

Espru Tropical

Ana Luiza Nobre Guimarães¹

Gabriela Abreu Paes Carneiro da Costa²

Profa. Ms. Maria de Fátima Malízia Alves³

Resumo: O presente estudo visa analisar e discutir o caso clínico em questão sobre Espru tropical. Para tal, foram levantadas as possíveis etiologias, assim como os mecanismos fisiopatológicos prováveis da doença. Além disso, foram abordados a epidemiologia, sintomas, tratamento e prognóstico, sendo estes de extrema importância para a discussão do caso relatado. Essa revisão de literatura foi realizada a fim de compreender melhor essa patologia rara, porém de grande importância médica, e com ainda pouca pesquisa ao seu redor. Vale também enfatizar que os estudos acerca do Espru tropical ainda geram discussões sobre o assunto, pois ainda existem fatores enigmáticos sobre essa doença, assim como divergências, principalmente a respeito de sua etiologia e tratamento adequados.

Abstract: The aim of this review is to analyze and discuss the medical case about Tropical Spru. In this way, the possible etiologies and the pathophysiological mechanisms of the disease will be discussed. Furthermore, epidemiology, symptoms, treatment and prognosis were also approached, considering the importance of these aspects in the discussion of the case. The literature review was developed to better understand this pathology, which is rare, but has great medical importance, and still hasn't been studied a lot around the world. It's important to emphasize that the studies around Tropical Spru caused a lot of discussion among scientists, once there are some uncertainties about the disease, just like divergences between studies, specially about Spru's etiology and treatment.

Introdução

Apesar de já no século XIX sintomas de espru tropical terem sido notados em soldados britânicos que se instalaram na Índia (O'BRIEN, 1979), somente em 1967 foram reconhecidas endemias e epidemias em algumas ilhas do Caribe, no subcontinente indiano e no sudoeste da Ásia (KLIPSTEIN, 1967). Inclusive essa doença foi indicada como a maior causa de má absorção em crianças e adultos indianos (RAMAKRISHNA, 2013). Todavia, só em 1980 essa doença foi descrita no Brasil em crianças menores de 4 anos com diarreia crônica em áreas carentes (ALVES *et al*, 2002).

Estudos em países tropicais apontaram que indivíduos adultos sem sintomas gastrointestinais apresentavam alterações morfológicas intestinais e menor capacidade de absorção de D-xilose quando comparados a pessoas híidas que vivem em países desenvolvidos. Essas lesões intestinais são indistinguíveis daquelas presentes em pacientes com espru tropical. Por isso, Klipstein (1970) propôs a teoria do modelo "iceberg". Nessa analogia, a porção emersa corresponderia ao espru tropical clássico com sua clínica característica e a porção submersa, aos indivíduos assintomáticos com anomalias morfofuncionais na mucosa do intestino delgado.

Entretanto, há indicativos que a enteropatia ambiental e o espru tropical tem etiologias diferentes e não são alternativas de manifestações para a mesma doença (BAKER e MATHAN, 1972). Além disso, na literatura atual sugere-se que apesar de parecer haver alguma sobreposição pela clínica e histologia, não há evidências concretas de que estão diretamente relacionadas (ALVAREZ *et al*, 2014). Contudo, o livro *Patologia Clínica*, Hobbins, 9ª edição indica que espru

¹ Aluna do 3º ano do curso de Medicina da EMSM.

² Aluna do 3º ano do curso de Medicina da EMSM.

³ Mestre em Bioquímica e professora da disciplina Iniciação à Prática Médica I na Escola de Medicina Souza Marques.

tropical é uma nomeação anterior da enteropatia ambiental, logo em muitos trabalhos pode ser que o autor tenha considerado essas nomenclaturas como sinônimos, o que foi o caso neste artigo. Acima de tudo, objetivase discutir um caso sobre tal patologia, após a revisão da literatura.

Etiologia

Essa patologia é comumente observada em moradores e turistas da África Ocidental, América Central, América do Sul, Caribe, Porto Rico, Sudeste Asiático e subcontinente indiano, mas não foi descrita na Jamaica ou África subsaariana (BATHEJA *et al*, 2010). Além disso também foi encontrada em populações aborígenes no norte da Austrália e principalmente entre populações carentes no Brasil, Guatemala, Índia e Paquistão de acordo com o livro Patologia Básica, Hobbins, 9º edição. Entretanto, Trehan (2009) não observou correlação entre enteropatia tropical e classe ou origem étnica em moradores de países em desenvolvimento.

Nesse sentido, Alves e colaboradores (2002) apontaram que condições ambientais precárias e ausência de saneamento básico podem ser relacionadas à ocorrência de espru tropical, sendo essas condições importantes causas componentes. Isso corrobora com os trabalhos de Trehan e colaboradores (2009) que alegam alta prevalência na comunidade rural. Logo, é considerada uma doença da sociedade e acomete crianças e adultos que vivem em condições insalubres (KLIPSTEIN, 1967). Tanto que, apesar de ser uma doença endêmica em várias regiões tropicais, não é comum na América do Norte e na Europa (BATHEJA *et al*, 2010).

Estima-se que essa doença acometa 150 milhões de crianças no mundo, segundo o livro Patologia Básica, Hobbins, 9º edição. Contudo, aparentemente a incidência de espru tropical está em declínio. Especula-se que isso pode ser o resultado de maior acesso a antibióticos e melhores práticas de higiene nestas áreas tropicais (ALVAREZ *et al*, 2014).

Lindenbaum (1973) levantou o debate sobre se o espru tropical seria um conjunto de fatores ou teria uma causa fundamental desconhecida como etiologia. Mesmo assim, há forte relação da ocorrência da doença com as condições insalubres, tanto que após a mudança para um ambiente com adequadas condições saneamento básico é possível a reversão espontânea de má absorção de D-Xilose, um dos problemas associados a essa patologia. (KLIPSTEIN, 1967).

Apesar de O'Brien (1979) apontar evidências indiretas, tais como deformações na mucosa intestinal em crianças com deficiência de B₁₂ e ácido fólico, de que as deficiências nutricionais podem ter um papel etiológico para as lesões intestinais, Wheby e colaboradores (1968) indicaram que as alterações intestinais e na medula no espru tropical se diferem daquelas na deficiência de folato. No espru tropical há mudanças mais notórias nas criptas intestinais do que na medula, sendo que na deficiência de ácido fólico a mudança intestinal é mínima e a medular é evidente. Dessa forma, concluíram que há uma lesão primária no epitélio gastrointestinal que, por sua vez, leva a má absorção e a deficiência nutricional.

Contudo, a origem dessa lesão ainda é desconhecida, mas pode envolver algum produto bacteriano, alguma interferência na síntese de DNA celular ou na maturação dessas células por um vírus ainda desconhecido. Essa lesão se caracteriza pelo alargamento das células da cripta com basofilia citoplasmática, que é gerada por uma alteração na maturação do epitélio intestinal (WHEBY *et al*, 1968).

Outra hipótese, mas descartada, seria a dieta deficiente em proteínas. Isso porque nem todos os animais, adultos ou crianças com Kwashiorkor nos trópicos, mesmo com marcadores de hipoproteinemia, apresentam tal enfermidade. (LINDENBAUM, 1973).

Já para Goshal e colaboradores (2013), o supercrescimento bacteriano no duodeno poderia ser a etiologia. Desta forma, Baker (1976) relacionou a participação de agentes enteropatogênicos na gênese da enteropatia ambiental, afirmando que os episódios repetidos de infecção intestinal poderiam provocar uma lesão duradoura do intestino delgado. Nesse sentido, observou-se colonização e crescimento bacteriano excessivo em grande parte dos pacientes, além da resposta

ao tratamento com antibiótico. Essa contaminação do intestino delgado é dada por bactérias entéricas aeróbicas, incomum nessa área (BATHEJA *et al*, 2010).

Um fator que descarta o papel causal do supercrescimento bacteriano é a falta de êxito da rifaximina na resolução clínica do espru tropical. Esse antibiótico é capaz de agir em outras doenças cujo o início patogênico reconhecido é o envolvimento de alterações na microbiota intestinal. O mesmo problema ocorre no efeito da rifaximina, porque esse fármaco resolve a clínica de outras doenças de alteração na microbiota intestinal. Dessa forma, descarta-se a possibilidade de o supercrescimento bacteriano causar a doença. Sendo considerado útil apenas para diagnóstico (THEHAN *et al*, 2009).

Além disso, a infecção intestinal aguda parece ser relacionada com a doença, já em alguns outros pacientes observou-se a dieta rica em gordura como um fator que precipitou a patologia (O'BRIEN, 1979). No Caribe encontrou-se uma associação com banquete periódico e consumo de alimentos gordurosos (RAMAKRISHNA, 2013).

Nesse sentido, como muitas das características do espru condizem com uma etiologia infecciosa, por exemplo a epidemiologia dos surtos (RAMAKRISHNA, 2013). Todavia, não se obteve sucesso no isolamento de nenhum patógeno nas fezes ou no aspirado intestinal, gerando resultados inconclusivos.

Fisiopatologia

Nessa patologia foi identificado um supercrescimento bacteriano não específico no duodeno, o que se tornou uma das características marcantes da doença (FAGUNDES NETO, 1996). Isso pode determinar a má absorção intestinal que pode surgir com ou sem sintomatologia de diarreia crônica associada com desnutrição e déficit no crescimento em crianças (FAGUNDES NETO, 1996). O que se propõe é que a estase, pela má absorção de gordura, desregule a motilidade estomacal e duodenal (GOSHAL *et al*, 2013).

Fisiologicamente a motilidade dessa parte do trato digestório é comandada por hormônios intestinais como peptídeo YY (PYY), neurotensina e o peptídeo glucagon que causaria essa estase, mas conseguiram relacionar o tempo de trânsito orocecal prolongado com o grau de esteatorreia. Mais do que isso, o tratamento que leva a melhora deste sintoma também reduz esse tempo de trânsito (GOSHAL *et al*, 2013).

Além disso, a mucosa ileal dos pacientes acometidos com essa patologia pode ser mais sensível a ácidos graxos, assim relata-se que alguns pacientes com espru tropical têm uma resposta exagerada ileal à gordura, mas não é claro se essa resposta é geneticamente determinada ou um indicativo de lesão extensa da mucosa. Essa baixa motilidade duodenal, além de promover o supercrescimento bacteriano, também agrava o prejuízo na absorção, o que gera um ciclo vicioso. Mas, é importante enfatizar que é improvável que essa colonização bacteriana não específica na primeira porção do intestino delgado seja a etiologia do espru tropical. (RAMAKRISHNA, 2013).

Todavia, essas bactérias podem piorar o estado anormal da morfologia e função intestinal. Isso ocorre por elas desconjugarem os sais biliares, assim como promoverem a 7- α -desidroxilação dos mesmos e formando sais biliares secundários. Esses sais biliares secundários (deoxicólico e litocólico) são capazes de lesionar a mucosa causando atrofia vilositária parcial. Logo, além de diminuir a formação de micela mista no processo de metabolismo de gorduras, e com isso haver menor solubilização das gorduras da dieta e gerar esteatorreia, as lesões também podem promover a secreção de água e eletrólitos (FAGUNDES NETO, 1996).

Além disso, por causa do supercrescimento bacteriano as proteínas da dieta são catabolizadas no espaço intraluminal (FAGUNDES NETO, 1996). Sobre os carboidratos, Fagundes Neto (1996) apontou que as elas os utilizam para seu crescimento e isso forma ácidos graxos de cadeia curta e gases, como o hidrogênio, que se difunde pela mucosa e é eliminado pelos pulmões. Além disso, afeta a ultraestrutura do intestino delgado. Com esse acúmulo de carboidratos não absorvidos e

ácidos graxos de cadeia curta, que seriam absorvidos principalmente no estômago, há secreção de água para luz intestinal por força osmótica.

Mais do que isso, a má absorção secundária à lactose pode ser notada em pacientes diagnosticados com espru tropical (ALVES *et al*, 2002). Isso é resultado de lesões no intestino delgado e é mais frequente em crianças. A lactose é um dissacarídeo hidrolisado pela lactase. Sem essa enzima, a lactose é fermentada no cólon, o que gera ácido lático, metano (CH₄) e gás hidrogênio (H₂). Por causa desses gases há desconforto por distensão intestinal e flatulência. Além disso, o ácido lático é osmoticamente ativo, causando diarreia (BARBOSA e ANDREAZZI, 2011).

Pela lesão inicial gerada por um mecanismo ainda desconhecido, há a deficiência na absorção de ácido fólico e B₁₂. Com isso, há interferência na síntese correta de DNA pelas células hematopoiéticas (WHEBY *et al*, 1968). Isso ocorre pela síntese de timina ser prejudicada e deste modo não ocorre a divisão celular (SÁ, 2017). Por sua vez, há prejuízo do sistema de regeneração causando a anemia megaloblástica em casos não tratados e avançados de espru tropical (WHEBY *et al*, 1968). As hemácias, como já possuem tempo médio de sobrevivência serão retiradas, porém não são repostas (SÁ, 2017).

Essa deficiência nutricional também interfere no sistema de regeneração das células das criptas intestinais, agravando a lesão intestinal inicial e diminuindo as vilosidades e prejudicando ainda mais a absorção de nutrientes, com ênfase no prejuízo da lactase e sacarase, por sua localização (WHEBY *et al*, 1968). Há também evidências de diminuição do transporte e captação dos aminoácidos pela mucosa intestinal (FAGUNDES NETO, 1996).

Sintomas

A enteropatia ambiental pode ser encontrada em duas formas clínicas: assintomática e sintomática (FAGUNDES NETO, 1996; MORAIS, 1984). É importante notar que a desnutrição pode ocorrer sem diarreia (ALVAREZ *et al*, 2014).

Klipstein (1967) já indicava que nesta patologia, há sintomas gastrointestinais, perda de peso, atrofia das vilosidades intestinais e má absorção. Além disso, há anormalidades na morfologia intestinal tanto nos indivíduos sintomáticos quanto nos assintomáticos, que são indistinguíveis. Por isso, a relação entre anomalias morfológicas e sintomas é desconhecida, mas Klipstein presumiu que é devido a respostas de severidades diferentes aos não identificados fatores ambientais.

Já O'Brien (1979) identificou que o que se iniciava como uma diarreia comum em seguida evoluiu para a diarreia característica do espru. Ela apresenta aspecto espumoso, esbranquiçado e volumoso, sendo característico de fezes gordurosas. As fezes normalmente contêm ácidos graxos livres e não gordura neutra (RAMAKRISHNA, 2013).

Além disso, os pacientes em sua maioria apresentam ulcerações aftosas e congestão na língua e boca. Com isso, há a variação desde não conseguir saborear os alimentos até a aversão pelos mesmos. Ademais, desconforto epigástrico, flatulência, emagrecimento progressivo, fraqueza, debilidade, desânimo mental. Isso além da palidez que é acompanhada pela anemia megaloblástica de natureza progressiva (O'BRIEN, 1979).

O'Brien (1979) também caracterizou etapas do processo natural da doença no espru. A primeira é formada por diarreia matinal, apresentando esteatorreia; desconforto após comer; sintomas gastrointestinais como dor e inchaço; flatulência; perda rápida de peso; astenia exacerbada; curva plana de tolerância à glicose. Em seguida, a segunda fase acrescenta glossite e estomatite angular. Por fim, na terceira etapa há irritabilidade, falta de concentração, perda de memória e anemia megaloblástica. Além disso, no exame físico o paciente também pode apresentar palidez, estomatite angular, edema periférico devido à deficiência proteica, dermatite, osteopenia e febre, que é atípica, mas pode ocorrer. Também se observa deficiências eletrolíticas

incluindo hipomagnesemia e hipofosfatemia. Nas formas de desnutrição avançada, a falta de vitamina A pode resultar em cegueira noturna e níveis baixos de vitamina B₁₂ crônicos podem causar sintomas neurológicos devido à degeneração subaguda combinada da medula espinhal (BATHEJA *et al*, 2010).

Nos casos não tratados e avançados dessa patologia, relata-se a anemia megaloblástica secundária a deficiência nutricional. Dessa maneira, evidencia-se que a deficiência nutricional agrava a persistência das anormalidades nas criptas. Entretanto, vale-se enfatizar que não é iniciado por esse problema (WHEBY *et al*, 1968).

Além disso, a anemia megaloblástica está associada a sintomas neurológicos e com a comum tríade: fraqueza, glossite e parestesias. Isso ocorre pela degeneração dos cordões laterais e posteriores da medula espinhal. O transtorno de humor pode estar associado à deficiência da vitamina B₁₂ e o ácido fólico por possuírem o papel de metilar moléculas precursoras de monoaminas, como serotonina, noradrenalina e dopamina. Mais do que isso, a síntese S-adenosil-metionina (SAM), responsável por várias reações de metilação no cérebro e com possíveis efeitos de humor também é afetada (SÁ, 2017).

Diagnóstico

Enfatiza-se que espru tropical possui um diagnóstico de exclusão. Como os sintomas são em sua maioria vagos e inespecíficos para essa patologia (ALVAREZ *et al.*, 2014), há um critério específico que inclui teste bioquímico mostrando a má absorção de duas substâncias não relacionadas e a falta de outras causas para essa má absorção (GOSHAL *et al*, 2013).

Observa-se má absorção intestinal de gordura, Xilose e Vitamina B₁₂, além de na biópsia duodenal haver diminuição das vilosidades, infiltração de células inflamatórias densas, achatamento e vacuolização das células colunares cujos núcleos tornam-se, sobretudo nas criptas, maiores (O'BRIEN, 1979). Além disso, descobriram que uma inflamação rica em eosinófilos com linfocitose intraepitelial na mucosa duodenal, o que sugere espru tropical. (ALVAREZ *et al*, 2014). Como a maturação epitelial está prejudicada, observa-se também o alargamento das células da cripta com basofilia citoplasmática. (WHEBY *et al*, 1968).

É importante distingui-lo da doença celíaca, devido à semelhança nos achados histológicos. No entanto, o espru tropical envolve todo comprimento do intestino delgado, enquanto normalmente a doença celíaca não afeta o ílio terminal. Ademais, na segunda há o achatamento completo das vilosidades, o que é raro no espru. Outro diferencial envolve os fatores de risco para falta de motilidade e estase, presentes na doença celíaca, que leva ao supercrescimento bacteriano idêntico ao no espru tropical. Logo, a história do paciente também é importante (BATHEJA *et al*, 2010).

Por meio do teste do hidrogênio no ar expirado, pode-se pesquisar a proliferação exacerbada de bactérias no duodeno, após a ingestão de lactose por via oral, de uma forma não invasiva, servindo como um indicativo para o diagnóstico (ALVES *et al*, 2002). Outra forma é através do teste de absorção de D-xilose que se baseia na aferição da quantidade de xilose em amostras de sangue ou urina após 5 horas da ingestão de uma solução de D-xilose. Todavia, é um teste pouco sensível e específico, pois avalia intolerância ao glúten, doença celíaca, síndromes malabsortivas e função jejunal, além do espru tropical. Sendo assim, precisa-se de diagnóstico diferencial de diarreias (KLIPSTEIN, 1967).

Sobre a morfologia intestinal, apresenta mucosa duodenal normal durante os 2 primeiros meses, mas com pequenas deformações arquitetônicas nas vilosidades e uma pequena infiltração celular. Após 3 meses se apresentam atrofia vilosa parcial e folhas mais espessas ou torcidas, esse segundo sendo mais comum (O'BRIEN, 1979).

Uma resposta sintomática rápida a terapia com folato é observada com muita frequência em espru tropical e raramente em outras formas de doença do intestino delgado com anemia megaloblástica. Portanto, também é considerado diagnóstico da doença (ALVAREZ *et al*, 2014).

Tratamento

O tratamento inicia-se com a reposição de fluidos e eletrólitos, seguido reposição de B₁₂ parenteral, folato oral e suplementação de ferro. O folato pode atuar na melhora da anemia macrocítica e da estrutura das vilosidades, o que, em conjunto com restrição de ácidos graxos de cadeia longa na alimentação, ajuda a reduzir a diarreia (BATHEJA *et al*, 2010). Além disso, foi constatado que houve uma melhora na função de barreira intestinal e crescimento linear em crianças brasileiras com uma suplementação de micronutrientes, vitamina A e zinco, colaborando para abrandamento dos sintomas (TREHAN *et al*, 2009). Outros pacientes relatados apresentaram resposta ao tratamento com repouso, dieta e ópio, porém com muitas recaídas. (O'BRIEN, 1979). As melhores respostas foram obtidas com sulfaguanitidina, fármaco que pertence ao grupo das sulfonamidas, antimicrobianos que possuem amplo espectro, ou seja, ação sobre muitas bactérias. (MARQUES, 2010). É importante ressaltar que a sulfaguanidina faz parte do grupo das sulfonamidas entéricas, assim de uso clínico em infecções limitadas ao trato gastrointestinal. Trata-se de um análogo estrutural do PABA e, com isso, compete de maneira antagônica com este pelo sítio na enzima responsável pela síntese de ácido fólico. Os micro-organismos sensíveis a esse fármaco têm a necessidade de sintetizar ácido fólico por não conseguirem obtê-lo de forma exógena.

Com isso, há resposta positiva dos pacientes quanto a anemia megaloblástica; retorno do apetite, alguns inclusive com aumento no peso; desaparecimento da glossite; amenização dos sintomas gastrointestinais. No entanto, estudos prévios indicam que o ácido fólico é mais eficiente no tratamento da lesão intestinal em indivíduos com casos agudos do que nos crônicos, já que sobre o retorno da morfologia e a função intestinal, em menos da metade dos pacientes ocorre melhora (RICKLESS *et al*, 1972). Para a reversão total desses principais fatores, mostrou-se efetivo em o uso de Tetraciclina oral, que acompanha melhora sintomática e hematológica, além de ganho de peso. Outra opção é uma preparação não absorvível de sulfa. Esse tratamento é totalmente eficaz ao final de 6 meses. Contudo, poucas pessoas obtiveram retorno da absorção normal de Xilose, lipídio, B₁₂ (RICKLESS *et al*, 1972). Tratamento com antibióticos, se bem-sucedido reduz a esteatorreia e o tempo de trânsito orocecal (GHOSHAL *et al*, 2013). Porém, a antibioticoterapia pode não ser totalmente eficaz em todos os casos de espru devido ao fato de que já foram encontradas anormalidades morfológicas e funcionais após 5 anos ou mais na maior parte dos pacientes que cessaram esse tipo de tratamento (RICKELS *et al.*, 1972). Existe ainda a possibilidade de reversão espontânea na má absorção de D-xilose após a mudança para um local com condições de salubridade. (KLIPSTEIN, 1967) É comum haver recaídas e recorrências de anormalidades intestinais após o tratamento, para pacientes de regiões tropicais, sendo a taxa de recaída em pessoas em regiões endêmicas de 20-50%.

Prognóstico

O prognóstico é completamente variável e pode reverter espontaneamente ou resultar em desnutrição crônica. Pode ocorrer uma disfunção intestinal pós-disenteria resultante da inflamação da mucosa intestinal. Teoricamente, essa inflamação pode potencialmente levar a diminuição da parestesia entérica e a baixa motilidade. (BATHEJA *et al*, 2010). Em casos avançados e não tratados dessa doença, constata-se anemia megaloblástica. Isso ocorre de forma secundária pela má absorção de ácido fólico e B₁₂, que são necessários para síntese de DNA no tecido hematopoiético. Essa deficiência nutricional inclusive pode agravar a lesão intestinal

característica do espru tropical, diminuindo o número de células das vilosidades já que sua replicação celular também depende desses componentes para síntese adequada de DNA (WHEBY *et al*, 1968). De acordo com Morales (2001), o espru tropical pode levar a insuficiência pancreática, mas isso é incomum entre os pacientes. Isso pode ocorrer principalmente devido a queda na secreção de CCK-B e secretina, levando a baixa na estimulação hormonal para secreção pancreática. Logo, essa insuficiência seria secundária às desordens intestinais. Tanto que as fezes normalmente contêm ácidos graxos livres e não gordura neutra, o que se difere de quando não há a lipase, como na insuficiência pancreática (RAMAKRISHNA, 2013). Mesmo assim, pode contribuir para má absorção no espru tropical (MORALES, 2001). O espru tropical também pode ser fatal se não for tratado. Somente no sul da Índia, relatadas até 20% a taxa de mortalidade. Todavia, há perspectiva de diminuição já que há antibióticos mais novos (ALVAREZ *et al*, 2014)

Referências bibliográficas

- ALVAREZ, J.J.; ZAGA-GALANTE, J. VERGARA-JUAREZ, A.; RANDALL C.W.: **Tropical sprue**, Journal of Tropical Diseases. Review article. 2014; 2:1.
- ALVES, G.S; MORAES, M.B; NETO, U.F. **Estado nutricional e teste do hidrogênio no ar expirado com lactose e lactulose em crianças indígenas terenas**, J Pediatr (Rio J 2002;78(2):113-9.
- BAKER, S.J. **Subclinical Intestinal Malabsorption in Developing Countries** . Bull World Health Organ, 54(5), 1976, pp. 485-494.
- BAKER SJ & MATHAN VI. **Tropical enteropathy and tropical sprue**, Br Med Bull. 1972; 28:87-92.
- BARBOSA C.R. & ANDREAZZI M.A.; **Int tolerância à Lactose e Suas Consequências no Metabolismo do Cálcio**. Revista Saúde e Pesquisa, v. 4, n. 1, p. 81-86, jan./abr. 2011.
- BATHEJA, M.J, LEIGHTON, J.; AZUETA, A.; HEIGH, R. **The face of tropical sprue in 2010**. Case Rep Gastroenterol. 2010;4(2):168-72. doi: 10.1159/000314231.
- FAGUNDES NETO, U. **Enteropatia ambiental** . Rio de Janeiro, Revinter, 1996, 203 p.
- GHOSHAL, U.C; KUNAR, S.; MISRA, A.; CHOUDHURI, G. **Pathogenesis of tropical sprue: a pilot study of antroduodenal manometry, duodenocaecal transit time & fat-induced ileal brake** . The Indian Journal Of Medical Research. India, 137, 1, 63-72, Jan. 2013. ISSN: 0971-5916.
- KLIPSTEIN, F. A. **Tropical Sprue – An Iceberg Disease?** Ann Intern Med, 1967, 66(3), pp. 622-623, New York, NY.
- KLIPSTEIN, F. A. **Recent Advances in Tropical Malabsorption**. Scand J Gastroenterol Suppl, 6, 1970, pp. 93-114.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J.C. **Patologia básica Robbins**. Enteropatia Ambiental (Tropical). 9ª edição.
- LINDENBAUM, J. **Tropical enteropathy**. Gastroenterology, New York 1973: 64 (4) , pp. 637-652.
- MARQUES, B. **Sanidade: Sulfonamidas** . Animal World porkworld nov/dez 2010 | ano 10.
- MORAIS, M. B. **Capacidade de absorção da D-xilose em duas comunidades brasileiras: crianças da periferia da cidade de São Paulo e crianças índias do Alto Xingu**. Dissertação de Mestrado. Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1984.
- MORAIS, M.B; NETO, U.F. **Fome e Desnutrição: Enteropatia ambiental** . Estud. av. vol.17 no.48 São Paulo Mai/Ago. 2003.
- MORALES, M; GALVÁN, E.; MERY, C.M.; CASTRO, G.; USCANGA, L.F.; ROBLES-DÍAZ, G. **Exocrine pancreatic insufficiency in thropical sprue**. Digestion . Switzerland, 63, 1, 30-34, 2001. ISSN: 0012-2823.
- O'BRIEN, W. **Tropical sprue: a review** . Journal Of The Royal Society Of Medicine. England, 72, 12, 916-920, Dec. 1979. ISSN: 0141-0768.
- RAMAKRISHNA, BS. **Tropical sprue: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma**. The Indian Journal of Medical Research. India, 137, 1, 12-14, Jan. 2013. ISSN: 0971-5916.
- RICKELS, F.R; KLIPSTEINS, F.A; TOMASINI, J.; CORCINO, J.J, JOSE, M. N. **Long-Term Follow-Up of Antibiotic-Treated Tropical Sprue Annals Of Internal medicine** Data: February 1, 1972 San Juan, Puerto Rico.
- SÁ, L. S. M. **A Anemia Megaloblástica e seus efeitos fisiopatológicos** . Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde. Salvador, v. 5, n. 5, p. 55-61, jan./jun. 2017.

TREHAN, I; SHULMAN, R.J.; OU, C.N.; MALETA, K.; MANARY, M.J. **A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin, a nonabsorbable antibiotic, in the treatment of tropical enteropathy.** The American Journal Of Gastroenterology. United States, 104, 9, 2326-2333, Sept. 2009. ISSN: 1572-0241.

WHEBY, M.S; SWANSON, V; BAYLESS, T.M. Jejunal crypt cell and marrow morphology in tropical sprue. Annals Of Internal Medicine. United States, 69, 3, 427-434, Sept. 1968. ISSN: 0003-4819.