



Abordagem para diarreia crônica em recém-nascidos e bebês (<6 meses)

Karen Nicolau Dartora¹, Ana Carolina Aparecida de Sousa², Bruno de Oliveira Ferreira³, Marcus Vinícius Piedade de Alcântara⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p1901-1919>

Artigo recebido em 22 de Agosto e publicado em 12 de Outubro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: Durante a infância, os volumes de fezes de >20 g/kg/dia são considerados diarreia. Se os sintomas persistirem por mais de duas semanas, é classificado como crônico. Formas adquiridas de diarreia crônica resultam de anomalias congênitas infecciosas, alérgicas ou subjacentes ou distúrbios médicos. Se os últimos exigirem ressecção de porções significativas do intestino, eles podem levar à síndrome do intestino curto, com má absorção associada e diarreia crônica. Alguns casos de diarreia infecciosa persistente ou recorrente são causados por uma imunodeficiência primária. A proctocolite alérgica induzida por proteínas alimentares (devido à proteína do leite de vaca) é uma causa benigna comum de fezes com sangue em bebês pequenos. **Objetivos:** discutir as causas e formas de diagnósticos para diarreia crônica em recém-nascidos e bebês menores de seis meses. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores “Chronic diarrhea”, “Babies <6 months”, e “Diagnosis”. Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 29), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Diarreias e enteropatias congênitas (CODEs) são causas incomuns, mas graves, de diarreia crônica em recém-nascidos e bebês. A maioria dos CODEs são monogênicos e podem ser categorizados em variantes genéticas que afetam diretamente o epitélio intestinal e prejudicam a absorção de nutrientes ou o fluxo eletrolítico, ou aqueles que afetam o sistema imunológico, que, devido à inflamação, prejudicam secundariamente a função epitelial. A maioria dos CODEs apresenta sintomas diarreicos graves que começam nas primeiras semanas de vida, embora alguns CODEs, particularmente aqueles causados pela desregulação imunológica, possam se apresentar após o período neonatal. Outras características clínicas que levantam a possibilidade de um CODE incluem a adesão a uma população com uma alta frequência de certas variantes genéticas ou consanguinidade, doença multissistêmica (por exemplo, dismorfismo ou outras anomalias congênitas ou deficiências imunológicas) e polihidrâmnios. Para a maioria dos pacientes com suspeita de CODE, a avaliação inicial inclui uma bateria de testes séricos, testes de fezes e endoscopia superior (com colonoscopia para pacientes selecionados). Alguns desses testes podem ser selecionados posteriormente na avaliação com base no tipo de diarreia. O teste de soro padrão inclui hemograma completo, eletrólitos, taxa de sedimentação de eritrócitos ou proteína C-reativa, testes de função



hepática e albumina. Testes adicionais para pacientes selecionados incluem um painel lipídico, imunoglobulina G e A (IgG e IgA) e subconjuntos de células T e B. Os testes de fezes padrão consistem em eletrólitos (para calcular uma lacuna osmótica), substância redutora e pH, antitripsina alfa-1, elastase, calprotectina e técnicas de reação em cadeia de cultura e/ou polimerase para descartar causas bacterianas ou outras causas infecciosas. Alguns desses testes exigem procedimentos especiais de coleta para garantir um resultado preciso. **Conclusão:** Os resultados desses testes informam as etapas de diagnóstico usadas para determinar o tipo mais provável de CODE. Para a diarreia aquosa, testes de jejum ou fórmula livre de carboidratos ajudam a restringir as possibilidades de diagnóstico. Uma vez que a provável categoria de CODE seja identificada, o teste funcional ou o teste genômico pode ser usado para confirmar o diagnóstico específico.

Palavras-chave: Diarreia crônica; Recém-nascidos; Bebês <6 meses; Diagnóstico.

Approach to chronic diarrhea in newborns and infants (<6 months)

Introduction: During childhood, stool volumes of >20 g/kg/day are considered diarrhea. If symptoms persist for more than two weeks, it is classified as chronic. Acquired forms of chronic diarrhea result from infectious, allergic, or underlying congenital anomalies or medical disorders. If the latter require resection of significant portions of the intestine, they can lead to short bowel syndrome, with associated malabsorption and chronic diarrhea. Some cases of persistent or recurrent infectious diarrhea are caused by a primary immunodeficiency. Food protein-induced allergic proctocolitis (due to cow's milk protein) is a common benign cause of bloody stools in young babies. **Objectives:** discuss the causes and forms of diagnosis for chronic diarrhea in newborns and babies under six months of age. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors “Chronic diarrhea”, “Babies <6 months”, and “Diagnosis”. Articles from 2019-2024 (total 29) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results and Discussion:** Congenital diarrhea and enteropathies (CODEs) are uncommon but serious causes of chronic diarrhea in newborns and infants. Most CODEs are monogenic and can be categorized into genetic variants that directly affect the intestinal epithelium and impair nutrient absorption or electrolyte flow, or those that affect the immune system, which, due to inflammation, secondarily impair epithelial function. Most CODEs present with severe diarrheal symptoms that begin within the first few weeks of life, although some CODEs, particularly those caused by immune dysregulation, may present after the neonatal period. Other clinical features that raise the possibility of a CODE include membership in a population with a high frequency of certain genetic variants or consanguinity, multisystem disease (e.g., dysmorphism or other congenital anomalies or immunological deficiencies), and polyhydramnios. For most patients with suspected CODE, initial evaluation includes a battery of serum tests, stool tests, and upper endoscopy (with colonoscopy for selected patients). Some of these tests may be selected later in the evaluation based on the type of diarrhea. Standard serum testing includes complete blood count, electrolytes, erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein, liver function tests, and albumin. Additional tests for selected patients include a lipid panel, immunoglobulin G and A (IgG and IgA), and T and B cell subsets. Standard stool tests consist of



electrolytes (to calculate an osmotic gap), pH and reducing substance, alpha antitrypsin -1, elastase, calprotectin, and culture and/or polymerase chain reaction techniques to rule out bacterial or other infectious causes. Some of these tests require special collection procedures to ensure an accurate result. **Conclusion:** The results of these tests inform the diagnostic steps used to determine the most likely type of CODE. For watery diarrhea, fasting tests or a carbohydrate-free formula help narrow the diagnostic possibilities. Once the likely CODE category is identified, functional testing or genomic testing can be used to confirm the specific diagnosis.

Keywords: Chronic diarrhea; Newborns; Babies <6 months; Diagnosis.

Instituição afiliada- 1-Médica, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP); 2- Médica, Centro Universitário IMEPAC-Araguari;3- Médico, Faculdade Metropolitana; 4- Médico, Centro Universitário do Pará (CESUPA).

Autor correspondente: Karen Nicolau Dartora — cmaqanhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Diarreia em bebês pequenos (<6 meses) é relativamente comum, geralmente leve e frequentemente autolimitada. A maioria dos casos nessa faixa etária é adquirida, causada por infecção ou intolerância alimentar a proteínas.

Quando a diarreia começa alguns dias após o nascimento e é persistente (durando mais de duas semanas) ou grave, várias causas incomuns devem ser consideradas. Estas incluem anomalias anatômicas congênitas do intestino e um grupo de distúrbios genéticos raros conhecidos coletivamente como "diarreias e enteropatias congênitas" (CODEs) [1].

Em cenários com abundância de recursos, uma grande variedade de distúrbios causa diarreias crônicas em neonatos e crianças pequenas (tabela 1) [2]. Mais frequentemente, a diarreia crônica é de origem alérgica ou infecciosa e geralmente não está associada a nenhuma sequela significativa de longo prazo. Causas menos comuns de diarreia em crianças incluem distúrbios anatômicos, como gastrosquise, ou distúrbios inflamatórios, como enterocolite necrosante, que podem exigir ressecção cirúrgica que pode ser complicada pela síndrome do intestino curto e diarreia crônica. Em cenários com recursos limitados, a diarreia crônica geralmente está associada a infecções entéricas seriais e disfunção entérica ambiental [3].

Diarreias e enteropatias congênitas (CODEs) são doenças genéticas raras caracterizadas por diarreia persistente e frequentemente grave que se apresenta nas primeiras semanas de vida, frequentemente associada à intolerância alimentar, má absorção e falha de crescimento [1,4]. A maioria das CODEs são monogênicas e podem ser categorizadas em variantes genéticas que afetam diretamente o epitélio intestinal ou aquelas que afetam o sistema imunológico, que prejudicam secundariamente a função epitelial.

Em bebês, a diarreia é normalmente definida como aguda se durar menos de duas semanas ou crônica quando persistir por mais de duas semanas [5-8].

O passo é fazer uma história completa e um exame físico para identificar a(s) causa(s) mais provável(is) da diarreia, com foco nas seguintes considerações:

Formas adquiridas de diarreia crônica resultam de anomalias infecciosas, alérgicas ou congênitas subjacentes ou distúrbios médicos. Se estas últimas exigirem ressecção de porções significativas do intestino, elas podem levar à síndrome do intestino curto, com má absorção associada e diarreia crônica. Alguns casos de diarreia infecciosa persistente ou recorrente são causados por uma imunodeficiência primária. A proctocolite alérgica induzida por proteína alimentar (devido à proteína do leite de vaca) é uma causa benigna comum de fezes sanguinolentas em bebês [8-10].

Diarreias e enteropatias congênitas (CODEs) são causas incomuns, mas sérias, de diarreia crônica em neonatos e crianças pequenas. A maioria das CODEs é monogênica e pode ser categorizada em variantes genéticas que afetam diretamente o epitélio intestinal e prejudicam a absorção de nutrientes ou o fluxo de eletrólitos, ou aquelas que afetam o sistema imunológico, que, devido à inflamação, prejudicam secundariamente a função epitelial [10-15].

Ressalta-se o objetivo em discutir as causas e formas de diagnósticos para diarreia crônica em recém-nascidos e bebês menores de seis meses.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre discutir as causas para diarreia crônica em recém-nascidos e bebês menores de seis meses, com os seguintes descritores “Chronic diarrhea”, “Babies <6 months”, e “Diagnosis, com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a pediatria, com referências teóricas em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês “Chronic diarrhea”, “Babies <6 months”, e “Diagnosis”.” correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 29 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Durante a infância, volumes de fezes de >20 g/kg/dia são considerados diarreia. Se os sintomas persistirem por mais de duas semanas, é classificado como crônico. Se a avaliação inicial sugerir diarreia adquirida, a avaliação posterior dependerá do tipo suspeito.

Para a maioria dos pacientes com suspeita de CODE, a avaliação inicial inclui uma bateria de testes séricos, testes de fezes, séries gastrointestinais superiores fluoroscópicas e endoscopia superior e sigmoidoscopia (com colonoscopia para pacientes selecionados). Uma sequência típica de testes é descrita abaixo, mas a ordem pode variar dependendo da apresentação do paciente e da suspeita clínica de um distúrbio específico.

- **Testes séricos** - Os testes iniciais para todos os bebês com suspeita de CODE devem incluir:

- **Hemograma completo com diferencial** – Baixa hemoglobina sugere anemia por deficiência de ferro (por exemplo, devido à perda de sangue), leucocitose sugere diarreia infecciosa e baixas contagens totais de linfócitos sugerem uma possível deficiência de células T ou B.

- **Eletrólitos e oligoelementos** – Meça sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cloreto (Cl⁻), bicarbonato (HCO₃⁻), glicose, estudos de ferro (ferritina) e zinco. A acidose metabólica hipocalêmica (baixo K⁺ e HCO₃⁻) é o padrão eletrolítico mais comum associado à maioria das diarreias. No entanto, a diarreia congênita por cloreto se apresenta com uma alcalose metabólica hipoclorêmica [16]. Alguns desses distúrbios estão associados à hiperglicemia ou diabetes que se desenvolvem durante a infância (síndrome de Mitchell-Riley [mutação do gene RFX6]) ou mais tarde na vida (desregulação imunológica, poliendocrinopatia, enteropatia, síndrome ligada ao X [IPEX], anendocrinose intestinal [mutação do gene NEUROG3]).

- **Biomarcadores inflamatórios sistêmicos** – Níveis elevados de proteína C-reativa ou velocidade de hemossedimentação sugerem uma condição inflamatória aguda ou crônica, especialmente se a diarreia for sanguinolenta. Em uma criança pequena com

diarreia crônica, há várias causas possíveis de diarreia inflamatória, que são frequentemente categorizadas como doença inflamatória intestinal de início muito precoce, uma imunodeficiência congênita ou ambas.

- **Testes de função hepática** – Medem alanina aminotransferase (ALT), aspartato transaminase (AST), fosfatase alcalina e bilirrubina total e direta. O objetivo principal é rastrear doença hepática colestática, que pode causar diarreia crônica devido à insuficiência de ácido biliar. Em bebês que recebem nutrição parenteral, anormalidades nesses testes são frequentemente devido à doença hepática associada à insuficiência intestinal. No entanto, alguns CODEs monogênicos também estão associados à doença hepática, incluindo doença de inclusão de microvilosidades, síndrome tricohepatoentérica, linfo-histiocitose hemofagocítica familiar e algumas enteropatias autoimunes.

- **Albumina** – Baixa albumina sérica associada à diarreia pode sugerir absorção calórica insuficiente ou perda excessiva de proteína, indicativa de enteropatia perdedora de proteína.

Os seguintes testes também podem ser incluídos na avaliação inicial se houver características clínicas sugestivas ou podem ser selecionados posteriormente na avaliação com base no tipo de diarreia. Se houver suspeita de má absorção de gordura (devido a diarreia muito gordurosa, triagem positiva para gordura fecal, lipídios séricos anormais ou características clínicas de fibrose cística):

- **Painel lipídico** – Mede triglicerídeos, colesterol, lipoproteína de alta densidade e lipoproteína de baixa densidade (LDL). LDL muito baixo sugere abetalipoproteinemia. Triglicerídeos e colesterol elevados sugerem doença hepática colestática.

- **Vitaminas lipossolúveis** – Meça a vitamina A, 25-hidroxivitamina D, vitamina E (alfa-tocoferol) e tempo de protrombina (ou razão normalizada internacional). Concentrações anormalmente baixas de vitaminas lipossolúveis na ausência de colestase sugerem insuficiência pancreática exócrina ou comprometimento da absorção de nutrientes contendo gordura pelos enterócitos (por exemplo, devido à síndrome do intestino curto ou distúrbios do transporte e metabolismo de gordura, como abetalipoproteinemia).

Se houver suspeita de imunodeficiência, os seguintes testes devem ser incluídos:

- **Imunoglobulina G e A sérica (IgG e IgA)** – Hipogamaglobulinemia sugere uma imunodeficiência humoral primária ou uma perda de globulina, como pode ocorrer em uma enteropatia com perda de proteína. Os resultados devem ser interpretados usando intervalos de referência específicos para a idade fornecidos pelo laboratório, uma vez que há um nadir fisiológico durante os primeiros seis meses de vida.

- **Análise de subconjunto específico de células T, B e natural killer (NK) por citometria de fluxo** – Para avaliar imunodeficiências primárias. Sinais e sintomas de uma imunodeficiência podem incluir diarreia sanguinolenta, infecções graves recorrentes, erupção cutânea descamativa, diabetes mellitus, aparência sindrômica, outras anomalias congênitas, anormalidades no hemograma completo, infiltrado inflamatório em biópsias endoscópicas, resultados anormais de testes para imunodeficiência combinada grave na triagem neonatal ou histórico familiar de imunodeficiência.

- **Se houver dermatite eczematosa: Avaliar para síndrome IPEX.**

- **Se houver dermatite acral ou periorifical:**

Zinco – Uma baixa concentração de zinco sugere acrodermatite enteropática, um defeito hereditário recessivo na absorção intestinal de zinco.

Teste de fezes - O teste de fezes é um componente essencial da avaliação diagnóstica para diarreias infantis. O primeiro passo é avaliar as diarreias infecciosas mais comuns, se estas ainda não foram excluídas. Este teste deve incluir a avaliação padrão de patógenos bacterianos entéricos por cultura e/ou por reação em cadeia da polimerase. Patógenos virais como rotavírus, citomegalovírus, norovírus e adenovírus devem ser testados por reação em cadeia da polimerase e/ou ensaio imunoenzimático (ELISA). Citomegalovírus e adenovírus também podem ser avaliados na biópsia intestinal se realizada posteriormente na avaliação.

Os seguintes testes exigem procedimentos especiais de coleta de fezes e devem ser realizados durante as mamadas com um desafio calórico completo, bem como durante o jejum (a menos que a diarreia diminua completamente durante o jejum). A ingestão alimentar do bebê no momento do teste deve ser registrada em detalhes para permitir a interpretação precisa dos resultados do teste de fezes.



A coleta de amostras precisas de fezes pode ser desafiadora porque a fralda absorve rapidamente a água das fezes e as fezes são frequentemente misturadas com a urina na fralda. Para evitar a perda de água das fezes em uma fralda absorvente, inverta a fralda para que a superfície não absorvente fique para dentro ou forre a fralda com uma superfície não absorvente, como um curativo adesivo. Além disso, as fezes devem ser separadas da urina para permitir a amostragem precisa das fezes e a medição do volume. Para meninos, isso geralmente pode ser feito usando uma bolsa adesiva para coletar a urina. Para meninas (ou para meninos se a bolsa adesiva não for bem-sucedida), um cateter de urina pode ser necessário, mas deve ser usado apenas por alguns dias para reduzir o risco de uma infecção secundária do trato urinário. As amostras de fezes devem ser embaladas e enviadas para teste o mais rápido possível após a excreção.

Amostras de fezes devem ser enviadas para os seguintes testes:

- **Eletrólitos** – Este é um teste essencial na avaliação da natureza da diarreia e para o cálculo da lacuna osmótica das fezes. Os resultados são interpretados da seguinte forma:

- **Altos níveis de Na + ou Cl** - nas fezes sugerem diarreia relacionada ao transporte de eletrólitos. Isso inclui diarreia congênita por cloreto, diarreia congênita por sódio, diarreia hormonal (devido a VIPoma ou tumor secretor de serotonina) ou diarreia primária por ácido biliar (devido a um defeito nos transportadores de recaptção de ácido biliar ileal [por exemplo, SLC10A2]). Na diarreia congênita por cloreto, o Cl - nas fezes é tipicamente >120 mM [16]. Na diarreia congênita por sódio, o Na + nas fezes é tipicamente >145 mM.

- **Lacuna osmótica das fezes** – A lacuna osmótica das fezes pode ser calculada a partir dos eletrólitos das fezes usando esta calculadora ou a seguinte fórmula:

$$\text{Lacuna osmótica das fezes} = 290 - 2 \times (\text{Na} + + \text{K} + \text{nas fezes})$$

Os resultados são expressos em mOsm/kg de peso das fezes.

-Uma lacuna osmótica nas fezes >100 mOsm/kg é alta, sugerindo diarreia induzida pela dieta (osmótica), geralmente devido a frações de carboidratos não absorvidos

-Uma lacuna osmótica nas fezes <50 mOsm/kg é baixa, sugerindo diarreia relacionada ao transporte de eletrólitos (secretora)



-Os resultados intermediários (50 a 100 mOsm/kg) são ambíguos; podem ser causados por um mecanismo misto de diarreia ou artefato da coleta de fezes

- **Osmolaridade** – A osmolaridade das fezes deve ser medida se houver suspeita de coleta inadequada (por exemplo, atraso na coleta ou contaminação com urina ou água). Isso também é valioso para qualquer criança com diarreia aquosa profusa para validar os outros testes de fezes. A coleta adequada de fezes é confirmada se a osmolalidade das fezes for isoosmolar ao soro (aproximadamente 290 mOsm). A osmolaridade das fezes que estiver bem acima desse limite sugere contaminação com urina (ou atraso no processamento da amostra, com evaporação de água ou fermentação). A osmolaridade das fezes abaixo desse limite sugere contaminação com água (por exemplo, diarreia fictícia).

- **Substâncias redutoras e pH** – Esses testes de fezes servem como uma triagem inicial para má absorção de carboidratos. Eles devem ser interpretados no contexto da dieta e idade do bebê. Os neonatos normalmente têm algum grau de má absorção de carboidratos devido à imaturidade das enzimas dissacaridase (por exemplo, lactase) na borda em escova intestinal.

Substâncias redutoras >0,5 por cento sugerem possível má absorção de dissacarídeos ou monossacarídeos (embora até 0,75 por cento possa ser normal em neonatos e crianças pequenas).

Glicose, lactose e frutose são açúcares redutores. Portanto, este teste reflete com precisão a má absorção de carboidratos se o bebê for amamentado ou estiver em uma fórmula que contenha esses açúcares (por exemplo, qualquer fórmula à base de leite de vaca). Por outro lado, substâncias redutoras podem ser negativas se o bebê estiver em uma fórmula que contenha apenas sacarose (um açúcar não redutor). No entanto, a sacarose mal absorvida é às vezes degradada por bactérias colônicas em glicose e frutose, resultando em um teste positivo para substâncias redutoras.

O pH baixo (<5,3) também sugere má absorção de carboidratos; esse achado é causado pela fermentação de carboidratos mal absorvidos por bactérias colônicas, resultando em uma abundância de ácidos graxos de cadeia curta.

Alfa-1 antitripsina – Alfa-1 antitripsina elevada nas fezes reflete perda de proteína intestinal; pacientes com esse achado podem ter albumina sérica baixa e IgG também. As causas incluem uma enteropatia perdedora de proteína (por exemplo, linfangiectasia, deficiência de diacilglicerol aciltransferase 1 [DGAT1] ou deficiência do fator acelerador de decaimento do complemento [CD55]) ou uma enteropatia inflamatória (por exemplo, enteropatias associadas à desregulação imunológica [autoimune ou imunodeficiência] ou enteropatia pós-infecciosa). A alfa-1 antitripsina é uma proteína que é amplamente resistente à ação de proteases intestinais, a menos que seja secretada no estômago.

- **Gordura** – Uma gordura fecal qualitativa ou pontual (neutra ou dividida) é uma triagem inicial útil para má absorção de gordura, embora a sensibilidade e especificidade deste teste sejam limitadas. A elevação na gordura neutra reflete o aumento do conteúdo de mono, di ou triglicerídeos não hidrolisados nas fezes e é consistente com insuficiência pancreática. A elevação na gordura dividida reflete o aumento de ácidos graxos livres nas fezes e se correlaciona com a má absorção de gordura por lesão ou perda da superfície da mucosa.

Se houver suspeita de má absorção de gordura (por exemplo, devido a fezes com aparência gordurosa ou teste de mancha positivo), uma coleta quantitativa de gordura fecal de 72 horas deve ser realizada para uma avaliação mais precisa da má absorção de gordura. O teste requer uma coleta completa de todas as fezes eliminadas durante o período de coleta, bem como um registro da ingestão de gordura na dieta, para permitir o cálculo da porcentagem de gordura absorvida. Neonatos normais e bebês pequenos absorvem de 75 a 80 por cento da gordura na dieta, e essa proporção aumenta com a idade; um bebê saudável de seis meses absorve de 80 a 95 por cento da gordura na dieta.

- **Elastase** – A elastase fecal deve ser medida para triagem de insuficiência pancreática. A elastase é secretada pelo pâncreas, e valores baixos (<200 mcg/g) sugerem insuficiência pancreática. Resultados anormais também podem ser vistos em qualquer tipo de diarreia de alto volume devido aos efeitos da diluição.



- **Inflamação** – Os seguintes testes servem para rastrear um processo inflamatório:

Sangue oculto – Um teste positivo para sangue oculto (Hemocult) indica ou confirma a presença de sangue nas fezes e pode indicar um processo inflamatório. No entanto, testes positivos são comuns em bebês com diarreia grave de qualquer causa, devido à irritação da pele. Portanto, os resultados devem ser usados apenas como evidência de suporte para um processo inflamatório.

Marcadores inflamatórios – Calprotectina fecal elevada ou lactoferrina estão correlacionadas com a presença de inflamação da mucosa intestinal.

- **Imagem** - Bebês com suspeita de CODEs devem ser avaliados com uma série gastrointestinal superior fluoroscópica com acompanhamento do intestino delgado (UGI/SBFT). Isso é particularmente importante para bebês que apresentam quaisquer sinais ou sintomas de obstrução, incluindo vômitos e distensão abdominal, ou com sinais de obstrução intestinal proximal na radiografia abdominal convencional. O objetivo principal é avaliar a má rotação, a síndrome do intestino curto congênita e a pseudo-obstrução intestinal crônica (CIPO). A síndrome do intestino curto congênita e a CIPO são caracterizadas por alças intestinais muito dilatadas e são frequentemente associadas à má rotação.

Se houver suspeita de obstrução intestinal distal com base na radiografia convencional ou outras características clínicas (por exemplo, doença de Hirschsprung), um enema de contraste não preparado é indicado.

- **Endoscopia/histologia** - A avaliação endoscópica do intestino é quase sempre necessária na avaliação de um bebê para suspeita de CODE. Independentemente da natureza da diarreia, a avaliação de biópsias endoscópicas é uma etapa fundamental, permitindo a priorização de testes adicionais (veja 'Algoritmo de diagnóstico' abaixo). Em geral, pelo menos uma endoscopia superior (esofagogastroduodenoscopia) deve ser realizada para avaliar a estrutura do intestino delgado. A sigmoidoscopia também é frequentemente realizada para avaliar alterações colônicas, especialmente se houver suspeita de colite. As amostras devem ser enviadas para exame histológico e uma amostra preparada para microscopia eletrônica.

A avaliação inicial das seções de biópsia coradas com hematoxilina e eosina (H&E) deve se concentrar na arquitetura epitelial intestinal geral, ou seja, na proporção vilosidade-cripta, na abundância dos tipos de células epiteliais e na estrutura microscópica, e na composição das células imunes na lâmina própria e nos compartimentos intraepiteliais [22].

Os achados importantes para bebês com suspeita de CODEs são:

- **Arquitetura e proporção normais de vilosidades e criptas** – A arquitetura normal de vilosidades é vista em várias condições diferentes nas quais a diarreia é causada por anormalidades intracelulares que afetam a digestão ou absorção de nutrientes. Isso inclui distúrbios específicos de má absorção de carboidratos ou defeitos no transporte de eletrólitos, como diarreias congênitas de cloreto ou sódio. A arquitetura normal de vilosidades e criptas também é vista na diarreia causada por defeitos no desenvolvimento ou função das células enteroendócrinas (por exemplo, anendocrinose entérica [deficiência de NEUROG3], deficiência de proproteína convertase tipo 1 [PCSK1] ou síndrome de Mitchell-Riley [RFX6]).

A abundância relativa e distribuição de células no compartimento baseado em células-tronco e células diferenciadas do epitélio podem ser apreciadas por H&E e por coloração específica do tipo de célula. A depleção seletiva de tipos de células diferenciadas pode estar associada a enteropatias e endocrinopatias autoimunes. A perda de células enteroendócrinas é vista na anendocrinose entérica (deficiência de NEUROG3).

Para um lactente com suspeita de CODE, a sequência e a interpretação dos testes séricos e de fezes iniciais e dos achados endoscópicos são facilitadas pela categorização das fezes por sua aparência geral em uma das três categorias, o que ajuda a restringir as possibilidades diagnósticas:

- Fezes aquosas são caracterizadas por alto teor de líquido, muitas vezes com pouca forma, podendo ser confundidas com urina.
- As fezes gordurosas geralmente têm cheiro ruim, podem ter uma aparência volumosa ou "fofa", são de cor clara e/ou apresentam gordura fecal localizada positiva.



- Fezes sanguinolentas contêm sangue bruto misturado com fezes. A presença de grandes volumes de sangue vermelho vivo ou melena deve desencadear avaliação de sangramento gastrointestinal vascular ou anatômico, bem como infecção bacteriana.

- **Avaliação da diarreia aquosa** - Os testes dietéticos e a endoscopia são ferramentas de diagnóstico úteis para crianças com diarreia aquosa [25]. Nossa abordagem gradual para testes dietéticos é descrita abaixo.

Teste de jejum – Após a documentação da produção diarreica com alimentação normal, a avaliação deve incluir um teste de retenção de alimentação por um mínimo de 24 horas, com avaliação da produção de fezes e eletrólitos fecais (se possível), de preferência durante o recebimento de fluidos intravenosos.

Se o volume diarreico não for alterado ou for minimamente alterado após o jejum, isso sugere diarreia relacionada ao transporte de eletrólitos (também conhecida como diarreia secretora). Esses distúrbios geralmente estão associados a eletrólitos fecais elevados com uma lacuna osmótica baixa. Eles incluem diarreia congênita por cloreto, diarreia congênita por sódio, diarreia hormonal (devido a VIPoma ou tumores secretores de serotonina) ou diarreia primária por ácido biliar.

Se o volume diarreico melhorar significativamente durante o jejum, isso sugere diarreia induzida pela dieta (também conhecida como diarreia osmótica).

Outros tipos de diarreia têm mecanismos mistos, e o teste de jejum pode resultar em nenhuma mudança, melhora ou resultados ambíguos. Isso é verdade para distúrbios com defeitos estruturais epiteliais (por exemplo, doença de inclusão de microvilosidades, enteropatia de tufo).

- **Diarreia induzida por dieta** – Se a diarreia melhorar durante o teste de jejum, sugerindo diarreia induzida por dieta, o próximo passo é determinar se isso é devido a carboidratos não absorvidos, que são a causa mais comum. A má absorção de carboidratos é apoiada pela presença de substâncias reductoras nas fezes e um pH baixo. Mais apoio vem de um teste de alimentação com uma fórmula sem carboidratos; melhora significativa nessa dieta apoia o diagnóstico de má absorção de carboidratos. Se a criança estiver clinicamente estável, o teste dietético deve ser feito com

alimentação em bolus de fórmula de força total administrada em uma carga calórica completa.

Se a diarreia persistir em uma dieta sem carboidratos, considere os distúrbios associados a uma má absorção generalizada, que incluem endocrinopatias entéricas (por exemplo, anendocrinose entérica ou disendocrinose) e intestino curto congênito. Nesse cenário, desafios com glicose (por exemplo, Pedialyte) sozinhos também exacerbariam a diarreia.

- **Má absorção de carboidratos** – Se a diarreia for resolvida com uma dieta sem carboidratos, sugerindo má absorção de carboidratos, o próximo passo é determinar se há má absorção seletiva de um carboidrato específico:

A especificidade da absorção de carboidratos pode ser avaliada por desafios alimentares com vários dissacarídeos (sacarose, lactose e maltose) e monossacarídeos (glicose e frutose) e avaliada por mudanças no volume das fezes. O teste de hidrogênio respiratório também pode identificar o carboidrato específico, mas o uso deste teste é limitado porque a coleta precisa do ar expirado é muito desafiadora em bebês [26].

Se uma endoscopia for realizada, ensaios de atividade de dissacaridase para lactase, sacarase, maltase, palatinase e trealase podem ser medidos em biópsias do intestino delgado proximal em uma tentativa de diagnosticar deficiência de dissacaridase. No entanto, esses ensaios enzimáticos podem não ser confiáveis devido à amostragem ou manuseio inadequados do espécime. No cenário de inflamação ou atrofia das vilosidades, a perda do epitélio da mucosa resulta em deficiência de dissacaridase secundária e generalizada.

- **Má absorção generalizada** – Se as etapas acima não fornecerem evidências claras de uma má absorção seletiva de carboidratos, as próximas etapas são:

Esofagogastroduodenoscopia e sigmoidoscopia flexível com biópsias para análise histológica se não forem contraindicadas pelo estado clínico do lactente [27]. As biópsias devem incluir amostras para histologia de rotina e microscopia eletrônica.

- **Avaliação da diarreia gordurosa** - O primeiro passo na avaliação da diarreia gordurosa é confirmar a presença de gordura excessiva nas fezes por meio de testes pontuais para



gordura neutra e dividida (hidrolisada). Se possível, uma coleta de gordura fecal de 72 horas deve ser realizada para avaliação quantitativa da gordura fecal. A elastase fecal também deve ser medida.

A combinação de gordura fecal elevada e elastase fecal baixa sugere insuficiência pancreática exócrina, como fibrose cística, embora a elastase fecal possa ser falsamente baixa (falso-positivo) com diarreia de alto volume. A insuficiência pancreática é confirmada pela responsividade dos sintomas diarreicos à terapia de reposição enzimática [28].

A combinação de gordura fecal elevada e elastase fecal normal sugere má absorção intestinal de gordura devido a anormalidades da mucosa, como doença celíaca, ou um distúrbio do transporte e metabolismo de gordura, como doença de retenção de quilomícrons e abetalipoproteinemia. Esses distúrbios do transporte e metabolismo de gordura também são caracterizados por enterócitos carregados de gordura em cortes histológicos e anormalidades lipídicas séricas, especialmente LDL baixo.

- **Avaliação de diarreia sanguinolenta** - A presença de sangue bruto implica colite significativa, e uma avaliação mais aprofundada deve incluir marcadores inflamatórios nas fezes (calprotectina ou lactoferrina), colonoscopia e esofagogastroduodenoscopia. A presença de alterações inflamatórias em cortes histológicos deve precipitar uma investigação mais aprofundada para enteropatias associadas à desregulação imunológica, que incluem enteropatias autoimunes e imunodeficiências primárias. Alguns desses distúrbios são classificados como doença inflamatória intestinal infantil de início muito precoce.

Deve-se notar que nem todas as formas de enteropatias relacionadas à desregulação imunológica estão associadas a fezes sanguinolentas. Alguns desses distúrbios apresentam diarreia aquosa ou características induzidas pela dieta (melhora com jejum, baixo teor de Na⁺ nas fezes e alto gap osmolar), e outros apresentam um gap osmolar intermediário [29].

CONSIDERAÇÕES FINAIS



A diarreia crônica é uma alteração persistente da consistência das fezes e do aumento da frequência das evacuações, que dura mais de quatro semanas. Pode ocorrer em qualquer faixa etária e por diversas razões, como: intolerâncias alimentares, como à lactose ou ao glúten, infecções por bactérias, vírus ou parasitas, uso prolongado de alguns medicamentos, como antibióticos, doenças como a síndrome do intestino irritável, doença celíaca e doenças inflamatórias intestinais, estresse, pancreatite ou cirrose, que podem causar redução dos sais biliares ou má digestão da gordura.

A diarreia crônica pode causar desidratação e perda de eletrólitos do sangue, como sódio, potássio, magnésio, cloro e bicarbonato. A diarreia é considerada crônica quando tem duração de 30 dias ou mais ou, ainda, presença de pelo menos três episódios de diarreias nos últimos três meses. Pode ocorrer por diversas razões, em meninos e meninas e em qualquer faixa etária.

Para identificar a causa e iniciar o tratamento adequado, é aconselhado consultar um gastroenterologista. Os exames de fezes e de sangue podem ajudar a identificar a causa.

Deve procurar assistência médica se tiver fezes moles ou aquosas que duram mais de três semanas, além de se notar sangue, febre, desidratação ou perda de peso.

REFERÊNCIAS

1. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al. Avanços na avaliação de diarreia crônica em bebês. *Gastroenterologia* 2018; 154:2045.
2. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, et al. Diarreia persistente e crônica e má absorção: Relatório do Grupo de Trabalho do segundo Congresso Mundial de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 Suppl 2:S711.
3. Guerrant RL, DeBoer MD, Moore SR, et al. O intestino empobrecido--um fardo triplo de diarreia, nanismo e doença crônica. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:220.
4. Babcock SJ, Flores-Marin D, Thiagarajah JR. A genética de distúrbios epiteliais intestinais monogênicos. *Hum Genet* 2023; 142:613.



5. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Abordagem diagnóstica e tratamento de alergia à proteína do leite de vaca em bebês e crianças: diretrizes práticas do Comitê GI da ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:221.
6. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Alergias alimentares gastrointestinais não mediadas por IgE em crianças. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28:6.
7. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62:1463.
8. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Fardo e etiologia da doença diarreica em bebês e crianças pequenas em países em desenvolvimento (Global Enteric Multicenter Study, GEMS): um estudo prospectivo de caso-controle. *Lancet* 2013; 382:209.
9. Neu J, Walker WA. Enterocolite necrosante. *N Engl J Med* 2011; 364:255.
10. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. Novos insights médicos e cirúrgicos sobre enterocolite necrosante neonatal: uma revisão. *JAMA Pediatr* 2017; 171:83.
11. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Diarreia induzida por medicamentos. *Drug Saf* 2000; 22:53.
12. Pohl JF, Shub MD, Trevelline EE, et al. Um grupo de doença de inclusão microvilosa na população Navajo. *J Pediatr* 1999; 134:103.
13. Little BB, Malina RM. Evitação de endogamia em uma comunidade indígena Zapoteca isolada no vale de Oaxaca, sul do México. *Hum Biol* 2005; 77:305.
14. Salomon J, Espinosa-Parrilla Y, Goulet O, et al. Um efeito fundador no locus EPCAM na enteropatia congênita de tufos no Golfo Árabe. *Eur J Med Genet* 2011; 54:319.
15. Höglund P, Haila S, Gustavson KH, et al. Agrupamento de mutações privadas no gene da diarreia congênita por cloreto/regulado negativamente no adenoma. *Hum Mutat* 1998; 11:321.
16. Konishi KI, Mizuochi T, Yanagi T, et al. Características clínicas, genética molecular e resultados de longo prazo na diarreia congênita por cloreto: um estudo nacional no Japão. *J Pediatr* 2019; 214:151.



17. Macraigne L, Allaf B, Buffat C, et al. Diagnóstico bioquímico pré-natal de duas formas de distúrbios diarreicos congênitos (diarreia congênita por cloreto e diarreia congênita por sódio): Uma série de 12 casos. *Prenat Diagn* 2021; 41:434.
18. Rudolph CD, Hyman PE, Altschuler SM, et al. Diagnóstico e tratamento de pseudo-obstrução intestinal crônica em crianças: relatório de workshop de consenso. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:102.
19. Gosemann JH, Puri P. Síndrome de hipoperistaltismo intestinal por microcólon de Megacystis: revisão sistemática de resultados. *Pediatr Surg Int* 2011; 27:1041.
20. Prathapan KM, King DE, Raghu VK, et al. Síndrome de Hipoperistalismo Intestinal por Microcólon Megacystis: Uma Série de Casos com Acompanhamento de Longo Prazo e Sobrevida Prolongada. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72:e81.
21. van der Werf CS, Halim D, Verheij JB, et al. Síndrome do Intestino Curto Congênito: do diagnóstico clínico e genético aos mecanismos moleculares envolvidos no alongamento intestinal. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852:2352.
22. Ensari A, Kelsen J, Russo P. Novatos em patologia GI pediátrica: enteropatias infantis, incluindo DII monogênica de início muito precoce. *Virchows Arch* 2018; 472:111.
23. Martin BA, Kerner JA, Hazard FK, Longacre TA. Avaliação de biópsias intestinais para enteropatia pediátrica: uma abordagem de painel imuno-histoquímico proposta. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:1387.
24. Shillingford NM, Calicchio ML, Teot LA, et al. A imuno-histoquímica de vilina é um método confiável para diagnosticar a doença de inclusão de microvilosidades. *Am J Surg Pathol* 2015; 39:245.
25. Avitzur Y, Jimenez L, Martincevic I, et al. Gestão da dieta em diarreias congênitas e enteropatias - conceitos gerais e abordagem específica da doença, uma revisão narrativa. *Am J Clin Nutr* 2024; 120:17.
26. Townley RR, Khaw KT, Shwachman H. Ensaio quantitativo de atividades de dissacaridase de espécimes de biópsia de mucosa do intestino delgado na infância e na infância. *Pediatrics* 1965; 36:911.
27. Thakkar K, El-Serag HB, Mattek N, Gilger MA. Complicações da EGD pediátrica: uma experiência de 4 anos em PEDS-CORI. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:213.



28. Graham DY. Terapia de reposição enzimática de insuficiência pancreática exócrina no homem. Relações entre atividades enzimáticas in vitro e potência in vivo em extratos pancreáticos comerciais. *N Engl J Med* 1977; 296:1314.
29. Allenspach E, Torgerson TR. Autoimunidade e distúrbios de imunodeficiência primária. *J Clin Immunol* 2016; 36 Suppl 1:5