

Diarrhea associated with *Shigella* in children and susceptibility to antimicrobials

Diarréia associada a Shigella em crianças e sensibilidade a antimicrobianos

Maria do Rosário C. M. Nunes¹, Paula P. Magalhães², Francisco J. Penna³,
João Maurício M. Nunes⁴, Edilberto N. Mendes⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar a distribuição e suscetibilidade a antimicrobianos de *Shigella* isolada de crianças com diarreia aguda e sem diarreia em Teresina (PI).

Métodos: Quatrocentas crianças com idade até 60 meses foram estudadas. Fezes foram coletadas de todos os pacientes entre janeiro de 2004 e agosto de 2007. *Shigella* foi identificada por métodos convencionais e antibiograma e pesquisa de β -lactamase de espectro ampliado (ESBL) foram realizados por difusão em ágar.

Resultados: Shigelose foi detectada apenas em crianças com diarreia aguda (26/250; 10,4%), especialmente naquelas entre 6 e 24 meses de idade e nos meses chuvosos. *Shigella* foi suscetível a ceftriaxona, ciprofloxacina e ácido nalidíxico. Mais da metade das amostras foram resistentes a sulfametoxazol-trimetoprim e ampicilina. ESBL não foi detectada.

Conclusões: *S. flexneri* é comum em Teresina. A resistência a ampicilina e sulfametoxazol-trimetoprim é preocupante, pois estas drogas são amplamente utilizadas na prática e sulfametoxazol-trimetoprim ainda é recomendada para tratamento de crianças com suspeita de shigelose.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(2):125-8: Diarreia infecciosa, Shigella flexneri, Shigella sonnei, suscetibilidade a antimicrobianos, tratamento de diarreia aguda.

Introdução

A enterite infecciosa constitui causa importante de morbimortalidade, especialmente nas regiões menos desenvolvidas do planeta¹⁻³. Entre outros, *Shigella* é um dos principais agen-

Abstract

Objective: To evaluate the distribution and susceptibility to antimicrobials of *Shigella* isolated from children with acute diarrhea and without diarrhea in Teresina, state of Piauí, Brazil.

Methods: Four hundred children aged up to 60 months were studied. Stools were collected from all the patients between January 2004 and August 2007. *Shigella* was identified by conventional methods and antibiogram and extended-spectrum β -lactamase (ESBL) were performed by agar diffusion.

Results: Shigellosis was only detected in children with acute diarrhea (26/250; 10.4%), especially in those aged from 6 to 24 months and in the rainy months. *Shigella* was susceptible to ceftriaxone, ciprofloxacin and nalidixic acid. More than half of the strains were resistant to sulphametoxazole-trimethoprim and ampicillin. ESBL was not detected.

Conclusions: *S. flexneri* is common in Teresina. The resistance to ampicillin and sulphametoxazole-trimethoprim gives cause for concern, as these drugs are widely used in practice and sulphametoxazole-trimethoprim is also recommended for treating children suspected of having shigellosis.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(2):125-8: Infectious diarrhea, Shigella flexneri, Shigella sonnei, susceptibility to antimicrobials, treatment of acute diarrhea.

tes da doença². Estima-se que mais de 160 milhões de seres humanos sejam infectados pelo microrganismo anualmente e que aproximadamente 1,1 milhão evoluam para o óbito².

1. Doutora, Microbiologia. Departamento de Parasitologia e Microbiologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI. Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Departamento de Propeidética Complementar, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
2. Doutora, Microbiologia. Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Doutor, Pediatria. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.
4. Médico. Departamento de Parasitologia e Microbiologia, Centro de Ciências da Saúde, UFPI, Teresina, PI.
5. Doutor, Microbiologia. Departamento de Propeidética Complementar, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

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

Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq/UFMG).

Como citar este artigo: Nunes MR, Magalhães PP, Penna FJ, Nunes JM, Mendes EN. Diarrhea associated with *Shigella* in children and susceptibility to antimicrobials. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(2):125-8.

Artigo submetido em 21.04.11, aceito em 27.07.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2131>

Embora a shigelose acometa indivíduos de qualquer idade ou classe socioeconômica, mais de 99% dos casos ocorrem em crianças de países em desenvolvimento com idade inferior a 5 anos^{2,4}. Entre as *Shigella*, *S. flexneri* predomina nos países em desenvolvimento e *S. sonnei* nos países industrializados². Embora os casos menos graves da doença evoluam para a cura com reidratação oral e manutenção da alimentação, tem sido proposto que pacientes com manifestações sugestivas de shigelose sejam tratados com antimicrobianos, visando à diminuição da duração e gravidade da doença e do período de eliminação da bactéria⁴⁻⁸. Entretanto, a seleção de terapêutica eficiente é dificultada pela emergência alarmante de amostras resistentes. Por essas razões, o conhecimento da distribuição e da suscetibilidade a drogas de *Shigella* em diferentes regiões geográficas é fundamental para o conhecimento da biologia e da epidemiologia da shigelose e, em consequência, para o delineamento de estratégias eficientes de prevenção e controle da doença^{2,4,9}.

Este estudo objetivou avaliar a distribuição e a sensibilidade a antimicrobianos de *Shigella* isolada de crianças com diarreia aguda e sem diarreia em Teresina (PI).

Pacientes e métodos

Esta investigação é parte de estudo prospectivo relativo à etiologia da diarreia aguda em crianças em Teresina. Dados clínicos, demográficos e epidemiológicos foram registrados em ficha própria. Diarreia aguda foi definida como eliminação de fezes aquosas ou mais amolecidas que o habitual, três ou mais vezes em 24 horas, com até 7 dias de evolução⁵⁻⁷.

Fezes foram obtidas de 400 crianças com até 60 meses de idade de nível socioeconômico baixo, atendidas em dois hospitais públicos de Teresina, de janeiro de 2004 a agosto de 2007: 250 com diarreia aguda e 150 sem diarreia nos 15 dias anteriores à consulta. Crianças com história de hospitalização ou antibioticoterapia nos 15 dias anteriores à diarreia não foram incluídas.

Fezes foram obtidas após evacuação espontânea, transferidas para frascos estéreis contendo solução (1:1) de glicerol e tampão fosfato 0,033 M, pH 7,0, transportadas para o laboratório em banho de gelo e processadas em até 1 hora. Os espécimes foram cultivados em MacConkey agar (Himedia, Mumbai, Índia) e SS agar (Becton, Dickinson and Co., Sparks, MD, USA). Após incubação a 35 °C por 24 horas, cinco colônias lactose-positivas e cinco colônias lactose-negativas (sempre que possível) foram identificadas por meio de testes bioquímico-fisiológicos convencionais. As colônias identificadas como *Shigella* foram submetidas a reações de aglutinação com antissoros específicos (Probac, São Paulo, Brasil) para determinação da espécie.

Uma amostra de *Shigella* de cada paciente, selecionada ao acaso, foi empregada nos testes de sensibilidade a ácido nalidíxico, ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacina e sulfametoxazol-trimetoprim e de produção de β -lactamase de espectro ampliado (ESBL) por difusão em ágar¹⁰.

Foram utilizados os testes do qui-quadrado com correção de Yates ou exato de Fisher e as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p \leq 0,05$.

Este projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e Universidade Federal do Piauí. Pais e/ou responsáveis concordaram com a participação da criança por meio da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Shigella foi isolada de 26 crianças, todas com diarreia aguda (10,4%): *S. flexneri* de 21 (80,8%) e *S. sonnei* de 5 (19,2%).

Shigelose foi mais comum (19/73,1%) em crianças com até 24 meses de idade, não tendo sido detectada naquelas com idade inferior a 6 meses ou superior a 48 meses. Aproximadamente 70% de *S. flexneri* foram isoladas de crianças com idade inferior a 2 anos e *S. sonnei* apenas daquelas com mais de 2 anos de idade.

Associação entre shigelose e sexo do paciente não foi detectada.

Shigelose foi mais comum em 2004 (5/22, 22,7%) que no restante do período de estudo (6/96, 6,3% para 2005; 10/195, 5,1% para 2006; 5/87, 5,7% para 2007; $p = 0,012$; qui-quadrado). Entre as duas espécies da bactéria, apenas *S. sonnei* estava associada com o ano da investigação, sendo mais comum em 2004 (para *S. sonnei*: 3/5, 60,0% em 2004; 0/5, 0% em 2005; 1/5, 20,0% em 2006 e 1/5, 20,0% em 2007; para *S. flexneri*: 2/21, 9,5% em 2004; 6/21, 2,9% em 2005; 9/21, 42,9% em 2006; 4/21, 19,0% em 2007; $p < 0,001$; qui-quadrado).

Sazonalidade foi observada para shigelose e para infecção por *S. flexneri* ($p = 0,007$ e $p = 0,022$), mais frequentes nos meses chuvosos ($n = 20$; 76,9% e $n = 16$; 76,2%, respectivamente).

Associação entre shigelose e fezes sanguinolentas (16/26, 61,5%; $p < 10^{-3}$; teste de Fisher) e febre (23/26, 88,5%; $p = 0,023$; teste de Fisher) foi observada. Não houve associação entre a doença e consistência das fezes e número de evacuações/dia. Sangue e muco nas fezes foram mais comuns na infecção por *S. flexneri* (14/21, 66,7% e 18/21, 85,7%, respectivamente) que na diarreia por *S. sonnei* (4/5, 40,0% e 2/5, 40,0%, respectivamente) ($p = 0,008$; teste de Fisher e $p = 0,005$, respectivamente).

Os resultados dos antibiogramas de *Shigella* encontram-se na Tabela 1. A pesquisa de ESBL foi negativa para todas as amostras.

Discussão

A shigelose é causa importante de diarreia aguda em todo o mundo, não apenas pela prevalência elevada, mas também pela gravidade da doença^{1,2,4,8,10-12}. Como em outras regiões do mundo, *Shigella* foi responsável por mais de 10% dos casos de diarreia aguda em Teresina (PI). Frequência semelhante foi observada em Trinidad¹¹ e Israel¹². Em contraste, nossos achados demonstram frequência de shigelose superior àquela observada na Paraíba (aproximadamente 3%)¹³ e Rondônia (2,9%)¹⁴. Entre outros motivos, essas discrepâncias podem resultar de diversidade na distribuição

Tabela 1 - Perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de *Shigella* isolada de crianças com até 5 anos de idade, em Teresina (PI), entre janeiro de 2004 e agosto de 2007

Antimicrobiano	<i>S. flexneri</i> n (%)	<i>S. sonnei</i> n (%)	Total n (%)
Ácido nalidíxico	21 (100)	5 (100)	26 (100)
Ampicilina	7 (33,3)	5 (100)	12 (46,1)
Ceftriaxona	21 (100)	5 (100)	26 (100)
Ciprofloxacina	21 (100)	5 (100)	26 (100)
Sulfametoxazol-trimetoprim	6 (28,6)	0 (0)	6 (23,1)

geográfica da bactéria, características da população estudada e metodologia das investigações.

A variação temporal no predomínio das espécies de *Shigella* não é bem compreendida. Nas últimas décadas, observou-se queda na prevalência global de *S. dysenteriae* e aumento de *S. flexneri*. Atualmente, especialmente nas regiões industrializadas, a prevalência de *S. sonnei* é maior, observação ainda não convincentemente explicada². Em concordância com dados relatados para outras regiões menos desenvolvidas^{2,14,15}, observamos que mais de 80% dos casos de shigelose estão associados a *S. flexneri*.

Em áreas onde a shigelose é endêmica, as taxas mais elevadas da infecção ocorrem no segundo ano de vida². Observamos resultados semelhantes: a maioria dos casos de shigelose foram identificados em crianças com 6 a 24 meses. A existência de diversos sorotipos do microrganismo permite supor que, nas regiões endêmicas, diversos episódios da doença ocorram na infância. Nos primeiros 6 meses de vida, habitualmente, as crianças vivem em ambiente mais protegido e recebem fatores protetores conferidos pelo aleitamento materno. Após esta idade, ainda sem a proteção conferida pela imunidade, entram em contato mais frequentemente com o microrganismo. Em consequência, são mais suscetíveis à infecção e desenvolvem a doença e proteção progressiva contra os tipos circulantes do microrganismo naquela região. Desta forma, é possível explicar a frequência baixa de shigelose até 6 meses, sua elevação entre 6 meses e 2 anos e a queda após esta idade.

De acordo com Naumova et al.¹⁵, a shigelose é mais comum no verão, em decorrência do maior uso recreacional da água e aos hábitos precários de higiene que favorecem a transmissão de bactérias diarreio gênicas. O predomínio da shigelose nos meses chuvosos, os meses mais quentes no Brasil, pode ser explicado também pela disseminação do microrganismo pela água de chuva.

Manifestações de shigelose incluem dor abdominal, febre e fezes sanguinolentas. Pode ocorrer, inicialmente, eliminação de fezes aquosas e volumosas, com evolução para eliminação frequente de fezes com sangue e pouco volumosas². Neste estudo, febre e fezes sanguinolentas estavam associadas com

a doença. Devido à natureza mais agressiva do processo, fezes com sangue e muco foram mais comuns em crianças infectadas por *S. flexneri*.

Menos de 20% das *Shigella* foram suscetíveis a todos os antimicrobianos testados. Como para outras bactérias, a sensibilidade de *Shigella* aos antibióticos vem se alterando e sofre influência de hábitos de cada população, razão pela qual mostra diferenças geográficas^{4,9,11}, tornando necessário o desenvolvimento de estudos regionais. Além de reidratação e manutenção da dieta, o tratamento com antibióticos é aconselhável na suspeita de shigelose⁴⁻⁶. Neste estudo, todas as amostras de *Shigella* mostraram-se suscetíveis a ceftriaxona, ciprofloxacina e ácido nalidíxico e mais de 50% resistentes a ampicilina e sulfametoxazol-trimetoprim, dados similares aos relatados para outras regiões^{4,9,14}. Assim, sulfametoxazol-trimetoprim e ampicilina não são recomendados para tratamento de diarreia, visando à eliminação de *Shigella* na região estudada. Ceftriaxona é uma opção dispendiosa e ciprofloxacina deve ser empregada com cautela em crianças². Ácido nalidíxico é eficaz *in vitro* e representaria uma escolha acessível. Entretanto, embora tenha sido a droga de escolha para tratamento da shigelose entre 1995 e 2005, sua eficácia prática é considerada pequena, mesmo para amostras da bactéria consideradas sensíveis *in vitro*⁴.

Em conclusão, nossos dados contribuem para aumentar o conhecimento relativo à distribuição e ao padrão de suscetibilidade de *Shigella* e, conseqüentemente, para o delineamento de estratégias de prevenção e controle da shigelose.

Referências

1. Kosek M, Yori PP, Olortegui MP. *Shigellosis update: advancing antibiotic resistance, investment empowered vaccine development, and green bananas*. Curr Opin Infect Dis. 2010;23:475-80.
2. Kotloff KL, Winickoff JP, Ivanoff B, Clemens JD, Swerdlow DL, Sansonetti PJ, et al. *Global burden of Shigella infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies*. Bull World Health Organ. 1999;77:651-66.
3. Melli LC, Waldman EA. *Temporal trends and inequality in under-5 mortality from diarrhea*. J Pediatr (Rio J). 2009;85:21-7.

4. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* 1. Geneva: World Health Organization; 2005. 64 p.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Assistência e controle das doenças diarreicas. Brasília: Ministério da Saúde; 1993.
6. World Health Organization. The treatment of diarrhea: a manual for physician and other senior health workers. Geneva: WHO Press; 2005.
7. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:S81-122.
8. Tauxe RV, Puhf ND, Wells JG, Hargrett-Bean N, Blake PA. [Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in the USA: the importance of international travelers.](#) *J Infect Dis*. 1990;162:1107-11.
9. Peirano G, Souza FS, Rodrigues DP; *Shigella* Study Group. Frequency of serovars and antimicrobial resistance in *Shigella* spp. from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006;101:245-50.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th informational supplement M100-S15. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2005.
11. Orrett FA. [Prevalence of *Shigella* serogroups and their antimicrobial resistance patterns in southern Trinidad.](#) *J Health Popul Nutr*. 2008;26:456-62.
12. Ziv T, Heimann AD, Azuri J, Leshno M, Cohen D. [Assessment of the underestimation of childhood diarrhoeal disease burden in Israel.](#) *Epidemiol Infect*. 2011;139:1379-87.
13. Moreno AC, Filho AF, Gomes Tdo A, Ramos ST, Montemor LP, Tavares VC, et al. [Etiology of childhood diarrhea in the northeast of Brazil: significant emergent diarrheal pathogens.](#) *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66:50-7.
14. Silva T, Nogueira PA, Magalhães GF, Grava AF, Silva LH, Orlandi PP. Characterization of *Shigella* spp. by antimicrobial resistance and PCR detection of ipa genes in an infantile population from Porto Velho (Western Amazon region), Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008;103:731-3.
15. Naumova EN, Jagai JS, Matyas B, De Maria A Jr, MacNeill IB, Griffiths JK. [Seasonality in six enterically transmitted diseases and ambient temperature.](#) *Epidemiol Infect*. 2007;135:281-92.

Correspondência:
Edilberto Nogueira Mendes
Avenida Professor Alfredo Balena, 190
CEP 30130-100 - Belo Horizonte, MG
E-mail: enmendes@medicina.ufmg.br