



ARTIGO DE REVISÃO

Diarréia persistente

Persistent diarrhea

Jacy A.B. Andrade¹, Célia Moreira², Ulysses Fagundes-Neto³

Resumo

Introdução: Diarréia persistente é responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade em lactentes de baixo nível socioeconômico em países em desenvolvimento, sendo que 3 a 20% dos episódios de diarréia aguda em crianças menores de cinco anos tornam-se persistentes.

Definição: Define-se como diarréia persistente, o episódio diarreico com duração igual ou superior a 14 dias.

Etiologia: Os agentes mais freqüentemente isolados nas fezes de crianças com diarréia persistente são *E. coli* enteropatogênica clássica (EPEC), *Salmonella*, *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *Klebsiella* e *Cryptosporidium*.

Aspectos Clínicos: Em geral, as características clínicas dos pacientes com diarréia persistente não variam muito com o agente causador. Diarréia persistente parece representar o resultado final de uma variedade de insultos a uma criança predisposta a freqüentes e graves episódios de diarréia por uma combinação entre fatores do hospedeiro e contaminação ambiental. Como conseqüência, todos os esforços devem ser feitos no sentido de tratar prontamente os episódios diarreicos com seguimento adequado.

Tratamento: O objetivo do tratamento é restaurar os déficits hidroeletrólíticos e repor as perdas fecais, até que o processo diarreico cesse, o que em quase todos os casos é possível com reidratação oral e realimentação precoce.

Profilaxia: É muito importante que sejam estabelecidas estratégias de prevenção. A estratégia mais efetiva empregada entre lactentes jovens ao redor do mundo é o incentivo ao aleitamento materno exclusivo.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): S119-S126: diarréia, diarréia persistente, agentes enteropatogênicos, desnutrição.

Introdução

Diarréia persistente é responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade em lactentes de baixo nível socio-

Abstract

Introduction: Persistent diarrhea has high impact on infantile morbidity and mortality rates in developing countries. Several studies have shown that 3-20% of acute diarrheal episodes in children under 5 years of age become persistent.

Definition: Persistent diarrhea is defined as an episode that lasts more than 14 days.

Etiology: The most important agents isolated in persistent diarrhea are: Enteropathogenic *E. coli* (EPEC), *Salmonella*, Enteroaggregative *E. coli* (EAEC), *Klebsiella* and *Cryptosporidium*.

Clinical Aspects: In general, the clinical characteristics of patients with persistent diarrhea do not change with the pathogenic agent. Persistent diarrhea seems to represent the final result of several insults an infant suffers that causes a predisposition to a more severe episode of diarrhea due to a combination of host factors and high rates of environmental contamination. Therefore, efforts should be made to promptly treat all episodes of diarrhea with appropriate follow-up.

Therapy: The aim of the treatment is to restore hydroelectrolytic deficits and to replace losses until the diarrhea ceases. It is possible in the majority of the cases, using oral rehydration therapy and early and appropriate dietary intervention.

Prevention: It is imperative that management strategies also focus on preventive aspects. The most effective diarrheal prevention strategy in young infants worldwide is promotion of exclusive breast feeding.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2): S119-S126: diarrhea, persistent diarrhea, enteropathogenic agents, malnutrition.

econômico em países em desenvolvimento¹⁻³. Aparece como causa e efeito da desnutrição e aumenta o risco de morte quando associada a esta^{4,5}.

Estima-se que de 3 a 20% dos episódios de diarréia aguda em crianças menores de cinco anos tornam-se persistentes e que mais de 50% das mortes provocadas por diarréia estejam associadas a episódios persistentes^{5,6}.

1. Mestre em Pediatria pelo Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.
2. Mestre em Pediatria pelo Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.
3. Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina. Chefe do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.

Definição

Em 1987, a Organização Mundial de Saúde (OMS), definiu diarréia persistente como um episódio diarréico de causa presumivelmente infecciosa que se inicia como um episódio agudo e se prolonga de forma não usual, acarretando agravo do estado nutricional e condição de alto risco de vida. O termo não inclui as formas crônicas ou recorrentes de diarréia, como *sprue* tropical, doença celíaca, fibrose cística e outras desordens hereditárias com manifestações diarréicas⁷. No boletim publicado pela OMS, ficou estabelecido como diarréia persistente o episódio diarréico com duração igual ou superior a 14 dias.

Epidemiologia

Lanata e cols.⁸ acompanharam 677 crianças abaixo de três anos de idade, por um período de 27 meses, no Peru, e encontraram incidência de 8,1 episódios de diarréia aguda por criança ao ano e 0,25 episódios de diarréia persistente. Nesse trabalho, 3,2% dos episódios diarréicos tornaram-se persistentes. Henry e cols, em Bangladesh⁹, avaliaram 363 crianças por um período de 24 meses. As crianças avaliadas tiveram, em média, 1,5 episódios de diarréia aguda e 0,5 episódio de diarréia persistente ao ano, sendo que 23% dos episódios diarréicos tornaram-se persistentes. Fang e colaboradores, avaliando crianças com menos de três anos de idade, no Nordeste do Brasil, por um período de três anos mostraram que 10% dos episódios diarréicos evoluíram por mais de 14 dias¹⁰. Em 1993, Sarti e cols, no México, avaliaram 1.034 episódios de diarréia em crianças abaixo dos cinco anos, dos quais, 19 foram persistentes com prevalência de 1,8/100 crianças com diarréia (2%)¹¹. Estudo realizado na Tunísia investigou 380 crianças hospitalizadas por diarréia por um período de 2 anos, e, destas, 74 (19,5%) evoluíram para diarréia persistente¹². Em Nairobi, no Kenya, foram avaliadas 384 crianças com diarréia, e, destas, 16,5 % evoluíram com persistência do quadro diarréico¹³. Em 1999, em Guiné-Bissau, foram estudadas 319 crianças abaixo de cinco anos, com diarréia, e destas, 40 (12,5%) evoluíram por mais de 14 dias¹⁴.

No entanto, ainda observamos em regiões de baixa renda no Brasil, que diarréia persistente apresenta alta prevalência, chegando a níveis superiores a 50%. Recentemente, em fevereiro de 2000, Lins & Silva mostram que de 246 crianças menores de dois anos, avaliadas por doença diarréica em Recife, 140 (56,9%) evoluíram por mais de duas semanas¹⁵.

Fatores de Risco

A identificação dos fatores de risco para a persistência da diarréia contribuiu para o desenvolvimento de medidas profiláticas e terapêuticas contra a perpetuação do processo diarréico. Em 1995, Gonzalez e cols. identificaram os

seguintes fatores de risco, em ordem de importância: episódios prévios de diarréia persistente, desnutrição, tempo de lactância menor do que 1 mês, uso de antibióticos, infecções mistas, episódios prévios de diarréia aguda e identificação de enteropatógenos nas fezes¹⁶. No Kenya, foram aventados outros possíveis fatores de risco, a saber, presença de sangue nas fezes, pneumonia, desnutrição, desidratação grave, aleitamento artificial e tratamento com antibióticos. Estes autores referem que das crianças com diarréia persistente, 63% eram menores de 1 ano, sugerindo que este grupo etário estaria mais vulnerável à persistência do processo¹³. No Brasil, Pinto e cols., em 1998, apontaram a escolaridade materna, antecedente de diarréia nos três meses anteriores à internação, menor tempo de aleitamento materno exclusivo e baixo peso de nascimento como fatores associados à doença de longa duração. A desnutrição também mostrou-se fortemente associada a esta patologia¹⁴. Em 1999, Sodemann e cols. relataram que sinais de infecção sistêmica e infecção pelo *Cryptosporidium* foram os fatores mais importantes para a progressão de um episódio diarréico agudo para persistente¹⁵. Recentemente, Lins & Silva estudando pacientes com diarréia concluíram que a presença de sangue nas fezes, pausa prolongada da alimentação e uso de antibióticos estiveram associados, do ponto de vista estatístico a um curso prolongado do episódio diarréico¹⁶.

Tem sido demonstrado que crianças aleitadas ao seio tem episódios diarréicos mais curtos e menos frequentes que aquelas em aleitamento misto ou artificial^{17,18}. É conhecida a relação entre desnutrição e enfermidade diarréica, sabendo-se que esta pode afetar um ou mais fatores, como incidência, duração e gravidade do processo diarréico¹⁹. Diminuição da função imune, pobreza, falta de aleitamento materno, alimentação inadequada e contaminação ambiental, devem todos desempenhar um papel na persistência do processo diarréico¹⁸.

Letalidade

Está bem estabelecido que o risco de mortalidade pela diarréia aguda aumenta significativamente com o tempo de duração da doença²⁰. A diarréia persistente, por sua vez, aparece como uma causa muito mais importante de morbidade e mortalidade que a aguda, principalmente após a introdução da terapia de reidratação oral^{20,21}.

A identificação dos fatores de risco relacionados ao óbito nos pacientes em que o processo diarréico já se perpetuou é de grande valia. Através disso, determina-se qual o grupo de crianças que necessita atenção especial, a fim de se evitar a evolução fatal.

Victora e cols.²² compararam dados obtidos de crianças com idade inferior a cinco anos, que morreram por diarréia no Brasil, Senegal, Bangladesh e Índia. Diarréia persistente

ocorreu em mais de 62% das mortes por diarréia no Brasil, 47% na Índia, 36% no Senegal e 26% em Bangladesh. Esses achados se devem provavelmente às menores taxas de mortalidade por diarréia aguda em países que usam largamente a Terapia de Reidratação Oral (TRO). Faveau e cols. demonstraram que 49% das mortes por diarréia apresentavam associação diarréia persistente-desnutrição⁵. Victora e cols. verificaram que em áreas metropolitanas do Rio Grande do Sul, durante o período de um ano de observação, do total de mortes por diarréia em crianças com idade inferior a 1 ano, diarréia persistente foi responsável por 62% das disfunções, enquanto que 28% foram devidos à diarréia aguda e 10% à “disenteria”⁶. Nesse estudo, os autores sugeriram que infecções adquiridas durante a internação estariam associadas a 2/3 dos casos fatais e reforçaram a importância do papel protetor do aleitamento materno, o que também foi reforçado no estudo de Lins & Silva, em 2000¹⁶. Em 1995, no Kenya, a porcentagem de óbito entre as crianças com diarréia persistente foi de 31,7%¹³. Em 1998, no Brasil, Andrade e cols. analisaram os fatores de risco para óbito em crianças com diarréia persistente. Nesse estudo, foram avaliadas 189 crianças hospitalizadas por diarréia persistente, das quais 21 (11,1%) faleceram. Os fatores que mostraram associação significativa com óbito foram: idade menor ou igual a 6 meses, procedência de outros hospitais, desidratação de III grau à internação, presença de *Escherichia coli* enteropatogênica clássica (EPEC) nas fezes e uso de nutrição parenteral total (NPT). Infecção sistêmica foi considerada a causa provável de óbito mais importante para lactentes hospitalizados com diarréia persistente²³.

Etiologia

Vários estudos mostram ser comum a excreção de patógenos nas fezes de crianças com diarréia persistente, com taxas de isolamento superiores a 40%. Em 1998, Andrade e cols. tiveram 57,1% de positividade da pesquisa etiológica²³. A excreção de patógenos nas fezes de crianças assintomáticas, em países em desenvolvimento é comum, o que dificulta a interpretação de estudos epidemiológicos.

Os agentes mais frequentemente isolados nas fezes de crianças com diarréia persistente são *E. coli* enteropatogênica clássica (EPEC), *Salmonella*, *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *Klebsiella* e *Cryptosporidium*^{10,15,21,24-28}.

Algumas cepas de EPEC se constituem em importante fator predisponente de diarréia persistente. Vários pesquisadores têm estudado lactentes com diarréia aguda e persistente mostrando alta concomitância de isolamento de sorogrupos de EPEC nas fezes e no suco jejunal^{24,29}. Cruz e cols. concluíram que EPEC favorece a proliferação bacteriana no intestino delgado²⁹.

Black, em 1993, avaliou 4 estudos realizados na Índia, no Nepal e em Bangladesh, sobre diarréia persistente e não encontrou associação de Rotavírus com diarréia persistente. Além disso, nessas regiões geográficas, EPEC, *Aeromonas*, *Campylobacter* e *Shigella* não pareceram estar particularmente associados a episódios de persistência da diarréia³⁰.

Vários autores têm sugerido que EAEC é um importante patógeno causador de diarréia em crianças, e tem sido encontrado em maior frequência em episódios de diarréia persistente que em controles. Em 1992, verificou-se no Nordeste do Brasil, alta incidência de *E. coli* enteroaderente nas fezes e no suco jejunal de crianças com diarréia persistente (36% com aderência agregativa, 29% com aderência difusa e 13% com aderência localizada a células Hep-2)²¹. Neste mesmo ano, Henry e cols., em Bangladesh, isolaram EAEC nas fezes de 27,4% dos casos de diarréia que persistiram por mais de 14 dias e nas fezes de 17,9% dos episódios agudos, enquanto que *Shigella*, *Aeromonas*, *Giardia* e ETEC apareceram com mais frequência nos episódios agudos do que nos persistentes⁹. Em 1993, Bhatnagar e cols., na Índia, estudando 284 crianças menores de 2 anos, com diarréia não sanguinolenta, e 107 controles, encontraram EAEC em 21,4% dos casos de diarréia persistente, em 9,9% dos casos de diarréia aguda e em 3,7% dos controles. O isolamento de EAEC em diarréia persistente foi significativamente maior do que em pacientes com diarréia aguda e controles, enquanto que foi maior em diarréia aguda do que em controles, porém não houve significância estatística²⁷. Em 1995, Fang e cols., revisaram 4.800 casos de doença diarréica no Brasil, e foram selecionadas para a investigação 56 crianças com diarréia persistente, 52 com diarréia aguda e 42 controles. EAEC foi isolada em 68% dos casos de diarréia persistente, 46% dos casos de diarréia aguda e em 31% dos controles¹⁰. Em 1998, Bardhan e colaboradores estudaram 195 crianças, das quais, 135 com diarréia persistente, 42 com diarréia aguda e 15 controles. EAEC foi isolada nas fezes de 25,4% das crianças com diarréia persistente. Outros organismos também significativamente associados à diarréia persistente foram *Aeromonas* e *Klebsiella*. Esses autores também concluíram que EAEC é importante patógeno associado à diarréia persistente²⁸.

Por outro lado, em 1993, Levine e cols., no Chile, estudando crianças com diarréia, isolaram EAEC na mesma frequência entre crianças com diarréia e em controles. Dos 1.081 episódios de diarréia avaliados, 103 foram persistentes, e, destes, 17 estiveram associados à EAEC (16,5%). Dos 96 controles avaliados, EAEC foi isolada em 24 (25%). Entre os recém-nascidos, um total de 77 dos 662 episódios de diarréia avaliados foram persistentes, e 12 destes (15,6%) foram associados com EAEC. No entanto, esse agente foi também isolado em 10 dos 77 controles sem diarréia. Portanto, neste estudo, EAEC não esteve significativamente associada à diarréia persistente³¹.

Fisiopatologia

São múltiplos e complexos os mecanismos fisiopatológicos que podem estar presentes e que determinam a perpetuação do processo diarréico com comprometimento do estado nutricional.

A grande maioria dos pacientes com diarréia persistente teve como início um episódio de diarréia aguda³². Sabe-se, nos dias atuais, que alguns fatores decorrentes da diarréia aguda podem propiciar a instalação da diarréia persistente. Os enteropatógenos, de acordo com seus mecanismos de virulência, provocam lesões na mucosa intestinal. Assim o estado da barreira mucosa e a capacidade de clareamento microbiano do hospedeiro podem influenciar a vulnerabilidade à persistência dessas lesões. Dessa forma, na vigência do processo diarréico, ocorre agressão à mucosa e a bordadura estriada do enterócito, alterando sua morfologia^{1,33}. A má absorção de carboidratos depende do grau de descamação da mucosa, já que a perda da célula epitelial madura provoca redução das enzimas da membrana entérica e aumenta, no lúmen, o substrato de carboidratos que então promovem um fenômeno osmótico. Inicialmente ocorre perda da capacidade de hidrolisar e absorver os dissacarídeos, por deficiência das dissacaridases³⁴. Com a extensão da lesão, os mecanismos de absorção de glicose e galactose e a absorção facilitada de frutose também podem ser afetados³⁵. As lesões do intestino delgado favorecem a passagem de proteínas alimentares, intactas ou parcialmente hidrolisadas através da mucosa, tendo como conseqüência alergia às proteínas da dieta (leite de vaca, proteína da soja)^{36,37}.

Além disso, devido a algum grau de incapacidade por parte do hospedeiro em manter eficazes os mecanismos que regulam a flora bacteriana, pode ocorrer sobrecrescimento bacteriano nas porções superiores do intestino delgado^{29,38}. Como conseqüência direta dessa alteração da microecologia do intestino delgado, uma série de eventos patológicos passarão a ocorrer em cadeia, tais como, desconjugação e 7 μ -desidroxilação dos sais biliares³⁹, alterações morfológicas da mucosa intestinal⁴⁰⁻⁴², provocando diminuição da superfície de absorção⁴³, e lesões funcionais com deficiência de enteroquinase⁴⁴ e da enzima (Na⁺K⁺) ATPase⁴⁵. Além disso, sais biliares desconjugados e 7 μ -desidroxilados são capazes de provocar alterações na barreira de permeabilidade da mucosa intestinal⁴⁶⁻⁴⁷. Por outro lado, disfunção do íleo terminal tem sido descrita⁴⁸ em pacientes com diarréia persistente e desnutrição, levando não somente à deficiência de vitamina B₁₂, mas também à reabsorção inadequada dos sais biliares. A conseqüente diminuição do *pool* de sais biliares vai levar em primeiro lugar à má absorção de gorduras da dieta⁴⁹, tendo como resultado a esteatorréia que irá privar o paciente de importante oferta calórica. Em segundo lugar, a excreção de sais biliares vai induzir aparecimento de diarréia colerética, por ação tóxica direta dos sais biliares sobre a mucosa colônica⁵⁰.

Outro fator perpetuador do processo diarréico está relacionado à falta de regeneração da morfologia da mucosa intestinal. O fator determinante de ausência de recuperação da mucosa intestinal é a desnutrição energético-proteica, além de deficiências específicas de micronutrientes, os quais determinam anormalidades na estrutura e na função do intestino delgado⁵¹.

A atuação sinérgica de todos esses fatores fisiopatológicos torna-se responsável pela perpetuação do processo diarréico e pelo agravamento do estado nutricional, caso medidas terapêuticas adequadas não sejam tomadas.

Em decorrência dessa série de eventos, várias alterações morfológicas têm sido descritas na mucosa intestinal de pacientes com diarréia persistente. Estudos realizados em microscopia de luz confirmam que pacientes com diarréia persistente apresentam anormalidades importantes da mucosa do intestino delgado. Alguns autores não as associam a enteropatógenos específicos⁵². Já outros concluem que tanto a extensão total da mucosa quanto a altura da vilosidade e a relação vilosidade-cripta encontram-se significativamente diminuídas no grupo de pacientes em que foi isolada EPEC nas fezes, em relação ao grupo controle⁵³. Fagundes Neto e cols., em 1984, avaliando mucosa intestinal de pacientes com diarréia persistente, através de microscopia eletrônica de transmissão (MET), mostraram várias alterações estruturais, em especial o achatamento das microvilosidades, além de número aumentado de corpos multivesiculares e vacuolização das mitocôndrias e do retículo endoplasmático⁴². Outros autores demonstraram lesões teciduais, como aumento da espessura da lâmina basal dos enterócitos e do endotélio dos vasos, assim como depósito de colágeno na lâmina própria. Essas alterações parecem estar relacionadas à presença de bactérias aderentes e não aderentes⁵⁵. Em microscopia eletrônica de varredura, foram demonstradas lesões intensas e inespecíficas em relação ao agente enteropatógênico, tais como, diminuição do número e tamanho das microvilosidades, desarranjo estrutural dos enterócitos e, em metade dos casos, presença de material mucoso recobrendo parte do epitélio⁵⁶.

Diagnóstico

Em 1989, Kleinman e colaboradores sugeriram que síndrome de má absorção e desnutrição são fatores comuns da diarréia persistente. Má absorção foi definida por presença de nutrientes nas fezes, acompanhada de perda ou ganho insuficiente de peso, com dieta apropriada para a idade. Os autores propuseram vários testes para avaliação da absorção dos diversos nutrientes da dieta e concluíram que, para julgar a eficácia de uma determinada fórmula, devem-se mensurar os níveis séricos dos diversos elementos da dieta e, principalmente, monitorizar a retomada do ganho ponderal em vigência de oferta calórica adequada⁵⁷.

Aspectos clínicos

Em geral, as características clínicas dos pacientes com diarréia persistente não variam muito com o agente causador. Na maioria das vezes, essas crianças não receberam aleitamento materno ou foram desmamadas muito precocemente^{17,18}. O quadro diarréico se assemelha ao do episódio agudo, mas está associado à síndrome de má absorção, a qual, se não controlada com manejo dietético adequado, levará à desnutrição e a suas nefastas conseqüências. Dentre elas, salientamos uma maior vulnerabilidade da capacidade imunológica, favorecendo a instalação de processos infecciosos que podem se disseminar sistemicamente, acarretando alto risco de vida. Com episódios diarréicos repetidos ou com a persistência dos mesmos, o dano nutricional se agrava. Esse fenômeno torna-se mais grave quando o suporte nutricional continua deficiente na fase de convalescência, o que costuma ocorrer devido à anorexia e às inadequadas práticas de realimentação.

Diarréia persistente parece representar o resultado final de uma variedade de insultos a uma criança predisposta a freqüentes e graves episódios de diarréia por uma combinação entre fatores do hospedeiro e contaminação ambiental. Como conseqüência, todos os esforços devem ser feitos no sentido de tratar prontamente os episódios diarréicos com seguimento adequado¹⁸.

Manejo Terapêutico

O objetivo do tratamento é restaurar os déficits hidroeletrolíticos e repor as perdas fecais, até que o processo diarréico cesse. Em quase todos os casos, isso é possível com reidratação oral e realimentação precoce utilizando-se esquema dietético apropriado³⁰.

Com relação à via de alimentação, são conhecidos os riscos envolvendo o uso da alimentação parenteral, especialmente em países em desenvolvimento. A via parenteral somente deve ser utilizada em último caso, naqueles pacientes com intolerância alimentar múltipla, inclusive aos monossacarídeos³². Em conseqüência, a maioria dos estudos recentes em intervenção nutricional na diarréia persistente tem focalizado a importância do uso da alimentação enteral¹⁸.

Nos países desenvolvidos, há uma ampla gama de fórmulas preparadas comercialmente, mas seu número é limitado nos países do terceiro mundo, onde são também muito caras, e, por isso, devem-se selecionar alimentos de fácil digestão, que proporcionem adequado aporte nutricional, tenham baixo custo e sejam hipoalergênicos e de fácil aceitação^{17,30}. A OMS preconiza terapia nutricional, usando alimentos baratos, disponíveis, com suplementação mineral e vitamínica (WHO, 1996). Vitamina A, outros micronutrientes, como ácido fólico, ferro e vitamina B12, por sua ação sobre a mucosa intestinal e sobre a resposta imune,

devem ser administrados a pacientes com diarréia persistente¹⁷. ROY e cols., em 1998, enfatizam que a suplementação de zinco a crianças com diarréia persistente diminui significativamente o tempo de recuperação em crianças desnutridas, prevenindo a perda de peso e a queda das concentrações séricas de zinco⁵⁸.

Em geral, crianças desnutridas com diarréia persistente deveriam receber oferta calórica inicial de pelo menos 75kcal/kg/dia, a qual deve ser aumentada em 25 kcal/kg/dia, até atingir 250 kcal/kg/dia. A lesão da mucosa intestinal presente na diarréia persistente leva a uma deficiência de lactase, impossibilitando a hidrólise da lactose em glicose e galactose. O uso de fórmulas isentas de lactose reduz a duração de processos diarréicos em pacientes hospitalizados. Portanto, o tratamento dietético inicial para casos de diarréia persistente em países em desenvolvimento é baseado no uso de fórmulas isentas de lactose. Bhutta e Hendricks sugerem o uso de dietas baseadas em cereais ou vegetais, como as fórmulas de arroz, que devem ser preparadas com adição de óleo vegetal para aumento da oferta calórica. Na impossibilidade de atingir a oferta proteico calórica adequada, estes autores sugerem o uso de coalhada como complemento¹⁸. Porém uma substancial proporção de crianças não respondem a essa proposta dietética e devem ser investigadas para outras alterações, como intolerância aos monossacarídeos e alergia à proteínas da dieta. O diagnóstico presuntivo de alergia alimentar se faz com provas de supressão e provocação com as proteínas em questão, em especial à proteína do leite de vaca¹⁷. Harrison⁵⁹, em 1974, e Lyngkaram⁶⁰, em 1978, destacaram a importância da intolerância à proteína do leite de vaca na perpetuação do processo diarréico. Nesses casos, são necessárias fórmulas isentas da proteína agressora. Algumas alternativas podem ser empregadas quando não se dispõe de hidrolisados proteicos. Leite humano proveniente de banco de leite mostrou ser eficaz quando usado por McFarlane e Miller no tratamento de crianças com diarréia persistente⁶¹. Apesar do consenso de que a proteína da soja pode ser causa de alergia alimentar⁶², alguns estudos têm mostrado bons resultados com o uso de fórmulas de soja no tratamento dessa patologia^{63,64}. Outros autores publicaram estudos relatando bons resultados com o uso da fórmula de frango no tratamento de crianças com diarréia prolongada^{65,66}.

Experiências clínicas com uso de antimicrobianos em pacientes com diarréia persistente são limitadas. Em estudo caso-controle na África do Sul, usando gentamicina oral, metronidazol e colestiramina em pacientes com diarréia persistente, o uso de gentamicina oral mostrou significante decréscimo nas perdas fecais, não ocorrendo o mesmo com metronidazol⁶⁷. Esse resultado não foi confirmado em estudos posteriores realizados na Guatemala⁶⁸ e na Índia⁶⁹. Bahl e cols., em 1996, não encontraram efeito benéfico no uso de metronidazol em diarréia persistente não disenterica e não associada à giardíase ou amebíase⁷⁰. ALAM e cols., em 1995, usando sulfametoxazol-trimetoprim em pacientes

com diarréia persistente, mostraram diminuição do volume fecal, menor duração da diarréia e maior taxa de recuperação dentro de 7 dias de tratamento, além de um possível papel protetor em relação à ocorrência de infecções hospitalares adquiridas, em relação ao grupo controle⁷¹.

Nossa experiência ao longo de 25 anos tem claramente demonstrado que a utilização de antibióticos e/ou quaisquer outros medicamentos de forma rotineira não têm ação benéfica sobre o controle da diarréia. Por outro lado, ênfase no suporte nutricional, respeitando as necessidades de cada paciente e utilizando fórmulas que atendam às necessidades e capacidades digestivo-absortivas, preferentemente aquelas à base de hidrolisado protéico, por via oral ou enteral, representa o pilar básico no êxito da recuperação clínica do paciente com diarréia persistente.

Profilaxia

Levando-se em consideração os riscos que a diarréia persistente envolve, é muito importante que sejam estabelecidas estratégias de prevenção. A estratégia mais efetiva empregada entre lactentes jovens é o incentivo ao aleitamento materno exclusivo^{57,72}. É conhecido o papel protetor do aleitamento materno em relação aos processos infecciosos do trato gastrointestinal^{58,73}.

Referências bibliográficas

- World Health Organization - Organization Mondiale De La Santé. Diarrhoeal Diseases Control Programme. Persistent diarrhoea in children in development countries. Report of a WHO Meeting. Bull World Health Organ 1988; 66:709-17.
- World Health Organization. Persistent diarrhoea still a serious and difficult problem. In: International Centre For Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh - Glimpse 1992; 14:1.
- World Health Organization. Evaluation of an algorithm for the treatment of persistent diarrhoea: a multicentre study. Bull World Health Organ 1996; 74:479-89.
- Bhandari MK, Bhan MK, Sazawal S. Mortality associated with acute watery diarrhea, dysentery and persistent diarrhea in rural North India. Acta Paediatr Suppl 1992; 381:3-6.
- Fauveau V, Henry FJ, Briend A, Yunus M, Chakraborty J. Persistent diarrhea as a cause of childhood mortality in rural Bangladesh. Acta Paediatr Suppl 1992; 381:12-14.
- Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Nobre LC, Barros FC. Deaths due to dysentery, acute and persistent diarrhoea among Brazilian infants. Acta Paediatr Suppl 1992; 381:7-11.
- Persistent diarrhoea in children in developing countries: Memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1988; 66:709-17.
- Lanata CF, Black RE, Gilman RH, Lazo F, Del Aguila R. Epidemiologic, clinical and laboratory characteristics of acute vs persistent diarrhea in periurban Lima, Peru. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 12:82-8.
- Henry FJ, Udoy AS, Wanke CA, Aziz KMA. Epidemiology of persistent diarrhea and etiologic agents in Mirzapur, Bangladesh. Acta Paediatr Suppl 1992; 381:27-31.
- Fang GD, Lima AAM, Martins CV, Nataro JP, Guerrant RL. Etiology and epidemiology of persistent diarrhea in Northeastern Brazil: a hospital-based, prospective, case-control study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21:137-44.
- Sarti ES, Tapia-Conyer R, Guiscafré H. Prevalence of persistent diarrhea in Mexico. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:635-6.
- Khalidi F, Mansour AB, Naceur BB. Caractéristiques de la diarrhée persistante dans un service de pédiatrie à Tunis. Arch Pediatr 1995; 2:227-31.
- Mbori-Ngacha DA, Otieno JA, Njeru EK, Onyango FE. Prevalence of persistent diarrhoea in children aged 3-36 months at the Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. East African Medical Journal 1995; 72: 711-4.
- Pinto EALC, Barros-Filhp AA, Barros MBA. Fatores de risco para diarréia persistente em crianças hospitalizadas. Arq Gastroenterol 1998; 35:126-31.
- Sodemann M, Jakobsen MS, Molbak K, Martins C, Aaby P. Episode-specific risk factors for progression of acute diarrhoea to persistent diarrhoea in West African children. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93:65-8.
- Lins MGM, Silva PAP. Doença diarréica em crianças hospitalizadas - importância da diarréia persistente. J pediatr (Rio J.)2000; 76:37-43.
- Gonzalez ES, Calvo LER, Arbelo TF. Diarrea Persistente. Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterologia 1995; 49:74-81.
- Bhutta ZA, Hendricks KM. Nutritional management of persistent diarrhea in childhood: a perspective from the developing world. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 22:17-37.
- Food And Nutrition Board, Institute of Medicine. Nutrition issues in developing countries: part I- diarrheal diseases. Washington DC: National Academy Press, 1992.
- Bhan MK, Bhatnagar S. Persistent diarrhea in infants and young children. Editorial. Indian Pediatrics 1993; 30:147-51.
- Lima AAM, Soares AM, Freire JE, Guerrant RL. Cotransport of sodium with glutamine, alanine and glucose in the isolated rabbit ileal mucosa. Braz J Med Biol Res 1992; 25:637-40.
- Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Barros FC, Garenne M, Leroy O et al. International differences in clinical patterns of diarrhoeal deaths: a comparison of children from Brazil, Senegal, Bangladesh, and India. J Diarrhoeal Dis Res 1993; 11:25-29.
- Andrade JAB, Gomes TAT, Fagundes-Neto U. Letalidade em lactentes com diarréia persistente. Arq Gastroenterol 1998; 35:62-7.
- Mostaço VLC, Trabulsi LR, Fagundes Neto U. Agentes enteropatógenos isolados no suco entérico em crianças com diarréia aguda e protraída. Rev Paul Med 1987 105:123-7.
- Fagundes Neto U, Trabulsi LR, Patrício FRS. Diarréia protraída: agentes enteropatógenos na sua gênese e fisiopatologia. J pediatr (Rio J.) 1988; 64:237-41.
- Fagundes Neto U, Cordano A, Lifshitz F, Trabulsi LR. Protracted diarrhea: The importance of the enteropathogenic *Escherichia coli* strains and *Salmonella* in its genesis. Academic Press 1990; 37:367-72.

27. Bhatnagar S, Bhan MK, Sommerfelt H, Sazawal S, Kumar R, Saini S. Enteroaggregative *Escherichia Coli* may be a new pathogen causing acute and persistent diarrhea. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:579-83.
28. Bardhan PK, Albert MJ, Alam NH, Faruque SM, Neogi PKB, Malahanabis D. Small bowel and fecal microbiology in children suffering from persistent diarrhea in Bangladesh. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:9-15.
29. Cruz AS, Fagundes-Neto U. Influência da *Escherichia Coli* enteropatogênica clássica sobre a proliferação bacteriana no intestino delgado na diarréia aguda e persistente do lactente. *Rev Ass Med Brasil* 1996; 42:89-94.
30. Black RE. Persistent diarrhea in children of developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:751-61.
31. Levine MM, Ferreccio C, Prado V, Cayazzo PA, Abrego P, Martinez J et al. Epidemiologic studies of *Escherichia coli* diarrheal infections in a low socioeconomic level pri-urban community in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 1993; 138:849-69.
32. Fagundes Neto U, Viaro T, Wheba J, Patricio FRS, Machado NL. Diarréia protraída. I - aspectos clínicos e funcionais do intestino delgado. *J pediatr (Rio J)* 1984, 57:39-44.
33. Fagundes Neto U, Patricio FRS, Wheba J, Reis MHL, Gianotti OF, Trabulsi LR. An *Escherichia Coli* strain that causes diarrhea by invasion of the small intestinal mucosa and induces monossacaríde intolerance. *Arq Gastroenterol S Paulo* 1979; 16:205-8.
34. Barnes GL, Bishop RF, Townley RRW. Microbial flora and disaccharidase depression in infantile gastroenteritis. *Acta Paediatr Scand* 1974; 63:423-6.
35. Kumar V, Chandrasekaran R, Bhaskar R. Carbohydrate intolerance associated with acute gastroenteritis. a prospective study of 90 well-nourished indian children. *Clin Pediatr* 1977;16:1123-7.
36. Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME. Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatr*.1977, 91:404-7.
37. Goel K, Lifshitz F, Kahn E, Teichberg S. Monossacaríde intolerance and soy protein hypersensitivity in an infant with diarrhea. *J Pediatr* 1978; 93:617-19.
38. Fagundes Neto U, Toccalino H, Dujovney F. Stool bacterial aerobic overgrowth in the small intestine of children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65:609-15.
39. Ament ME, Shimoda SS, Saunders DR, Rubin CE. Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome. *Gastroenterology* 1972, 63:728-47.
40. Gianella RA, Rout WR, Toskes PP. Jejunal brush border injury and impaired sugar and amino acid uptake in the blind loop syndrome. *Gastroenterology* 1974; 67:965-74.
41. Greene HL, McCabe DR, Merenstein GB. Protracted diarrhea and malnutrition in infancy: changes in intestinal morphology and disaccharidase activities during treatment with total intravenous nutrition or oral elemental diets. *J Pediatr* 1975; 87:695-704.
42. Fagundes Neto U, Wheba JU, Viaro T. Diarréia protraída – II Alterações ultra-estruturais do intestino delgado. *J pediatr (Rio J)* 1984; 56: 112-6.
43. Klish WJ, Udall JN, Rodrigues JT, Singer DB, Nichols BL. Intestinal surface area in infants with acquired monossacaríde intolerance. *J Pediatr* 1978; 92:566-71.
44. Lebenthal E, Antonowicz I, Shwachman H. The interrelationship of enterokinase and trypsin activities in intractable diarrhea of infancy, celiac disease, and intravenous alimentation. *Pediatrics* 1975; 56:585-91.
45. Fagundes Neto U, Viaro T, Wheba J, Machado NL, Patricio FRS, Michalany J. Enteropatia tropical: alterações morfológicas e funcionais do intestino delgado e suas repercussões sobre o estado nutricional. *Arq Gastroenterol S Paulo* 1981; 18:177-82.
46. Balistreri WF, Partin JC, Schubert WK. Bile acid malabsorption - a consequence of terminal ileal dysfunction in protracted diarrhea in infancy. *J Pediatr* 1977; 89:21-8.
47. Fagundes Neto U, Teichberg S, Bayne MA, Morton B, Lifshitz F. Bile salt-enhanced rat jejunal absorption of a macromolecular tracer. *Lab Invest* 1981; 44:18-26.
48. Gracey M. Intestinal absorption in the contaminated small-bowel syndrome. *Gut* 1971; 12:403-10.
49. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979; 76:1035-55.
50. Teichberg S, Fagundes Neto U, Bayne MA, Lifshitz F. Jejunal macromolecular absorption and bile salt desconjugation in protein-energy malnourished rats. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:1281-91.
51. World Health Organization. Persistent Diarrhoea. Update, 4:1989.
52. Shiner M, Putnan M, Nichols BL. Pathogenesis of small intestinal mucosal lesions in chronic diarrhea of infancy: A light microscopy study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:455-63.
53. Kallas MRE, Patricio FRS, Fagundes-Neto U. Morfometria do intestino delgado na diarréia aguda ou persistente por *Escherichia Coli* Enteropatogênica Clássica. *Arq Gastroenterol* 1995; 32:91-98.
54. Fagundes Neto U, Wheba J, Viaro T, Machado NL, Patricio FRS. Protracted diarrhea in infancy: clinical aspects and ultrastructural analysis of the small intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:714-22.
55. Shiner M, Nichols VN, Barrish JP, Nichols BL. Pathogenesis of small intestinal mucosal lesions in chronic diarrhea of infancy: An electron microscopy study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:464-80.
56. Costa SM, Gomes TAT, Haapalein E, Fagundes-Neto U. Microscopia eletrônica de varredura do intestino delgado na diarréia persistente. *Arq Gastroenterol* 1997; 34:112-20.
57. Kleinman RE, Galeano NF, Ghishan F, Lebenthal E, Sutphen J, Ulshen MH. Recommendation. Nutritional management of chronic diarrhea and/or malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9:407-15.
58. Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, Akramuzzamam SM, Haider R, Behrens RH, Fuchs G. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladesh children. *Acta Paediatr* 1998; 87:1235-9.
59. Harrison M. Sugar malabsorption in cow's milk protein intolerance. *Lancet* 1974; I 360.
60. Iyngkaran N, Robinson MJ, Sumithran E, Lam SK, Puthuchery SD, Yadav M. Cow's milk protein sensitive enteropathy: na important factor in prolonging diarrhoea of acute infective enteritis in early infancy. *Arch Dis Child* 1978; 53:150-53.
61. McFarlane PI, Miller V. Human milk in the management of protracted diarrhoea in infancy. *Arch Dis Child* 1984; 59:260-5.
62. Powell GK. Milk and soy induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978; 93:553-60.
63. Fagundes Neto U, Viaro T, Lifshitz F. Tolerance to glucose polymers in malnourished infants with diarrhea and disaccharide intolerance. *Am J Clin Nutr* 1985; 41:228-34.
64. Rajah R, Pettifor JM, Noormohamed M, Venter A, Rosen EU, Rabinowitz L, Stein H. The effect of feeding four different formulae on stool weights in prolonged dehydrating infantile gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:203-7.
65. Larcher F, Shepherd R, Francis DEM, Harries JT. Protracted diarrhoea in infancy. *Arch Dis Child* 1977; 52:597-605.
66. Roy SK, Alam AN, Majid N, Kham AM, Hamadani J, Shome GP. Persistent diarrhea: preliminary report on clinical features and dietary therapy in Bangladeshi children. *J Trop Pediatr* 1989; 35:55-9.

67. Hill ID, Mann MD, Househam KC, Bowie MD. Use of oral gentamicin, metronidazole and cholestyramine in the treatment of severe persistent diarrhea in infants. *Pediatrica* 1986; 77:477-81.
68. Bartlet AV, Torun B, Morales C, Cano F, Cruz JR. Oral gentamicin is not effective treatment for persistent diarrhoea. *Acta Paediatr Suppl* 1992; 381:149-54.
69. Bhatnagar S, Bhan MK, Sazawal S, Gupta U, George C, Arora NK, Kashyap D. Efficacy of massive dose oral gentamicin therapy in non-blood persistent diarrhea with associated malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 12:117-24.
70. Bahl R, Bhandari N, Bhan MK, Saxena M, Bagati A. Efficacy of antimicrobial treatment in non-dysenteric persistent diarrhoea in a community setting. *Acta Paediatr* 1996; 85:1290-4.
71. Alam S, Bardhan PK, Haider R, Mahalanabis D. Trimetoprim-sulphamethoxazole in the treatment of persistent diarrhoea: a double blind placebo controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 1995; 72:483-6.
72. Howie PW, Fosyt JS, Ogston SA, Clark A, Florey CDV. Protective effect of breast feeding against infection. *Br Med J* 1990; 300:11-16.

Endereço para correspondência:

Dr. Ulysses Fagundes Neto

Rua Botucatu, 598 – CEP 04023-062 – São Paulo-SP

Fone: (11) 576 40 95 - E-mail: ulyneto@osite.com.br