



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL**  
**CAMPUS ARAPIRACA**  
**CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - LICENCIATURA**

**LINDA TERDIANE DA SILVA SANTOS**

**ANÁLISE DA OCORRÊNCIA EM ISOLADOS CLÍNICOS DE GENES DE  
RESISTÊNCIA E PATOTIPOS DIARREICOS DE *Escherichia coli* EM ESCALA  
GLOBAL**

**ARAPIRACA**  
**2024**

LINDA TERDIANE DA SILVA SANTOS

**ANÁLISE DA OCORRÊNCIA EM ISOLADOS CLÍNICOS DE GENES DE  
RESISTÊNCIA E PATOTIPOS DIARREICOS DE *Escherichia coli* EM ESCALA  
GLOBAL**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC  
apresentado à Universidade Federal de  
Alagoas – UFAL, *Campus* Arapiraca, como  
pré-requisito para a obtenção do grau de  
Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Me. Ithallo Sathio Bessoni  
Tanabe

ARAPIRACA

2024



Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
Campus Arapiraca  
Biblioteca Setorial *Campus Arapiraca* - BSCA

- S237a Santos, Linda Terdiane da Silva  
Análise da ocorrência em isolados clínicos de genes de resistência e patotipos diarreicos de *Escherichia coli* em escala global/ Linda Terdiane da Silva Santos. – Arapiraca, 2024.  
63 f.: il.
- Orientador: Prof. Me. Ithallo Sathio Bessoni Tanabe  
Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas). - Universidade Federal de Alagoas, *Campus Arapiraca*, Arapiraca, 2024.  
Disponível em: Universidade Digital (UD) – UFAL (*Campus Arapiraca*).  
Referências: f. 37-48  
Apêndices: f. 49-63
1. *Escherichia coli* 2. Epidemiologia 3. Diarréia I. Tanabe, Ithallo Sathio Bessoni II. Título.

CDU 57

LINDA TERDIANE DA SILVA SANTOS

**ANÁLISE DA OCORRÊNCIA EM ISOLADOS CLÍNICOS DE GENES DE  
RESISTÊNCIA E PATOTIPOS DIARREICOS DE *Escherichia coli* EM ESCALA  
GLOBAL**

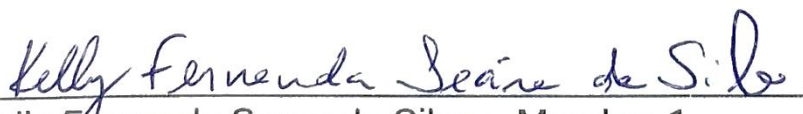
Trabalho de Conclusão de Curso - TCC  
apresentado à Universidade Federal de  
Alagoas - UFAL, *Campus* Arapiraca como pré-  
requisito para a obtenção do grau de  
Licenciado em Ciências Biológicas.

Data de Aprovação: 21/02/2024.

**Banca Examinadora**



Ithallo Sathio Bessoni Tanabe  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
*Campus* Arapiraca  
Orientador



Ma. Kelly Fernanda Seara da Silva – Membro 1  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
*Campus* Arapiraca



Me. Averlane Vieira da Silva – Membro 2  
Universidade Federal de Alagoas – UFAL  
*Campus* Arapiraca

Dedico este trabalho a minha família, a todos os amigos do curso e professores, que me ensinaram e incentivaram durante todo o processo.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus que me guiou, iluminou e, em sua infinita bondade, me deu força para começar e concluir esse processo.

A esta Universidade, direção e corpo administrativo, sempre empenhados a fornecer o melhor da graduação.

Ao meu prezado e querido orientador, Ithallo Tanabe, que desde meu início na pesquisa no LABMEG, em seguida, no LABMIP esteve presente me ensinando e orientando com toda paciência e positivismo.

Aos meus professores, em especial, a Aliete Bezerra, que me adotou como “filha acadêmica” e me inspirou com ânimo e a determinação de ser uma profissional gigante. Como também ao Alysson Duarte, que me deu oportunidade de conhecer e me aprofundar em microbiologia.

A minha família e, principalmente, minha mãe, Josane da Silva, que sempre apoiou meus estudos, me ajudou e garantiu que eu pudesse ter essa oportunidade da graduação.

Aos meus amigos, em especial, ao Rodrigo Ferreira, que mesmo de longe está sempre torcendo por mim.

As minhas amigas, Doralice Oliveira, Yasmin Oliveira e Emilly Oliveira, que ficaram na torcida quando a demanda do curso não me deixava estar próxima. Além da Vitória Cristina, que sempre esteve com palavras positivas.

Aos meus amigos do curso, principalmente, Ericlis e Milene Kelly que sonham, persistem e têm ambições junto comigo e, meu grupo desde o início, Matheus Emmanuel, Luana Flor e Gleyce Kelly, que dividiram comigo dificuldades e comemorações, sempre juntos.

E a Esmeralda de Araújo, que com sua sutileza, me encorajou a todo momento, deu e ensinou tudo que sei sobre calma e organização, valores ímpares para o mundo acadêmico e para vida.

*“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo  
está vendo e pensar uma coisa diferente.”*

*(Roger Von Oech)*

## RESUMO

*Escherichia coli* encontra-se largamente disseminada na natureza e possui, como habitat principal, o trato intestinal humano e animal. A presença de genes de virulência está relacionada com quadros de infecção intestinal em seres humanos. Essa categoria patogênica é nomeada *E. coli* diarreiogênica (DEC), na qual, a depender do conjunto de virulência, serão classificadas em patótipos: ETEC, EPEC, STEC, EAEC, EIEC. O objetivo deste estudo foi comparar a prevalência de patótipos de *E. coli* em escala global, bem como estabelecer relação entre esses patótipos e os fatores socioeconômicos, culturais e ambientais da região. A metodologia utilizada compreendeu uma pesquisa bibliográfica, embasada em artigos, dissertações, teses e portais eletrônicos, com abordagem quantitativa e exploratória, para levantamento e comparação de dados. No referido trabalho foi observado que EAEC é o patótipo que prevalece tanto em nível global, quanto para os países em desenvolvimento, já STEC foi o mais frequente nos países desenvolvidos. Entretanto, existem muitas lacunas a serem preenchidas no que se refere a epidemiologia e patogênese de cada patótipo diarreiogênico.

**Palavras-chave:** frequência; epidemiologia; DEC



## **ABSTRACT**

*Escherichia coli* is widely disseminated in nature and its main habitat is the human and animal intestinal tracts. The presence of virulence genes is related to intestinal infection in humans. This pathogenic category is called diarrheagenic *E. coli* (DEC), in which, depending on the set of virulence, they will be classified into pathotypes: ETEC, EPEC, STEC, DAEC, EAEC, EIEC. The aim of this study was to compare the prevalence of *E. coli* pathotypes on a global scale, as well as to establish a relationship between these pathotypes and socioeconomic, cultural, and environmental factors in the region. The methodology used comprised a bibliographic research, based on articles, dissertations, theses and electronic portals, with a quantitative and exploratory approach, for data collection and comparison. In this study, it was observed that EAEC is the pathotype that prevails both at the global level and for developing countries, whereas STEC was the most frequent in developed countries. However, there are many gaps to be filled regarding the epidemiology and pathogenesis of each diarrheagenic pathotype.

**Keywords:** frequency; epidemiology; DEC

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                   |                                                                                                               |    |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1-</b>  | <i>Escherichia Coli</i>                                                                                       | 16 |
| <b>Figura 2-</b>  | Ágar EMB inoculado com <i>Escherichia coli</i>                                                                | 17 |
| <b>Figura 3-</b>  | Fotomicrografia de <i>E. coli</i> enterotoxigênica                                                            | 19 |
| <b>Figura 4-</b>  | Rotas de transmissão de STEC                                                                                  | 23 |
| <b>Figura 5-</b>  | Fluxograma de aplicação dos critérios de inclusão de artigos utilizados na revisão da literatura deste estudo | 28 |
| <b>Figura 6-</b>  | Dados referentes a ocorrência de patótipos no mundo                                                           | 29 |
| <b>Figura 7-</b>  | Distribuição dos estudos de casos clínicos no mundo                                                           | 30 |
| <b>Figura 8-</b>  | Dados referentes à frequência por índice de desenvolvimento                                                   | 32 |
| <b>Figura 9-</b>  | Dados referentes aos genes identificados em EAEC                                                              | 33 |
| <b>Figura 10-</b> | Dados referentes aos genes identificados em STEC                                                              | 34 |
| <b>Figura 11-</b> | Genes de virulência identificados em escala global                                                            | 35 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                   |                                                                              |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AEC</b>        | <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa                                     |
| <b>ETEC</b>       | <i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica                                     |
| <b>DAEC</b>       | <i>Escherichia coli</i> difusamente aderente                                 |
| <b>EIEC</b>       | <i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva                                       |
| <b>STEC/EHEC</b>  | <i>Escherichia coli</i> produtora de toxina de Shiga                         |
| <b>EPEC</b>       | <i>Escherichia coli</i> enteropatogênica                                     |
| <b>DEC</b>        | <i>Escherichia coli</i> diarreiogênica                                       |
| <b>PCR</b>        | Reação em Cadeia da Polimerase                                               |
| <b>DDA</b>        | Doenças diarreicas agudas                                                    |
| <b>LPF</b>        | Fímbria polar longa                                                          |
| <b>A/E</b>        | Do inglês 'Attaching and effacing'                                           |
| <b>STx2</b>       | Genes codificados de toxinas Shiga                                           |
| <b>HlyA</b>       | Plasmídeo codificador de enterohemolisina                                    |
| <b>STx1</b>       | Genes codificados de toxinas Shiga                                           |
| <b>SHU</b>        | Síndrome hemolítico-urêmica                                                  |
| <b><i>ler</i></b> | <i>transcription regulator Ler</i> - Regulador de transcrição                |
| <b><i>tir</i></b> | T3SS <i>translocated intimin receptor</i> - receptor de intimina translocado |
| <b>Esp</b>        | Proteínas do sistema de secreção do tipo III                                 |
| <b>EAF</b>        | Plasmídeo ( <i>EPEC adherence factor</i> )                                   |
| <b>eae</b>        | Gene codificador de intimina                                                 |

|                        |                                                              |
|------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b><i>stx</i></b>      | <i>Gene codificador das toxinas Shiga</i>                    |
| <b><i>bfp</i></b>      | <i>Pilus formador de feixe tipo IV</i>                       |
| <b><i>aaiC</i></b>     | Gene cromossômico codificador do sistema de secreção VI      |
| <b><i>aggR</i></b>     | Gene regulador de adesão agregativa                          |
| <b>HEp-2</b>           | Células                                                      |
| <b>CFs</b>             | Fatores de colonização humanos                               |
| <b>CFA</b>             | Fatores antigênicos de colonização                           |
| <b>CS</b>              | Antígenos da superfície de <i>coli</i>                       |
| <b>PCF</b>             | Possíveis fatores de colonização                             |
| <b>SRO</b>             | Solução de sais de reidratação oral                          |
| <b>ExPEC</b>           | Amostras associadas às infecções extraintestinais            |
| <b>LB</b>              | Meio de cultura bacteriana                                   |
| <b>PubMed</b>          | Do inglês “U.S. National Library of Medicine”                |
| <b>LILACS</b>          | Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| <b>FIOCRUZ</b>         | Fundação Oswaldo Cruz                                        |
| <b>DTHA</b>            | Doenças de transmissão hídrica e alimentar                   |
| <b>OMS</b>             | Organização Mundial da Saúde                                 |
| <b>CDC</b>             | Centro de controle e prevenção de doenças                    |
| <b><i>aatA/aat</i></b> | Gene plasmidial translocador de dispersina                   |

## SUMÁRIO

|            |                                                             |           |
|------------|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO</b>                                           | <b>12</b> |
| <b>2</b>   | <b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>                                  | <b>14</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Aspectos históricos de <i>Escherichia coli</i></b>       | <b>14</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Epidemiologia</b>                                        | <b>14</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Agente etiológico: <i>Escherichia coli</i></b>           | <b>15</b> |
| <b>2.4</b> | <b><i>Escherichia coli</i> diarreiogênicas</b>              | <b>17</b> |
| 2.4.1      | Diarreia                                                    | 17        |
| <b>2.5</b> | <b>PATOTIPOS</b>                                            | <b>18</b> |
| 2.5.1      | <i>Escherichia coli</i> enterotoxigênica (ETEC)             | 19        |
| 2.5.2      | <i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva (EIEC)               | 19        |
| 2.5.3      | <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa (EAEC)             | 20        |
| 2.5.4      | <i>Escherichia coli</i> difusamente aderente (DAEC)         | 21        |
| 2.5.5      | <i>Escherichia coli</i> enteropatogênica (EPEC)             | 21        |
| 2.5.6      | <i>Escherichia coli</i> produtora de toxina de Shiga (STEC) | 22        |
| <b>2.6</b> | <b>Diagnóstico, Tratamento e Prevenção</b>                  | <b>23</b> |
| <b>3</b>   | <b>OBJETIVOS</b>                                            | <b>25</b> |
| <b>4</b>   | <b>MATERIAL E MÉTODOS</b>                                   | <b>26</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Local, período e público-alvo</b>                        | <b>26</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Método de coleta de dados</b>                            | <b>26</b> |

|            |                                                      |           |
|------------|------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5</b>   | <b>Resultados e Discussão</b>                        | <b>28</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Revisão</b>                                       | <b>28</b> |
| <b>5.2</b> | <b>Análise dos dados</b>                             | <b>29</b> |
| <b>6</b>   | <b>CONCLUSÃO</b>                                     | <b>36</b> |
|            | <b>REFERÊNCIAS</b>                                   | <b>37</b> |
|            | <b>APÊNDICE A - LEVANTAMENTO DE DADOS DA REVISÃO</b> | <b>49</b> |
|            | <b>BIBLIOGRÁFICA</b>                                 |           |

## 1 INTRODUÇÃO

A *Escherichia coli* é uma espécie de bactéria Gram-negativa, que está inserida na microbiota do trato gastrointestinal de seres humanos, bovinos, suínos e aves, sem que haja prejuízos em condições normais. Entretanto, existem alguns grupos responsáveis por enfermidades entéricas e extra-intestinais, como infecções urinárias e meningites (OMS, 2008).

Apesar desse agente ser notificado em surtos diarreicos no decorrer de vários anos, ainda persiste como um problema de saúde pública, acarretando inúmeros danos à saúde dos indivíduos. O Boletim Epidemiológico de doenças tropicais negligenciadas divulgado em 2021 com dados referentes aos anos 2007 a 2019, evidenciou que o agente etiológico *Escherichia coli* apresentou o maior índice de incidência nos surtos de DTHA (doenças de transmissão hídrica e alimentar) no ano de 2014 com aproximadamente 130 novos casos, no Brasil. No entanto, sabe-se que esse número pode ser ainda mais alarmante, tendo em vista que dos 9.030 surtos notificados, somente 3.275 tiveram o agente etiológico identificado. (Brasil, 2021)

A síndrome diarreica é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na infância em todo o mundo. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (2013), cerca de 29% dos óbitos antes dos 5 anos de idade são ocasionados por pneumonia e diarreia. Nas regiões carentes, onde não existem muitas medidas de saneamento básico, a diarreia é responsável por mais de 50% de óbitos infantis, causada principalmente por bactérias, já em países desenvolvidos a morbidade tem se mantido constante, mesmo que com baixos índices de óbitos (Sabrá, 2002; World Gastroenterology Organization, 2012). Desta forma, é importante que seja observada a prevalência de cepas diferentes de acordo com a localização em que o indivíduo está inserido. Fato também mencionado por Caldorin M, *et al* (2013), na qual a Argentina e os EUA demonstram maior ocorrência de *E. coli* O157:H7, enquanto países da Europa Continental são atingidos por outros sorotipos.

Diversos genes já foram identificados como codificadores de patotipos específicos de *Escherichia coli* diarreiogênicas. A virulência dela é determinada por vários fatores, incluindo a presença desses genes os quais codificam proteínas que permitem que a bactéria se ligue às células do hospedeiro, invada e cause doenças, devido à presença de um conjunto de genes específicos, que são agrupadas em 6 “patotipos”: *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli*

enteroagregativa, (EAEC), *E. coli* difusamente aderente (DAEC), *E. coli* enteropatogênica (EPEC) e *E. coli* produtora de Shiga Toxina (STEC/EHEC) (Souto, 2011), no entanto, até agora, as informações epidemiológicas relacionadas às *E.coli* diarreiogênicas (DEC) são limitadas. (Imdad *et al.* 2018).

Nesse sentido, o presente estudo objetiva obter um quantitativo da ocorrência de patótipos e genes de virulência provenientes de isolados clínicos diarreicos de *E. coli* em função da localização em escala global a partir de estudos bibliográficos de casos notificados.



## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Aspectos Históricos da *Escherichia Coli*

No século XIX, o conhecimento sobre os tipos de organismos que causam diarreia era escasso, o que se observava era que parasitos intestinais causavam infecções frequentes e eram responsáveis por muitos problemas de saúde pública. O estudo da *E. coli* iniciou-se em 1885, com o pediatra alemão Theodor Von Escherich, que estudava (microrganismos) intestinais infantis e seu papel na digestão e doenças (Vitorino, 2018).

A partir de então, passou a ser investigada e utilizada como modelo para pesquisas sobre adaptabilidade bacteriana (Sims; Kim, 2011). Em 1997, foi evidenciado a plasticidade de seu genoma, após o primeiro sequenciamento completo (Blattner *et al.* 1997). Até então, a população era reconhecida dentro de 4 filogrupos (A, B1, B2, D) (Herzer *et al.* 1990), mas com o aumento dos estudos filogenéticos e reconstruções evolutivas, foram descritos mais três filogrupos (C, E, F) (Chaudhuri; Henderson, 2010), ainda é proposto que *E. coli* e *Salmonella* divergiram a partir de um ancestral comum há cerca de 100 milhões de anos (Whittam, 1996).

Em 1973, Herbert Boyer e Stanley Cohen introduziram, num experimento, o DNA ribossomal de um sapo em um plasmídeo na *E.coli*, onde observaram a capacidade de replicação da bactéria (Resende, 2015). Além de uma ferramenta biológica importante, hoje, ela também é uma questão de saúde pública emergente devido ao aumento da incidência de infecções por bactérias multirresistentes a antibióticos, afetando principalmente países de baixa e média renda (OMS, 2021).

### 2.2 Epidemiologia

A importância relativa dos enteropatógenos varia consoante a estação do ano, área de residência (urbana ou rural), classe socioeconômica, localização geográfica e, em particular, a idade do anfitrião, esses fatores são considerados determinantes e condicionantes da ocorrência da doença (Silva. *et al.* 2001).

No que diz respeito a influência climática, pode atuar como agente na manifestação da doença em contextos socioeconômicos e ambientais desfavoráveis.

Assim, em períodos de chuva longos, águas de poços podem ser contaminadas (Barcellos *et al.* 2017). No Brasil, principalmente nas regiões Norte e Nordeste, a doença diarreica é a causa de boa parte da mortalidade e morbidade infantil, o que evidencia as condições socioeconômicas da população e sua relação com o número de casos (Guerrant, 1983). Segundo Prashar *et al.* (2003), 85% das mortes ocasionadas por diarreia acontecem nos países menos privilegiados que estão localizados, principalmente, na Ásia, África, Índia e América Latina.

No entanto, até agora, as informações epidemiológicas relacionadas a *Escherichia coli* diarreiogênicas são limitadas (Imdad *et al.* 2018). No Brasil, a prevalência de patótipos em surtos variou ao longo do tempo. Na década de 1980, o patótipo EPEC causou, aproximadamente, 30% dos casos de diarreia infantil. Na década seguinte, EAEC e EPEC foram os mais encontrados em crianças e adultos, já em 2019, foi registrado um surto com 1 óbito, cujo patótipo identificado continha o gene *stx2* significando a ocorrência do patótipo STEC/EHEC (Gomes *et al.* 1991; Orlandi *et al.* 2006; SESA, 2019).

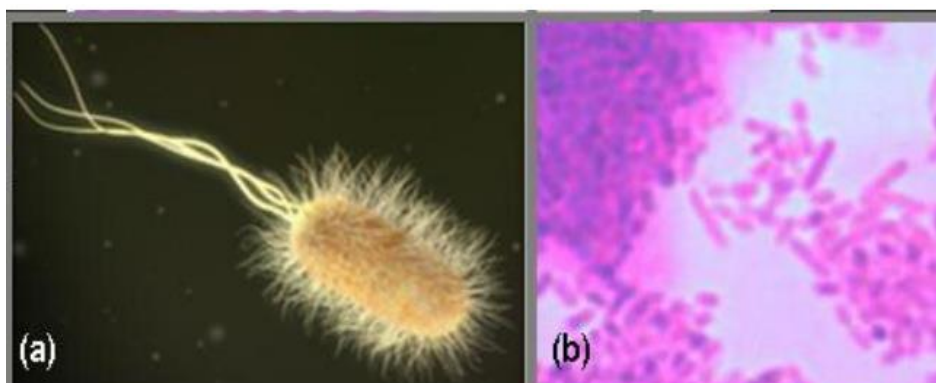
Em contrapartida, em algumas regiões dos Estados Unidos e Canadá, a infecção por *E. coli* O157:H7 (sorotipo de STEC) pode ser uma causa comum de diarreia com sangue, ocasionada por ingestão de carne de boi mal cozida, leite pasteurizado (Bush; Vazquez-Pertejo, 2022) ou, como indícios epidemiológicos da Alemanha retratam, a partir do consumo de vegetais crus contaminados (Mangia, 2011). A frequência de EPEC atípica aumentou no Brasil na última década, mostrando-se sobressaindo com relação a EPEC típica em algumas regiões, sugerindo a mudança no perfil epidemiológico dessas cepas, tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos. (Hernandes *et al.*, 2012)

### **2.3 Agente Etiológico: *Escherichia Coli***

A *Escherichia coli* é uma espécie de bactéria Gram-negativa, e está inserida na microbiota do trato gastrointestinal de seres humanos e animais de bovinos, suínos e aves, sem que haja prejuízos em condições normais (Conway, 1995). As células têm a forma de bastonetes (bacilos), possuem respiração anaeróbia facultativa, e podem ser imóveis ou móveis por flagelos (Figura 1). As estirpes de *E. coli* podem ser diferenciadas com base nos antígenos somáticos (O), flagelares (H) e capsulares (K). Adicionalmente, a presença de fímbrias e de outras estruturas relacionadas

desempenham um papel importante na colonização, resistência e tolerância a antibióticos da bactéria (TIBA, M. R.; NOGUEIRA, G. P.; LEITA, D. S., 2009)

**Figura 1 - *Escherichia Coli***



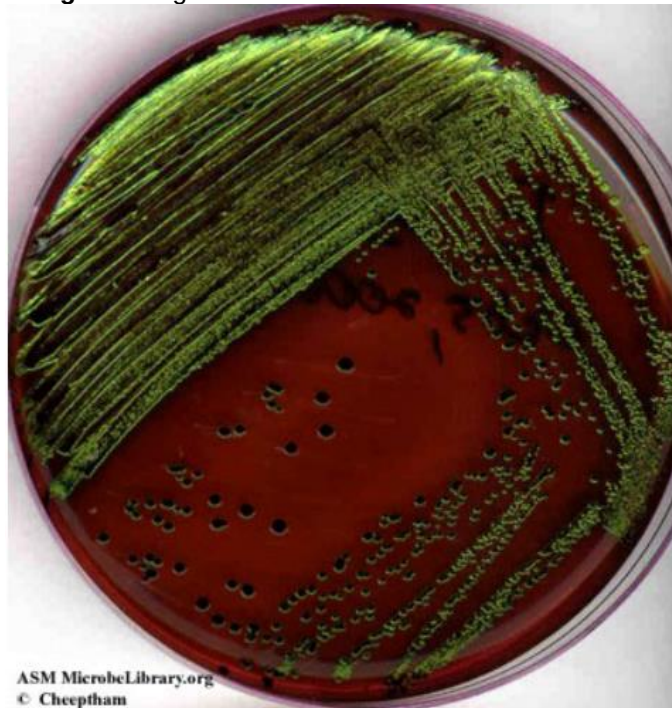
a) Ilustração em 3D; b) foto microscópica feita no laboratório de biologia da Unicamp.

**Fonte:** BURGUIM, *et al.* (2020)

Taxonomicamente, *E. coli* pertence ao filo *Proteobacteria*, classe *Gammaproteobacteria*, ordem *Enterobacteriales*, família *Enterobacteriaceae* e ao Gênero *Escherichia*. Esse bacilo possui tamanho médio (0,5  $\mu\text{m}$  de diâmetro e 1,0 - 3,0  $\mu\text{m}$  de comprimento), e é tido como o microrganismo mais abundante no cólon e nas fezes dos seres humanos e outros animais (Tortora *et al.* 2012; Barbosa, 2017). Com o sequenciamento genômico, foi possível evidenciar que diferentes cepas são distintas em material genético, com base num genoma central compartilhados por todas as cepas constituído por 2200 genes, enquanto o pangenoma, de cada, é provável que ultrapasse 13000 genes no total (Rasko, *et al.* 2008).

Quanto ao cultivo, geralmente é utilizado o meio de cultura EMB (Ágar azul de eosina-metileno) composto por peptona, lactose, sacarose e os corantes eosina Y e azul de metileno, sendo usado tanto como seletivo (seleciona bactérias Gram-negativas) quanto como meio diferencial (diferenciar bactérias entéricas devido a presença de lactose e sacarose). A *E.coli*, enquanto fermentadora de lactose, acidifica o meio, fazendo com que o corante produza um complexo roxo escuro com um brilho metálico verde (Cheeptham, 2007) (Figura 2), embora também possa ser utilizado outros meios, a depender da finalidade, como o meio LB, utilizado em procedimentos de biologia molecular (Dobereiner; Andrade; Baldani, 1999).

**Figura 2.** Ágar EMB inoculado com *Escherichia coli*.



**Fonte:** LAL; CHEEPTHAM (2007)

## **2.4 *Escherichia coli* diarreio gênica**

Raramente as linhagens de *E. coli* comensal podem causar reações em indivíduos saudáveis (Kuhnert *et al.*, 2000). As cepas patogênicas que podem causar infecções intestinais, denominadas *E.coli* diarreio gênicas (DEC) são identificadas e diferenciadas de *Escherichia coli* da flora intestinal pela presença de marcadores de virulência específicos, como as toxinas: LT (enterotoxina termolábil), ST (Enterotoxina termoestável), o CNF (fator necrosante citotóxico), e *Stx* (Toxina *Shiga*) (Moyo *et al.*, 2007; Brito *et al.*, 2001), segundo Finlay e Falkon (1997) as linhagens patogênicas possivelmente são derivadas de cepas comensais que adquiriam operons de virulência. Já as amostras associadas às infecções extraintestinais são conhecidas por ExPEC (Russo; Johnson, 2000).

### **2.4.1 Diarreia**

A Doença diarreica aguda (DDA) é caracterizada, principalmente, por: início abrupto, etiologia provável infecciosa, com curso de menos de 14 dias, aumento no volume e/ou frequência das fezes e perda de nutrientes fecais, podendo apresentar-

se aquosa, sanguinolenta ou persistente (Brandt; Antunes; Silva, 2015).

Uma pesquisa divulgada pela Fiocruz, enfatiza o fato da diarreia ser uma condição importante de saúde pública em todo o mundo, apresentando um alto índice de casos em países emergentes (Fiocruz, 2019). Para a população infantil, as doenças diarreicas agudas (DDA), como a diarreia, a disenteria e as gastroenterites, são uma das principais causas de morbimortalidade. Em números, são aproximadamente 2,5 bilhões de casos de diarreia em crianças menores de 5 anos, além de 57 óbitos para cada 100.000 crianças acometidas em países emergentes (Mendes *et al.*, 2021). No mundo, somente no ano de 2017, 448 mil crianças abaixo de 5 anos foram a óbito em decorrência da doença (Coutinho, 2020). Os sintomas mais comuns nesse público são: inapetência, náuseas, vômitos e emagrecimento; e em casos de diarreia prolongada o quadro do paciente pode se agravar, devido à desidratação. Em decorrência dos sintomas é necessária a internação; caso contrário, pode apresentar convulsões, danos em nível cerebral e, até mesmo, levar a óbito (Brito *et al.* 2021; Toledo, 2022).

Em relação ao tratamento, depende da causa subjacente, porém, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (OMS, 2005) determinou os objetivos como: prevenir/tratar a desidratação com solução de sais de reidratação oral (SRO) e fluidos intravenosos em caso de desidratação grave ou choque, prevenir agravo nutricional e reduzir a duração e a gravidade do episódio diarreico.

## 2.5 Patotipos

Os patotipos são divisões das DEC, que considerando suas manifestações clínicas, características de virulência, aspectos epidemiológicos e/ou sorotipos e são classificadas em 6 grupos: *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* aderente-difusa (DAEC), *E. coli* enteropatogênica (EPEC) e *E. coli* produtora de toxina de Shiga (STEC) (NATARO; KAPER, 1998).

### 2.5.1 *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC)

A *E. coli* enterotoxigênica (Figura 3) é uma causa comum de diarreia infecciosa em crianças e viajantes (para áreas endêmicas), principalmente, em países de clima

tropical e emergentes, onde parte da população não tem acesso água tratada e de qualidade, além da precariedade de higiene e saneamento básico (Wolf, 1997; Regua-Mangia *et al.* 2004; Gaastra; Svennerholm, 1996). Entre 300.000 e 500.000 pessoas de países emergentes morrem, anualmente, por conta de infecções por ETEC (Sahl; Morris; Rasko, 2013).

O patotipo é caracterizado pelas enterotoxinas produzidas: LT (termo-lábil) e ST (termoestável), que são adotadas como fatores de colonização (Gomes *et al.*, 2016). Quanto ao desenvolvimento da patogênese, os fatores de colonização humanos (CFs), chamados de adesinas, são classificados em: fatores antigênicos de colonização (CFA), antígenos da superfície de *coli* (CS) e possíveis fatores de colonização (PCF) (Torres *et al.* 2005). Os CFs irão influenciar a colonização do intestino delgado pela bactéria e, posteriormente, as enterotoxinas serão produzidas (Oliveira *et al.*, 2007).

**Figura 3** - Fotomicrografia de *E. coli* enterotoxigênica.



**Fonte:** CDC (2014).

### 2.5.2 *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC)

A EIEC causa diarreia aquosa e disenteria em humanos, sendo uma infecção importante em crianças acima de seis meses de idade, no geral, a manifestação clínica é a diarreia, por vezes, acompanhada de sangue e muco (Croxen *et al.*, 2013), além de arrepios, febre, dores de cabeça, mialgia e cólicas abdominais. Está

relacionada com *Shigella* spp., devido às suas características genéticas, bioquímicas e de virulência (Arias *et al.*, 2004; Vidal *et al.*, 2007).

Seu mecanismo de patogênese ocorre pela invasão da mucosa intestinal, lise e fagocitose do vacúolo endocítico, multiplicação intracelular e, por fim, a passagem para células adjacentes (Parsot, 2005). Quando o EIEC invade a mucosa, causa reação inflamatória tecidual e disenterica (Levine, 1987).

### 2.5.3 *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC)

A característica mais atual que define a *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC) é ser a DEC que expressa o padrão de adesão agregativa (AA) em células epiteliais cultivadas HEP-2, mas não possui os principais marcadores genéticos que definem outros patótipos (Gomes, *et al.*, 2016). Embora, a cepa O104:H4, por exceção, adquiriu o fago que codifica Stx2 gerando uma estirpe híbrida EAEC/STEC, que ocasionou um surto massivo de diarreia e síndrome hemolítico-urêmica (SHU) em 2011 na Europa (Rasko *et al.*, 2011). Os surtos relatados em países desenvolvidos, geralmente, envolvem o consumo de alimentos contaminados, como relatado no Reino Unido, Itália e Japão (Smith *et al.* 1997; Scavia *et al.* 2008; Harada *et al.* 2007). A EAEC causa diarreia aquosa e pode persistir por mais de 14 dias (Corrêa, 2012).

A patogênese da diarreia causada por EAEC ainda não foi esclarecida (Harrington *et al.*, 2006) e depende de um conjunto de genes que conferem características patogênicas (Cennimo *et al.* 2009). Entretanto, a prevalência de genes codificadores sofre alta variação entre isolados de localizações diferentes (Navarro-Garcia; Elias, 2011). Apesar disso, Nataro *et al.* (1998) sugeriram um modelo com três fases da patogênese. A primeira fase consiste na adesão à mucosa intestinal e monocamada de muco, processo mediado pelas fímbrias AAF. A segunda fase corresponde ao estímulo a uma maior produção de muco, que resulta na formação de um biofilme nessa camada. Já na terceira fase, ocorre a produção de toxinas e desencadeamento de processos inflamatórios, que vai danificar a mucosa e secreção intestinal.

Para o diagnóstico, diversas técnicas moleculares, como PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), são empregadas, amplificando o gene, de origem cromossômica, *aaiC* ou os genes *aggR* e *aatA*, entretanto a heterogeneidade genética dificulta diferenciação entre isolados patogênicos ou não (Jensen *et al.*, 2014).

#### 2.5.4 *Escherichia coli* difusamente aderente (DAEC)

Como fator de virulência, algumas cepas DAEC expressam uma adesina fimbrial denominada F185, que pode ser codificada por cromossomos ou plasmídeos (Souza, 2006), entretanto a patogênese ainda não foi bem definida na literatura. Ela é definida pela expressão do padrão difusamente aderente em células HEp-2, ocasionando síndrome diarreica aquosa, tanto em adultos, como em crianças (Moreira, 2007).

#### 2.5.5 *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC)

A *Escherichia coli* enteropatogênica é o patotipo mais associado à diarreia em lactentes e, às vezes, ao surgimento de vômitos e febre (SPEARS; Roe; Gally, 2006). Entretanto, a frequência do diagnóstico diminui com a idade, logo, os adultos raramente adquirem infecções por EPEC, exceto em condições específicas (Canizalez-Roman *et al.*, 2016). Num estudo comparativo, feito por Rocha *et al.* (2017), com cepas de EPEC atípica é verificado que os animais silvestres servem como possíveis reservatórios de cepas de origem humana, além de potenciais transmissores de cepas animais (caráter zoonótico).

A identificação de EPEC é molecular, na qual são buscados os genes *eae*, EAF e *stx*, no qual o perfil *eae*+EAF+*stx*- é (referente a EPEC-t) e o *eae*+EAF-*stx*- (referente a EPEC-a), logo, linhagens que possuem o plasmídeo EAF (*EPEC adherence factor*) são chamadas de tEPEC. A presença do gene *bfp* e a expressão desta fímbria são importantes para esclarecer a patogênese de EPEC-a e melhor definir estes critérios moleculares utilizados para classificação das duas subcategorias de EPEC (Souza *et al.*, 2016), além dos genes, também é sugerido que os flagelos podem estar relacionados com a adesão de EPEC às células epiteliais (Sampaio *et al.*, 2009).

Quanto à patogênese, ocorre a lesão A/E (*attaching and effacing*), que envolve os genes *ler* (regulador transcricional), *tir* (*translocated intimin receptor* - receptor de intimina), *esp* (proteínas do sistema de secreção do tipo III) e o gene *eae* (adesina intimina) (Dean *et al.*, 2005; Rocha, 2018). Entre a EPEC e a célula pode ser observado o efeito de fixação e ofuscamento, processo na qual a bactéria adere à



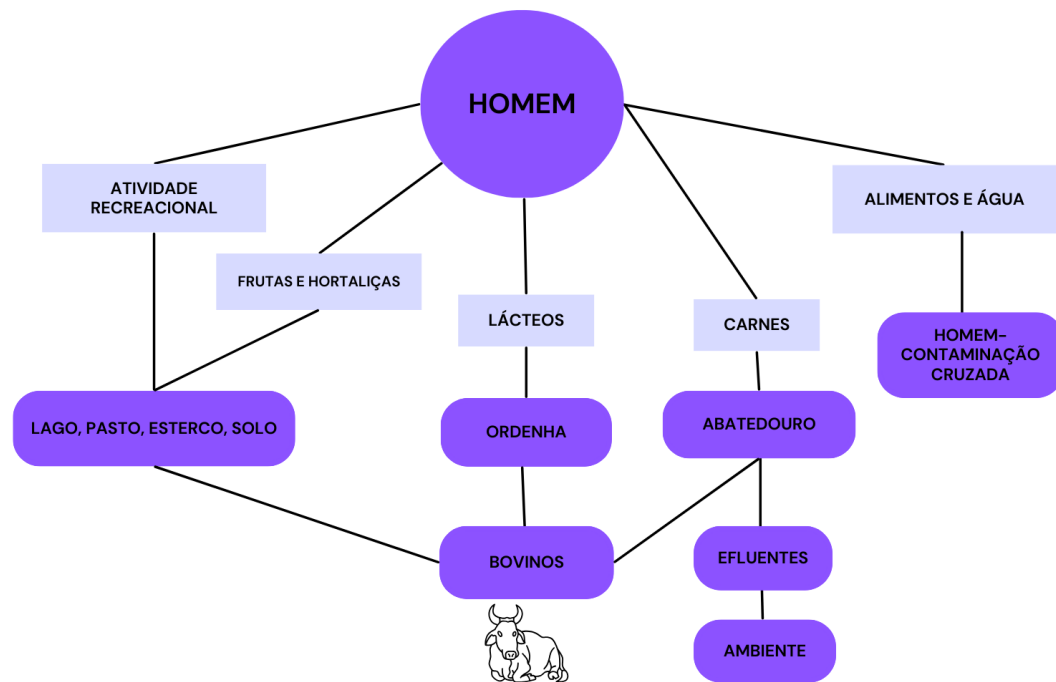
superfície dos enterócitos, destroem os microvilos e induzem a formação de pedestais celulares que irão envolver as bactérias (Donnenberg; Whittam, 2001).

#### 2.5.6 *Escherichia coli* produtora de toxina de Shiga (STEC)

A *Escherichia coli* produtora de toxina de Shiga foi identificada pela primeira vez nos Estados Unidos em 1982, como agente etiológico que ocasionou um surto de diarreia sanguinolenta e síndrome hemolítico-urêmica (SHU) (Riley *et al.* 1983). Entre 1882 e 2002, nos Estados Unidos, a maioria dos surtos por STEC eram relacionados a carnes, leite pasteurizado e derivados animais contaminados. (Rangel *et al.*, 2005), hoje, também são encontrados em vegetais (Feng *et al.* 2011). No Uruguai, Chile e Argentina há incidência alta de infecções, se comparadas ao hemisfério Norte, por STEC e casos de SHU, que estão relacionados aos hábitos alimentares e a contaminação de bovinos e carnes (Figura 4) (Kaper; O'brien, 1998), logo, são consideradas um patotipo emergente e desafiador para a saúde pública por possuírem alto grau de infectividade, mesmo com baixas quantidades no alimento ingerido (10 UFC) (OMS, 1998).

Os principais marcadores de virulência de STEC são as toxinas Shiga, que podem ser divididas em dois grupos: Stx1 e Stx2, codificadas pelos genes *stx1* e *stx2*, respectivamente (Dias, 2011), além de intimina (codificada pelo gene *eae*) e o plasmídeo codificador de enterohemolisina (*hlyA*) podendo ocasionar infecções graves (Armstrong; Hollingsworth; Morris, 1996) A *E. coli* O26 produtora de Stx2 é considerada uma STEC altamente virulenta (Bielaszewska, *et al.* 2013).

Quanto à patogênese, as cepas STEC O157 ou não-O157 vão interagir com o intestino utilizando a fímbria polar longa (LPF), em seguida, acontece a formação de lesões A/E. No trato intestinal acontece a produção da toxina Stx e, logo, são translocadas para a corrente sanguínea que resulta na distribuição para outros órgãos, como os rins (Farfan; Torres, 2012).

**Figura 4** - Rotas de transmissão de STEC.

Fonte: Adaptado de GOMES (1977).

## 2.6 Diagnóstico, Tratamento e Prevenção

Para o diagnóstico de DEC, geralmente, necessita ser feito uma combinação de testes de antígeno, ácidos nucleicos, microscopia e cultura bacteriana, que podem exigir tempo para o resultado e serem mais trabalhosos (Pawlowski; Warren; Guerrant, 2009). É necessário ser feito uma triagem de múltiplos patógenos e tipagem molecular, para que seja fornecido o diagnóstico etiológico e tratamento adequado do paciente (Zhou *et al.*, 2018). Entretanto, rotineiramente, é realizado somente a pesquisa dos sorogrupos através da detecção dos antígenos somáticos, sendo assim, insuficiente para identificar uma DEC, pois eles podem não significar relação com a presença de fatores de virulência (Levine, 1987).

De acordo com o Ministério da Saúde (2022), o diagnóstico dos microrganismos causadores da DDA é realizado apenas por exame laboratorial (testes parasitológicos de fezes, coprocultura e pesquisa de vírus), sendo importante para determinar o perfil de agentes etiológicos em circulação em determinada região e orientar medidas de controle, em casos de surto. Os ensaios para detectar toxinas e padrões de aderência têm resultado positivo, entretanto exigem investimento alto e

aplicação de variadas técnicas (López-Saucedo *et al.* 2003), diante disso, os sistemas de PCR multiplex mostraram-se como os métodos mais simples, econômicos e eficazes para identificar isolados de DEC e dar suporte a atividades de vigilância epidemiológica (Costa *et al.* 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as principais formas de prevenir a diarreia, no geral, estão relacionadas a aspectos socioeconômicos, como acesso à água potável, saneamento, higiene pessoal e alimentar e educação em saúde. Para crianças, o leite materno, oferecido exclusivamente até os 6 meses, previne infecções intestinais impedindo o crescimento dos patógenos (Campos *et al.* 2018).

O tratamento de suporte indicado é a reidratação oral ou intravenosa com líquidos e eletrólitos, agentes antidiarreicos como a loperamida com prescrição e, às vezes, antibióticos (Gotfried, 2023). No caso de diarreia dos viajantes ocasionada por ETEC, estudos têm mostrado a eficácia na redução da duração a partir do tratamento com agentes antibióticos (Dupont; Ericson, 1993), como a ciprofloxacina combinada com loperamida (Petruccelli *et al.* 1992), azitromicina (Sanders *et al.* 2007) e rifaximina (Dupont *et al.* 2001).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral:

- Comparar a prevalência de patótipos de *Escherichia coli* em escala global.

#### 3.2 Objetivos Específicos:

- Obter levantamento comparativo entre localização geográfica e ocorrência de patótipos diarreiogênicos de *Escherichia coli*;
- Observar a predominância de genes de virulência;
- Estabelecer relação entre epidemiologia e patótipos mais isolados.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Local, período e público-alvo

O trabalho caracteriza-se por um estudo de bactérias bacilares Gram-negativas da espécie *Escherichia coli*, sendo escolhidos os tipos patogênicos, com enfoque em causadores de diarreia, denominados DEC (*Escherichia coli* diarreiogênica). Como pontuados por Sereno (2021), foram incluídos os seis patótipos ou grupos: *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteroagregativa, (EAEC), *E. coli* difusamente aderente (DAEC), *E. coli* enteropatogênica (EPEC) e *E. coli* produtora de Shiga Toxina (STEC), que diferem em suas propriedades clínicas, epidemiológicas e/ou de virulência.

Com o grupo já estabelecido, o trabalho avaliou o período dos últimos 10 anos, de episódios infecciosos humanos por *Escherichia coli* em escala global, desde que apresentassem sintomas gastrointestinais e/ou gastroenterites com presença de diarreia. Quanto ao perfil do público, não houve restrição de idade, via de ingestão de microrganismos, sexo, zona de moradia (rural ou urbana), visto que o trabalho objetivou analisar os casos de forma geral e abrangente.

### 4.2 Método de Coleta de dados

#### 4.2.1 Revisão

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica elaborado a partir de artigos científicos, revisões, dissertações de mestrado, portais eletrônicos, monografias e teses de doutorado. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e LILACS, onde foram pesquisadas as informações disponíveis sobre a epidemiologia das diarreias associadas às *E. coli* diarreiogênicas no período de 2013 a 2023, sem filtros de idioma, por meio dos seguintes descritores: *Escherichia coli*, human samples e Diarrhea, com auxílio do operador booleano “AND”. Logo, os resultados foram selecionados por leitura de título e resumo, para excluir trabalhos com amostras bacterianas isoladas de animais, alimentos e meio ambiente. Após a primeira triagem, os que resultaram foram lidos na íntegra e tabulados quanto a caracterização de patótipos mais recorrentes, genes de virulência e país em que foram coletadas as

amostras humanas (Apêndice A), a partir das fezes, diretamente, ou por swab retal, além de título e ano de publicação do estudo para retirada de duplicatas.

#### 4.2.2 Análise de Dados

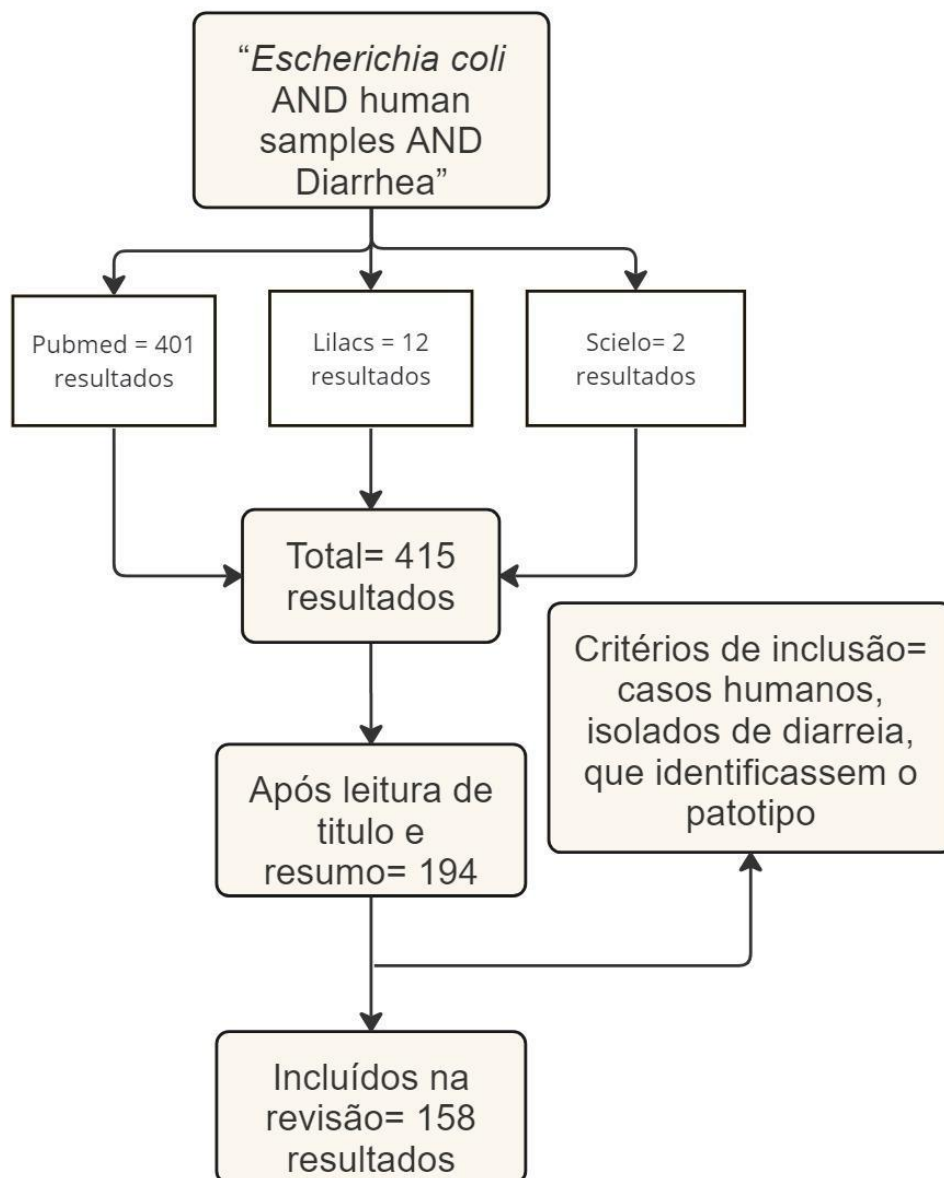
Dos dados já tabulados foi feito um gráfico com os patótipos para analisar a prevalência em nível global e, em seguida, sob divisão em dois grupos: países desenvolvidos e emergentes, já os genes de virulência foram comparados quanto à prevalência em cada patótipo mais recorrente.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Revisão

Na revisão de literatura foram obtidos 415 resultados, após a primeira triagem, pelo título e resumo, foram selecionados 194 resultados para leitura na íntegra, dos quais 159 passaram nos critérios de inclusão (Figura 5) e foram utilizados para construção do trabalho.

**Figura 5** - Fluxograma de aplicação dos critérios de inclusão de artigos utilizados na revisão da literatura deste estudo



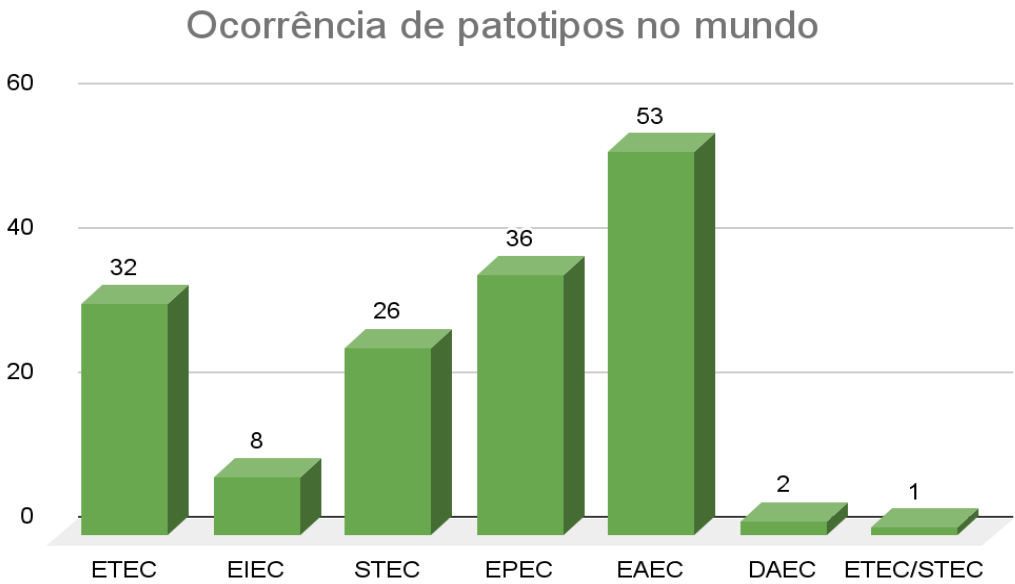
**Fonte:** Dados da Pesquisa (2024).

5.2 Análise dos dados

Quanto aos patótipos identificados nos estudos, o isolado com maior ocorrência, em escala global, foi de *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC) (figura 6), obtendo-se 33,54% (53/158) casos clínicos, resultado semelhante ao encontrado no estudo de Nataro; Kaper (1998), que reconhecem o patótipo como a causa de diarreia cada vez mais conhecida no mundo. Entretanto, alguns trabalhos tiveram resultados diferentes e não encontraram associação de EAEC com os episódios diarreicos, visto que os casos e controles não apresentaram diferença significativa (Gunzburg *et al.* 1998; Scaletsky *et al.* 2002). Essas controvérsias acontecem devido ao desconhecimento das características epidemiológicas da EAEC, mostrando a necessidade de mais estudos para verificar o papel dela para a carga de doenças humanas (Nguyen. *et al*, 2005).

O segundo patótipo mais frequente foi de EPEC 22,78% (36/158) casos, a maioria dos estudos não avaliou os patótipos sob as categorias típicas ou atípicas, semelhante ao obtido por Souza, C. de O. *et al.*, (2016), dada as mudanças na prevalência de tEPEC e aumento de isolamento de EPEC-a (Moreno *et al.*, 2010; Souza *et al.*, 2002) essa análise é importante para melhor compreensão do perfil epidemiológico.

Figura 6 - Dados referentes a ocorrência de patótipos no mundo

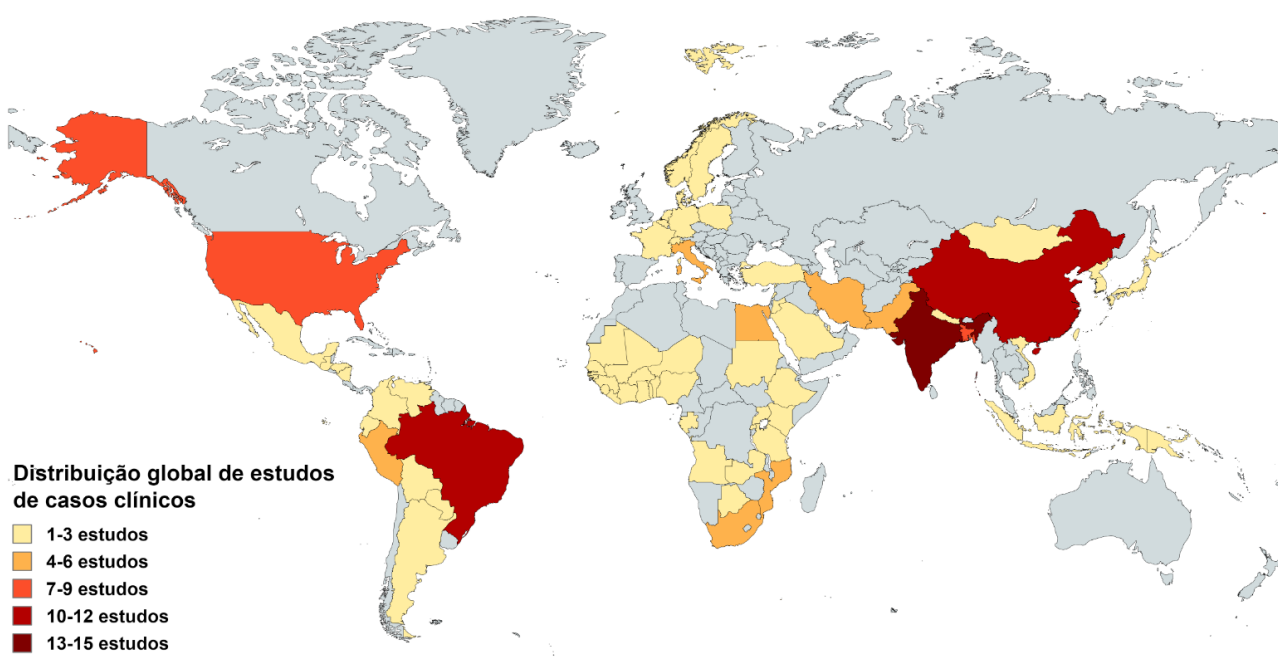


Fonte: Dados da Pesquisa (2024)



Quanto à distribuição global dos estudos de casos clínicos, a Índia prevaleceu com 14 resultados (8,86%) (Figura 7), seguida pela China e Brasil com 12 (7,59%) e 11 (6,96%) resultados, respectivamente. O valor alto nessas localidades pode estar relacionado aos fatores socioeconômicos com contaminação de poços e rios (Drumond *et al.*, 2018), embora Santiago, J. de A. S. *et al.* (2013) relatem não haver divergências entre países desenvolvidos e em desenvolvimento.

**Figura 7** - Distribuição dos estudos de casos clínicos no mundo



**Fonte:** Dados da Pesquisa (2024)

Quando os países, onde os casos clínicos aconteceram, foram divididos por índice de desenvolvimento em duas categorias: desenvolvidos e em desenvolvimento (Figura 8). A prevalência de EAEC diante dos demais patótipos se manteve para os países em desenvolvimento, com 50/53 (94,3%) isolados frente aos 3/53 (5,6%) nos países desenvolvidos, como relatado por Nataro *et al.* (1998), a EAEC tem aumentado principalmente em regiões com menor desenvolvimento. Essa evidência pode ser observada num estudo realizado com crianças na África do Sul, no qual o patótipo teve prevalência na associação com diarreia (Bessong *et al.*, 2014).

Essa variação conforme a posição geográfica pode acontecer devido a influência de fatores socioeconômicos, demográficos e culturais, como acontece em

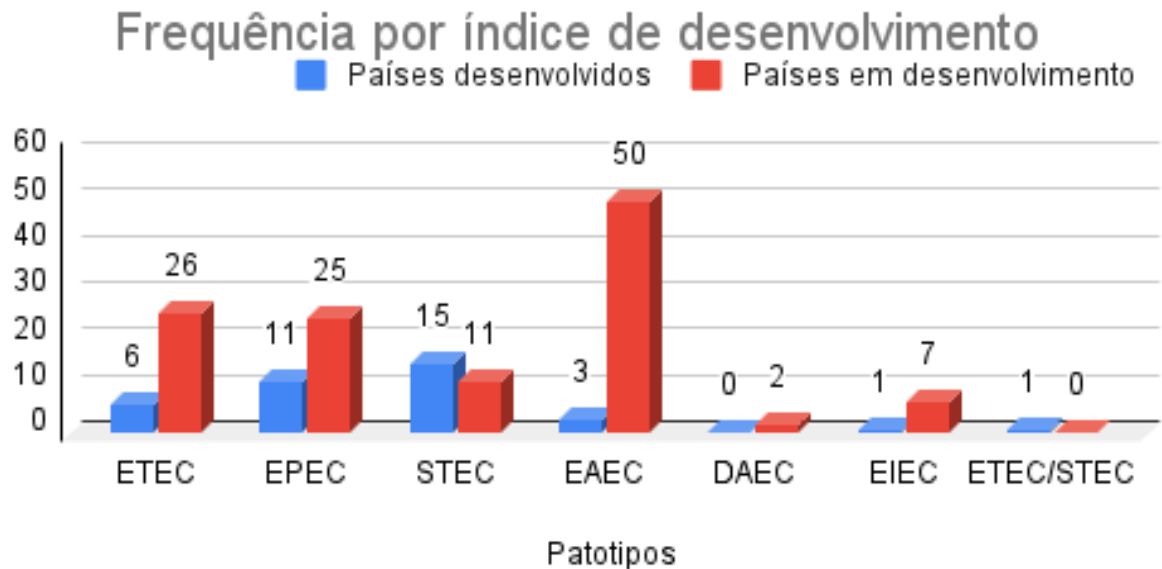
outras DDA (Moura *et al.*, 2012). Essa informação é ilustrada por Wang, X. *et al.* (2015), que mostra diferença significativa na etiologia da diarreia bacteriana comparando regiões com diferentes níveis de desenvolvimento da China.

Apesar da quantidade de STEC ter sido baixa para esses países (11 casos), o número de relatos de surtos recentes vem aumentando, tanto relacionados ao consumo de vegetais mal higienizados (Grant, *et al.*, 2006), como carnes bovinas e água de poços contaminados (EFSA *et al.*, 2020). Esse fato pode ser visualizado com a infecção endêmica no Uruguai, Chile e Argentina (Torres *et al.*, 2018), que mostra a relação a fatores ambientais e agrícolas, como a pecuária, na variação de incidência de STEC. (Majowicz *et al.*, 2014)

Nesse sentido, nos países desenvolvidos, o patótipo mais encontrado foi STEC (40,5%, correspondente a 15 casos), fato em concordância com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), nos Estados Unidos, que relata o aumento de 26% de incidência de um ano para o outro. A STEC, geralmente, está relacionada com surtos ocasionados pelo consumo de alimentos contaminados, como carne bovina mal-cozida (Koohmaraie *et al.*, 2005), leite pasteurizado e suco de frutas o que pode apresentar-se como fator condicionante da doença.

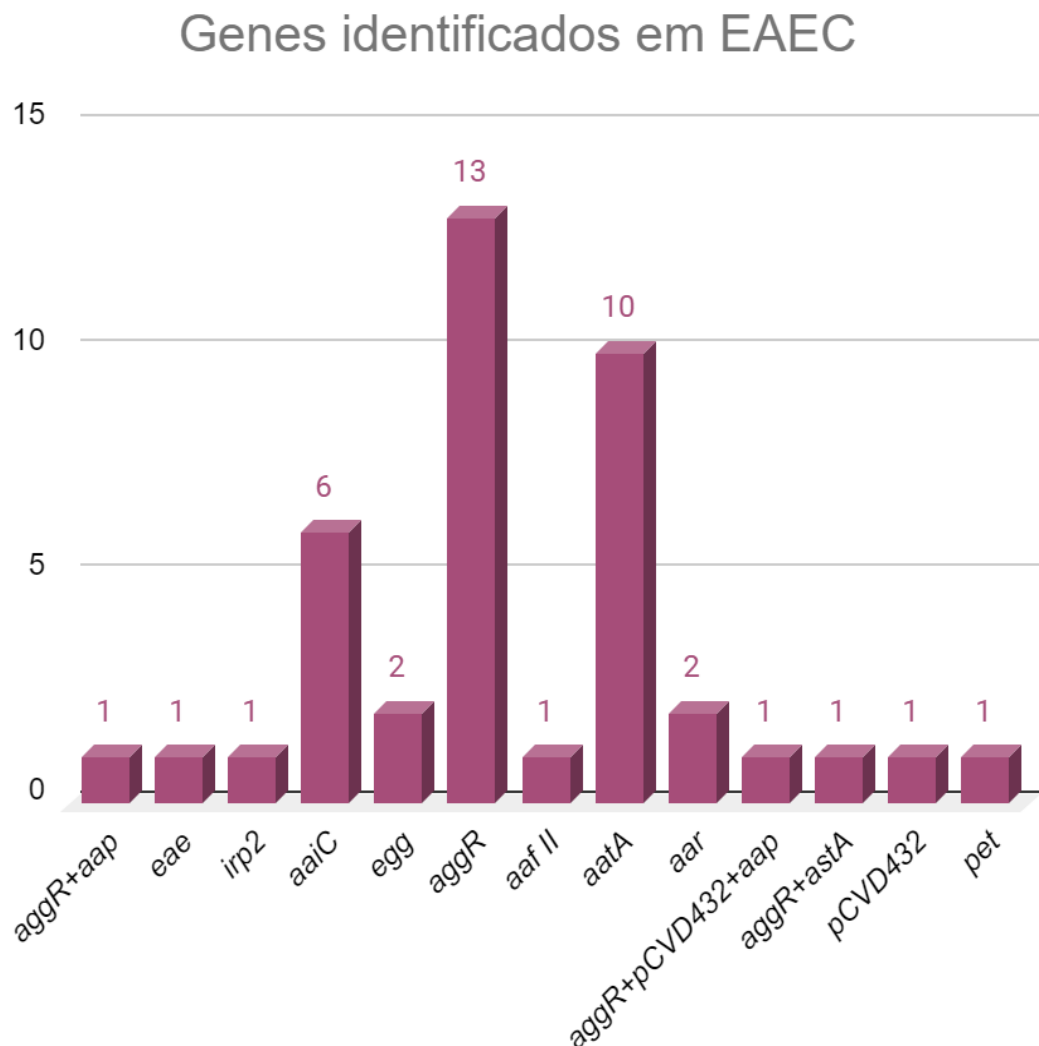
Dentre os resultados, só houve um relato de infecção mista por ETEC/STEC notificado nos Estados Unidos, que está dentro da categoria de países desenvolvidos, segundo Croxen *et al.* (2013) as cepas STEC e ETEC tendem a ser mais patogênicas do que os patótipos não toxigênicos. Esse dado difere da tendência do acontecimento de infecções mistas em países subdesenvolvidos, como foram anteriormente detectadas com alta incidência na Tanzânia, Líbia e Brasil (Tavares *et al.*, 2010; Rauma *et al.*, 2011; Moyo *et al.*, 2011).

**Figura 8** - Dados referentes à frequência por índice de desenvolvimento.



**Fonte:** Dados da Pesquisa (2024)

Em relação ao gene mais frequente em EAEC, enquanto patotipo com mais isolados no mundo, foi encontrado o *aggR* (regulador de virulência) (Figura 9) com 12 positivos para o gene, das 53 amostras de EAEC. A análise genética feita por Sarantuya *et al.* (2004) mostrou a heterogeneidade genética desse patotipo, que positivou para diversos genes, mas seu resultado também ilustrou a importância de *aggR* como um marcador para cepas virulentas de EAEC. Em discordância, Silva, L. A. da, (2014) identificou *irp2* e *astA* como genes prevalentes, Cerna; Nataro; Estrada-Garcia, (2003) não encontraram o gene *aggR* na maioria dos isolados positivos para EAEC, ilustrando que ele pode não ser suficiente para o diagnóstico do patotipo.

**Figura 9** - Dados referentes aos genes identificados em EAEC

**Fonte:** Dados da Pesquisa (2023)

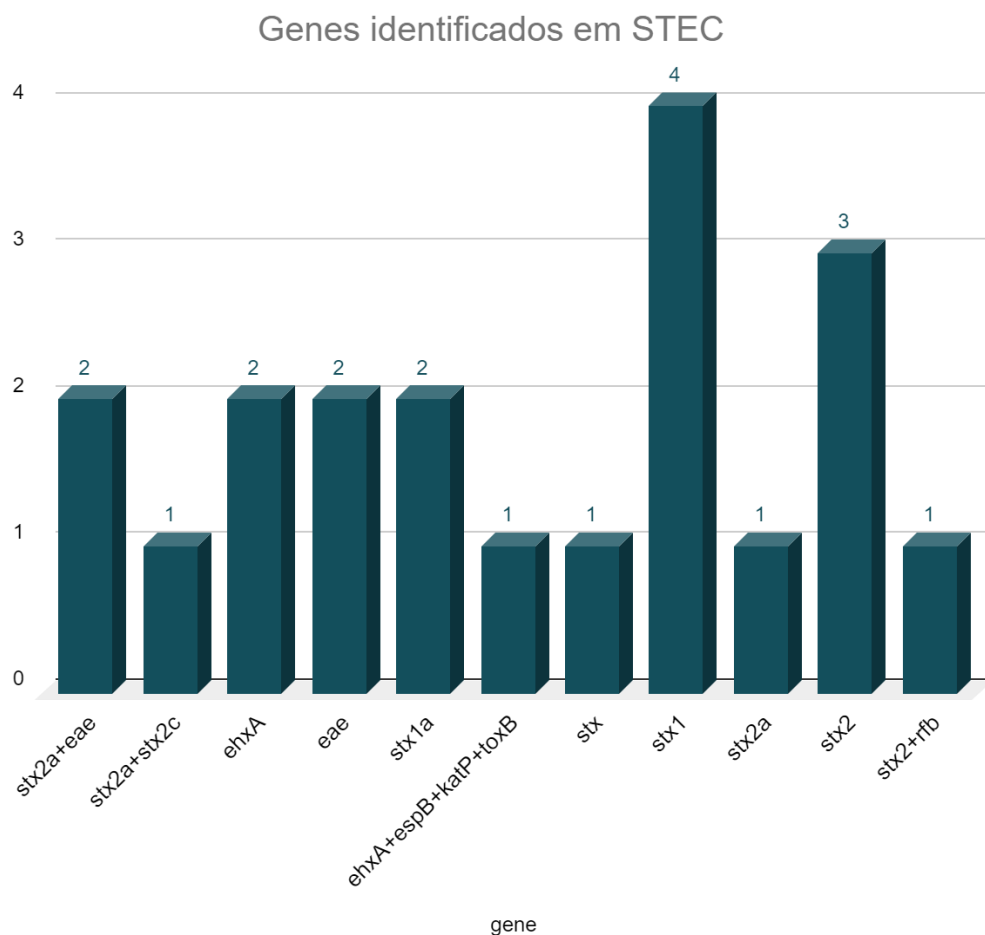
Quanto aos genes identificados em STEC, patotipo então mais relatado em países desenvolvidos, 20% (4/20) positivaram para *stx1* e 15% (3/20) para *stx2* (Figura 10). Quanto ao número de detecções nos isolados, poucos trabalhos, na literatura, avaliam amostras diarreicas humanas, tais genes são frequentemente isolados de bovinos de corte ou leiteiros (Tahantam *et al.* 2010; Ferreira *et al.* 2018), dado que pode evidenciar uma forma de contaminação pelo consumo do alimento contaminado pela cepa de STEC.

Entretanto, o estudo de Jafari, E. *et al.* (2015) obteve resultados semelhantes de amostras fecais diarreicas humanas, com a prevalência de *stx1*, seguido de *stx2*, assim como Nüesch-Inderbinen, M. *et al.* (2018) que também encontrou esse padrão

de prevalência dos genes, embora tenha encontrado um valor significativo de *eae*, que diverge do resultado do presente estudo.

Foram encontrados 2 casos de *stx1a* e 1 caso de *stx2a*, além de uma associação de *stx2a+stx2c*, esses genes são subcategorias de *stx1* (*stx1a*, *1c* e *1d*) e *stx2* (*stx2a*, *stx2b*, *stx2c*, *stx2d*, *stx2e*, *stx2f*, *stx2g*), provenientes de estudos que realizaram a subtipagem do *stx* para caracterização e relação com o grau de patogenicidade. (Scheutz *et al.* 2012; Jajarmi *et al.* 2017).

**Figura 10** - Dados referentes aos genes identificados em STEC



**Fonte:** Dados da Pesquisa (2023)

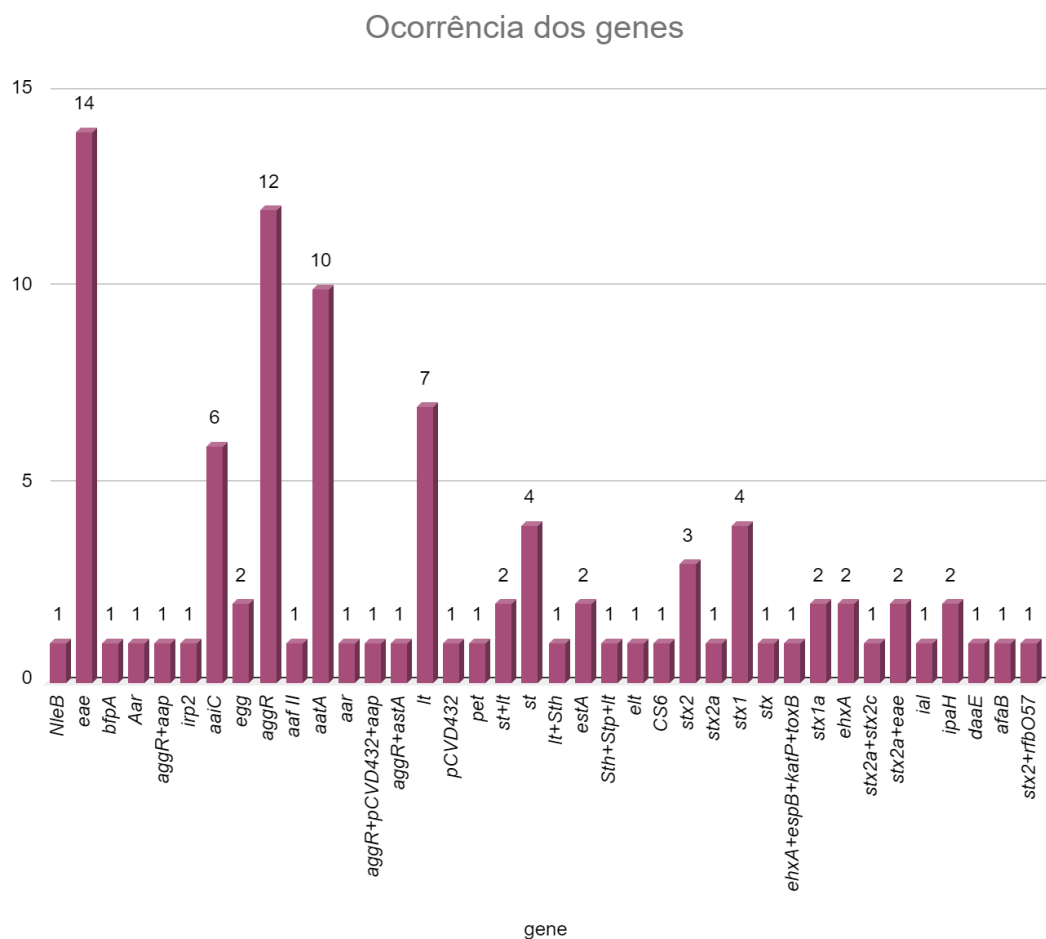
Dentre todos os casos, os genes com mais ocorrência foram *eae* com 14,47% e *aggR* com 12,37% (14/9 e 12/97, respectivamente) (Figura 11). Geralmente, *eae* pode estar associado a casos de EPEC, como no trabalho de Regua-Mangia, A. H. *et al.* (2003), no qual também foi o gene mais identificado, entretanto também pode estar

presente em cepas de STEC, que quando produtoras de Stx2, as tornam mais virulentas (Batalha, 2015).

Apesar de haver uma predominância do gene *aggR* diante dos outros, dos 53 casos de EAEC, somente em 41 houve a identificação dos fatores de virulência no estudo, no caso de STEC, das 26 cepas foram identificados os genes de 20. Quando analisados todos os resultados inclusos, essa lacuna se mantém, visto que dos 159 estudos apresentados, 96 foram avaliados quanto aos genes.

A falta de dados epidemiológicos e genéticos encontrada sobre DDA, já foi relatada anteriormente por Bencke, A. *et al.* (2006), que discorre sobre a ausência de informações oficiais sobre a prevalência dos agentes infecciosos no Brasil, apesar de ser um conhecimento indispensável para nortear estratégias de prevenção, sendo um desafio para outras diversas regiões do mundo, na contemporaneidade (Zhou *et al.*, 2018)

**Figura 11** - Genes de virulência identificados em escala global



Fonte: Dados da Pesquisa (2023)

## 6 CONCLUSÃO

Observa-se que EAEC foi, significativamente, o patotipo mais frequente isolado nos estudos, mostrando uma tendência a surtos em países e regiões em desenvolvimento, além de estar associada geralmente a água contaminada. Apesar de ser recorrente, as informações sobre patogênese e epidemiologia ainda são incipientes, o que dificulta no diagnóstico e consequente notificação de surtos. Nos países desenvolvidos, o patotipo que predominou foi STEC, embora, como observado na variação do padrão regional e na associação da maior parcela dos casos com carne bovina e bovinos leiteiros contaminados, é necessário ser feito monitoramento desses casos isolados para subsidiar programas de controle e prevenção.

Os genes *eae* e *aggR* apresentaram maior ocorrência, respectivamente. Embora, se comparados ao número de casos estudados, mostra uma quantia baixa de investigação dos mecanismos de virulência dos patotipos. A maior frequência de estudos identificando *aggR* pode estar relacionada ao fato de ser característico do patotipo mais frequente nas categorias global e de países em desenvolvimento, enquanto *eae* está presente no segundo patotipo mais notificado nas categorias global e países desenvolvidos, sugerindo a necessidade de aumento nos estudos de patotipos recorrentes, mas também nos menos recorrentes para evitar o agravamento de surtos.

Desta forma, compreender a relação entre os patotipos de *E. coli*, a localização geográfica e os fatores determinantes e condicionantes ligados a eles, assim como os genes de virulência recorrentes corrobora para entender o nível de virulências e mecanismos de patogenicidade e, assim, desenvolver estratégias eficazes para atenuar a morbimortalidade, prevenir e tratar a diarreia causada por *E. coli* em todo o mundo.

## REFERÊNCIAS

- ARIAS B, ISABEL *et al.* Escherichia coli enteroagregativa em crianças com diarreia em um hospital de Lima. **Rev. Peru médico. ex. saúde pública**, Lima, v. 21, n. 3, p. 176-178, jul. 2004. Disponível em: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342004000300009&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342004000300009&lng=es&nrm=iso). Acesso em: 03 fev. 2024.
- ARMSTRONG, G. L.; HOLLINGSWORTH, J.; MORRIS, J. G. Emerging foodborne pathogens: Escherichia coli O157:H7 as a model of entry of a new pathogen into the food supply of the developed world. **Epidemiol Rev.** Baltimore, n.18, p.29-51, 1996.
- BARBOSA, F. R. C. R. Ocorrência de escherichia coli produtora de toxina *shiga* no período de 2005 a 2015. 2017. Trabalho de Conclusão (Aprimoramento Profissional) - Instituto Adolfo Lutz - Centro de Laboratório Regional - VI, [S. l.], 2017. Disponível em: [https://ses.sp.bvs.br/wp-content/uploads/2017/08/PAP\\_BarbosaFRCR\\_2017.pdf](https://ses.sp.bvs.br/wp-content/uploads/2017/08/PAP_BarbosaFRCR_2017.pdf). Acesso em: 13 fev. 2024.
- BARCELLOS, C. *et al.* Mudanças climáticas e os impactos na saúde. In: BARCELLOS, Christovam *et al.* **Análise de Situação em Clima e Saúde**. [S. l.], 2017. Observatório Nacional de Clima e Saúde. Disponível em: <https://climaesaude.icict.fiocruz.br/sites/climaesaude.icict.fiocruz.br/files/analisedesituacaoemsaudecursoopasfiocruzatualizado.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2024.
- BATALHA, E. Y. *Escherichia coli* produtora de toxina de Shiga em vegetais orgânicos cultivados na região metropolitana de SP, São Paulo. 2015. Dissertação (Mestrado em Bromatologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. doi:10.11606/D.9.2015.tde-09112015-160449. Acesso em: 18 fev. de 2024
- BENCKE, A. *et al.* ENTEROPARASIToses EM ESCOLARES RESIDENTES NA PERIFERIA. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 35, n. 1, p. 31-36, 2006.
- BESSONG, P. O. *et al.* “Development of the Dzimauli community in Vhembe District, Limpopo province of South Africa, for the MAL-ED cohort study.” **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America** vol. 59 Suppl 4 (2014): S317-24. doi:10.1093/cid/ciu418
- BIELASZEWSKA, M. *et al.* *Escherichia coli* enterohemorrágica O26:H11/H-: um novo clone virulento emerge na Europa. **Clin Infect Dis** . 2013; 56 (10):1373-81. 10.1093/cid/cit055.
- BLATTNER, F. R. *et al.* The complete genome sequence of Escherichia coli K-12. **Science** (New York, N.Y.) vol. 277,5331 (1997): 1453-62. doi:10.1126/science.277.5331.1453. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9278503/>. Acesso em: 18 fev. de 2024



BRANDT, K. G.; ANTUNES, M. M. DE C.; SILVA, G. A. P. DA. Diarreia aguda: manejo baseado em evidências. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 6, p. S36–S43, nov. 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/xBGFDfKmnhQZZJmh9LGbhRw/>. Acesso em: 18 fev. de 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças diarreicas agudas (DDA). 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dda>>. Acesso em: 04 fev. 2024.

BRITO, B. G *et al.*; 2001; Caracterização da virulência da cepa de Escherichia coli – BK99. **Ciência Rural**, Santa Maria, 31(3): 455-459. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/fmjHFHYQRwN9QzmJyn4VcFB/?lang=pt&format=pdf#:~:t=ext=A%20cepa%20BK99%2C%20portadora%20dos,experimentalmente%20a%20co%20libacilose%20su%C3%ADna%20neonatal>. Acesso em: 04 fev. 2024

BRITO, L. C. dos S. *et al.* Hospitalizações por diarreia em crianças com menos de cinco anos. **Revista de Enfermagem UFPE online**, v. 15, 2021. Disponível em: <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/246672/37546>> Acesso em: 06 fev de 2024.

BUSH, L. M; VAZQUEZ-PERTEJO, M. T. Infecção por Escherichia coli O157:H7 e outras E. coli enterohemorrágicas (EHEC). **Manual MSD**. 2022. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bacilos-gram-negativos/infec%C3%A7%C3%A3o-por-o157-h7-e-outras-enterohemorr%C3%A1gicas-ehec>>. Acesso em: 13 fev de 2024.

CAMPOS, D. N. M. *et al.* Aleitamento materno na prevenção contra infecções gastroentéricas. **Saber Científico**, v. 7, n. 2, p. 68-75, 2018. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/330865718\\_ALEITAMENTO\\_MATERNO\\_NA\\_PREVENCAO\\_CONTRA\\_INFECCOES\\_GASTROENTERICAS](https://www.researchgate.net/publication/330865718_ALEITAMENTO_MATERNO_NA_PREVENCAO_CONTRA_INFECCOES_GASTROENTERICAS)>. Acesso em: 13 fev. 2024.

CANIZALEZ-ROMAN, A. *et al.* “Surveillance of Diarrheagenic Escherichia coli Strains Isolated from Diarrhea Cases from Children, Adults and Elderly at Northwest of Mexico.” **Frontiers in microbiology** vol. 7 1924. 30 nov. 2016.

CDC. CENTRO DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS. Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA. E. coli enterotoxigênica (ETEC). 2014. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ecoli/etec.html>. Acesso em: 05 fev 2024.

CENNIMO, D. *et al.* As características de prevalência e virulência da Escherichia coli enteroagregativa em uma clínica de atendimento de urgência nos EUA: um estudo de caso-controle. **J Med Microbiol**. 2009; 58 :403–407.

CERNA, J. F; NATARO J. P, ESTRADA-GARCIA, T. Multiplex PCR para detecção de três genes transmitidos por plasmídeos de cepas de *Escherichia coli* enteroagregativas . **J Clin Microbiol** 41 : 2138–2140. (2003)

CHAUDHURI, R. R.; HENDERSON, I. R. The evolution of the *Escherichia coli* phylogeny. **Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases** vol. 12,2 (2012): 214-26. doi:10.1016/j.meegid.2012.01.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266241/>. Acesso em: 18 fev. 2024.

CONWAY, P. L. Microbial ecology of the human large intestine. In: Gibson GR, Macfarlane GT, eds. *Human Colonic Bacteria: Role in Nutrition, Physiology and Pathology* Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 1995:1-24.

COSTA, A. R. F. da *et al.* Desenvolvimento de PCR multiplex para detecção e diferenciação de categorias de *Escherichia coli* diarreogênicas. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua , v. 1, n. 2, p. 77-84, jun. 2010 . Disponível em: <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232010000200009&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232010000200009&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 23 jul. 2023. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232010000200009>.

COUTINHO, A. R. V. A prática do aleitamento materno na prevenção de diarreia infantil revisão integrativa. 2020. 20 f. Artigo (Especialização em Enfermagem Pediátrica e Neonatal) – Centro Universitário Fametro, Fortaleza, Ceará, 2020. Disponível em: <http://repositorio.unifametro.edu.br/handle/123456789/476>. Acesso em: 06 fev. de 2024.

CROXEN M. A. *et al.* Recentes avanços na compreensão da *Escherichia coli* patogênica entérica. **Clin Microbiol Rev** 2013; 26: 822-80.

DEAN, P. *et al.* “EPEC's weapons of mass subversion.” **Current opinion in microbiology** vol. 8,1 (2005): 28-34. doi:10.1016/j.mib.2004.12.010

DIAS, M. T. Caracterização genotípica e avaliação da susceptibilidade antimicrobiana de cepas patogênicas de *Escherichia coli* isoladas de queijo Minas Frescal. Rio de Janeiro: **INCQS/FIOCRUZ**, 2011. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/8328/57.pdf?sequence=2&isAllowed=y> Acesso em: 06 fev 2024.

DÖBEREINER, J.; ANDRADE, V. de O.; BALDANI, V. L. D. Protocolos para Preparo de Meios de Cultura da Embrapa Agrobiologia. Seropédica: **Embrapa Agrobiologia**, dez. 1999. 38p. (Embrapa-CNPAB. Documentos, 110). ISSN:0104-6187. Disponível em: <<https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/624371/1/doc110.pdf>>. Acesso em: 13 fev de 2024.

DONNENBER, M. S., WHITTAM, T. S. Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. **J Clin Invest** 2001;107:539–48.

DRUMOND, S. N. *et al.*. Identificação molecular de *Escherichia coli* diarreiogênica na Bacia Hidrográfica do Rio Xopotó na região do Alto Rio Doce. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 23, n. 3, p. 579–590, maio 2018.

DUPONT, H L *et al.* Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**. vol. 33,11 (2001): 1807-15. doi:10.1086/323814

DUPONT, H. L.; ERICSON, C. D. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. **N Engl J Med** 1993;328:1821. doi:10.1056/NEJM199306243282507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8502272/>. Acesso em: 18 fev. 2024.

EFSA *et al.* Avaliação da patogenicidade da *Escherichia coli* produtora da toxina Shiga (STEC) e do risco para a saúde pública representado pela contaminação de alimentos com STEC. BIOHAZ PANEL. **Revista Efsa** , v. 1, pág. 05967, 2020.

FARFAN, M.; TORRES, A. Molecular Mechanisms That Mediate Colonization of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Strains. **Infection and immunity**. 80. 903-13. 10.1128/IAI.05907-11. (2012)..

FENG, P. C. *et al.* Virulence characterization of Shiga toxigenic *Escherichia coli* serotypes isolated from wholesale produce. **Appl Environ Microbiol**. 2011; 77:343-5.

FERREIRA, M. R. A. *et al.* Distribution of the stx1 and stx2 genes in *Escherichia coli* isolated from milk cattle according to season, age, and production scale in southwestern region of Goiás, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 70, n. 6, p. 1807–1813, nov. 2018.

FINLAY, B. B.; FALKOW, S. Common themes in microbial pathogenicity revisited. Microbiology and molecular biology reviews : **MMBR** vol. 61,2 (1997): 136-69. doi:10.1128/mmbr.61.2.136-169.1997.

FIOCRUZ. *Escherichia coli* (*E. coli*). Bio-Manguinhos/Fiocruz. 2019. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1568-fiocruz-e-ministerio-da-saude-da-argentina-avaliam-parcerias>>. Acesso em: 06 fev de 2024.

GHOSH, P. K.; ARIF, A. "Isolation of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* from children with and without diarrhoea in Delhi and the National Capital Region, India." **Journal of medical microbiology** vol. 59, Pt 10 (2010): 1156-1162. doi:10.1099/jmm.0.014530-0.

GOMES, A. P., 1977- *Escherichia coli* Shiga-toxigênica (STEC) em abatedouro de bovinos no Estado de Minas Gerais – Viçosa, MG, 2008. Disponível em: <<https://www.locus.ufv.br/bitstream/123456789/5376/1/texto%20completo.pdf>>. Acesso em: 13 fev de 2024.

GOMES, T. A. T. *et al.* Enteropathogens associated with acute diarrheal disease in urban infants in São Paulo, Brazil. **Journal of Infectious Disease**, v. 164, n. 2, p. 331-337, 1991.

GOMES, T. A. T. *et al.* Diarrheagenic *Escherichia coli*. Brazilian Journal Of Microbiology, [S.L.], v. 47, p. 3-30, dez. 2016. **Springer Science and Business Media LLC**. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.015>..

GOTFRIED, J. Gastroenterite por *E. coli*. **Manual MSD**. 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/gastroenterite/gastroenterite-por-e-coli>. Acesso em: 13 fev 2024.

GRANT, J. *et al.* Spinach-associated *Escherichia coli* O157:H7 outbreak, Utah and New Mexico, 2006. **Emerg Infect Dis** 2008;14:1633–6.

GUERRANT, R. L. *et al.* Prospective study of diarrheal illness in northeastern Brazil: patterns of disease, nutritional impact, etiologies, and risk factors. **The Journal of Infectious Diseases**, v.148, n. 6, p. 986-997, 1983.

GUNZBURG, S. T. *et al.* "Diffuse and enteroaggregative patterns of adherence of enteric *Escherichia coli* isolated from aboriginal children from the Kimberley region of Western Australia." **The Journal of infectious diseases** vol. 167,3 (1993): 755-8. doi:10.1093/infdis/167.3.755.

HERNANDES, R. T. *et al.* An overview of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. **FEMS microbiology letters** vol. 297,2 (2009): 137-49. doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01664.x .

HERZER, P. J. *et al.* "Distribuição filogenética de DNA de fita simples multicópia ramificada ligada a RNA entre isolados naturais de *Escherichia coli* ". **J Bacteriol**. 1990; 172 :6175–6181. doi: 10.1128/jb.172.11.6175-6181.1990.

IMDAD, A. *et al.* Diarrheagenic *Escherichia coli* and Agute Gastroenteritis in Children in Davidson County, Tennessee, United Unidos: Um estudo de caso-controle. **Pediatr. Infectar. Dis. J.** 2018; 37 :543–548. doi: 10.1097/INF.0000000000001908.

JAFARI, E. *et al.* “Characterization of antimicrobial susceptibility, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes and phylogenetic groups of Shigatoxin producing *Escherichia coli* isolated from patients with diarrhea in Iran.” **Annals of clinical microbiology and antimicrobials** vol. 20,1 24. 15 Apr. 2021, doi:10.1186/s12941-021-00430-1.

JAJARM, M. *et al.* Virulence genes, Shiga toxin subtypes, major O-serogroups, and phylogenetic background of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from cattle in Iran. **Microbial Pathogenesis**, v. 109, p. 274-279, 2017.

JENSEN, B. H. *et al.* Epidemiology and Clinical Manifestations of Enteroaggregative *Escherichia coli*. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 614-630, jul. 2014. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00112-13>.

KAPER, J. B.; O'BRIEN, A. D. *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga Toxin-Producing *E. coli* strains. Washington (DC): ASM; 1998. 459p.

KOOHMARAIE, M. *et al.* Post-harvest interventions to reduce/eliminate pathogens in beef. *Meat Science*, v. 71, p. 79-91, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064054/>. Acesso em: 16 fev. 2024.

KUHNERT, P *et al.* “Target genes for virulence assessment of *Escherichia coli* isolates from water, food and the environment.” **FEMS microbiology reviews** vol. 24,1 (2000): 107-17. doi:10.1111/j.1574-6976.2000.tb00535.x

LAL, A.; CHEEPHAM, N. Protocolo de placas de ágar eosina-azul de metileno. Sociedade Americana de Microbiologia , 2007. Disponível em: <https://asm.org/ASM/media/Protocol-Images/Eosin-Methylene-Blue-Agar-Plates-Protocol.pdf?ext=.pdf>>. Acesso em: 12 fev de 2024.

LEVINE, M. M. “*Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent.” **The Journal of infectious diseases** vol. 155,3 (1987): 377-89. doi:10.1093/infdis/155.3.377.

LÓPEZ-SAUCEDO, C *et al.* “Single multiplex polymerase chain reaction to detect diverse loci associated with diarrheagenic *Escherichia coli*.” **Emerging infectious diseases** vol. 9,1 (2003): 127-31. doi:10.3201/eid0901.010507.

MAJOWICZ, S. E. *et al.* "Global incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: a systematic review and knowledge synthesis." **Foodborne pathogens and disease** vol. 11,6 (2014): 447-55. doi:10.1089/fpd.2013.1704.

MENDES, E. R. da R. *et al.* Tecnologias para a autoeficácia materna na prevenção da diarreia infantil: ensaio clínico. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/appe/a/94sd3xBFvVrYzfdSjmD6H6F/>. Acesso em: 06 fev de 2024.

MOREIRA, H. O. M. Isolamento de *Escherichia coli* ácido-resistentes em fezes de bovinos submetidos à dieta de volumoso e concentrado. Distrito Federal: [s. n.], 2007. Disponível em: [http://www.realp.unb.br/jspui/bitstream/10482/3429/1/2007\\_HelissadeOliveiraMMoreira.pdf](http://www.realp.unb.br/jspui/bitstream/10482/3429/1/2007_HelissadeOliveiraMMoreira.pdf). Acesso em: 13 fev. 2024.

MORENO, A. C. R. *et al.* "Etiology of childhood diarrhea in the northeast of Brazil: significant emergent diarrheal pathogens." **Diagnostic microbiology and infectious disease** vol. 66,1 (2010): 50-7. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2008.03.017.

MOURA C. *et al.* Detection of virulence genes in *Escherichia coli* isolated from diarrheic and healthy feces of dairy calves in Brazil. *Arq. Inst. Biológico* 79:273-276. 2012.

MOYO, S J *et al.* "Identification of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from infants and children in Dar es Salaam, Tanzania." **BMC infectious diseases** v. 7 92. 9 Aug. 2007, doi:10.1186/1471-2334-7-92.

MOYO, S. J. *et al.* "Age specific aetiological agents of diarrhoea in hospitalized children aged less than five years in Dar es Salaam, Tanzania." **BMC pediatrics** vol. 11 19. 23 Feb. 2011, doi:10.1186/1471-2431-11-19.

NATARO, J. P. *et al.* "Enteraggregative *Escherichia coli*." **Emerging infectious diseases** vol. 4,2 (1998): 251-61. doi:10.3201/eid0402.980212

NATARO, J. P.; KAPER, J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Clin. Microbiol. Rev.** v. 11, p. 142-201, 1998.

NAVARRO-GARCIA, F.; ELIAS, W. P. Autotransporters and virulence of enteroaggregative *E. coli*. **Gut Microbes**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 13-24, jan. 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.2.1.14933>

NGUYEN, T. V. *et al.* "Detection and characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* from young children in Hanoi, Vietnam." **Journal of clinical microbiology** vol. 43,2 (2005): 755-60. doi:10.1128/JCM.43.2.755-760.2005.

NUESCH-INDERBINEM, M. *et al.* "Serotypes and virulence profiles of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated during 2017 from human infections in Switzerland." **International journal of medical microbiology** : IJMM vol. 308,7 (2018): 933-939. doi:10.1016/j.ijmm.2018.06.011.

OLIVEIRA, I. R. *et al.* (2007). Inhibition of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) adhesion to Caco-2 cells by human milk and its immunoglobulin and nonimmunoglobulin fractions. **Brazilian Journal of Microbiology**, 38(1), pp. 86-92.

ORLANDI, P. P. *et al.* Etiology of diarrheal infections in children of Porto Velho (Rondônia, Western Amazon region, Brazil). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 4, p. 507- 517, 2006.

PARSOT, C. *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli* pathogenicity factors. **FEMS Microbiol. Lett.**, v. 252, p. 11-18., 2005.

PAWLOWSKI, S. W; WARREN, C. A; GUERRANT, R. Diagnóstico e tratamento de diarreia aguda ou persistente. **Gastroenterologia**. 2009; 136 :1874-1886).

PETRUCCELLI, B. P. *et al.* "Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide." **The Journal of infectious diseases** vol. 165,3 (1992): 557-60. doi:10.1093/infdis/165.3.557.

PRASHAR, U.; BRESEE, J.; GLASS, R. The global burden of diarrheal disease in children. **Bull World Health Organization**. v. 81, p.236, 2003.

RAHUMA, A. *et al.* Patógenos entéricos associados à diarreia infantil em Tripoli-Líbia. **Am J Trop Med Hyg**. 2011; 84 : 886-891.

RANGEL J.M. *et al.* Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982-2002. **Emerg Infect.Dis.** 2005; 11: 603-9.

RASKO, D. A, *et al.* Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. **N Engl J Med** 2011;365:709-717.

RASKO, *et al.* The pangenome structure of *Escherichia coli*: comparative genomic analysis of *E. coli* commensal and pathogenic isolates. **J Bacteriol** 2008;190:6881–93.

REGUA-MANGIA, A. H. *et al.* Frequency and characteristics of diarrhoeagenic *Escherichia coli* strains isolated from children with and without diarrhea in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Infection**. v. 48, p. 161-167, 2004.

REGUA-MANGIA, A. H. *et al.* Genetic analysis of *Escherichia coli* strains carrying enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) markers, isolated from children in Rio de Janeiro city, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 34, p. 38–41, nov. 2003.

REGUA-MANGIA, A. H. Pesquisadora comenta a epidemia de ‘*E. coli*’ na Europa. Agência Fiocruz de Notícias, [S. l.], 13 jun. 2011. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/pesquisadora-comenta-a-epidemia-de-e-coli-na-europa>>. Acesso em: 13 fev. 2024.

RESENDE, R. R. *Biotecnologia Aplicada à Saúde: Fundamentos e Aplicações*. Vol 2.1.ed. Editora Blucher, 2015. p.16-64.

RILEY *et al.* Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. **N. Engl. J. Med.**, v.308, p.681-685, 1983.

ROCHA, D. C. da C. *et al.* Caracterização molecular de *Escherichia coli* enteropatogênica atípica em animais silvestres capturados na Região Amazônica. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 8, n. 1, p. 9-16, mar. 2017. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232017000100002&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232017000100002&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 04 fev. 2024. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232017000100002>.

ROCHA, L. B. Desenvolvimento e padronização de testes imunocromatográficos para diagnóstico de *Escherichia coli* produtora da toxina de Shiga (STEC) e *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC). 2012. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Biotecnologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. doi:10.11606/T.87.2012.tde-26112012-095546. Acesso em: 04 fev 2024.

SAHL, J. W.; MORRIS, C. R.; RASKO, D. A. Comparative genomics of pathogenic *Escherichia coli*. In: Donnenberg, M. (Ed.) *Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis*. **Academic Press**, pp. 21-37. (2013).

SAMPAIO, S. C. *et al.* The flagella of an atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strain are required for efficient interaction with and stimulation of interleukin-8 production by enterocytes in vitro. **Infection and Immunity**, v. 77, n. 10, p. 4406-4413, 2009.



SANDERS, J. W. *et al.* Azithromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**. vol. 45,3 (2007): 294-301. doi:10.1086/519264.

SANTIAGO, J. de A. S. *et al.* Pathogenic bacteria related to ingestion of fish – A review. **Arq. Ciên. Mar**, Fortaleza, 2013, 46(2): 92 - 103. Disponível em: <<https://labomar.ufc.br/wp-content/uploads/2017/02/11-artigo-janaina-santiago.pdf>> Acesso em: 18 fev. de 2024.

SARANTUYA, J. *et al.* "Typical enteroaggregative *Escherichia coli* is the most prevalent pathotype among *E. coli* strains causing diarrhea in Mongolian children." **Journal of clinical microbiology** vol. 42,1 (2004): 133-9. doi:10.1128/JCM.42.1.133-139.2004.

SCALETSKY, I. C. A. *et al.* Diffusely adherent *Escherichia coli* as a cause of acute diarrhea in young children in Northeast Brazil: a case-control study. **Journal of clinical microbiology** vol. 40,2 (2002): 645-8. doi:10.1128/JCM.40.2.645-648.2002

SCHEUTZ, F. *et al.* Multicenter evaluation of a sequencebased protocol for subtyping Shiga Toxins and standardizing stx nomenclature. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 9, p. 2951-2963, 2012.

SESA, Secretaria da Saúde do estado do Espírito Santo. Investigação do surto de doença diarreica aguda ocorrido no município de Vila Velha. Vila Velha, 2019. Disponível em: <https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Noticias/Investiga%C3%A7%C3%A3o%20do%20Surto%20de%20Diarreia%20em%20VV%20vers%C3%A3o%20FINAL.pdf>. Acesso em: 26 fev de 2024.

SILVA, A. M. *et al.* "An outbreak of gastroenteritis associated with astrovirus serotype 1 in a day care center, in Rio de Janeiro, Brazil." *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* vol. 96,8 (2001): 1069-73. doi:10.1590/s0074-02762001000800007.

SILVA, L. A. da. Caracterização das cepas de *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC) isoladas de crianças com gastroenterite aguda na região de porto velho-RO. 2014. 90f. Dissertação (Mestrado em Biologia Experimental) - Programa de Programa de Pós-Graduação em Biologia Experimental (PGBIOEXP), Fundação Universidade Federal de Rondônia (UNIR), Porto Velho, 2014.

SIMS, G. E.; KIM, S. H. Filogenia do genoma completo do grupo *Escherichia coli* / *Shigella* por perfis de frequência de características (FFPs) **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. 2011; 108 :8329–8334. doi: 10.1073/pnas.1105168108.).

SOUSA, S. P. The versatile strategies of *Escherichia coli* pathotypes: A mini review. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.** v.12, n.3, p.363-373, 2006. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/250043773\\_The\\_versatile\\_strategies\\_of\\_Escherichia\\_coli\\_pathotypes\\_A\\_mini\\_review](https://www.researchgate.net/publication/250043773_The_versatile_strategies_of_Escherichia_coli_pathotypes_A_mini_review). Acesso em: 14 fev. 2024.

SOUZA, C. de O. *et al.* *Escherichia coli* enteropatogênica: uma categoria diarreiogênica versátil. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 7, n. 2, p. 79-91, jun. 2016. Disponível em [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232016000200079&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000200079&lng=pt&nrm=iso). acessos em: 04 fev. 2024. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232016000200010>.

SOUZA, E. C. *et al.* Perfil etiológico das diarreias agudas de crianças atendidas em São Paulo. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 1, p. 31–38, jan. 2002.

SPEARS, K. J., ROE, A. J., GALLY, D. L. Uma comparação da patogênese de *Escherichia coli* enteropatogênica e enterohemorrágica. **FEMS Microbiol Lett** 2006; 255: 187-202.

TAHAMTAN, Y. *et al.* "Prevalence and distribution of the stx, stx genes in Shiga toxin producing *E. coli* (STEC) isolates from cattle." **Iranian journal of microbiology** vol. 2,1 (2010): 8-13.

TAVARES, V. C. *et al.* Etiologia da diarreia infantil no nordeste do Brasil: patógenos diarreicos emergentes significativos. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2010; 66 : 50-57

TIBA, M.R.; NOGUEIRA, G.P.; LEITA, D.S. Study on virulence factors associated with biofilm formation and phylogenetic groupings in *Escherichia coli* strains isolated from patients with cystitis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 42(1), p. 58-6, 2009.

TOLEDO, M. C. C. Diarreia Causada por *Escherichia Coli*: Revisão Narrativa. TCC (Graduação em Enfermagem) -Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, p.18. 2022.

TORRES, A. G. *et al.* Recent Advances in Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Research in Latin America. **Microorganisms** vol. 6,4 100. 28 set de 2018, doi:10.3390/microorganisms6040100. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313304/>. Acesso em: 15 fev. de 2024.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B.R; CASE, C. L. Microbiologia.10 ed. Porto Alegre: Artmed, Cap.25, p.705-742, 2012.

VASCONCELLOS, F. M. de. Padrão de adesão agregativa e formação de biofilme em *Escherichia coli* enteroagregativa típica e atípica: papel da proteína Shf. 2009. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas,

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. doi:10.11606/D.42.2009.tde-28102009-083025. Acesso em: 2024-02-04.

VIDAL, J. E. *et al.* Patogênese molecular, epidemiologia e diagnóstico de *Escherichia coli* enteropatogênica. **Saúde Pública Méx**, Cuernavaca, v. 49, n.5, pág. 376-386, out. 2007 Disponível em: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342007000500008&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000500008&lng=es&nrm=iso). Acesso em: 03 fev. 2024.

VITORINO, D. H. L. de C. *Escherichia coli* produtora da toxina shiga em bovinos: revisão / *Escherichia coli* producing shiga toxin in cattle: review. **Hig. aliment** ; 32(280/281): 57-61, 30/06/2018.

WANG, X. *et al.* "Etiology of Childhood Infectious Diarrhea in a Developed Region of China: Compared to Childhood Diarrhea in a Developing Region and Adult Diarrhea in a Developed Region." **PloS one** vol. 10,11 e0142136. 3 Nov. 2015, doi:10.1371/journal.pone.0142136.

WHITTAM, T. S. Genetic variation and evolutionary processes in natural populations of *Escherichia coli*. *Escherichia coli* and *Salmonella*. In: Neidhardt FC, editor. Cellular and molecular biology. Washington (DC): ASM Press; 1996. p. 2708.

OMS. Antimicrobial resistance. World Health Organization: WHO. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 06 fev 2024.

OMS. Zoonotic non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC). Report of a WHO Scientific Working Group Meeting. Geneva; 1998.

OMS. The treatment of diarrhea - A manual for physicians and other senior health workers. 4 rev. Genebra: WHO; p. 46. ISBN:9241593180; 2005.

ZHOU, Y. *et al.* Bacterial pathogen spectrum of acute diarrheal outpatients in an urbanized rural district in Southwest China, **International Journal of Infectious Diseases**, vol. 70, 2018, Pages 59-64, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.02.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971218300596>. Acesso em: 15 fev. de 2024.

## APÊNDICE A – LEVANTAMENTO DE DADOS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

| Título do artigo                                                                                                                                                                                                        | Ano  | Patotipo | Gene           | País do isolado | Base de dados |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|----------------|-----------------|---------------|
| Diarrhoeagenic <i>escherichia coli</i> and <i>escherichia albertii</i> in Brazil: pathotypes and serotypes over a 6-year period of surveillance                                                                         | 2019 | EPEC     | ----           | Brasil          | Lilacs        |
| Characterization of enteroaggregative <i>escherichia coli</i> among diarrheal children in western Brazilian Amazon                                                                                                      | 2018 | EAEC     | irp2           | Brasil          | Lilacs        |
| Detection and characterization of Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> in children treated at an inter-zonal pediatric hospital in the city of La Plata                                                        | 2018 | STEC     | stx 2+rfb O157 | Argentina       | Lilacs        |
| Molecular detection of diarrheogenic <i>Escherichia coli</i> in pediatric patients with acute diarrheal syndrome in Paraguay                                                                                            | 2017 | ETEC     | st+lt          | Paraguai        | Lilacs        |
| Adherence and virulence genes of <i>Escherichia coli</i> from children diarrhoea in the Brazilian Amazon                                                                                                                | 2015 | EAEC     | egg            | Brasil          | Lilacs        |
| Aetiology of acute diarrhoea in children in Shanghai, 2015-2018.                                                                                                                                                        | 2021 | EPEC     | ----           | China           | Pubmed        |
| Molecular characterization of diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> isolates from children with diarrhea: A cross-sectional study in four provinces of Mozambique: Diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> in Mozambique. | 2022 | EAEC     | AggR           | Moçambique      | Pubmed        |
| Characteristics of diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> among patients with acute diarrhea in China, 2009–2018                                                                                                         | 2021 | EAEC     | aaf II         | China           | Pubmed        |
| Frequency of five <i>Escherichia coli</i> pathotypes in Iranian adults and children with acute diarrhea.                                                                                                                | 2021 | STEC     | stx1           | Irã             | Pubmed        |

|                                                                                                                                                                          |             |             |                  |                        |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------------|------------------------|---------------|
| <b>Typical and atypical enteropathogenic Escherichia coli in children with acute diarrhoea:<br/>Changing trend in East Delhi.</b>                                        | <b>2021</b> | <b>EPEC</b> | <b>eae</b>       | <b>Índia</b>           | <b>Pubmed</b> |
| <b>Association between Pathogenic Variants of Diarrheagenic Escherichia coli and Growth in<br/>Children under 5 Years of Age in the Global Enteric Multicenter Study</b> | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>aaiC</b>      | <b>Gâmbia</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Association between Pathogenic Variants of Diarrheagenic Escherichia coli and Growth in<br/>Children under 5 Years of Age in the Global Enteric Multicenter Study</b> | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>aatA</b>      | <b>Mali</b>            | <b>Pubmed</b> |
| <b>Association between Pathogenic Variants of Diarrheagenic Escherichia coli and Growth in<br/>Children under 5 Years of Age in the Global Enteric Multicenter Study</b> | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>aatA</b>      | <b>Moçambique</b>      | <b>Pubmed</b> |
| <b>Association between Pathogenic Variants of Diarrheagenic Escherichia coli and Growth in<br/>Children under 5 Years of Age in the Global Enteric Multicenter Study</b> | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>aaiC</b>      | <b>Quênia</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Association between Pathogenic Variants of Diarrheagenic Escherichia coli and Growth in<br/>Children under 5 Years of Age in the Global Enteric Multicenter Study</b> | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>aatA</b>      | <b>Índia</b>           | <b>Pubmed</b> |
| <b>Association between Pathogenic Variants of Diarrheagenic Escherichia coli and Growth in<br/>Children under 5 Years of Age in the Global Enteric Multicenter Study</b> | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>aaiC</b>      | <b>Banglades<br/>h</b> | <b>Pubmed</b> |
|                                                                                                                                                                          | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>aaiC</b>      | <b>Paquistão</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Characterization of diarrheagenic Escherichia coli strains associated with diarrhea in children,<br/>Khouzestan, Iran</b>                                             | <b>2018</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR+astA</b> | <b>Irã</b>             | <b>Pubmed</b> |
| <b>[First report of diarrheagenic Escherichia coli in pediatric outpatient population with diarrhea in<br/>La Plata, Argentina]</b>                                      | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>It</b>        | <b>Argentina</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>pic gene of enteroaggregative Escherichia coli and its association with diarrhea in Peruvian<br/>children</b>                                                         | <b>2016</b> | <b>EAEC</b> | <b>aatA</b>      | <b>Peru</b>            | <b>Pubmed</b> |
| <b>Diarrheagenic Escherichia coli: Prevalence and Pathotype Distribution in Children from</b>                                                                            | <b>2016</b> | <b>EPEC</b> | <b>eae</b>       | <b>Peru</b>            | <b>Pubmed</b> |

|                                                                                                                                                                                                                             |             |             |                 |                      |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|----------------------|---------------|
| <b>Peruvian Rural Communities</b>                                                                                                                                                                                           |             |             |                 |                      |               |
| <b>Detection and antibiotic resistance of diarrheagenic Escherichia coli from patients with diarrhea in Ulaanbaatar, Mongolia</b>                                                                                           | <b>2023</b> | <b>EAEC</b> | <b>eae</b>      | <b>Mongólia</b>      | <b>Pubmed</b> |
| <b>Pathotyping and Antibiotic Resistance Profiling of Escherichia coli Isolates from Children with Acute Diarrhea in Amatole District Municipality of Eastern Cape, South Africa</b>                                        | <b>2020</b> | <b>DAEC</b> | <b>daaE</b>     | <b>África do Sul</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Characterization of antimicrobial susceptibility, extended-spectrum <math>\beta</math>-lactamase genes and phylogenetic groups of Shigatoxin producing Escherichia coli isolated from patients with diarrhea in Iran</b> | <b>2021</b> | <b>STEC</b> | <b>stx1</b>     | <b>Irã</b>           | <b>Pubmed</b> |
|                                                                                                                                                                                                                             |             |             |                 |                      |               |
| <b>Diarrheagenic Escherichia coli and Acute Gastroenteritis in Children in Davidson County, Tennessee, United States: A Case-control Study</b>                                                                              | <b>2018</b> | <b>EPEC</b> | <b>eae</b>      | <b>EUA</b>           | <b>Pubmed</b> |
| <b>Impact of Aeromonas and diarrheagenic Escherichia coli screening in patients with diarrhea in Paraná, southern Brazil</b>                                                                                                | <b>2014</b> | <b>EPEC</b> | <b>eae</b>      | <b>Brasil</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>Enteraggregative Escherichia coli in diarrheic children in Egypt: molecular characterization and antimicrobial susceptibility</b>                                                                                        | <b>2014</b> | <b>EAEC</b> | <b>aggR</b>     | <b>Egito</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Diarrheagenic Escherichia coli and Shigella with High Rate of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Production: Two Predominant Etiological Agents of Acute Diarrhea in Shiraz, Iran</b>                                      | <b>2017</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR+aap</b> | <b>Irã</b>           | <b>Pubmed</b> |
| <b>Antibiotic resistance and virulence patterns of pathogenic Escherichia coli strains associated with acute gastroenteritis among children in Qatar</b>                                                                    | <b>2020</b> | <b>EPEC</b> | <b>eae</b>      | <b>Catar</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Prevalence, phylogeny, and antimicrobial resistance of Escherichia coli pathotypes isolated from children less than 5 years old with community acquired- diarrhea in Upper Egypt</b>                                     | <b>2020</b> | <b>EAEC</b> | <b>pCVD432</b>  | <b>Egito</b>         | <b>Pubmed</b> |

|                                                                                                                                                                                       |      |      |        |           |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|--------|-----------|--------|
| Antibiotic resistance and molecular characterization of diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> and non-typhoidal <i>Salmonella</i> strains isolated from infections in Southwest China | 2018 | EPEC | ----   | China     | Pubmed |
| Prevalent phenotypic and genotypic profile of enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> among Iranian children                                                                          | 2014 | ETEC | It+Sth | Irã       | Pubmed |
| Prevalence of multi drug resistant enteropathogenic and enteroinvasive <i>Escherichia coli</i> isolated from children with and without diarrhea in Northeast Indian population        | 2017 | EIEC | ial    | Índia     | Pubmed |
| Characteristics of diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> among children under 5 years of age with acute diarrhea: a hospital based study                                              | 2018 | EPEC | ----   | China     | Pubmed |
| Serotypes and virulence profiles of Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> strains isolated during 2017 from human infections in Switzerland                                   | 2018 | STEC | stx2   | Suíça     | Pubmed |
| Atypical enteropathogenic <i>Escherichia coli</i> (aEPEC) in children under five years old with diarrhea in Quito (Ecuador)                                                           | 2016 | EPEC | eae    | Equador   | Pubmed |
| Quantitative analysis and virulence phenotypes of atypical enteropathogenic <i>Escherichia coli</i> (EPEC) acquired from diarrheal stool samples from a Midwest US hospital           | 2020 | EPEC | eae    | EUA       | Pubmed |
| Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> : incidence and clinical features in a setting with complete screening of patients with suspected infective diarrhoea                   | 2018 | STEC | stx1   | Dinamarca | Pubmed |
| Field evaluation of a novel, rapid diagnostic assay, and molecular epidemiology of enterotoxigenic <i>E. coli</i> among Zambian children presenting with diarrhea                     | 2022 | ETEC | It     | Zâmbia    | Pubmed |
| Genotypic and phenotypic analysis of diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> strains isolated from Brazilian children living in low socioeconomic level communities                     | 2013 | EAEC | ----   | Brasil    | Pubmed |
| High prevalence of diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> carrying toxin-encoding genes isolated from children and adults in southeastern Brazil                                       | 2017 | EAEC | pet    | Brasil    | Pubmed |

|                                                                                                                                                                                            |             |             |             |                      |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|---------------|
| <b>Diarrhea burden due to natural infection with enterotoxigenic Escherichia coli in a birth cohort in a rural Egyptian community</b>                                                      | <b>2014</b> | <b>ETEC</b> | <b>It</b>   | <b>Egito</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Prevalence of Enteropathogens and Virulence Traits in Brazilian Children With and Without Diarrhea</b>                                                                                  | <b>2020</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR</b> | <b>Brasil</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>Experiences from multiplex PCR diagnostics of faeces in hospitalised patients: clinical significance of Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) and culture negative campylobacter</b> | <b>2019</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b> | <b>Noruega</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Site specific incidence rate of virulence related genes of enteroaggregative Escherichia coli and association with enteric inflammation and growth in children</b>                      | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR</b> | <b>Bangladesh</b>    | <b>Pubmed</b> |
| <b>Site specific incidence rate of virulence related genes of enteroaggregative Escherichia coli and association with enteric inflammation and growth in children</b>                      | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>aatA</b> | <b>Brasil</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>Site specific incidence rate of virulence related genes of enteroaggregative Escherichia coli and association with enteric inflammation and growth in children</b>                      | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR</b> | <b>Índia</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Site specific incidence rate of virulence related genes of enteroaggregative Escherichia coli and association with enteric inflammation and growth in children</b>                      | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR</b> | <b>Nepal</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Site specific incidence rate of virulence related genes of enteroaggregative Escherichia coli and association with enteric inflammation and growth in children</b>                      | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>aatA</b> | <b>Peru</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Site specific incidence rate of virulence related genes of enteroaggregative Escherichia coli and association with enteric inflammation and growth in children</b>                      | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR</b> | <b>Paquistão</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Site specific incidence rate of virulence related genes of enteroaggregative Escherichia coli and association with enteric inflammation and growth in children</b>                      | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR</b> | <b>África do Sul</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Site specific incidence rate of virulence related genes of enteroaggregative Escherichia coli and association with enteric inflammation and growth in children</b>                      | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>Aar</b>  | <b>Tanzânia</b>      | <b>Pubmed</b> |



|                                                                                                                                                                                                  |             |             |                    |                   |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------------|---------------|
| <b>Case-management protocol for bloody diarrhea as a model to reduce the clinical impact of Shiga toxin-producing Escherichia coli infections. Experience from Southern Italy</b>                | <b>2019</b> | <b>STEC</b> | <b>stx2</b>        | <b>Itália</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Epidemiology of Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Infections in Southern Italy after Implementation of Symptom-Based Surveillance of Bloody Diarrhea in the Pediatric Population</b>     | <b>2020</b> | <b>STEC</b> | <b>eae</b>         | <b>Itália</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Diarrhoeagenic Escherichia coli isolated from children with acute diarrhoea at Rakai hospital, Southern Uganda</b>                                                                            | <b>2022</b> | <b>EAEC</b> | <b>egg</b>         | <b>Uganda</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Novel multiplex real-time PCR assays reveal a high prevalence of diarrhoeagenic Escherichia coli pathotypes in healthy and diarrhoeal children in the south of Vietnam</b>                    | <b>2020</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR</b>        | <b>Vietnã</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Pathogenicity Island O-122 in enteropathogenic Escherichia coli strains is associated with diarrhea severity in children from Lima Peru</b>                                                   | <b>2016</b> | <b>EPEC</b> | <b>NleB</b>        | <b>Peru</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Infection in Jönköping County, Sweden: Occurrence and Molecular Characteristics in Correlation With Clinical Symptoms and Duration of stx Shedding</b> | <b>2018</b> | <b>STEC</b> | <b>stx2a+stx2c</b> | <b>Suíça</b>      | <b>Pubmed</b> |
| <b>Characterization of enterotoxigenic Escherichia coli strains isolated from Nicaraguan children in hospital, primary care and community settings</b>                                           | <b>2014</b> | <b>ETEC</b> | <b>lt</b>          | <b>Nicarágua</b>  | <b>Pubmed</b> |
| <b>A snap-shot of a diarrheal epidemic in Dhaka due to enterotoxigenic Escherichia coli and Vibrio cholerae O1 in 2022</b>                                                                       | <b>2023</b> | <b>ETEC</b> | <b>lt+st</b>       | <b>Bangladesh</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Virulence Profiles of Diarrheagenic Escherichia coli Isolated from the Western Region of Ghana</b>                                                                                            | <b>2021</b> | <b>ETEC</b> | <b>CS6</b>         | <b>Gana</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Genetic makeup of Shiga toxin-producing Escherichia coli in relation to clinical symptoms and duration of shedding: a microarray analysis of isolates from Swedish children</b>               | <b>2017</b> | <b>STEC</b> | <b>stx1a</b>       | <b>Suécia</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Diarrheagenic Escherichia coli infections among the children of Andaman Islands with special reference to pathotype distribution and clinical profile</b>                                     | <b>2017</b> | <b>EAEC</b> | <b>aaiC</b>        | <b>Índia</b>      | <b>Pubmed</b> |

|                                                                                                                                                                                         |             |             |             |                       |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|---------------|
| <b>Molecular Characterization of Enterotoxigenic Escherichia coli Isolates Recovered from Children with Diarrhea during a 4-Year Period (2007 to 2010) in Bolivia</b>                   | <b>2013</b> | <b>ETEC</b> | <b>It</b>   | <b>Bolívia</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>Diarrhoeagenic E. coli occurrence and antimicrobial resistance of Extended Spectrum Beta-Lactamases isolated from diarrhoea patients attending health facilities in Accra, Ghana</b> | <b>2022</b> | <b>ETEC</b> | <b>It</b>   | <b>Gana</b>           | <b>Pubmed</b> |
| <b>Etiology of Diarrhea, Nutritional Outcomes and Novel Intestinal Biomarkers in Tanzanian Infants: A Preliminary Study</b>                                                             | <b>2017</b> | <b>ETEC</b> | <b>st</b>   | <b>Tanzânia</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Aetiology of hospital-acquired diarrhoea in under-five children from an urban hospital in East Delhi, India</b>                                                                      | <b>2022</b> | <b>EPEC</b> | <b>eae</b>  | <b>Índia</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Escherichia coli Enteroagregativa em Daycare-A 1-Year Dynamic Cohort Study</b>                                                                                                       | <b>2016</b> | <b>EAEC</b> | <b>aatA</b> | <b>Dinamarca</b>      | <b>Pubmed</b> |
| <b>Enteric Infections Circulating during Hajj Seasons, 2011–2013</b>                                                                                                                    | <b>2017</b> | <b>ETEC</b> | <b>----</b> | <b>Arábia Saudita</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Metagenomic Signatures of Gut Infections Caused by Different Escherichia coli Pathotypes</b>                                                                                         | <b>2019</b> | <b>DAEC</b> | <b>afaB</b> | <b>Equador</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>Diarrheal Pathogens Associated With Growth and Neurodevelopment</b>                                                                                                                  | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>----</b> | <b>Bangladesh</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Potential Diarrheal Pathogens Common Also in Healthy Children in Angola</b>                                                                                                          | <b>2018</b> | <b>ETEC</b> | <b>----</b> | <b>Angola</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Etiology of Childhood Infectious Diarrhea in a Developed Region of China: Compared to Childhood Diarrhea in a Developing Region and Adult Diarrhea in a Developed Region</b>         | <b>2015</b> | <b>EAEC</b> | <b>----</b> | <b>China</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Identification of enteropathogenic Escherichia coli in children with acute diarrheic syndrome from Sucre State, Venezuela</b>                                                        | <b>2016</b> | <b>EPEC</b> | <b>eae</b>  | <b>Venezuela</b>      | <b>Pubmed</b> |
| <b>Epidemiology and associated microbiota changes in deployed military personnel at high risk of traveler's diarrhea</b>                                                                | <b>2020</b> | <b>EAEC</b> | <b>----</b> | <b>Honduras</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Molecular Characterization of the Enterohemolysin Gene ( ehxA) in Clinical Shiga Toxin-</b>                                                                                          | <b>2021</b> | <b>STEC</b> | <b>ehxA</b> | <b>Suécia</b>         | <b>Pubmed</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                 |      |      |                          |               |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|--------------------------|---------------|--------|
| <b>Producing Escherichia coli Isolates</b>                                                                                                                                                                                                      |      |      |                          |               |        |
| <b>Multiplex PCR: Aid to more-timely and directed therapeutic intervention for patients with infectious gastroenteritis</b>                                                                                                                     | 2022 | STEC | ----                     | Egito         | Pubmed |
| <b>Etiology and severity of diarrheal diseases in infants at the semiarid region of Brazil: A case-control study</b>                                                                                                                            | 2019 | EAEC | ----                     | Brasil        | Pubmed |
| <b>Multistate outbreak of Escherichia coli O145 infections associated with romaine lettuce consumption, 2010</b>                                                                                                                                | 2013 | STEC | ----                     | EUA           | Pubmed |
| <b>Metagenomic Characterization of the Human Intestinal Microbiota in Fecal Samples from STEC-Infected Patients</b>                                                                                                                             | 2018 | STEC | ehxA+espP+k<br>atP+tox B | Itália        | Pubmed |
| <b>Identification of Enteropathogens by Multiplex PCR among Rural and Urban Guatemalan Children with Acute Diarrhea</b>                                                                                                                         | 2019 | EAEC | ----                     | Guatemala     | Pubmed |
| <b>Multi-Typing of Enterobacteria Harboring LT and ST Enterotoxin Genes Isolated from Mexican Children</b>                                                                                                                                      | 2016 | ETEC | st                       | México        | Pubmed |
| <b>Viral and Bacterial Etiology of Acute Diarrhea among Children under 5 Years of Age in Wuhan, China</b>                                                                                                                                       | 2016 | EPEC | ----                     | China         | Pubmed |
| <b>EHEC O111:H8 strain and norovirus GII.4 Sydney [P16] causing an outbreak in a daycare center, Brazil, 2019</b>                                                                                                                               | 2021 | STEC | stx2a+eae                | Brasil        | Pubmed |
| <b>A Diarrhoeagenic Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) Infection Outbreak That Occurred among Elementary School Children in Gyeongsangbuk-Do Province of South Korea Was Associated with Consumption of Water-Contaminated Food Items</b> | 2020 | EPEC | ----                     | Coreia do Sul | Pubmed |
| <b>A cross-sectional study on aetiology of diarrhoeal disease, India</b>                                                                                                                                                                        | 2016 | EPEC | ----                     | Índia         | Pubmed |
| <b>A cross-sectional study on aetiology of diarrhoeal disease, India</b>                                                                                                                                                                        | 2020 | ETEC | elt                      | Índia         | Pubmed |

|                                                                                                                                                                |             |             |              |                      |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|----------------------|---------------|
| <b>Frequency of Diarrheagenic Escherichia coli among Children in Surabaya, Indonesia</b>                                                                       | <b>2013</b> | <b>EAEC</b> | <b>aggR</b>  | <b>Indonésia</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Lability of the pAA Virulence Plasmid in Escherichia coli O104:H4: Implications for Virulence in Humans</b>                                                 | <b>2013</b> | <b>STEC</b> | <b>stx2a</b> | <b>Alemanha</b>      | <b>Pubmed</b> |
| <b>Typical &amp; atypical enteropathogenic Escherichia coli in diarrhoea &amp; their role as carrier in children under five</b>                                | <b>2017</b> | <b>EPEC</b> | <b>bfpA</b>  | <b>Índia</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Shiga toxin-producing Escherichia coli: a single-center, 11-year pediatric experience</b>                                                                   | <b>2014</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>  | <b>EUA</b>           | <b>Pubmed</b> |
| <b>Determinants of Childhood Zoonotic Enteric Infections in a Semirural Community of Quito, Ecuador</b>                                                        | <b>2020</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>  | <b>Equador</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>High-throughput low-cost nl-qPCR for enteropathogen detection: A proof-of-concept among hospitalized patients in Bangladesh</b>                             | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR</b>  | <b>Bangladesh</b>    | <b>Pubmed</b> |
| <b>Enterotoxigenic Escherichia coli associated with childhood diarrhoea in Colombia, South America</b>                                                         | <b>2013</b> | <b>ETEC</b> | <b>st</b>    | <b>Colômbia</b>      | <b>Pubmed</b> |
| <b>Etiology and pathogenicity of bacterial isolates: a cross sectional study among diarrheal children below five years in central regions of Kenya</b>         | <b>2018</b> | <b>ETEC</b> | <b>It</b>    | <b>Quênia</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>Molecular detection of Enteropathogens from diarrheic stool of HIV positive patients in Gondar, Ethiopia</b>                                                | <b>2018</b> | <b>EIEC</b> | <b>----</b>  | <b>Etiópia</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Identification of Subsets of Enteroaggregative Escherichia coli Associated with Diarrheal Disease among Under 5 Years of Age Children from Rural Gambia</b> | <b>2017</b> | <b>EAEC</b> | <b>aar</b>   | <b>Gambia</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>A waterborne outbreak of multiple diarrhoeagenic Escherichia coli infections associated with drinking water at a school camp</b>                            | <b>2017</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>  | <b>Coreia do Sul</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Microbial aetiology of acute diarrhoea in children under five years of age in Khartoum, Sudan</b>                                                           | <b>2015</b> | <b>EAEC</b> | <b>----</b>  | <b>Sudão</b>         | <b>Pubmed</b> |

|                                                                                                                                              |             |             |                   |                      |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------|----------------------|---------------|
| <b>Prevalence of Pathogens in Young Children Presenting to Hospital with Diarrhea from Lambaréné, Gabon</b>                                  | <b>2021</b> | <b>EIEC</b> | <b>----</b>       | <b>Gabão</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Etiology of diarrhea among children under the age five in China: Results from a five-year surveillance</b>                                | <b>2015</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>       | <b>China</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Characterisation of STEC and other diarrheic E. coli isolated on CHROMagar™ STEC at a tertiary referral hospital, Cape Town</b>           | <b>2018</b> | <b>EAEC</b> | <b>aat</b>        | <b>África do Sul</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Gastrointestinal Infections and Diarrheal Disease in Ghanaian Infants and Children: An Outpatient Case-Control Study</b>                  | <b>2015</b> | <b>EIEC</b> | <b>----</b>       | <b>Gana</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Characterization of Shiga-toxigenic Escherichia coli isolated from cases of diarrhoea &amp; haemolytic uremic syndrome in north India</b> | <b>2014</b> | <b>STEC</b> | <b>stx1a</b>      | <b>Índia</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Caracterização molecular de isolados de Escherichia coli enteroinvasiva O136:K78 de pacientes de um surto de diarreia na China</b>        | <b>2015</b> | <b>EIEC</b> | <b>ipaH</b>       | <b>China</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Etiology of Childhood Diarrhea Following Rotavirus Vaccine Introduction: A Prospective, Population-Based Study in Nicaragua</b>           | <b>2014</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>       | <b>Nicarágua</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Multiplex real time PCR panels to identify fourteen colonization factors of enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC)</b>                   | <b>2017</b> | <b>ETEC</b> | <b>Sth+Stp+It</b> | <b>Nicarágua</b>     | <b>Pubmed</b> |
| <b>Case–control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection</b> | <b>2015</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>       | <b>Holanda</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Prevalence of Virulence Genes in Enteroaggregative Escherichia coli Isolates from Young Children from Rural South Africa</b>              | <b>2019</b> | <b>EAEC</b> | <b>aaiC</b>       | <b>Africa do Sul</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Twenty-seven years of screening for Shiga toxin-producing Escherichia coli in a university hospital. Brussels, Belgium, 1987-2014</b>     | <b>2018</b> | <b>STEC</b> | <b>ehxA</b>       | <b>Bélgica</b>       | <b>Pubmed</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |                              |                       |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------------------------|-----------------------|---------------|
| <b>Bacterial pathogen spectrum of acute diarrheal outpatients in an urbanized rural district in Southwest China</b>                                                                                                                                                              | <b>2018</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>                  | <b>China</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>High Frequency of Enteric Protozoan, Viral, and Bacterial Potential Pathogens in Community-Acquired Acute Diarrheal Episodes: Evidence Based on Results of Luminex Gastrointestinal Pathogen Panel Assay</b>                                                                  | <b>2017</b> | <b>STEC</b> | <b>----</b>                  | <b>Arábia Saudita</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>ENTEROPATHOGENS DETECTED IN A DAYCARE CENTER, SOUTHEASTERN BRAZIL: BACTERIA, VIRUS, AND PARASITE RESEARCH</b>                                                                                                                                                                 | <b>2015</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>                  | <b>Brasil</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Multiplex Polymerase Chain Reaction for Detection of Gastrointestinal Pathogens in Migrant Workers in Qatar</b>                                                                                                                                                               | <b>2016</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>                  | <b>Catar</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Identification and antimicrobial resistance patterns of bacterial enteropathogens from children aged 0–59 months at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia: a prospective cross sectional study</b>                                                                 | <b>2017</b> | <b>ETEC</b> | <b>----</b>                  | <b>Zambia</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>Detection of common diarrhea-causing pathogens in Northern Taiwan by multiplex polymerase chain reaction</b>                                                                                                                                                                  | <b>2018</b> | <b>ETEC</b> | <b>----</b>                  | <b>Taiwan</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea</b>                                                                                                                                                                        | <b>2017</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>                  | <b>Itália</b>         | <b>Pubmed</b> |
| <b>An Outbreak of Foodborne Illness Caused by Enteroaggregative Escherichia coli in a High School in South Korea</b>                                                                                                                                                             | <b>2015</b> | <b>EAEC</b> | <b>AggR+pCVD4<br/>32+aap</b> | <b>Coreia do Sul</b>  | <b>Pubmed</b> |
| <b>The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS)</b> | <b>2019</b> | <b>ETEC</b> | <b>----</b>                  | <b>Gambia</b>         | <b>Pubmed</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                           |      |      |      |            |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------------|--------|
| The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS) | 2019 | EAEC | ---- | Mali       | Pubmed |
| The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS) | 2019 | ETEC | ---- | Bangladesh | Pubmed |
| The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS) | 2019 | ETEC | ---- | Paquistão  | Pubmed |
| The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS) | 2019 | ETEC | ---- | Índia      | Pubmed |
| Acute Watery Diarrhea Surveillance During the Rohingya Crisis 2017-2019 in Cox's Bazar, Bangladesh                                                                                                                                                                        | 2021 | ETEC | ---- | Bangladesh | Pubmed |
| Diarrhoeagenic microbes by real-time PCR in Rwandan children under 5 years of age with acute gastroenteritis                                                                                                                                                              | 2014 | ETEC | estA | Ruanda     | Pubmed |
| Comparative analysis of virulence determinants, phylogroups, and antibiotic susceptibility patterns of typical versus atypical Enteraggregative E. coli in India                                                                                                          | 2020 | EAEC | aggR | Índia      | Pubmed |
| Risk factors for death among children 0–59 months of age with moderate-to-severe diarrhea in Manhiça district, southern Mozambique                                                                                                                                        | 2019 | EAEC | aatA | Moçambique | Pubmed |
| Surveillance of Food- and Smear-Transmitted Pathogens in European Soldiers with Diarrhea on Deployment in the Tropics: Experience from the European Union Training Mission (EUTM) Mali                                                                                    | 2015 | EPEC | ---- | Mali       | Pubmed |

|                                                                                                                                                                                              |             |             |                  |                     |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------------|---------------------|---------------|
| <b>A large outbreak of enterohaemorrhagic Escherichia coli O157, caused by low-salt pickled Napa cabbage in nursing homes, Japan, 2012</b>                                                   | <b>2012</b> | <b>STEC</b> | <b>eae</b>       | <b>Japão</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>The indelible toll of enteric pathogens: Prevalence, clinical characterization, and seasonal trends in patients with acute community-acquired diarrhea in disenfranchised communities</b> | <b>2023</b> | <b>EAEC</b> | <b>----</b>      | <b>Líbano</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Gastrointestinal Pathogen Colonization and the Microbiome in Asymptomatic Kidney Transplant Recipients</b>                                                                                | <b>2019</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>      | <b>EUA</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Prevalence of diarrhoeal pathogens among children under five years of age with and without diarrhoea in Guinea-Bissau</b>                                                                 | <b>2021</b> | <b>EIEC</b> | <b>----</b>      | <b>Guiné-bissau</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Shiga toxin-producing bacteria as emerging enteric pathogens associated with outbreaks of foodborne illness in the Islamic Republic of Iran</b>                                           | <b>2020</b> | <b>STEC</b> | <b>stx</b>       | <b>Irã</b>          | <b>Pubmed</b> |
| <b>Epidemiology, aetiology and seasonality of infectious diarrhoea in adult outpatients through active surveillance in Shanghai, China, 2012–2016: a cross-sectional study</b>               | <b>2018</b> | <b>ETEC</b> | <b>----</b>      | <b>China</b>        | <b>Pubmed</b> |
| <b>Conventional and molecular methods in the diagnosis of community-acquired diarrhoea in children under 5 years of age from the north-eastern region of Poland</b>                          | <b>2015</b> | <b>EPEC</b> | <b>----</b>      | <b>Polônia</b>      | <b>Pubmed</b> |
| <b>Development of a One-Step PCR Assay with Nine Primer Pairs for the Detection of Five Diarrheagenic Escherichia coli Types</b>                                                             | <b>2014</b> | <b>EAEC</b> | <b>----</b>      | <b>Coreia</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>HLA class I and II associations with common enteric pathogens in the first year of life</b>                                                                                               | <b>2021</b> | <b>EAEC</b> | <b>----</b>      | <b>Bangladesh</b>   | <b>Pubmed</b> |
| <b>Community-wide outbreak of haemolytic uraemic syndrome associated with Shiga toxin 2-producing Escherichia coli O26:H11 in southern Italy, summer 2013</b>                                | <b>2016</b> | <b>STEC</b> | <b>stx2a+eae</b> | <b>Itália</b>       | <b>Pubmed</b> |
| <b>Microbiological Diagnosis of Severe Diarrhea in Kidney Transplant Recipients by Use of Multiplex PCR Assays</b>                                                                           | <b>2013</b> | <b>EPEC</b> | <b>eae</b>       | <b>França</b>       | <b>Pubmed</b> |



|                                                                                                                                                                                                                |             |                       |             |                              |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------|-------------|------------------------------|---------------|
| <b>Etiology of childhood diarrhoea among under five children and molecular analysis of antibiotic resistance in isolated enteric bacterial pathogens from a tertiary care hospital, Eastern Odisha, India</b>  | <b>2019</b> | <b>ETEC</b>           | <b>est</b>  | <b>Índia</b>                 | <b>Pubmed</b> |
| <b>A Rapid and Simple Real-Time PCR Assay for Detecting Foodborne Pathogenic Bacteria in Human Feces</b>                                                                                                       | <b>2016</b> | <b>STEC</b>           | <b>stx1</b> | <b>Japão</b>                 | <b>Pubmed</b> |
| <b>Characteristics of bacterial pathogens associated with acute diarrhea in children under 5 years of age: a hospital-based cross-sectional study</b>                                                          | <b>2016</b> | <b>EPEC</b>           | <b>----</b> | <b>China</b>                 | <b>Pubmed</b> |
| <b>A prospective study on linking diarrheagenic E. coli with stunted childhood growth in relation to gut microbiome</b>                                                                                        | <b>2023</b> | <b>EPEC</b>           | <b>----</b> | <b>Paquistão</b>             | <b>Pubmed</b> |
| <b>Community-acquired infectious diarrhoea in children under 5 years of age in Dakar, Senegal</b>                                                                                                              | <b>2019</b> | <b>EIEC</b>           | <b>----</b> | <b>Senegal</b>               | <b>Pubmed</b> |
| <b>A Two-Tube Multiplex Reverse Transcription PCR Assay for Simultaneous Detection of Viral and Bacterial Pathogens of Infectious Diarrhea</b>                                                                 | <b>2014</b> | <b>STEC</b>           | <b>eae</b>  | <b>China</b>                 | <b>Pubmed</b> |
| <b>Molecular characterization of enterohemorrhagic Escherichia coli isolated from diarrhea samples from human, livestock, and ground beef in North Jordan</b>                                                  | <b>2021</b> | <b>STEC</b>           | <b>----</b> | <b>Jordânia</b>              | <b>Pubmed</b> |
| <b>Evaluation of Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Analyte-Specific Reagents for High-Throughput, Simultaneous Detection of Bacteria, Viruses, and Parasites of Clinical and Public Health Importance</b> | <b>2013</b> | <b>ETEC/<br/>STEC</b> | <b>----</b> | <b>EUA</b>                   | <b>Pubmed</b> |
| <b>High number of diarrhoeal co-infections in travellers to Benin, West Africa</b>                                                                                                                             | <b>2014</b> | <b>EPEC</b>           | <b>----</b> | <b>África<br/>Occidental</b> | <b>Pubmed</b> |
| <b>Detection of enteric viral and bacterial pathogens associated with paediatric diarrhoea in Goroka, Papua New Guinea</b>                                                                                     | <b>2014</b> | <b>ETEC</b>           | <b>st</b>   | <b>Nova Guiné</b>            | <b>Pubmed</b> |
| <b>Correlation of Clinical Outcomes With Multiplex Molecular Testing of Stool From Children</b>                                                                                                                | <b>2016</b> | <b>ETEC</b>           | <b>----</b> | <b>Botswana</b>              | <b>Pubmed</b> |

|                                                                                                                                                                             |      |      |      |                 |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|-----------------|--------|
| <b>Admitted to Hospital With Gastroenteritis in Botswana</b>                                                                                                                |      |      |      |                 |        |
| <b>Enteric Infections in Young Children are Associated with Environmental Enteropathy and Impaired Growth</b>                                                               | 2018 | ETEC | ---- | Bangladesh      | Pubmed |
| <b>Correlates of multi-drug non-susceptibility in enteric bacteria isolated from Kenyan children with acute diarrhea</b>                                                    | 2017 | EAEC | ---- | Quênia          | Pubmed |
| <b>Combined stool-based multiplex PCR and microscopy for enhanced pathogen detection in patients with persistent diarrhoea and asymptomatic controls from Côte d'Ivoire</b> | 2015 | ETEC | ---- | Costa do Marfim | Pubmed |
| <b>Diarrheal Disease in Rural Mozambique: Burden, Risk Factors and Etiology of Diarrheal Disease among Children Aged 0–59 Months Seeking Care at Health Facilities</b>      | 2015 | EAEC | aatA | Moçambique      | Pubmed |
| <b>Culture-independent real-time PCR reveals extensive polymicrobial infections in hospitalized diarrhoea cases in Kolkata, India</b>                                       | 2013 | ETEC | ---- | Índia           | Pubmed |
| <b>A severe foodborne outbreak of diarrhoea linked to a canteen in Italy caused by enteroinvasive Escherichia coli, an uncommon agent</b>                                   | 2014 | EIEC | ipaH | Itália          | Pubmed |
| <b>Shiga toxin producing E coli bloodstream infection secondary to Strongyloides penetration through intestinal mucosa</b>                                                  | 2013 | STEC | ---- | EUA             | Pubmed |
| <b>Characterization of Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Isolated from Humans between 2011 and 2014</b>                                                                | 2016 | STEC | stx2 | Turquia         | Pubmed |