

Letalidade em crianças hospitalizadas com diarreia aguda – fatores de risco associados ao óbito

J.A.B. DE ANDRADE, J.O.T. DE OLIVEIRA, U. FAGUNDES NETO

Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, São Paulo, SP.

RESUMO - OBJETIVO. Diarreia aguda é enfermidade freqüente em países subdesenvolvidos. Este estudo teve a finalidade de avaliar os fatores clínicos e epidemiológicos associados ao óbito em 17 crianças, dentre 511 hospitalizadas com diarreia aguda na Fundação Hospital Ítalo Brasileiro Umberto I, entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

PACIENTES E MÉTODOS. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: óbito e sobrevida, de acordo com a evolução clínica ao término da internação. Os parâmetros avaliados foram: peso de nascimento, sexo, idade, procedência, tempo de duração da diarreia anterior à admissão, estado nutricional, estado de hidratação, agente enteropatogênico identificado nas fezes, tolerância alimentar e tempo de duração da internação.

RESULTADOS. Os fatores que mostraram associação significativa com óbito foram: idade, com risco relativo (RR)=4 para crianças com idade inferior a 6 meses; presença de *Escherichia coli* enteropatogênica clássica (EPEC) nas fezes (RR=3,3), desnutrição protéico-calórica de III grau à internação

(RR=4,5) e a ocorrência de intolerâncias alimentares no decorrer da internação (RR=2,7). Algum agente etiológico foi identificado nas fezes de 253 (54,9%) crianças, dentre as 461 (90,2%) pesquisas realizadas. Dentro do grupo óbito, a positividade da pesquisa etiológica foi de 75%. O agente mais freqüentemente isolado no grupo óbito foi EPEC (56,3%), seguido de *Shigella* (12,5%). Os sorogrupos de EPEC (26,5%) também foram os mais freqüentemente isolados no grupo sobrevida.

CONCLUSÕES. Idade inferior ou igual a seis meses, presença de EPEC nas fezes, desnutrição protéico-calórica de III grau e intolerância alimentar são fatores que estão interrelacionados na determinação de maior risco de morte nas crianças hospitalizadas com diarreia aguda. Septcemia e broncopneumonia apresentaram-se como importantes causas prováveis de óbito nas crianças hospitalizadas com diarreia aguda.

UNITERMOS: Diarreia aguda. Lactentes. Letalidade. Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A magnitude do problema da morbi-mortalidade infantil das enfermidades diarreicas nos países sub-desenvolvidos está representado por mais de 1 bilhão de episódios e por cerca de 3,3 milhões de mortes/ano, respectivamente¹.

Nos países desenvolvidos estima-se que a diarreia aguda seja responsável por 10 a 20% de todas as internações hospitalares de crianças e uma das principais causas geradoras de consultas médicas². Nos Estados Unidos, 16,5 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade apresentam entre 1,3 e 2,3 episódios de diarreia por ano, totalizando 21,5 a 38 milhões de episódios/ano³. Apesar da maioria destes episódios ser de moderada intensidade, aproximadamente 1,4% destas crianças necessitam ser internadas anualmente, ou seja, uma hospitalização para cada 15 crianças dentro dos 5 primeiros anos de vida (6,5%). Estas hospitalizações representam 10,6% do total de hospitalizações em crianças nos EUA, sendo que 325 a 425 crianças

morrem anualmente por diarreia³. Entretanto, graças às melhorias nas condições de saneamento, de higienização de alimentos e sistemas de saúde melhor estruturados observaram-se drásticas reduções nas taxas de incidência e mortalidade por diarreia aguda nos países desenvolvidos, sendo que as taxas de mortalidade intra-hospitalar foram reduzidas a níveis inferiores a 2%³.

A mortalidade infantil sempre esteve associada à freqüência das enfermidades diarreicas⁴ que são a principal causa de morte em crianças abaixo dos cinco anos de idade na maioria dos países sub-desenvolvidos das Américas, Ásia e África, e se encontram entre as primeiras cinco causas de morte nos outros países sub-desenvolvidos destas regiões^{2,5}. O impacto dessa síndrome na morbidade é tanto maior quanto menor a idade das crianças acometidas, seja no número de episódios por criança por ano, seja nas taxas de hospitalização⁶. Para que ocorra uma diminuição drástica da mortalidade por diarreia, além dos conhecimentos já adquiridos quanto à fisiologia hidreletrolítica, são necessários

novos avanços a respeito da epidemiologia e da interação entre os agentes enteropatogênicos e o hospedeiro⁷. Estudos atuais têm sido direcionados no sentido de caracterizar os fatores determinantes da mortalidade, tanto na comunidade quanto em casos mais graves que necessitam hospitalização⁸⁻¹².

Neste trabalho, analisamos os fatores clínicos e epidemiológicos potencialmente associados ao óbito, em crianças hospitalizadas com diarreia aguda.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectiva e consecutivamente 511 crianças, de ambos os sexos, hospitalizadas por diarreia aguda na Unidade Metabólica Dr. Horácio Toccalino - Departamento de Pediatria da EPM. Os pacientes apresentavam idade inferior ou igual a cinco anos, com mediana de 4 meses, sendo que 87,5% (447/511) deles tinham idade menor ou igual a um ano e destes 75% (335/511) apresentavam idade menor ou igual a seis meses. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de estudo, de acordo com a evolução clínica ao término da internação:

GRUPO I - 17 pacientes (3,3%) que evoluíram para óbito, cuja média de idade foi de 3,8 meses.

GRUPO II - 494 pacientes (96,7%) que sobreviveram, cuja média de idade foi de 7,1 meses.

Os seguintes parâmetros foram avaliados em relação à evolução clínica dos pacientes ao término da internação (óbito ou sobrevivida): peso ao nascimento; sexo; idade; procedência; tempo de duração da diarreia anterior à admissão; estado nutricional; estado de hidratação; agente enteropatogênico identificado nas fezes; tolerância alimentar; tempo de duração da internação.

Definição dos parâmetros avaliados

Diarreia foi considerada como a ocorrência de três ou mais episódios de fezes líquidas num período de 24 horas¹³. Diarreia aguda foi definida como processo sindrômico, de evolução igual ou inferior a 14 dias, provocado provavelmente por um agente infeccioso (vírus, bactérias, parasitas), localizado em qualquer nível do trato intestinal, induzindo má-absorção de água e eletrólitos, gerando aumento do número de evacuações e do volume fluido fecal, acarretando à criança depleção hidrosalina de intensidade variável¹⁴.

Intolerância à fórmula alimentar durante a internação foi caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes critérios:

ROTINA (48 horas de observação clínica)

Persistência da diarreia, associada à perda de peso, garantida a ingestão calórica mínima de 100 cal/Kg/dia e reposição hídrica apropriada.

URGÊNCIA (a qualquer momento durante o período de observação).

1. Vômitos incoercíveis (quatro ou mais episódios ocorridos em 1 hora).

2. Distensão abdominal associada à presença de substâncias reductoras nas fezes e/ou pH fecal igual ou inferior a seis.

3. Acidose metabólica associada à distensão abdominal e presença de substâncias reductoras nas fezes e/ou pH fecal igual ou inferior a seis.

Hospitalização

Os pacientes foram inicialmente atendidos no Pronto Socorro de Pediatria, onde foram submetidos à avaliação clínica da história pregressa, incluindo os sintomas associados e tempo de evolução, antecedentes pessoais, familiares e condições sócio-econômicas da família, exame físico completo com aferição dos dados antropométricos, sempre com a criança desnuda.

Os pacientes foram preferencialmente hidratados por via oral, utilizando-se a Solução de Reidratação Oral (SRO), segundo os critérios recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁵. Na vigência de fracasso da TRO, optou-se pelo uso de sonda naso-gástrica para a administração da SRO, baseando-se nos critérios estabelecidos pela OMS^{16,17}. Quando esta via foi contra-indicada, a reidratação por via intravenosa seguiu o esquema convencional, sustentado em bases fisiológicas já bem estabelecidas.

Esquema alimentar

Imediatamente após a fase de reidratação, os pacientes passaram a ser realimentados "ad libitum", com oferta calórica mínima de 100 cal/Kg/dia, seguindo os seguintes critérios, de acordo com a faixa etária:

1) Crianças menores de três meses de idade e aqueles menores de seis meses de idade com desnutrição grave (II e III graus): fórmula alimentar à base de hidrolisado protéico e isenta de lactose (Alfaré ou Pregestimil). Após 5 dias com boa tolerância, passaram a receber fórmula láctea isenta de lactose (AL110 ou Portagen). Após 48 horas com boa tolerância as crianças passaram a receber fórmula láctea modificada (NAN I). Após dois dias com boa evolução, receberam alta para acompanhamento ambulatorial.

2) Crianças com idade entre três e seis meses, sem desnutrição grave: fórmula láctea modificada (NAN.I). Após três dias com ganho ponderal adequado receberam alta, sendo encaminhadas para

Tabela 1 – Fatores que apresentaram associação significativa com o óbito ao término da internação nos pacientes hospitalizados com diarreia aguda

FA*	Grupo I ¹ (n)	Grupo II ² (n)	% Total ³	FA/óbitos (%) ⁴	óbitos/FA (%) ⁵	RR ⁶
Idade < 6 meses	15	320	2,9	88,2	4,5	3,94
EPEC isolada nas fezes	9	118	1,8	52,9	7,1	3,38
Desnutrição de III grau	7	62	1,4	41,2	10,1	4,48
Intolerâncias alimentares	11	194	2,1	64,7	5,4	4,24

*FA = Fator de associação
 1 = Crianças que evoluíram para óbito.
 2 = Crianças que sobreviveram.
 3 = Porcentagem de pacientes que apresentavam o fator avaliado e que faleceram ao término da internação
 4 = Porcentagem de pacientes que apresentavam o fator avaliado que faleceram ao término da internação em relação ao total de óbitos
 5 = Porcentagem de óbitos entre os pacientes que apresentavam o fator avaliado
 6 = Risco relativo

acompanhamento ambulatorial.

3) Crianças com seis ou mais meses de idade: dieta semisólida, a base de carne de vaca e legumes, isenta de lactose ou dieta geral isenta de leite de vaca. Após 48 horas de tolerância, receberam alta para acompanhamento ambulatorial.

Na impossibilidade de atingir, por via oral, a ingestão calórica mínima de 100cal/Kg/dia, durante as primeiras 48 horas do início da fase de realimentação, foi introduzida a via naso-gástrica e, quando por esta via também não era possível a ingestão calórica mínima, os pacientes passaram a utilizar Nutrição Parenteral Total (NPT), preferencialmente por via periférica, como suplementação da oferta calórica diária.

Estudo laboratorial com fezes

Determinação do pH fecal e pesquisa de substâncias redutoras nas fezes

As pesquisas foram realizadas, rotineiramente em intervalos máximos de 24 horas, enquanto os pacientes persistiam com diarreia. As determinações de pH fecal foram realizadas rotineiramente utilizando-se fita de papel impregnada com indicador (LABSTIX®). A pesquisa de substâncias redutoras foi feita utilizando-se pastilhas de CLINI-TEST®, segundo o método de Kerry e Anderson¹⁸.

Coprocultura

Dentro das primeiras 48 horas de internação, amostras de fezes foram colhidas, para pesquisa dos seguintes agentes enteropatogênicos: Escherichia coli enteropatogênica clássica (EPEC),

Escherichia coli enteroinvasora (EIEC), Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC), Escherichia coli enterotoxigênica (ETEC), Shigella, Salmonella, Yersinia e Campylobacter foram isolados pelos métodos tradicionais; Rotavírus foi pesquisado pelo teste de aglutinação de partículas de latex sensibilizadas com anticorpo monoclonal (Slide Rota Kil - Biolabmérieux); cistos de Giardia lamblia foram pesquisados pelo método de Faust *et al.* e coloração pelo lugol e Cryptosporidium foi pesquisado pelo método de Ziehl - Nielsen modificado.

Análises estatísticas

Para análise dos resultados utilizaram-se os seguintes testes: Qui-Quadrado para tabelas 2X2 e quando necessário, o teste exato de Fisher. O Teste de estatística t, para avaliar a variável peso de nascimento e o Teste da mediana. O risco relativo foi utilizado para estimar a magnitude da associação entre os parâmetros estudados e a ocorrência de óbito.

RESULTADOS

Os fatores de risco que mostraram associação significativa com evolução letal foram: idade, desnutrição protéico-calórica de III grau, isolamento de sorogrupos EPEC à coprocultura e intolerância alimentar (Tabela 1). O risco relativo de evolução letal foi 3,9 vezes maior para os pacientes com idade inferior a 6 meses (4,5% X 1,1%) (p<0,05). O risco relativo de evolução para óbito foi 3,6 vezes maior entre os pacientes que se encontravam desnutridos de III grau em comparação com os eutróficos ou desnutridos de I e II graus no momento da internação (p<0,05).

Tabela 2 – Frequência dos agentes enteropatogênicos isolados nas fezes dos lactentes hospitalizados com diarreia aguda segundo evolução clínica (óbito ou sobrevida) ao término da internação

Agentes enteropatogênicos	Grupo I N	Grupo II N	Total	%Óbito
EPEC	9	118	127	7,1
<i>Shigella</i>	2	34	36	5,9
<i>Salmonella</i>	0	16	16	0
Ehec	0	1	1	0
Eiec	0	2	2	0
Etec	0	5	5	0
<i>Campylobacter</i>	0	20	20	0
<i>Cryptosporidium</i>	0	2	2	0
Rotavírus	0	13	13	0
Mista	1	30	31	3,2
Negativa	4	204	208	2,4
Total	16	445	461	3,5

EPEC - *Escherichia coli* enteropatogênica clássica; ETEC - *Escherichia coli* enterotoxigênica; EHEC - *Escherichia coli* enterohemorrágica; EIEC - *Escherichia coli* enteroinvasora
Grupo I - Óbito; Grupo II - sobrevida; N = número

No presente estudo algum agente enteropatogênico foi identificado nas fezes de 253 (54,9%) pacientes dentre as pesquisas etiológicas realizadas. A distribuição dos agentes enteropatogênicos, segundo a evolução clínica dos pacientes, está discriminada na Tabela 2. Sorogrupos de EPEC foram os agentes mais frequentemente isolados (27,5%), e dentre eles destacam-se os seguintes: O111 (19,3%) e O119 (5,2%). No grupo I a pesquisa etiológica resultou positiva em 75% dos casos, e sorogrupos de EPEC foram os mais prevalentes, tendo sido identificados em 56,3% dos casos, seguidos por *Shigella* (12,5%). No grupo II a pesquisa etiológica resultou positiva em 54,1% dos casos, e sorogrupos de EPEC também foram os mais prevalentes, embora com cifras mais baixas, tendo sido identificados em 42,2% dos casos, novamente seguidos por *Shigella* (7,6%).

Nos pacientes do grupo I a frequência de isolamento de sorogrupos de EPEC foi significativamente maior do que a de outros agentes enteropatogênicos, assim como naqueles casos em que a pesquisa etiológica resultou negativa, respectivamente: 7,1%, 2,4% e 1,9%. Desta forma, o risco relativo de óbito revelou ser 3,4 vezes maior nos casos em que se identificou algum sorogrupo de EPEC nas fezes, do que naqueles em que a pesquisa etiológica mostrou-se negativa.

A comparação associada entre as faixas etárias (≤ 6 meses vs. ≥ 6 meses) e identificação de algum sorogrupo de EPEC nas fezes revelou-se positiva em 33,2% (78/235) para os menores de 6 meses e em 21,7% (49/226) para os maiores de 6 meses; os

valores encontrados mostraram diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

Intolerância alimentar a pelo menos uma fórmula ocorreu em 11 (64,7%) pacientes do grupo I e em 194 (39,7%) pacientes do grupo II. O risco relativo de óbito para os pacientes que apresentaram intolerância alimentar foi 2,7 vezes maior do que para aqueles que não apresentaram esta intercorrência clínica. Houve maior prevalência de intolerância alimentar entre os pacientes com idades inferiores a seis meses do que aquela observada nos pacientes com idades superiores a seis meses, respectivamente: 53,9% vs. 27,1% ($p < 0,01$). Houve também associação significativa entre isolamento de algum sorogrupo de EPEC nas fezes e ocorrência de intolerância alimentar.

A causa mais frequente de óbito foi síndrome séptica, a qual ocorreu em 58,8% (10/17) dos pacientes, sendo que em 60% (6/10) dos casos foi possível identificar algum microorganismo à hemocultura. Os microorganismos isolados foram os seguintes: *Staphylococcus aureus* (3/6) e *Proteus mirabilis* (3/6). A segunda causa-morte mais relacionada foi broncopneumonia, em 11,8% dos casos (2/17).

DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos 17 crianças que evoluíram para óbito dentre 511 hospitalizadas por diarreia aguda, afim de determinar os fatores de risco associados a morte neste grupo de crianças. Os pacientes estudados apresentavam idade inferior a 5 anos, com mediana em ambos os grupos inferior a 12 meses. Ocorreu associação significativa entre idade inferior a 6 meses e óbito, com risco relativo quase quatro vezes maior nesta faixa etária. Nossos resultados são similares aos encontrados por Griffin⁸ e Lindtjorn¹⁰, enquanto que outros autores não encontraram esta associação^{8, 11, 20}. Entretanto em relação a estas últimas observações, a maioria destes trabalhos refere-se à pacientes com idade média mais alta, o que pode mascarar a importância das faixas etárias mais baixas na ocorrência de óbito. O predomínio das crianças menores de um ano, dentre as que foram hospitalizadas por diarreia aguda, revela que esta faixa etária tem uma maior predisposição para distúrbios hidro-eletrolíticos e quadros clínicos mais graves⁴.

A ocorrência de desnutrição protéico-calórica de terceiro grau foi significativamente maior no grupo I. Vários autores encontraram resultados semelhantes aos nossos, observando associação entre desnutrição e maior taxa de mortalidade^{21, 22}, desnutrição grave e óbito^{11, 23, 24}. Estes resultados são compreensíveis, pela maior susceptibilidade às infecções graves^{25, 26}

que gera maior agravo do estado nutricional²⁷, através das alterações metabólicas e diminuição da ingestão de alimentos durante os episódios²⁸⁻³⁰, posto que são fatores cumulativos às alterações imunológicas existentes²⁵. Os pacientes desnutridos de III grau que sobreviveram, apresentavam idades mais elevadas que aqueles que evoluíram para óbito; este fato coloca a idade como possível fator coadjuvante no maior risco de óbito neste grupo de pacientes.

Desde sua definitiva caracterização como agente enteropatogênico em meados da década de 40, EPEC tem sido apontada como um dos mais importantes agentes etiológicos da diarreia aguda endêmica e epidêmica, nos primeiros meses de vida¹⁹, em todo o mundo subdesenvolvido. Houve associação positiva entre a presença de EPEC nas fezes e óbito, sendo o risco relativo de óbito 3,3 vezes maior neste grupo de pacientes. Esta associação pode estar relacionada a maior incidência deste agente enteropatogênico em crianças menores de seis meses com diarreia aguda.

As lesões histopatológicas provocadas pela EPEC são responsáveis pelas alterações na função digestivo-absortiva do intestino delgado, que levam a diminuição da superfície absorptiva e do equipamento enzimático, em especial as dissacaridasas, existente nas microvilosidades dos enterócitos³¹⁻³⁵. Em decorrência disto, são perdidos por deficiente digestão/absorção, macronutrientes, tais como: gorduras³⁶, proteínas³⁷ e hidratos de carbono³⁸⁻⁴¹, fundamentais para o ganho pondero-estatural do lactente. Estas perdas são determinantes na ocorrência de intolerâncias alimentares, agravo do estado nutricional, prolongamento da diarreia, o que ocorre com frequência, quando sorogrupos de EPEC estão envolvidos na etiologia da diarreia.⁴²⁻⁴⁷

Intolerância alimentar ocorreu em 40,6% (205/505) dos casos e esteve significativamente associada à óbito, tendo 2,7 vezes mais risco de óbito que os que toleram a dieta oferecida (5,4% vs. 2%). Houve associação significativa entre idade (pacientes menores de seis meses) e intolerância alimentar.

A associação entre intolerância alimentar e óbito parece estar incluída num contexto bem mais amplo que a simples associação entre eles. A maior ocorrência de desnutrição protéico-calórica de III grau, bem como, idade inferior a seis meses e maior identificação de EPEC nas fezes deste grupo de pacientes, são fatores, isoladamente, determinantes de uma maior ocorrência de óbito. Possivelmente a intolerância alimentar neste grupo de crianças atua como um fator a mais no risco de óbito.

Septicemia foi considerada causa-morte em 58,8% (10/17) dos casos, seguida por broncopneu-

monia, em 11,8% (2/17) dos casos. Estes resultados confirmam estudos da literatura, onde septicemia esteve significativamente associada a óbito em crianças com diarreia aguda^{11, 48}. Outros autores confirmam a importância de infecções do trato respiratório inferior no aumento do risco de óbito em crianças hospitalizadas por diarreia aguda^{8,10,11,48} ao evidenciarem associação significativa entre pneumonia e óbito. Apesar dos distúrbios hidroeletrolíticos terem sido a principal causa de internação nas crianças com diarreia aguda, estes perderam sua importância como fator causal da mortalidade neste grupo de pacientes.

Em conclusão, a procedência, peso de nascimento, tempo de duração da diarreia e desidratação à admissão não foram fatores de interferência na ocorrência de óbito entre os pacientes avaliados. Entretanto, o isolamento de EPEC nas fezes, idade inferior a seis meses, desnutrição protéico-calórica de III grau e intolerâncias alimentares são fatores que estão interrelacionados na determinação do maior risco de morte nas crianças hospitalizadas com diarreia aguda. A associação entre idade inferior a seis meses e presença de EPEC nas fezes com a ocorrência de intolerâncias alimentares entre as crianças hospitalizadas com diarreia aguda, representa um potencial fator de risco para a letalidade neste grupo de pacientes.

SUMMARY

Lethality in hospitalized infants with acute diarrhea: risk factors associated to death

OBJECTIVES. Acute diarrhea is a very frequent disease in developing countries and is the first cause of death in infants under 2 years of age. This study was designed to evaluate the clinical and epidemiological factors associated to the death of 17 out of 511 infants hospitalized owing to severe acute diarrhea, between January 1989 and December 1995.

PATIENTS AND METHODS. The patients were divided into two groups according to their clinical evolution: Group I - Death and Group II - Survival. The following parameters were evaluated: birth weight, sex, age, duration of diarrhea (days) prior to admission, nutritional status, hydration, presence of an enteropathogenic agent in the stools, food intolerance and duration of hospitalization.

RESULTS. The analyzed factors have shown a significant association with death for the following variables: age, relative risk (RR)=4.0 for infants less than 6 months of age, identification of an enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) strain in the stools (RR=3.3), severe malnutrition at

admission to the hospital (RR=4.5), Occurrence of food intolerance during hospitalization (RR=2.7). Some enteropathogenic agent was identified in the stools of 253 (54.9%) infants, among the 461 (90.2%) studied. Group I revealed the presence of an enteropathogenic agent in 75% of the cases. The most frequent agents identified in Group I was: EPEC (56.3%) and Shigella (12.5%), while in Group II EPEC was identified in 26.5% of the patients.

CONCLUSIONS. The association of some factors such as age less than 6 months, severe malnutrition, food intolerance and the identification of EPEC strains in the stool culture are indicators of high risk of death in infants hospitalized due to severe acute diarrhea. [Rev As Med Brasil 1999; 45(2): 121-7.]

KEY WORDS: Acute diarrhea. Infants. Lethality. Risk factors of death.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bern, C; Martinez, J; Zoysa, I; Glass, R.I. - The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull. World Health Organ*, 1992; 70(6): 705-14,
- Snyder, JD. & Merson, MH. - The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease. A review of active surveillance data. *Bull. WHO*, 1982; 60: 5-13,
- Glass, RI.; Lew, JF.; Gangarosa, RE.; LeBaron, CW.; HO, MS. - Estimates of morbidity and mortality rates for diarrheal diseases in American children. *J. Pediatr.*, 1991;118: S27-33,
- Organizacion Mundial de La Salud - *Infecciones intestinales: informe de un comité de expertos de la OMS*. Ginebra, OMS, 1964. (Serie de informes técnicos, 288)
- Organizacion Panamericana de La Salud - *Las condiciones de la salud en las Americas*. Washington, D.C., OPAS, 1990. (Publicacion científica, 524).
- HO, MS.; Glass, RI.; Pinski, P; Anderson, LT. - Rotavirus as a cause of morbidity and mortality in the United States. *J. Infect. Dis.*, 1988; 158: 1.112-6,
- Hirschhorn, N - The treatment of acute diarrhea in children: An historical and physiological perspective. *Am J. Clin. Nutr.*, 1980; 33: 637-63,
- Griffin, PM.; Ryam, CA.; Nyaphisi, M; Hargrett-bean, N; Waldman, R.J.; Blake, PA. - Risk factors for fatal diarrhea: a case-control study of Ethiopian children. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1988; 23: 207-11.
- Khan, MU. & Islam, SS. - Risk factors for diarrhoeal deaths: A case-control study at a diarrhoeal disease hospital in Bangladesh. *Int. J. Epidemiol.*, 1986; 15(1):116-21.
- Lindtjorn, B - Risk factors for fatal diarrhea: a case-control study of Ethiopian children. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1991; 23: 207-11.
- Sachdev, HPS.; Kumar, S; Singh, KK.; Satyanarayana, L; Puri, RK. - Risk factors for fatal diarrhea in hospitalized children in India. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1991;12: 76-81.
- Reyes, H; Tomé, P; Cuevas, RP.; Guiscafré, H; Gutierrez, G - Factores de riesgo de mortalidad en diarrea e infecciones respiratorias agudas en niños menores de cinco años. *Gac. Med. Mex.*, 1992;128(5): 589-95,
- Organizacion Mundial de La Salud - *Tratamiento y prevención de la diarrea aguda*. Ginebra, OMS, 1989. (Pautas prácticas)
- Fagundes Neto, U Diarréia aguda. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 1983; 29: 166-73.
- World Health Organization - The management of diarrhoea and use of oral rehydration therapy. Geneva, WHO, 1985, 25pp.
- World Health Organization - Oral rehydration using a nasogastric tube in treatment and prevention acute diarrhea. Guidelines for the trainers health workers. Geneva, WHO, 1985.
- World Health Organization - Readings on diarrhoea. Student manual. Geneva, WHO, 1992, 147p.
- Kerry, KR. & Anderson, CM. - A ward test for sugar in faeces. *Lancet*, 1964; 1: 981-2.
- Robins-Browne, RM - Traditional enteropathogenic Escherichia coli infantile diarrhea. *Rev. Infect. Dis.*, 1987; 9: 28-53.
- Ryder, RN; Reeves, WC & Sack, RB - Risk factors for fatal childhood diarrhea: a case-control study from two remote Panamanian islands. *Am. J. Epidemiol.*, 1985;121(4): 605-10.
- Bairagi, R; Koenig, MA & Mazunder, KA - Mortality discriminating power of some nutritional sociodemographic, and diarrheal disease indices. *Am. J. Epidemiol.*, 1993;138(5): 310-7.
- Beau, JP; Garenne, M; Diop, B; Briend, A; MAR; ID - Diarrhoea and nutritional status as risk factors of child mortality in a Dakar hospital (Senegal). *J. Trop. Pediatr.* 1987; 33: 4-9.
- Bhan, MK; Arora, NK; Ghai, OP; Ramachandran, K; Khoshoo, V; Bhandari, N - Major factors in diarrhoea related mortality among rural children Indian. *J. Méd. Res.*, 1986; 83: 9-12.
- Chen, LC; Chowdury, A & Huffman, SL - Anthropometric assesment of enetry-protein malnutrition and subsequent risk of mortality among preschool aged children. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980; 33:1.836-45.
- Chandra, RK - Nutritional regulation of immunity and infection: from epidemiology to fenomenology to clinical practice. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1986; 5: 844-52.
- Tomkins, A - Nutritional status and severity of diarrhoea among pre-school children in rural Nigéria. *Lancet*, 1981;18: 860-1.
- Whitehead, RG & Biol, FI - Infection and development kwashiokor and marasmus in Africa. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977; 30:1.281-4.
- Becker, S; Black, RE & Brown, KH - Relative effects of diarrhea, fever and dietary energy intake on Weight gain in rural Bangladesh children. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991; 53:1.499-503.
- Beisel, WR; Magnitude of the host nutritional responses to infection. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977; 30: 1.236-47.
- Mata, LT; Kromal, RA; Urrutia, JJ; Garcia, B - Effect of infection on food intake and the nutritional state: perspectives as viewed from the village. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977; 30: 1.215-17.
- Hart, CA, Batt, RM. & Saunders, JR - Diarrhoea caused by Escherichia coli. *Ann. Trop. Pediatr.*, 1993; 13: 121-31.
- Levine, MM & Edelman, R - Enteropathogenic Escherichia coli of classic serotypes associated with infant diarrhea: epidemiology and pathogenesis. *Epidemiol. Rev.*, 1984; 6:31-51.
- Licastro, R; Toccalino, H & Garcia Cardo, A - Actividad disacaridásica em diarreas agudas en la infancia. *Arch. Argent. Enferm. Ap. Digest.*, 1970; 65: 271-4.
- Weijers, HA & Van De Kamer, JH - Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes. II. *Acta. Paediatr.*, 1962; 51:371.
- Weijers, HA. Van De Kamer, JH; Dicke, WK; Ijsseling, J - Diarrhea caused by deficiency of sugar splitting enzymes. I. *Acta. Paediatr.*, 1961; 50:55.
- Lifshitz, F & Holman, GH. - Dissacaridase deficiencies with steatorrhea. *J. Pediatr.*, 1964; 64:34.
- Fontana, M; Zuin, G; Galliet, L; Paccagnini, S; Vill, M; Loquercio, L - Fecal alpha-1 antitripsin excretion in acute diarrhea: relationship with causative pathogens. *Helv. Paediatr. Acta.*, 1988; 43: 211-8.

38. Coello-Ramirez, P & Lifshitz, F - Enteric microflora and carbohydrate intolerance in infants with diarrhea. *Pediatrics*, 1972; 49(2):233-40.
39. 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.
40. Lugo-De-Rivera, C; Rodriguez, H & Torres-Pinedo, R - Studies on the mechanism of sugar malabsorption in infantile infectious diarrhea. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1972; 25:1248-53.
41. Trounce, JQ & Walker-Smith, JA - Sugar intolerance complicating acute gastroenteritis. *Arch. Dis. Child.*, 1985; 60: 986-90.
42. Baqui, AH.; Sack, RB; Black, RE; Haider, K.; Hossain, A; Aalim, ARMA; Yunus, M; Chowdhury, HR.; Siddique, AK - Enteropathogens associated with acute and persistent diarrhea in Bangladeshi children < 5 years of age. *J. Infect. Dis.*, 1992; 166: 792-6.
43. Fagundes Neto, U; Ferreira, VC.; Patrício, FRS; Mostaço, VL.; Trabulsi, LR - Protracted diarrhea: the importance of the enteropathogenic E.coli (EPEC) strains and Salmonella in its genesis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1989; 8(2): 207-11.
44. Fagundes Neto, U; Patrício, 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 monosaccharide intolerance. *Arq. Gastroenterol.*, S. Paulo, 1979; 16(suppl.4): 205-8.
45. Hill, SM; Phillips, AD & Walker Smith, JA - Enteropathogenic Escherichia.coli and life threatening chronic diarrhoea. *Gut*, 1991; 32: 154-8,
46. Mostaço, VLC; Trabulsi, LR & Fagundes Neto, U - Agentes enteropatogênicos isolados no suco entérico em crianças com diarréia aguda e protraída. *Rev. Paul. Med.*, 1987; 105(3): 123-7.
47. Rothbaum, R; McAdams, AJ; Gianella, R; Partin, JC - A clinicopathologic study of enterocyte adherent Escherichia coli: a cause of protracted diarrhea in infants. *Gastroenterology*, 1982; 83: 441-54.
48. Rahman, M; Huq, F; Sack, DA.; Butler, T.; Azad, AK.; Alam, A; Nahar, N; Islam, M - Acute tower respiratory tract infections in hospitalized patients with diarrhea in Dhaka, Bangladesh. *Rev. Infect. Dis.*, 1990; 12(6): S899-S906.