvio à esquerda, a depender da idade do paciente e ainda mostrar anemia. Além disso, os testes de função hepática podem mostrar-se anormais⁷.

Métodos de imagem como a tomografia computadorizada ou a ultrassonografia podem ser utilizados nos casos graves, com apresentações atípicas e para exclusão de outras condições²³. A tomografia de abdome é importante particularmente nos casos em que há forte suspeição para febre tifoide e a cultura é negativa. O exame pode detectar espessamento parietal do jejuno e íleo, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia

mesentérica e ascite, além de detectar complicações como perfuração intestinal e abscessos²⁴. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é restrita aos laboratórios de pesquisa e aos ambientes clínicos de grande porte⁷.

TRATAMENTO

O tratamento ambulatorial com antipiréticos e antimicrobianos por via oral é suficiente para mais de 90% dos casos²⁰. Os pacientes com vômitos e diarreia persistentes, distensão abdominal, infecção por HIV ou complicações devem ser internados para administração de antibioticoterapia endovenosa e cuidados específicos^{13,20}. A antibioticoterapia adequada e precoce reduz as chances de complicações para menos de 1%. Vários antimicrobianos podem ser administrados (Quadro 2), e a escolha depende do perfil de resistência e da idade do paciente, entre outras características²⁵.

Quadro 2: Fármacos utilizados no tratamento da febre tifoide

FÁRMACO	DOSE	VIA DE ADMINISTRAÇÃO E TEMPO DE TRATAMENTO
Ciprofloxacino*	500mg/dose, a cada 12 horas	Via oral, por 10 dias Observação: Se impossível, administrar via oral, utilizar via endovenosa, 200 mg, a cada 12 horas.
Ofloxacina*	400mg/dose, a cada 12 horas ou 200 a 400mg/dose, a cada 8 horas	Via oral, por 10 a 14 dias
Ceftriaxona*	1 a 2g	Via intravenosa ou intramuscular, dose única
Amoxicilina	Adultos: 3g/dia, a cada 8 horas	Via oral durante 14 dias Observação: Pode ocorrer maior frequência de intolerância gastrointestinal.
	Crianças: 100mg/kg/dia, a cada 8 horas. Dose máxima de 4g	
Ampicilina	Adultos: 1.000 a 1.500mg/dose, a cada 6 horas. Dose máxima de 6g/dia	Preferencialmente via oral por 14 dias
	Crianças: 100mg/kg/dia, a cada 6 horas	
Cloranfenicol	Adultos: 50mg/kg/dia, a cada 6 horas. Dose máxima de 4g/dia	Preferencialmente via oral Tratamento mantido por 15 dias após o último dia de febre, perfazendo um máximo de 21 dias. Observação: Se os pacientes se tornarem afebris (geralmente a partir do 5º dia de tratamento), administrar doses reduzidas: 2g/dia para adultos e 30mg/kg/dia para crianças.
	Crianças: 50mg/kg/dia, a cada 6 horas. Dose máxima de 3g/dia	

*Contraindicados para crianças e gestantes / considerados como as melhores opções para os portadores de HIV ou AIDS.

Fonte: Brasil 2019¹⁸.

O uso do cloranfenicol, outrora implicado em altas taxas de resistência, está em discussão, já que existem evidências de que *Salmonella Typhi* seja sensível a esse antimicrobiano²⁶⁻²⁸, e adquirido resistência às drogas tradicionalmente indicadas na infecção, sobretudo às quinolonas – consideradas drogas de primeira escolha^{27,29}.

A emergência de microrganismos multidroga resistentes, principalmente às quinolonas, tem-se tornado um sério problema³⁰ e a azitromicina emerge como uma alternativa aos antimicrobianos tradicionalmente utilizados^{31,32} por demonstrar melhores resultados quando comparados às quinolonas (ofloxacino e ciprofloxacino) e à ceftriaxona³³. Em caso de recidivas, o tratamento indicado é o mesmo antimicrobiano utilizado anteriormente²⁷. O tratamento de suporte é recomendado a todos os pacientes, sendo, conveniente, também, dar a devida atenção aos casos de complicações graves (hemorragia e perfuração intestinal). No caso de perfuração intestinal é indicada cirurgia imediata¹⁸.

Uma semana após o término do tratamento, é recomendada coprocultura, a fim de acompanhar a eficácia da medicação e em caso de resultado positivo, reinicia-se o tratamento. O estado de portador crônico pode ser erradicado com esquemas antimicrobianos tradicionais, via oral por quatro a seis semanas, sendo efetivo em cerca de 80% dos casos²⁵. Na presença de litíase vesicular, a colecistectomia está indicada^{18,25}.

PREVENÇÃO

A febre tifoide pode ser evitada através de medidas que visam cuidado com a água, alimentos e o lixo. Os portadores e/ou doentes devem ser afastados do manuseio de alimentos. O lixo e principalmente as excretas humanas devem ter sua remoção e tratamento adequados. É necessário investigar as fontes de infecção e os contactantes, assim como tratar o paciente infectado, desinfetando suas roupas e utensílios, notificando-o aos órgãos públicos que lidam com as endemias/epidemias¹⁸. Uma importante fonte de contaminação, especialmente para crianças, são os animais de estimação. Por isso, após manuseá-los é importante, a lavagem adequada das mãos, devendo-se, também, evitar o seu manuseio no momento da alimentação. O retorno de crianças infectadas às escolas e creches deve ser encorajado após a resolução dos sintomas, principalmente no que diz respeito a diarreia. Nesse sentido, a volta com segurança destas crianças é recomendada quando os resultados das culturas de fezes são negativos⁶.

Vacinas com organismos vivos (cepa TY21a da *S. Typhi*) têm apresentado eficácia em torno de 50 a 90% e, com mínimos efeitos adversos. Vacinas com antígeno Vi, também têm sido indicadas. Atualmente, o que se tem recomendado é a vacinação (vacina TY²¹ oral ou de antígeno Vi) para pessoas que viajam para áreas endêmicas de febre tifoide, embora não se saiba ainda qual a duração da imunidade, nem quantas doses de reforço são necessárias²¹.

CONCLUSÃO

Nesta revisão, nós apresentamos uma atualização clínica da febre tifoide, abordando especificamente os principais aspectos da epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. Embora intimamente relacionada aos hábitos de higiene precários e a melhora significativa das condições de vida das populações, a febre tifoide persiste como uma importante moléstia infecciosa. No Brasil, ela é tida como uma doença de notificação compulsória, desde a Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017 e todo caso suspeito necessita ser notificado em até sete dias e registrado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

O diagnóstico precoce, presumido pela história clínica e epidemiológica da doença, bem como a instituição da terapêutica adequada constituem os principais preditores de uma boa evolução e pode evitar complicações que resultam em hospitalização e o óbito dos pacientes. Contudo, devido à inespecificidade dos sintomas, o diagnóstico é difícil e, nestes casos, a confirmação é geralmente obtida por cultura. No tratamento, além da administração de antibióticos, é importante incluir os cuidados de suporte como a hidratação do paciente, não se esquecendo da prevenção. Além das medidas gerais de prevenção, como a orientação sobre limpeza e desinfecção de caixas d'água de escolas, creches, hospitais, asilos e presídios, recomendam-se cuidados relacionados aos alimentos, ações de educação em saúde e vacinação.

REFERÊNCIAS

- 1- Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002; 347(22):1770-82.
- 2- Marchello, C. S., & Birkhold, M. Complications and mortality of typhoid fever: a global systematic review and meta-analysis: Typhoid complications and mortality. *Journal of Infection*. 2020, 81:902-910.
- 3- Muresu N, Sotgiu G, Are BM, Cossu A, Cocuzza C, Martinelli M, Piana A. Travel-Related Typhoid Fever: Narrative Review of the Scientific Literature. *International journal of environmental research and public health*, 2020; 17(2), 615.
- 4- Hagmann, S. H., Angelo, K. M., Huits, R., Plewes, K., Eperon, G., Grobusch, M. P. & Hamer, D. H. Epidemiological and clinical characteristics of international travelers with enteric fever and antibiotic resistance profiles of their isolates: a GeoSentinel analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2018. 64(11):21-41.
- 5- Yasin N, Jabeen A, Nisa I, Tasleem U, Khan H, Momin F, Shah F, Rasheed U, Zeb U, Safi AZ, Hussain M, Qasim M, Rahman H. A review: Typhoid fever. *J Bacteriol Infec Dis*. 2018, 2(2): 1-7.
- 6- Ajmera A, Shabbir N. Salmonella. 2020. Books NCBI. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing LLC. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555892/>
- 7- Ashurst JV, Truong J, Woodbury B. (2020). Salmonella typhi. 2020. Books NCBI. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing LLC. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519002/>

- 8- Dougan G, Baker S. *Salmonella enterica* serovar Typhi and the pathogenesis of typhoid fever. Annual review of microbiology, 2014, 68: 317-336.
- 9- Song J, Willinger T, Rongvaux A, *et al.* A mouse model for the human pathogen *Salmonella* Typhi. Cell Host Microbe 2010;8(4):369-76.
- 10- Hasan R, Nordin AC, Shakoob S, Keenum I, Vinneras B. 2019. *Salmonella*, Enteric Fevers, and Salmonellosis. In: J.B. Rose and B. Jiménez-Cisneros, (eds) Global Water Pathogen Project. <http://www.waterpathogens.org> (A. Pruden, N. Ashbolt and J. Miller (eds) Part 3 Bacteria) <http://www.waterpathogens.org/book/salmonella-enteric-fevers-salmonellosis>. Michigan State University, E. Lansing, MI, UNESCO. <https://doi.org/10.14321/waterpathogens.27>.
- 11- Masoumi Asl H, Gouya MM, Nabavi M, *et al.* Epidemiology of Typhoid Fever in Iran during Last Five Decades from 1962-2011. Iran J Public Health 2013;42(1):33-8.
- 12- Brasil. Ministério da Saúde. Morbidade. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Jan/2010 a Nov/2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defatohtm.exe?sih/cnv/miuf.def>. Acesso em 01 de fevereiro de 2020.
- 13- Focaccia R, Mattei SMM, Lima VP, *et al.* Febres Tifoide e paratifoide. In: Veronesi R, Focaccia R. Doenças Infecciosas e Parasitárias. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, 1029-1042.
- 14- Dongol S, Thompson CN, Clare S, *et al.* The microbiological and clinical characteristics of invasive *Salmonella* in gallbladders from cholecystectomy patients in Kathmandu, Nepal. PLoS One 2012;7(10):e47342.
- 15- Jong HK, Parry CM, van der Poll T, *et al.* Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis. PLoS Pathog 2012;8(10):e1002933.
- 16- Ahmad KA, Khan LH, Roshan B, *et al.* Factors associated with typhoid relapse in the era of multiple drug resistant strains. J Infect Dev Ctries 2011;5(10):727-31.
- 17- Levine MM, Farag TH. Invasive salmonella infections and HIV in Northern Tanzania. Clin Infect Dis 2011;52(3):349-51.
- 18- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p
- 19- Crum NF. Current trends in typhoid Fever. Curr Gastroenterol Rep 2003;5(4):279-86.
- 20- World Health Organization. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. Communicable Disease Surveillance and Response Vaccines and Biologicals, Switzerland, 2003.
- 21- Smits HL. Limitations of typhoid fever diagnostics and the need for prevention. Expert Rev Mol Diagn 2013;13(2):147-9.
- 22- Fadeel MA, House BL, Wasfy MM, *et al.* Evaluation of a newly developed ELISA against Widal, TUBEX-TF and Typhidot for typhoid fever surveillance. J Infect Dev Ctries 2011;5(3):169-75.
- 23- Arjunan M, Al-Salamah AA. Typhoid fever with severe abdominal pain: diagnosis and clinical findings using abdomen ultrasonogram, hematology-cell analysis and the Widal test. J Infect Dev Ctries 2010; 4(9):593-6.

- 24- Hennedige T, Bindl DS, Bhasin A, *et al.* Computed tomography features in enteric fever. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41(7):281-6.
- 25- Pegues DA, Miller SI. Salmonelose. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, *et al* (editores). *Harrison Medicina Interna*. 17ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008, 956-962.
- 26- Kumar A, Pandit V, Shetty S, *et al.* Study of Clinical Profile and Antibiotic Sensitivity Pattern in Culture-positive Typhoid Fever Cases. *Indian J Community Med* 2012;37(4):256-8.
- 27- Adabara NU, Ezugwu BU, Momojimoh A, *et al.* The Prevalence and Antibiotic Susceptibility Pattern of Salmonella Typhi among Patients Attending a Military Hospital in Minna, Nigeria. *Adv Prev Med* 2012:875419.
- 28- Raza S, Tamrakar R, Bhatt CP, *et al.* Antimicrobial susceptibility patterns of Salmonella typhi and Salmonella paratyphi A in a tertiary care hospital. *J Nepal Health Res Counc* 2012;10(22):214-7.
- 29- Chau TT, Campbell JI, Galindo CM, *et al.* Antimicrobial drug resistance of Salmonella enterica serovar typhi in asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(12):4315-23.
- 30- Tatavarthy A, Sanderson R, Peak K, *et al.* Molecular typing and resistance analysis of travel-associated Salmonella enterica serotype Typhi. *J Clin Microbiol* 2012;50(8):2631-8.
- 31- Chandey M, Multani AS. A comparative study of efficacy and safety of azithromycin and ofloxacin in uncomplicated typhoid Fever: a randomised, open labelled study. *J Clin Diagn Res* 2012;6(10):1736-9.
- 32- Rai S, Jain S, Prasad KN, *et al.* Rationale of azithromycin prescribing practices for enteric fever in India. *Indian J Med Microbiol* 2012;30:30-33.
- 33- Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(Issue 4) Art. No.: CD006083. DOI: 10.1002/14651858.CD006083.pub2.