



Persistent diarrhea: still an important challenge for the pediatrician

Diarreia persistente: ainda um importante desafio para o pediatra

Jacy Alves Braga de Andrade¹, Ulysses Fagundes-Neto²

Resumo

Objetivo: Fornecer as diretrizes mais recentes de diminuição da incidência da doença diarreica, abordando os aspectos clínicos, a etiologia, a fisiopatologia, o diagnóstico, o manejo terapêutico e a profilaxia da diarreia persistente.

Fontes dos dados: Busca eletrônica de dados recentes na base de dados MEDLINE, e também usando a ferramenta Google.

Síntese dos dados: Existem vários possíveis agentes etiológicos envolvidos, incluindo vírus, bactérias e parasitas. O tratamento deve ser voltado para a dieta, além da reposição das perdas hidroeletrólíticas, especialmente durante a fase aguda da diarreia, para evitar seu prolongamento. Na grande maioria dos episódios, os antimicrobianos não estão indicados. Por outro lado, o tratamento da diarreia persistente deve ser reforçado no sentido de evitar as intolerâncias alimentares e a desnutrição.

Conclusões: O estímulo ao aleitamento materno, a introdução de estratégias alimentares seguras no sentido de evitar a desnutrição proteico-calórica, a abordagem adequada do episódio agudo e a melhoria das condições sanitárias e de higiene são medidas a serem estimuladas com o objetivo de diminuir a morbimortalidade pela doença diarreica em crianças menores de 5 anos de idade ao redor do mundo.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(3):199-205: Desnutrição, morbidade, mortalidade, diarreia, hipersensibilidade alimentar, aleitamento materno.

Introdução

A doença diarreica ainda é responsável por uma grande proporção de mortes (16%) em crianças menores de 5 anos, secundada apenas por pneumonia (17%)¹. Isso acontece apesar do manejo dessa doença e dos consideráveis avanços no conhecimento dos diferentes mecanismos fisiopatológicos de ação, causados pelos diversos agentes enteropatogênicos. As taxas de mortalidade estão decaindo desde o início dos anos 1980, quando a diarreia provocava a morte de 4,5 milhões de crianças anualmente², mas a doença ainda se mantém como a segunda principal causa de morte em

Abstract

Objective: To provide recent guidelines to reduce the incidence of diarrheal diseases. We discuss the definition, clinical aspects, pathophysiology, diagnosis, management, and prevention of persistent diarrhea.

Sources: Electronic search of the MEDLINE database, Google search.

Summary of the findings: Acute diarrhea may be caused by a variety of agents, including bacterial, viral, and protozoan pathogens. The top priority in treatment of diarrhea is replacement of fluid and electrolytes losses, particularly at the acute stage, and, under certain circumstances, eradication of the enteropathogenic agent. On the other hand, treatment of persistent diarrhea should focus on prevention and management of food intolerance and malnutrition.

Conclusions: Promotion of breastfeeding, adequate interventions in the treatment of acute diarrheal episodes, introduction of safe dietary strategies for prevention of malnutrition, and improvements in sanitation and hygiene conditions, including sewage and clean water, are essential measures for the reduction of diarrheal morbidity and mortality rates in children under 5 years of age.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(3):199-205: Malnutrition, morbidity, mortality, diarrhea, food hypersensitivity, breastfeeding.

crianças abaixo dos 5 anos de idade, sendo responsável por 1,5 milhões dessas mortes anualmente ao redor do mundo¹. Boschi-Pinto et al., em uma ampla revisão bibliográfica³, demonstraram haver uma previsão de 1,87 milhões de mortes/ano de crianças abaixo de 5 anos provocadas por diarreia, o que representa aproximadamente 19% das 10 milhões de mortes ocorridas em crianças nessa faixa etária em 2004⁴. Esses autores comprovaram que, na África e na Ásia, ocorreram 78% dessas mortes, concentradas em apenas 15 países em desenvolvimento³.

1. Doutora, Medicina. Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.
 2. Professor titular, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, EPM, UNIFESP, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: de Andrade JA, Fagundes-Neto U. Persistent diarrhea: still an important challenge for the pediatrician. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):199-205.

Artigo submetido em 06.12.10, aceito em 01.02.11.

doi:10.2223/JPED.2087

Até um passado recente, estimava-se que as taxas de evolução de um episódio de diarreia aguda para persistente variavam de 3 a 28% em crianças menores de 5 anos de idade, dependendo de inúmeras razões, tais como: agente enteropatogênico isolado nas fezes, sazonalidade, aspectos geográficos, condições socioeconômicas e educacionais e níveis de saneamento ambiental. Por exemplo, na nossa experiência, ao estudarmos 200 pacientes menores de 1 ano portadores de diarreia, verificamos que, quando alguma cepa de *Escherichia coli* enteropatogênica era identificada nas fezes, a taxa de evolução para persistência da diarreia atingia 28,4 contra 6,9% quando devido a algum outro agente enteropatogênico⁵. Por outro lado, contrariando as estatísticas anteriormente referidas, recentemente Strina et al.⁶ demonstraram, em Salvador (BA), que houve evolução para diarreia persistente (DP) em apenas 1,4% dos episódios de diarreia avaliados.

A DP tem alto impacto nas taxas de morbidade e mortalidade nas populações pediátricas em países em desenvolvimento, e mais de 50% das mortes por diarreia nesses países estão associadas à persistência da síndrome diarreica⁷. A maioria das mortes ocorre em crianças de tenra idade, em regiões rurais de países em desenvolvimento, em que não existem condições sanitárias adequadas⁸. Episódios repetidos nos primeiros anos de vida, em geral, levam à má absorção intestinal e conseqüentemente, à desnutrição. Como a persistência da diarreia, na maioria dos casos, instala-se em um período crítico do crescimento físico e do desenvolvimento mental, ela poderá acarretar agravos na curva pondero-estatural, nas funções intelectual e cognitiva, no futuro desempenho escolar, além do aumento da morbimortalidade por outras patologias⁹⁻¹¹.

Nos países mais pobres, a diarreia está entre as três causas mais comuns de morte em crianças menores de 5 anos, juntamente com as causas neonatais e a pneumonia^{12,13}. Por outro lado, várias medidas de caráter universal (que incluíram campanhas frequentes e bem sucedidas de promoção da terapia de reidratação oral a partir da década de 1980), importantes melhorias nas condições de saneamento e na qualidade da água, a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) e, em particular, a criação do Programa de Saúde da Família, em 1994, levaram o Brasil a alcançar uma considerável diminuição nas taxas de mortalidade associadas à diarreia na população pediátrica¹⁴. Essas taxas apresentaram redução em torno de 90%, o que ocorreu em várias regiões do país, mostrando inclusive uma redução nas disparidades geográficas e refletindo uma queda nas iniquidades socioeconômicas¹⁴. Esses resultados servem de exemplo, pois demonstram claramente que a implantação de programas verticais e as abordagens horizontais de longo prazo tornam-se factíveis para que se possa atingir a quarta meta do desenvolvimento do milênio: reduzir em 2/3 a mortalidade de crianças abaixo dos 5 anos entre 1990 e 2015¹².

Considerando que a DP continua sendo um desafio do ponto de vista dos conhecimentos fisiopatológicos e do manejo terapêutico para o pediatra clínico, nesta revisão, fizemos uma detalhada abordagem dos aspectos etiológicos e fisiopatológicos, da investigação diagnóstica, das compli-

cações dietéticas mais frequentes, dos arsenais terapêuticos atualmente disponíveis e dos métodos profiláticos com o objetivo de minimizar o impacto da morbimortalidade dessa síndrome.

Definição

A DP foi definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1987, como um episódio diarreico de causa presumivelmente infecciosa que se inicia como um episódio agudo e se prolonga, de forma não usual, por um período igual ou superior a 14 dias, acarretando agravo do estado nutricional e condição de alto risco de vida. O termo não inclui as formas crônicas ou recorrentes de diarreia, como *sprue* tropical, doença celíaca, fibrose cística e outras afecções hereditárias com manifestações diarreicas¹⁵.

O uso do "ponto de corte" de 14 dias de duração de um episódio de diarreia para distinguir entre aguda e persistente justificou-se pelo fato de que as taxas de mortalidade alcançavam 0,8%, quando o episódio diarreico durava até 14 dias, e subiam para 14%, quando a duração do episódio diarreico era maior que 14 dias, o que caracterizou essa síndrome como provocadora de alto risco de vida¹⁶.

Aspectos etiopatogênicos

Ao nascimento, o intestino é normalmente estéril e passa a ser colonizado durante os primeiros dias pelas floras maternas vaginal e fecal. Essa primeira colonização do intestino é uma das mais importantes exposições imunológicas com que o recém-nascido se defronta¹⁷.

Indivíduos são constantemente desafiados por organismos patogênicos (vírus, bactérias e parasitas). Apesar de alguns patógenos serem onipresentes na natureza como, por exemplo, o rotavírus, que infecta 95% da população mundial abaixo dos 5 anos de idade¹⁸, as infecções entéricas ocorrem na dependência do ambiente e de acordo com o nível de higiene, das condições sanitárias e do acesso à água potável⁸. Uma ampla variedade de enteropatógenos causa diarreia em crianças. A frequência de isolamento de um determinado agente enteropatogênico pode variar em países desenvolvidos ou em desenvolvimento de diferentes regiões geográficas, de acordo com a faixa etária, com a competência imunológica, com a presença ou não do aleitamento materno e também de forma sazonal^{19,20}. Especialmente nos países em desenvolvimento, em que as taxas de morbidade e de mortalidade são maiores, e onde se instala mais facilmente o ciclo vicioso diarreia-desnutrição, é muito importante conhecer a etiologia do processo diarreico.

Os agentes enteropatogênicos isolados na DP nem sempre são os mesmos encontrados na fase aguda do episódio de diarreia, o que sugere que infecções secundárias podem vir a assumir um papel relevante no prolongamento da diarreia²¹. Além disso, também tem sido descritas infecções por múltiplos agentes²². No fracasso do isolamento do agente infeccioso, outras entidades clínicas devem ser consideradas e, entre as mais comuns, incluem-se as múltiplas intolerâncias alimentares e as alergias às proteínas heterólogas da dieta.

Os principais microorganismos enteropatogênicos isolados nas culturas de fezes das crianças portadoras de DP nos mais diferentes centros ao redor do mundo estão relacionados nas listas a seguir²³.

Bactérias:

- *Escherichia coli* enteroagregativa;
- *Escherichia coli* enteropatogênica;
- *Campylobacter* spp;
- *Salmonella* Enteritides;
- *Shigella* spp;
- *Clostridium difficile*;
- *Arcobacter butzleri*;
- *Klebsiella* spp;

Parasitas:

- *Giardia lamblia*;
- *Blastocystis hominis**;
- *Cryptosporidium* spp*;
- *Entamoeba histolytica*;
- *Cyclospora cayentanensis**;
- *Enterocytozoon bieneusi* (*Microsporidium* spp)*;

Vírus:

- Astrovírus humano;
- Enterovírus;
- Picornavírus.

* Especialmente associados com infecções pelo HIV.

As características epidemiológicas dos pacientes com DP não variam de forma significativa em relação ao agente causador. Na maioria das vezes, essas crianças não receberam aleitamento materno ou foram desmamadas muito precocemente. O quadro diarreico assemelha-se ao do episódio agudo, somente que, nessas circunstâncias, está associado à síndrome de má absorção que, se não controlada com manejo dietético adequado, levará à desnutrição e às suas indesejáveis consequências. Entre elas, salienta-se uma maior vulnerabilidade da capacidade imunológica, favorecendo a instalação de processos infecciosos por agentes oportunistas que podem se disseminar sistemicamente, acarretando alto risco de morte. A ocorrência de episódios diarreicos repetidos e/ou a persistência dos mesmos faz com que o dano nutricional agrave-se. 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 práticas inadequadas de realimentação.

A DP representa o resultado final de uma variedade de insultos sofridos pela criança, a qual se encontra exposta a frequentes e graves episódios de diarreia devido a uma combinação de inúmeros fatores dependentes do hospedeiro e do efeito indesejável da prevalente contaminação ambiental. Esses episódios ocorrem, em geral, em crianças abaixo dos 3 anos de idade²⁴. A desnutrição proteico-calórica é apontada como o principal fator de risco para a persistência do processo diarreico, porém outros determinantes também devem ser considerados, tais como: episódio de diarreia aguda recente,

deficiência de zinco, ausência de aleitamento materno, sexo masculino, infecção pelas cepas de *E. coli* enteropatogênica, *E. coli* enteroagregativa, *Cryptosporidium*²⁵ e história de retardo de crescimento intrauterino²⁶.

Bhutta et al.²⁷ apontaram que os fatores que aumentam o risco para o surgimento dessa síndrome estão relacionados ao ambiente, tais como má higiene, contato com animais e transmissão fecal-oral de patógenos entéricos. Além disso, também há outros indicadores relacionados ao hospedeiro, como a baixa idade, o agravamento do estado nutricional e a deficiência do estado imunológico²⁷. Esses autores enfatizam que a ausência do aleitamento materno e o histórico de infecções gastrointestinais e respiratórias anteriores contribuem decisivamente para a ocorrência da DP. Também apontam que erros no manejo nutricional e medicamentoso durante um episódio agudo também podem levar à persistência do processo. Infecções intestinais recorrentes levam a lesões da mucosa do intestino delgado e, como tal, podem ocasionar atrofia das vilosidades do intestino delgado. Isso acarreta a diminuição da superfície absorptiva, o aumento do infiltrado inflamatório da lâmina própria e a ruptura da barreira de permeabilidade epitelial, favorecendo a penetração de proteínas heterólogas potencialmente alergênicas, com consequente aumento da probabilidade para a persistência do processo diarreico devido ao surgimento de intolerâncias alimentares múltiplas²⁷.

Fisiopatologia

A evolução de um episódio de diarreia aguda para persistente ocorre pelo envolvimento de múltiplos e complexos mecanismos fisiopatológicos que agravam o estado nutricional do paciente. Entre os inúmeros fatores que podem estar envolvidos na perpetuação do processo diarreico, sem dúvida alguma, o sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado pela flora colônica ocupa lugar de destaque. Esse fenômeno fisiopatológico em particular, devido a bactérias anaeróbias como a *Veillonella* e a *Bacteroides*, predispõe o dano da mucosa intestinal²². Essas alterações ocorrem pela capacidade das bactérias anaeróbias de provocar a desconjugação e a 7 α desidroxilação dos sais biliares primários, ácido cólico e ácido quenodeoxicólico, transformando-os em seus respectivos ácidos biliares secundários, ácido deoxicólico e ácido litocólico, os quais são altamente lesivos à mucosa jejunal. Esses ácidos biliares secundários e desconjugados, quando presentes na luz intestinal, provocam secreção de água e sódio, além de má absorção de glicose, e ainda são capazes de provocar ruptura da barreira de permeabilidade intestinal, favorecendo a penetração de macromoléculas intactas, potencialmente alergênicas. Além disso, a presença de sais biliares secundários e desconjugados na luz do jejuno impede a formação da micela mista, posto que a sua formação é de fundamental importância para a solubilização das gorduras da dieta. Essa ação patológica, portanto, contribui para a ocorrência de má digestão-absorção das gorduras com consequente esteatorreia. O resultado desse desarranjo é a má absorção dos macro e micronutrientes e o aumento da permeabilidade intestinal para antígenos bacterianos e/ou proteínas estranhas. Dessa forma, podem ser desenvolvidas

outras complicações clínicas, tais como, alergia às proteínas da dieta e/ou intolerâncias alimentares múltiplas, em especial à lactose e até mesmo aos monossacarídeos. Isso contribui para a perpetuação da lesão intestinal, reforçando o ciclo vicioso de diarreia, a má absorção de nutrientes e a desnutrição energético-proteica, que é a maior determinante do impedimento da recuperação da mucosa jejunal, além das deficiências específicas de micronutrientes.

A caracterização do dano, identificando alterações nas capacidades digestivo-absorptivas, secretoras e reabsorptivas de minerais, carboidratos, proteínas e gorduras provocadas pela cronificação da enteropatia é muito importante para o entendimento dessa patologia²⁸. As lesões descritas em crianças com DP parecem ser causadas por vários fatores que agem em associação ou separadamente, os quais acabam provocando o prolongamento da lesão da mucosa intestinal e o retardo da recuperação clínica e nutricional do paciente. Infecções secundárias podem também atuar como fator importante no prolongamento do episódio diarreico²⁰. Em um estudo realizado com 16 pacientes portadores de DP, confirmou-se a presença do sobre crescimento bacteriano através de cultura da secreção jejunal e da análise ultraestrutural da mucosa do intestino delgado. A análise da mucosa mostrou: diminuição da altura das vilosidades; borramento dos espaços intercelulares, dificultando a identificação individualizada dos enterócitos; e presença de linfócitos, bem como de gotículas de gordura na luz do intestino delgado. Uma grande quantidade de muco recobrimo a superfície epitelial do jejuno foi observada na maioria dos pacientes, e, em alguns deles, foi caracterizada a existência de uma crosta mucofibrinosa em contato direto com os enterócitos. Isso muito provavelmente foi o que causou, por processo obstrutivo, um grave prejuízo na absorção dos nutrientes da dieta, contribuindo, dessa forma, para a perpetuação da síndrome de má absorção, descrita na quase totalidade dos pacientes investigados²⁹. Os pacientes manifestaram alergia às proteínas heterólogas, tais como do leite de vaca e soja, intolerância à lactose e aos monossacarídeos da dieta, além de colite confirmada pelo estudo da biópsia retal²⁹.

É importante fazer uma distinção entre a enteropatia causada pela persistência da colonização bacteriana e a enteropatia pós-infecciosa que ocorre por uma falha ou por um retardo na regeneração da mucosa intestinal³⁰.

Diagnóstico

A síndrome de má absorção e a desnutrição são fatores comuns da DP, sendo a má absorção definida por presença de nutrientes nas fezes, acompanhada de ganho insuficiente ou perda de peso, mesmo que o paciente esteja recebendo dieta apropriada para a idade. Considerando que a DP se trata de uma síndrome de presumível etiologia infecciosa e que se perpetua devido a complicações de características multifatoriais, para que seja possível estabelecer um diagnóstico com precisão da etiologia e suas respectivas e potenciais complicações clínicas secundárias ao processo nosológico original, devem ser obtidas informações detalhadas a respeito dos seguintes tópicos: história clínica detalhada desde o início do processo diarreico; história

alimentar progressa; existência ou não da prática do aleitamento materno; condições socioeconômicas e de moradia; antecedentes pessoais, incluindo o histórico de episódios infecciosos anteriores; e antecedentes familiares. O exame clínico vai caracterizar o estado nutricional e outras consequências do processo diarreico.

Com relação à investigação laboratorial, devem ser incluídos os seguintes testes: cultura de fezes para detectar os principais agentes enteropatogênicos, bacterianos, virais e protozoários, bem como a pesquisa de ovos e parasitas em fezes recém emitidas. Alguns autores, acreditando que não existe um enteropatógeno especificamente relacionado à DP em países em desenvolvimento e que o mesmo é encontrado com frequência semelhante em crianças com e sem diarreia, ou seja, não parecendo ser a causa do processo, sugerem que a investigação desses agentes nas fezes somente se justifica em condições que sejam possíveis de serem avaliadas rotineiramente²⁰. Por outro lado, como é sabido que a DP pode ocorrer em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), deve-se avaliar a presença dos agentes encontrados com maior frequência em pacientes HIV positivo. Estudo realizado no continente africano concluiu que a infecção pelo *Mycrosporidium* está associada a essa imunodeficiência, provocando e contribuindo para a manutenção de lesões intestinais mais extensas que as observadas em outras infecções oportunistas³¹. Diante desse fato, é recomendado que esses agentes devam ser investigados e que alternativas terapêuticas sejam estudadas para emprego em crianças de baixa idade.

Deve também ser realizada a detecção do pH fecal e a pesquisa de substâncias redutoras nas fezes, além da pesquisa de leucócitos e sangue oculto e da determinação da α 1 antitripsina fecal e do esteatócrito. Considerando-se a elevada prevalência das intolerâncias aos carboidratos da dieta descrita em pacientes com DP, como o fator perpetuador da diarreia, a abordagem laboratorial deverá incluir os testes de sobrecarga com os diversos carboidratos comumente utilizados na dieta, tais como, lactose, glicose e frutose. O teste de sobrecarga com lactulose também deve ser realizado, visando à detecção de possível sobre crescimento bacteriano no intestino delgado. Todos esses testes de sobrecarga devem preferentemente ser realizados por meio da técnica do H₂ no ar expirado, uma vez que se trata de um método não invasivo e com alto valor de sensibilidade e especificidade³².

Se possível, deve-se fazer também a determinação dos eletrólitos fecais, o que permitirá distinguir a diarreia osmótica da secretora³³. Para complementar a investigação laboratorial, em muitos casos, está indicada a realização da biópsia do intestino delgado para avaliação da arquitetura vilositária e do infiltrado inflamatório da lâmina própria para afastar causas específicas e para demonstrar a extensão do dano intestinal³⁴.

Tendo-se o conhecimento da intensidade e da extensão das lesões morfológicas torna-se mais confiável a abordagem dietético-terapêutica. Nos casos em que concomitantemente ocorre sangramento retal, impõe-se a realização da biópsia retal para avaliar o grau e o tipo do possível processo inflamatório vigente³⁵.

Manejo terapêutico

Lins et al.³⁶, em 2003, demonstraram a importância da hidratação e do manejo dietético adequado na fase aguda da diarreia para evitar seu prolongamento. Com relação ao uso de antimicrobianos em pacientes com DP, em algumas circunstâncias, existem evidências que seu uso pode diminuir o tempo de duração dos sintomas e, em alguns casos, diminuir a probabilidade de transmissão da doença³⁷. No entanto, sabendo-se que o isolamento de enteropatógenos nas fezes de crianças predispostas a esse tipo de patologia não é maior do que nos controles e que a relação do patógeno isolado com o processo vigente é discutível, o emprego de antimicrobianos não é recomendado como rotina^{20,38}. Indica-se a antibioticoterapia na infecção prolongada por *Salmonella*, *Giardia*, *Cyclospora*, *Strongyloides* e *E. coli* enteroagregativa (neste último caso, especialmente se a criança for menor de 3 meses de vida ou desnutrida ou imunodeprimida, ou apresentar sinais de doença invasiva)³⁷. Na presença de sangue nas fezes, pode estar indicada antibioticoterapia para *Shigella* quando o patógeno é isolado nas fezes³⁹. A decisão de prescrever antibióticos fica limitada à comprovação laboratorial do agente enteropatógeno nas fezes e ao tipo de resistência microbiana^{40,41}.

Algumas drogas têm sido empregadas com o objetivo de evitar o prolongamento do episódio agudo. O uso do *Saccharomyces boulardii* por 3 dias, além de diminuir o tempo de evolução da diarreia, foi capaz de aumentar a consistência das fezes e diminuir a frequência das evacuações⁴². Outras drogas como o racecadotril e o subsalicilato de bismuto mostraram-se eficazes em reduzir o volume fecal de crianças com diarreia aguda⁴³. Mais recentemente, o uso de diosmectite oral foi avaliado em crianças com diarreia aguda, reduzindo significativamente o volume fecal e o tempo de evolução da doença⁴⁴.

Oliva & Palma⁴⁵ assinalaram como fatores de risco para má evolução do processo diarreico a ocorrência em lactentes menores de 6 meses de idade ou menores de 1 ano com desnutrição grave, a presença de desidratação e/ou distúrbios metabólicos, o prolongamento do quadro diarreico com importante agravo do estado nutricional ou com frequentes recidivas de desidratação e/ou acidose. Na vigência dessa condição clínica, a conduta indicada é realimentar o paciente com fórmula à base de proteínas extensivamente hidrolisadas, ou mesmo, caso necessário, com fórmula à base de mistura de aminoácidos. Nos casos de anorexia persistente, utilizar alimentação por sonda nasogástrica ou se possível nasoenteral, preferencialmente em gotejamento contínuo, sempre preconizando transição para dieta por via oral o mais rapidamente possível. Caso não se obtenha sucesso, indicar o uso de nutrição parenteral (preferentemente por via periférica para diminuir os riscos de infecção sistêmica devido à contaminação do cateter), sempre objetivando o retorno a dieta por via oral o mais rapidamente possível⁴⁵.

Diante da gravidade da diarreia, a qual ainda é considerada um importante problema de saúde pública e que depende da integridade do sistema imunológico para ser solucionada, Rocha et al.⁴⁶, em estudo de metanálise, confirmaram o importante impacto positivo da prescrição de zinco e da

vitamina A sobre a imunidade celular, auxiliando no tratamento da diarreia aguda e persistente. Os autores concluíram que a prescrição de zinco é não somente essencial como elemento curativo dos episódios de diarreia, como também desempenha papel especial de caráter preventivo contra essa patologia. Para alcançar esse objetivo, é necessário que se faça a suplementação diária de zinco, à dose de 10 mg/dia, por um período de 2 a 3 meses depois de cessar o episódio de diarreia, e que haja a ingestão permanentemente adequada de fontes alimentares para que seja possível atingir as recomendações da ingestão diária desse micronutriente. Lukacik et al.⁴⁷ comprovaram a eficácia dessa conduta no manejo da DP e sugerem que esse efeito ocorre pelo aumento da reabsorção de água e de eletrólitos pelo intestino e pelo aumento da capacidade de regeneração do epitélio intestinal. Níveis aumentados das dissacaridases na bordadura em escova dos enterócitos indicam um efeito transportador para esse eletrólito e uma forte resposta imune auxiliando na defesa intestinal, a qual também tem sido descrita quando o zinco encontra-se em níveis plasmáticos adequados⁴⁷.

Profilaxia

O UNICEF (United Nations Children's Fund) e a OMS publicaram, em 2009, um relatório propondo sete medidas a serem implantadas ao redor do mundo como estratégia para o controle da doença diarreica, a saber: 1) reposição de fluidos para prevenção da desidratação; 2) tratamento com zinco; 3) vacinação contra sarampo e rotavírus; 4) promoção do aleitamento materno e suplementação de vitamina A; 5) estímulo à lavagem de mãos com sabão; 6) melhoria do suprimento de água em quantidade e qualidade, incluindo estocagem segura da água das residências; 7) promoção de saneamento comunitário amplo¹. Por outro lado, as intervenções indicadas para diminuição da incidência da DP incluem: aleitamento materno exclusivo e prolongado; e estratégias seguras de alimentação para garantir adequado desenvolvimento pondero-estatural, considerando-se que a desnutrição proteico-calórica é fator de risco para esta síndrome²³. A desnutrição é um dos principais contribuintes para a morbimortalidade pediátrica. Adquirir estado nutricional adequado torna-se mais difícil devido a várias infecções entéricas repetidas que vão levar à má absorção intestinal. Em pessoas desnutridas, as infecções são ainda mais devastadoras. As infecções intestinais levam à desnutrição, e a desnutrição aumenta o risco para novas infecções intestinais. Interromper o ciclo vicioso diarreia-desnutrição deve ser o objetivo prioritário do pediatra para que as crianças possam se desenvolver plenamente⁴⁸.

Durante o episódio agudo são necessárias medidas para garantir a hidratação, a suplementação de zinco e a não interrupção da alimentação. Quando o episódio agudo prolonga-se além de 7 dias, está-se frente ao que se denomina diarreia prolongada (Pro-D, com duração entre 7 e 13 dias), cuja epidemiologia ainda tem sido pouco estudada. Recentemente, no nordeste do Brasil (Fortaleza, CE), Moore et al.⁴⁹ demonstraram que crianças que apresentam episódios prolongados de diarreia apresentam probabilidade 2,2 vezes maior de desenvolver DP na sua infância tardia.

Esse risco aumentado ocorre pelo efeito da patologia sobre o estado nutricional, sobre o sistema imunológico e pela indução de alterações na barreira intestinal ou alterações da flora intestinal⁴⁹.

Em conclusão, as melhorias nas condições sanitárias e de higiene são preponderantes na meta de reduzir a incidência de diarreia e, também, de evitar seu prolongamento. Para atingir a quarta meta do milênio, que é reduzir em 2/3 a mortalidade em crianças menores de 5 anos entre 1990 e 2015, são necessários esforços em relação à terapia de reidratação oral, a suplementos de vitamina A e zinco e à vacinação contra o sarampo⁵⁰. Essa abordagem vertical deverá ser seguida pela ampliação da prática assistencial pelos sistemas públicos de saúde¹⁴.

Referências

- World Health Organization. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. Geneva: UNICEF/WHO; 2009.
- Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Organ.* 1982;60:605-13.
- Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ.* 2008;86:710-7.
- World Health Organization. World Health Statistics 2006. Geneva: WHO; 2006.
- Fagundes-Neto U, Scaletsky IC. The gut at war: the consequences of enteropathogenic *Escherichia coli* infection as a factor of diarrhea and malnutrition. *Sao Paulo Med J.* 2000;118:21-9.
- Strina A, Cairncross S, Prado MS, Teles CA, Barreto ML. Childhood diarrhoea symptoms, management and duration: observations from a longitudinal community study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005;99:407-16.
- Matters CD, Bernard C, Iburg KM, Inoue M, Ma Fat D, Shibuya S, et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper no. 54 (revised 2004). Geneva: World Health Organization; 2003.
- Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year. *Lancet.* 2003;361:2226-34.
- Guerrant RL, Oriá RB, Moore SR, Oriá MO, Lima AA. Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. *Nutr Rev.* 2008;66:487-505.
- Petri WA Jr, Miller M, Binder HJ, Levine MM, Dillingham R, Guerrant RL. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. *J Clin Invest.* 2008;118:1277-90.
- Moore SR, Lima NL, Soares AM, Oriá RB, Pinkerton RC, Barret LJ, et al. Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterol.* 2010;139:1156-64.
- The United Nations Children's Fund (UNICEF). Countdown to 2015: maternal, newborn and child survival. Tracking progress in maternal, neonatal and child survival: the 2008 report. New York, NY: UNICEF; 2008.
- World Health Organization. World Health Statistics 2008. Geneva: WHO; 2008. <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>.
- Victoria CG. Diarrhea mortality: what can the world learn from Brazil? *J Pediatr (Rio J).* 2009;85:3-5.
- Persistent diarrhoea in children in developing countries: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1988;66:709-17.
- Costa SM, Goshima S, Fagundes-Neto U. Etiopatogenia da diarreia persistente. *Rev Paul Ped.* 1999;17:123-34.
- Neu J. Perinatal and neonatal manipulation of the intestinal microbiome: a note of caution. *Nutr Rev.* 2007;65:282-5.
- Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:550-3.
- O'Ryan M, Prado V, Pickering LK. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:125-36.
- Abba K, Sinfield R, Hart CA, Garner P. Pathogens associated with persistent diarrhea in children in low and middle income countries: systematic review. *BMC Infect Dis.* 2009;9:88.
- Baqui AH, Sack RB, Black RE, Haider K, Hossein A, Alim AR, et al. Enteropathogens associated with acute and persistent diarrhea in Bangladeshi children less than 5 years of age. *J Infect Dis.* 1992;166:792-6.
- de Boisseau D, Chaussain M, Badoual J, Raymond J, Dupont C. Small-bowel bacterial overgrowth in children with chronic diarrhea, abdominal pain, or both. *J Pediatr.* 1996;128:203-7.
- Bhutta ZA. Persistent diarrhea in developing countries. *Ann Nestlé.* 2006;64:39-47.
- Grimwood K, Forbes DA. Acute and persistent diarrhea. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:1343-61.
- Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology.* 2009;136:1874-86.
- García AL, Lourdes A, Martínez JD, Callejas NP, Herrera, VC, Delgado Quintero MD. Persistent diarrhea: bibliographical review. *Mediciego.* 2006;12.
- Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, Memon IA, Mittal S, Rhoads M; Commonwealth Association of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39 Suppl 2:S711-6.
- Binder HJ. Causes of chronic diarrhea. *N Engl J Med.* 2006;355:236-9.
- Fagundes-Neto U, De Martini-Costa S, Pedrosa MZ, Scaletsky IC. Studies of the small bowel surface by scanning electronic microscopy in infants with persistent diarrhea. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1437-42.
- Islam D, Bandholtz L, Nilsson J, Wigzell H, Christensson B, Agerberth B, et al. Downregulation of bactericidal peptides in enteric infections: a novel immune escape mechanism with bacterial DNA as a potential regulator. *Nat Med.* 2001;7:180-5.
- Mor SM, Tumwine JK, Naumova EM, Ndeez G, Tzipori S. Microsporidiosis and malnutrition in children with persistent diarrhea, Uganda. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:49-52.
- Eisenmann A, Amann A, Said M, Datta B, Ledochowski M. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res.* 2008;046002:1-9.
- Schiller LR. Chronic diarrhea. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2005;8:259-66.
- Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol.* 2006;59:1133-50.
- da Silva JG, De Brito T, Cintra Damião AO, Laudanna AA, Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:44-8.
- Lins MG, Motta ME, da Silva GA. Fatores de risco para diarreia persistente em lactentes. *Arq. Gastroenterol.* 2003;40:239-46.
- Grimwood K, Forbes DA. Acute and persistent diarrhea. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56:1343-61.
- Abba K, Sinfield R, Hart CA, Garner P. Antimicrobial drugs for persistent diarrhea of unknown or non-specific cause in children under six in low and middle income countries: systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2009;9:24.

39. World Health Organization. Handbook IMCI: Integrated Management of Childhood Illness. Geneva: WHO/UNICEF; 2006. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546441.pdf>.
40. Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1375-80.
41. Adagu IS, Nolder D, Warhurst DC, Rossignol JF. In vitro activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:103-11.
42. Khin Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:214-6.
43. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med*. 2000;343:463-7.
44. Dupont C, Foo JL, Garnier P, Moore N, Mathiex-Fortunet H, Salazar-Lindo; Peru and Malaysia Diosmectite Study Groups. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:456-62.
45. Oliva CA, Palma D. Suporte nutricional nas diarreias aguda e persistente In: Barbieri D, Palma D. *Gastroenterologia e nutrição*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 259-69.
46. Rocha IF, Speridião PG, Morais MB. Efeito do zinco e da vitamina A na diarreia aguda e persistente: metanálise dos dados. *Eletron J Ped Gastroenterol Nutr Liver Dis*. 2009;13.
47. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatr*. 2008;121:326-36.
48. Guerrant RL, Oriá RB, Moore SR, Oriá MO, Lima AA. Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. *Nutr Rev*. 2008;66:487-505.
49. Moore SR, Lima NL, Soares AM, Oriá RB, Pinkerton RC, Barret LJ, et al. Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterology*. 2010;139:1156-64.
50. The United Nations Children's Fund (UNICEF). Countdown to 2015: maternal, newborn and child survival. Tracking progress in maternal neonatal and child survival: the 2008 report. New York, NY: UNICEF; 2008.

Correspondência:
Ulysses Fagundes-Neto
Av. Conselheiro Rodrigues Alves, 1239 - Vila Mariana
CEP 04014-011 - São Paulo, SP
Tel.: (11) 5575.6671
Fax: (11) 5570.2613
E-mail: ufagundesneto@uol.com.br