

Gastroenterite a *Shigella* na Idade Pediátrica

ANA CRISTINA FERREIRA, MARIA JOÃO BRITO, TERESA SARDINHA, JORGE MACHADO,
GONÇALO CORDEIRO FERREIRA, MARIA CÉU MACHADO

Departamento de Pediatria Hospital Fernando Fonseca

Resumo

A Shigelose é uma causa importante de morbilidade e mortalidade na idade pediátrica.

Objectivos: Caracterizar a clínica, epidemiologia e alterações laboratoriais da Shigelose numa população infantil da área Amadora-Sintra e identificar factores associados ao aparecimento de complicações.

População e Métodos: Estudo retrospectivo de 1/7/1997 a 30/6/2001. Analisaram-se idade, sexo, raça, condições socio-económicas, contexto epidemiológico, quadro clínico e complicações, exames laboratoriais, terapêutica e medidas preventivas.

Resultados: De um total de 40 crianças, 67% eram do sexo feminino, 64% de raça negra, 70% tinham entre 1-4 anos de idade e 67% más condições socioeconómicas. Em 12 casos (30%) havia história de viagem/contacto com viajantes a países africanos. A clínica caracterizou-se por diarreia (100%) com muco e/ou sangue (60%), alteração do estado geral (85%), desidratação (85%) e febre (83%). Verificaram-se complicações em 11 (28%) crianças: insuficiência renal (7), anemia grave (6), anemia e insuficiência renal por síndrome hemolítico-urémico (5), hipertensão arterial (3), enteropatia grave (6), alterações neurológicas (4), sépsis (2) e morte (1). Identificou-se a espécie em 21 casos (52%): 7 (17%) *dysenteriae*, 7 (17%) *flexneri*, 6 (15%) *sonnei* e 1 (3%) *boydi*. As resistências antibióticas foram significativas para o trimetoprim-sulfametoxazol (65%), ampicilina (63%) e amoxicilina-ácido clavulânico (46%). A maioria das crianças (72%) efectuou apenas terapêutica sintomática. A antibioticoterapia foi realizada em 11 (28%) dos doentes e 6 (15%) necessitaram de cuidados intensivos. O contexto epidemiológico foi o único factor com significado estatístico associado às complicações.

Comentário: A elevada percentagem de complicações, o padrão epidemiológico de países em desenvolvimento e a modificação das resistências antibióticas, tornam necessário um maior investimento nas medidas preventivas.

Palavras-chave: Shigelose, Criança, Complicações, Resistência antibiótica

Summary

Shigella Gastroenteritis in Pediatric Age

Background: Shigellosis is an important cause of morbidity and mortality in childhood, especially in developing countries.

Objective: Evaluate clinical, epidemiological, laboratorial data and outcome of shigellosis in children from a suburban area outside Lisbon (Amadora-Sintra).

Population and Methods: Retrospective study from July 1, 1997 to June 30, 2001. Age, sex, race, social-economical conditions, epidemiological context, clinical features, complications, laboratory findings and therapeutic measures were analysed.

Results: A total of 40 children were observed; 70% were under 4 years of age, 64% female, 70% black and 67% with poor social-economical status; 28% had travelled or had been in close contact with travellers to African countries. Diarrhoea (100%), with mucus and/or blood (60%), toxic appearance (85%), dehydration (85%) and fever (83%) were the main clinical features. Complications occurred in 11 (28%) children: renal insufficiency (7), severe anaemia (6), renal insufficiency and anaemia related to hemolytic-uremic syndrome (5), arterial hypertension (3), severe enteropathy (6), neurological manifestations (4), sepsis (2) and death (1). Serotype identification was made in 21 cases (52%): 7 *dysenteriae*, 7 *flexneri*, 6 *sonnei*, and 1 *boydi*. Antimicrobial resistance was significant for co-trimoxazole (65%), ampicillin (63%) and amoxicillin/clavulanic acid (46%). No resistances were found for ceftriaxone/cefotaxime. The majority of children (72%) received symptomatic support, 11 (26%) antibiotics and 6 (15%) needed intensive care.

Conclusion: The high percentage of complications, the epidemiological pattern similar to developing countries and the spread of antibiotic resistance underscore the need to improve preventive measures.

Key Words: Shigellosis, Children, Clinical complications,

Correspondência: Ana Cristina Ferreira
Maria João Rocha Brito
Departamento de Pediatria do Hospital
Fernando Fonseca
IC 19 - 2700 Amadora
Telefone: 214348299
e-mail: anacrisferreira@clix.pt

Introdução

A bactéria do género *Shigella* é um bacilo Gram negativo da família *Enterobacteriaceae* de que se identificam quatro espécies e mais de 40 serotipos. É um dos agentes de gastroenterite aguda (GEA) em todo o mundo, particularmente nos países em vias de desenvolvimento. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ocorrem anualmente 3606,3 milhões de episódios de GEA, dos quais 164,7 milhões (4,5%) são causados por *Shigella* ⁽¹⁾. A prevalência é maior na idade pediátrica, sendo uma importante causa de morbilidade e mortalidade ⁽²⁾. Estima-se que no grupo etário dos 0 aos 4 anos, a *Shigella* seja responsável por 113,6 milhões de episódios de GEA, 9,2 milhões de hospitalizações e 700 mil óbitos por ano ⁽¹⁾.

Actualmente a *S. sonnei* é a espécie predominante nos países desenvolvidos e a *S. flexneri* nos países em vias de desenvolvimento. As epidemias são frequentemente causadas pela *S. dysenteriae* tipo 1 ⁽²⁾. Nos últimos anos tem-se verificado um crescente aumento da resistência aos antibióticos considerados de primeira linha no tratamento da shigelose ⁽³⁾.

O objectivo deste estudo foi caracterizar do ponto de vista epidemiológico, clínico, laboratorial e microbiológico, a GEA a *Shigella* nas crianças observadas no Serviço de Pediatria do Hospital Fernando Fonseca (HFF) e identificar possíveis factores de risco associados a complicações.

Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo através da colheita de dados dos processos clínicos de internamento e das fichas de urgência das crianças com sintomas de GEA e isolamento de *Shigella* em coprocultura. O estudo abrangeu um período de 4 anos que decorreu de 1 de Junho de 1997 a 30 de Junho de 2001. Os dados omissos foram complementados por inquérito telefónico.

Analisaram-se os seguintes factores: idade, sexo, raça, condições socioeconómicas, contexto epidemiológico de viagem recente ou contacto com viajante a países africanos, tempo de evolução da doença até admissão hospitalar, quadro clínico e exames laboratoriais à entrada, serotipo da *Shigella*, teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA), complicações, terapêutica e medidas de prevenção instituídas.

O isolamento da *Shigella* foi realizado em meio Hektoen® e a serotipagem com *Shigella* Antiser (Difco®).

Compararam-se os grupos de crianças com e sem complicações relativamente às variáveis estudadas. A análise dos dados foi realizada com o Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 10 para Windows. A análise estatística de significância das diferenças entre proporções foi realizada com os testes qui-quadrado com correcção de continuidade ou teste exacto de Fisher quando a

dimensão esperada era inferior a 5. A significância das diferenças entre variáveis contínuas foi testada com teste de Levene e teste t-Student.

Resultados

Durante o período do estudo foram observadas 40 crianças com GEA a *Shigella*: 14 (35%) no Serviço de Urgência e 26 (65%) internadas no Serviço de Pediatria. Os internamentos por Shigelose corresponderam a 2% do total dos internamentos por GEA (1.104) no mesmo período de tempo.

Das 40 crianças, 27 (67%) eram de sexo feminino e 26 (64%) de raça negra. A idade variou entre 4 meses e 13 anos, com maior incidência no grupo etário do 1 aos 4 anos (65%).

Vinte crianças (50%) pertenciam à classe IV de Graffar e 7 (17%) viviam sem saneamento básico. A média de habitantes por divisão foi de 1,6.

Ao longo dos últimos anos verificou-se um aumento do número de casos (Figura 1), com uma maior prevalência nos meses frios de Outubro a Dezembro (45%).

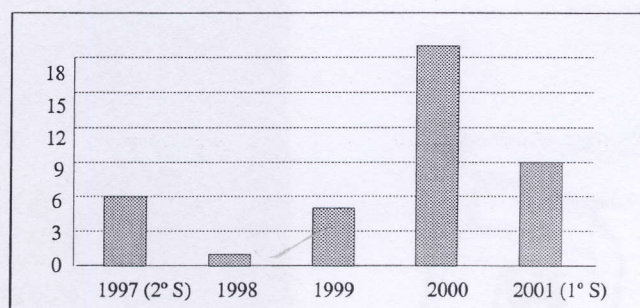


Fig. 1 - Número de casos de Shigelose por ano de estudo

Em 13 (30%) das crianças identificou-se história de viagem ou contacto com viajantes a países africanos nos meses que antecedeu o início do quadro clínico: Cabo Verde em 10, Guiné 1, Angola 1 e Moçambique 1. Das restantes 27 crianças que não se ausentaram de Portugal, 11 (44%) residiam na área geográfica da Reboleira.

O quadro clínico foi caracterizado por diarreia (100%), com muco e/ou sangue em 60% dos casos. Havia ainda sinais de desidratação (85%), alteração do estado geral (85%), febre (83%), vómitos (77%), dor abdominal (43%) e tenesmo (5%). Quatro crianças apresentaram alterações neurológicas: meningismo 2, convulsão com febre 1 e alterações do estado de consciência 1. O tempo de evolução da doença até à admissão hospitalar variou entre 1 e 15 dias com mediana de 2 dias.

Relativamente aos parâmetros laboratoriais de infecção à entrada, a mediana da contagem de leucócitos foi de 10.800/mm³ (3.200 - 29.800), dos neutrófilos de 6.112/mm³ (1.790 - 22.648) e a da proteína C reactiva de

4,9 mg/l (0,4 - 32,4). A mediana do doseamento da ureia sérica foi 9,6 mmol/l (0,7 - 32,5), da creatinina 44 mmol/l (27 - 124), do sódio 133 mmol/l (121 - 143), e do potássio 4,4 mmol/l (2,9 - 6,4).

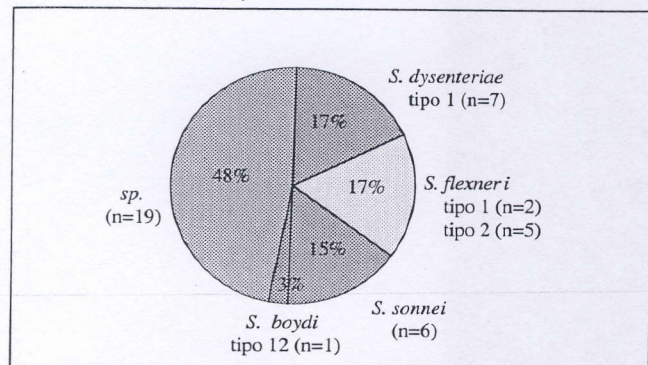


Fig. 2 - Serotipagem das *Shigellas* isoladas em coprocultura

Realizou-se a serotipagem da *Shigella* em 52% dos casos (Figura 2), tendo-se identificado 7 estirpes de *S. dysenteriae* tipo 1; 7 de *S. flexneri* (2 do tipo 1 e 5 do tipo 2); 6 de *S. sonnei* e 1 de *S. boydi* tipo 12. Todas as *S. dysenteriae* e a única *S. boydi* foram identificadas em crianças com viagem ou contacto recente com viajantes a Cabo Verde (Quadro I). Nas crianças sem este contexto epidemiológico, em que se presume que a bactéria é oriunda de Portugal, a *S. flexneri* foi a mais frequente.

Quadro I
Origem provável das espécies de *Shigella*

	sp.	<i>S. dysenteriae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. boydi</i>
Portugal	16		7	5	
Cabo Verde	1	7			1
Guiné				1	
Angola	1				
Moçambique	1				
Total	19	7	7	6	1

No teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) verificaram-se taxas de resistência de 65% para o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP+SMX), 63% para a ampicilina, 46% para a amoxicilina e ácido clavulânico (AM+AC) e 16% para a cefradina. Registou-se um único caso de resistência à gentamicina. Das vinte e quatro estirpes testadas, todas foram sensíveis à cefotaxima e à ceftriaxona (Figura 3).

Ao longo dos cinco anos do estudo houve uma elevação das taxas de resistência para todos os antibióticos à excepção da ceftriaxona (Figura 4). As resistências à cefradina surgiram principalmente no ano 2000 e à gentamicina em 2001.

As taxas de resistência aos antibióticos também foram

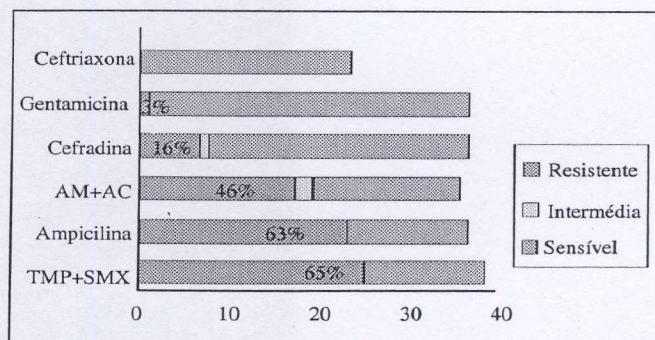


Fig. 3 - Resultados do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) por agente isolado

diferentes consoante a estirpe (Figura 5). Todas as *S. dysenteriae* foram resistentes à ampicilina e ao TMP+SMX e sensíveis à cefradina e à gentamicina, apresentando baixas taxas de resistência à AM+AC. As *S.*

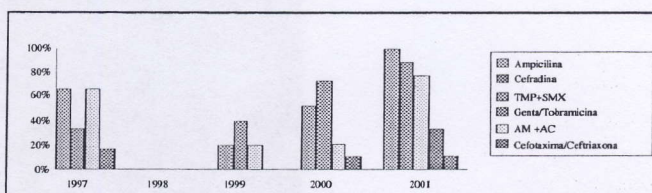


Fig. 4 - Taxas de resistência aos antibióticos por ano de estudo

flexneri e *S. sonnei* tiveram taxas de resistência superiores a 50% para a ampicilina, TMP+SMX e AM+AC, e foram as únicas com resistência à cefradina. A única estirpe de *S. boydi* isolada era sensível a todos os antibióticos testados excepto ao TMP+SMX.

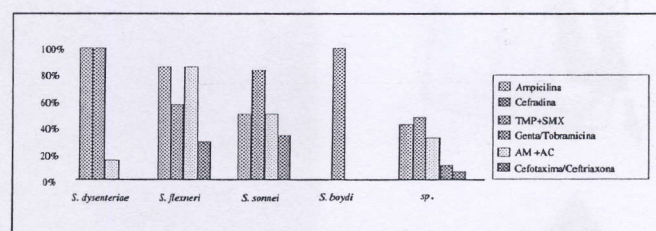


Fig. 5 - Taxas de resistência aos antibióticos por espécie de *Shigella*

Verificaram-se complicações em 11 crianças, o que correspondeu a 42% dos internamentos por Shigelose: insuficiência renal⁽⁷⁾, anemia grave⁽⁶⁾, anemia e insuficiência renal constituindo síndrome hemolítico-urémico⁽⁵⁾, hipertensão arterial no contexto de síndrome hemolítico-urémico⁽³⁾, enteropatia grave⁽⁶⁾, alterações neurológicas⁽⁴⁾, sépsis/coagulação intravascular disseminada⁽²⁾, prolapso rectal/uretral⁽²⁾ e pancreatite⁽¹⁾. Destes houve um caso com pneumoperitônio e um com abdómen agudo que motivou laparotomia exploradora. O único óbito ocorreu numa criança que apresentava simultaneamente imunodeficiência,

desnutrição e malária graves. A maioria das complicações ocorreu nos casos de *S. dysenteriae* (Quadro 2).

Quadro II
Complicações associadas às espécies de *Shigella*

	<i>S. dysenteriae</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. boydi</i>	sp.	Total
Insuficiência renal	4	1		2	7
Anemia grave	4	1		1	6
Enteropatia grave	3	1		1	6
S. hemolítico-urémico	4				5
Alterações neurológicas	1	1	1	1	4
Hipertensão arterial	3				3
Sépsis/CID	1	1			2
Mortalidade		1			1

Vinte e nove (72%) crianças fizeram terapêutica sintomática exclusiva. Onze doentes fizeram antibioticoterapia (alguns fizeram associação e/ou alteração após TSA): ceftriaxona⁽⁵⁾, cefradina⁽³⁾, ampicilina⁽³⁾, gentamicina⁽³⁾ e TMP-SMX⁽¹⁾. Seis crianças foram internadas em unidade de cuidados intensivos com necessidade de diálise peritoneal⁽³⁾, suporte hemodinâmico⁽¹⁾, ventilação mecânica⁽¹⁾, anti-hipertensores⁽³⁾, transfusão de sangue e derivados⁽⁶⁾ e alimentação parentérica⁽⁵⁾.

Comparando os grupos de crianças com e sem complicações (Quadro III) concluiu-se que o contexto epidemiológico de viagem

Quadro III
Comparação dos grupos de crianças com e sem complicações

Variável	Com complicações	Sem complicações	p
Doentes (n)	11	29	
Idade (média)	3,182	4,321	0,243
Sexo masculino	4 (36%)	9 (31%)	0,748
Raça negra	9 (90%) ¹	6 (70%)	0,208
Escala Graffar IV-V (%)	9 (100%)	18 (75%)	0,156
Dias de evolução (média)	3,091	3,179	0,329
Contexto epidemiológico	7 (88%)	5 (29%)	0,001*
Malnutrição grave	2 (18%)	0 (0%)	0,071
<i>S. dysenteriae</i>	5 (63%)	2 (15%)	0,056
Sódio \leq 135 mEq/l	10 (90%)	15 (65%)	0,214
PCR \geq 5 mg/dl	7 (64%)	10 (42%)	0,227
Leuc. \geq 15.000/mm ³	3 (27%)	3 (11%)	0,329
Leuc. \leq 5.000/mm ³	1 (9%)	0 (0%)	0,285

* (p < 0,05)

ou contacto com viajante foi o único factor com associação estatisticamente significativa (p < 0,05) ao desenvolvimento de complicações.

Todas as crianças internadas foram isoladas em quartos ou em salas com crianças com patologia semelhante. Outras medidas de prevenção foram insuficientemente instituídas. O rastreio familiar foi realizado apenas em 2

casos apesar de ter ocorrido mais de um caso em duas famílias. A notificação de doença transmissível foi efectuada em 8 casos (20%).

Discussão

O número crescente de casos de Shigelose nos últimos anos do estudo contraria a tendência actualmente observada nos países desenvolvidos^(1,4). Tal facto deve-se muito provavelmente à elevada taxa de imigração oriunda de países africanos e às más condições socio-económicas de grande parte da população que reside na área abrangida pelo hospital. É conhecido que as más condições sanitárias, a sobrepopulação e a higiene deficiente são factores que predispõem a esta infecção. A transmissão fecal-oral é a via de contágio mais comum, o que explica a maior frequência da infecção em crianças de 1 aos 4 anos de idade observada neste estudo, concordante com a literatura⁽²⁾.

O predomínio das estirpes de *S. dysenteriae* e *S. flexneri* é compatível com o padrão epidemiológico mais frequentemente observado nos países em vias de desenvolvimento⁽¹⁾. Apesar de todas as estirpes de *S. dysenteriae* terem sido isoladas em crianças que tinham viajado ou tido contacto com viajantes a Cabo Verde, as *S. flexneri* tiveram presumivelmente origem na população portuguesa. Isto mais uma vez pode reflectir as características sócio-económicas da população que o hospital abrange.

A elevação das taxas de resistência aos antibióticos ao longo dos anos obriga a uma reflexão a vários níveis. As elevadas taxas de resistência à ampicilina e ao TMP+SMX encontradas foram semelhantes às descritas na literatura^(5,6,7). As taxas de resistência para a AM+AC foram também elevadas e as resistências para a cefradina registaram números que no futuro poderão ser preocupantes. Apenas as cefalosporinas de 3ª geração não apresentaram resistências à semelhança do já descrito⁽⁸⁾. Em 25% das estirpes estudadas identificou-se multiresistência à ampicilina, TMP+SMX e AM+AC. Esta frequência crescente das resistências aos antibióticos, já anteriormente descrita^(6,9), constitui uma indicação formal para a realização de testes de sensibilidade aos antibióticos em todos os casos.

Não menos importante é a diferença das susceptibilidades dos antibióticos entre as estirpes autóctones e as de origem de países africanos. As primeiras (*S. flexneri* e *S. sonnei*) apresentaram taxas de resistência para a AM+AC e cefradina superiores às segundas (*S. dysenteriae*), o que reflecte a elevada e provavelmente indiscriminada utilização destes antibióticos na população portuguesa.

Na prescrição de antibióticos é necessário portanto ter em conta não só as resistências aos antibióticos em geral, mas também a espécie e origem geográfica do doente. A maioria das infecções por *S. sonnei* são autolimitadas e não requerem terapêutica antimicrobiana⁽¹⁵⁾. A antibioticoter-

apia da GEA a *Shigella* está indicada na criança com sinais de gravidade clínica, disenteria (*S. dysenteriae*) ou imunodeficiência, com o objectivo de reduzir a duração da doença ⁽¹⁵⁾. Dado que a infecção é auto-limitada, nos casos de gravidade moderada quando se torna absolutamente necessário diminuir o tempo de excreção da bactéria, a indicação primária do tratamento é a prevenção da disseminação.

No nosso estudo verificámos que, das onze estirpes que originaram complicações, apenas uma era resistente à cefradina, e que a maioria eram da espécie *S. dysenteriae* com origem em países africanos com baixas taxas de resistência a este antibiótico. Assim, a cefradina parece ser o fármaco de eleição para a terapêutica empírica, a ser instituído no início da doença, devendo a antibioticoterapia ser ajustada após conhecimento do TSA. Nos doentes que apresentem sinais clínicos de gravidade ou estejam infectados com espécies resistentes, a alternativa terapêutica poderá ser a ceftriaxona.

Relativamente ao quadro clínico e achados laboratoriais na admissão hospitalar, não se encontraram alterações estatisticamente associadas ao desenvolvimento de complicações. O contexto epidemiológico de viagem ou contacto com viajante a países africanos foi o único factor associado de forma estatisticamente significativa ao desenvolvimento de complicações, provavelmente por a estirpe de *S. dysenteriae* ter sido a mais prevalente e o meio ser socialmente mais desfavorecido.

Relativamente à síndrome hemolítico-urémico, está descrita a diminuição da incidência com a instituição precoce de antibioticoterapia ⁽¹⁰⁾. Neste estudo, pelo contrário, apesar do início da antibioticoterapia adequada entre o 1º e o 4º dia de doença, 5 crianças desenvolveram síndrome hemolítico-urémico entre o 5º e o 10º dia de internamento. A evolução clínica foi excelente, com recuperação total da função renal em todos os casos, o que nem sempre acontece ^(11, 12). Isto evidencia uma provável causa multifactorial na evolução da doença renal.

Também os quadros clínicos de abdómen agudo ocorreram principalmente com a *S. dysenteriae*; uma criança apresentou mesmo perfuração intestinal espontânea, complicação rara desta situação ⁽¹³⁾.

No que respeita às alterações neurológicas observadas, à semelhança do mencionado noutros estudos ⁽¹⁴⁾, não se relacionaram exclusivamente com a estirpe de *S. dysenteriae*.

Relativamente à prevenção e medidas de controlo da doença os resultados foram insatisfatórios. O rastreio familiar, se tivesse sido realizado, poderia provavelmente ter evitado a transmissão em crianças de dois agregados familiares. A identificação de uma infecção por *Shigella* deve conduzir à realização de coprocultura a todos os familiares sintomáticos e ao tratamento de todos aqueles infectados ⁽¹⁵⁾. Devem também ser reforçadas as medidas gerais de controlo da infecção como a lavagem das mãos e

cuidados especiais de higiene com os alimentos e águas, evitando que as pessoas infectadas os manipulem. A notificação de todos os casos às autoridades sanitárias poderia ter evitado o elevado número de casos na zona da Reboleira, pois intervindo activamente junto das populações é possível controlar os factores predisponentes ao desenvolvimento da infecção e disseminação da doença na comunidade.

Bibliografia

1. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B *et al.* Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organization*. 1999; 77 (8): 651-66.
2. Ashkenazi S, Cleary TG. *Shigella* Infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th Ed. Philadelphia: *WB Saunders*, 1998: 637-46.
3. Keusch GT, Bennis ML. Shigellosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, Eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*. Philadelphia: *Currill Livingstone*, 1999: 309-18.
4. Kavaliotis J, *et al.* Shigellosis of childhood in Northern Greece: epidemiological, clinical and laboratorial data of hospitalized patients during the period 1971-96. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 207-11.
5. Replogue ML, Fleming DW, Cieslak PR. Emergence of Antimicrobial-Resistant Shigellosis in Oregon. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (3): 515-9.
6. Prats G, Mirelis B, Llovet T, Miro E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (5): 1140-5.
7. Mates A, Eyny D, Philo S. Antimicrobial resistance trends in *Shigella* serogroups isolated in Israel, 1990-1995. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19 (2): 108-11.
8. Nacional Antimicrobial Resistance Monitoring System. *NRMS Annual Report, CDC* 1999
9. Cheasty T, Skinner JA, Rowe B, Threlfall EJ. Increasing incidence of antibiotic resistance in *Shigella* from humans in England and Wales: recommendations for therapy. *Micr Drug Resist* 1998; 4 (1): 57-60.
10. Butler T, Islam MR, Azad Mak, Jones PK. Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome during Shigellosis. *J Pediatr* 1987; 110: 894-7.
11. Bhima R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric haemolytic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwasulu/Natal. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 560-4.
12. McLigeyo. Haemolytic uremic syndrome: a review. *East Afric Med J* 1999; 76 (3): 148-153.
13. Miron D, Sochootnick I, Yardeni D, Kavar B, Siplovich L. Surgical complications of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (9): 868-900.
14. Khan WA, Dhar U, Salam MA, Griffiths JK, Rand W, Bennish ML. Central nervous system manifestations of childhood shigellosis: prevalence, risk factors and outcome. *Pediatrics electronic pages* 1999 103 (2): p. e18.
15. Committee on Infectious Diseases. *Shigella Infections*. Red Book 2003. 26th Ed. *American Academy of Pediatrics*, 2003: 551-3.