

Haroldo Teófilo de Carvalho¹, José Roberto Fioretto², Cristiane Franco Ribeiro¹, Isabela Ortiz Laraia³, Mario Ferreira Carpi¹

Diagnóstico e tratamento da síndrome do choque tóxico estreptocócico em unidade de terapia intensiva pediátrica: relato de caso

Diagnosis and treatment of streptococcal toxic shock syndrome in the pediatric intensive care unit: case report

1. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu (SP), Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Botucatu (SP), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Estadual de Bauru - Bauru (SP), Brasil.

RESUMO

Dentre as infecções causadas por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A de Lancefield, talvez a síndrome do choque tóxico seja a mais grave, com alto índice de mortalidade. A semelhança clínica com outras formas de choque, principalmente séptico, pode, muitas vezes, confundir o avaliador e interferir na escolha da terapêutica mais adequada. Esse relato tem o objetivo de auxiliar seus leitores quanto à necessidade de adicionar tal síndrome como diagnóstico diferencial, frente a quadros de choque, principalmente aqueles que não apresentam manifestações clínicas bem definidas. Para isso, apresentamos o quadro de um lactente com sintomas gripais comuns, que evoluiu rapidamente com exantema, rebaixamento do nível de consciência,

sinais clínicos e laboratoriais de choque, com necessidade de suporte intensivo. Além de culturas indicando o agente etiológico, o aparecimento de exantema e fasciíte necrosante levou ao diagnóstico, mas, em menos de 50% dos casos temos sinais clínicos clássicos dessa entidade. As penicilinas em terapia combinada com aminoglicosídeos ainda são a terapia de escolha e possuem alto nível de evidência. Apesar da gravidade a evolução foi satisfatória.

Descritores: Choque séptico/diagnóstico; Choque séptico/tratamento farmacológico; Unidades de terapia intensiva pediátrica; Exantema; Fasciíte necrosante; Penicilinas/uso terapêutico; Aminoglicosídeos/uso terapêutico; Terapia combinada

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 29 de janeiro de 2019
Aceito em 9 de junho de 2019

Autor correspondente:

Haroldo Teófilo de Carvalho
Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Avenida Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n
CEP:18618-687 - Botucatu (SP), Brasil
E-mail: haroldoteofilo@gmail.com

Editor responsável: Jefferson Pedro Piva

DOI: 10.5935/0103-507X.20190068

INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pyogenes* ou β hemolyticus do grupo A é um coco Gram-positivo encontrado naturalmente nas vias aéreas e na pele de pessoas assintomáticas, sendo um dos agentes mais frequentes em diversas patologias na faixa etária pediátrica.⁽¹⁾

A incidência de infecções invasivas por *S. pyogenes* varia de 0,3 a 4,8 casos por 100 mil habitantes nos países desenvolvidos. Darenberg et al. relataram incidência de 11% de síndrome do choque tóxico (SCT) relacionada às cepas do tipo A, dos quais 9,5% desenvolveram fasciíte necrosante. A semelhança com outras formas de choque dificulta o diagnóstico precoce e a antibioticoterapia mais adequada, podendo retardar a remoção do foco infeccioso.^(1,2)

Trata-se de um processo inflamatório sistêmico, induzido por mediadores imunológicos em resposta a determinadas infecções causadas por esses agentes, no qual exotoxinas atuam como superantígenos, indutores da proliferação e ativação de linfócitos T e macrófagos, uma vez que estimulam, sem especificidade,



cerca de 20% da população total de células T a se ligar diretamente a seus receptores, ao invés de serem apresentados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC), resultando na liberação maciça de citocinas, cursando com lesão tecidual e aumento da permeabilidade capilar, culminando em disfunção de múltiplos órgãos e choque, além de aumentar a suscetibilidade ao choque endotóxico por bactérias *Gram*-negativas.^(3,4)

Tal especificidade é conferida por uma proteína da superfície do estreptococo (proteína M), que lhe confere um elevado grau de resistência ao calor e ao pH ácido, sendo responsável por promover a fixação nas células epiteliais humanas, impedir a opsonização pelo complemento e sua fagocitose. Os subtipos 1, 3 e 18 estão relacionados com infecções invasivas de pior prognóstico, atingindo 50% de letalidade nos casos que evoluem com SCT.^(5,6)

Surtos concentrados foram relatados desde a primeira descrição da doença, há exatos 90 anos, e estão relacionados às condições reemergentes, infecções de partes moles e do trato respiratório, geralmente precedidos por sintomas gripais comuns e pouco específicos.

Esse relato teve como objetivo atentar o leitor às características peculiares da síndrome, considerando sua gravidade, e a necessidade do diagnóstico específico e diferencial, a fim de obter um direcionamento terapêutico, remoção do foco infeccioso, e evitar o uso indiscriminado de antibióticos nas unidades de cuidados intensivos. O responsável legal do paciente autorizou o uso de dados do prontuário e as fotos tiradas durante a internação para confecção desse relato, diante da assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, que posteriormente, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa por meio da Plataforma Brasil.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Lactente jovem, do sexo feminino, 1 ano e 2 meses, 9kg, previamente hígido e eutrófico, apresentando coriza hialina, obstrução nasal, tosse seca e febre, contínua, entre 38,5 e 39,4°C, recebendo antitérmicos há 5 dias. O exantema surgiu no segundo dia de sintomas acompanhado por queda do estado geral. Foi admitida na enfermaria de pediatria para investigação (Figuras 1 e 2).

Ao exame admissional, encontrava-se em regular estado geral, icteríca, desidratada e febril, com edema generalizado em membros superiores, inferiores e face. Exantema micropapular difuso em membros inferiores, superiores, tronco, face, mãos e pés, áspero, pruriginoso, com áreas de petéquias, mais evidentes no braço esquerdo e na perna direita.

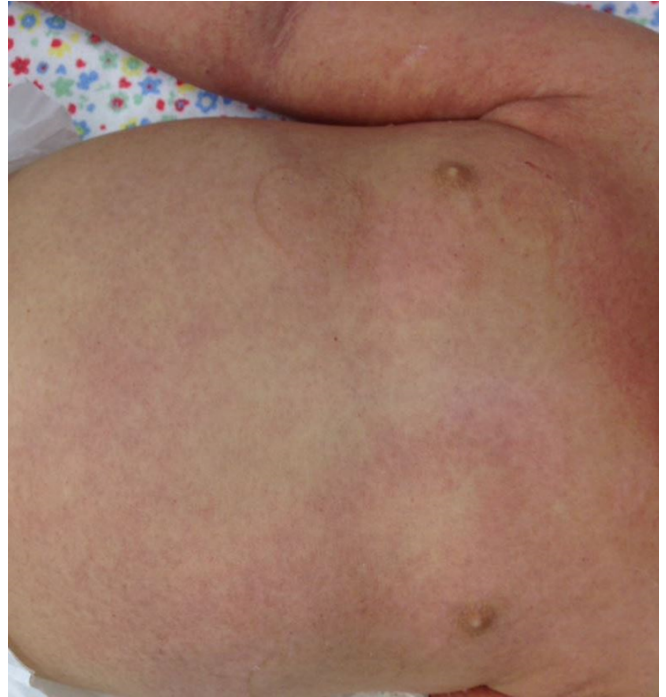


Figura 1 - Tórax e abdome com exantema eritematoso difuso.

À otoscopia, o conduto auditivo esquerdo estava hiperemiado, a membrana timpânica opaca, com efusão serosa, fétida, em moderada quantidade. Oroscoopia com tonsilas grau II, com discreta hiperemia de pilares, sem exsudato. À ausculta cardíaca, bulhas em ritmo de galope, com sopro holossistólico (3+/6+) em foco mitral; taquicárdica, pressão arterial 108 × 56mmHg. Pulmões com murmúrio vesicular bilateralmente distribuído, crepitações grossas em base esquerda, eupneica, sem desconforto, saturando 95% em ar ambiente. Fígado palpado há 4cm do rebordo costal direito. Glasgow 11, pouco contactante, sem rigidez de nuca ou déficits neurológicos focais.

Na enfermaria, foi instituído tratamento antimicrobiano empírico com amoxicilina com clavulanato na dose de 100mg/kg/dia conforme rotina do serviço. Ao final do primeiro dia de internação, evoluiu com toxemia, taquicardia, taquipneia, hipotensão arterial e prolongamento do tempo de enchimento capilar, sendo aventada a hipótese de choque séptico de foco não definido. Recebeu expansão com cristalóide 20mL/kg em alíquota única e foi encaminhada para unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica.

Ao ser admitida na UTI, foi realizada ecocardiografia funcional, apontando contratilidade miocárdica reduzida, com conseqüente queda da fração de ejeção, seguida



Figura 2 - Membro inferior esquerdo com exantema eritematoso difuso.

de avaliação hemodinâmica guiada por ultrassonografia, sendo indicadas duas novas expansões (totalizando 60mL/kg) e iniciada epinefrina contínua, titulada até 0,3mcg/kg/minuto. Foi intubada, sendo puncionado acesso venoso central e dissecado acesso para pressão arterial invasiva.

Após análise retrospectiva do caso, de rápida evolução, presença de exantema distribuído difusamente, pródromos gripais e o choque, atentamos à possibilidade de SCT, sendo substituídos a amoxicilina e o clavulanato por ceftriaxone 100mg/kg/dia e clindamicina 20mg/kg/dia. Foi realizada tomografia de ouvidos, mostrando velamento de partes moles em orelha média bilateral com mastoide normal, sem lesões líticas, sugerindo otite média aguda.

Após as medidas iniciais de suporte ao choque, manteve-se hipotensão e saturação venosa central < 70%; foram associadas noradrenalina 1mcg/kg/minuto e, posteriormente, hidrocortisona 100mg/m² de superfície corpórea. No segundo dia de internação na UTI, evoluiu com disfunção de múltiplos órgãos, sendo necessárias hemotransfusões (hemácias e plaquetas) e vitamina K. O ecocardiograma transtorácico à beira leito não mostrou vegetações intracardíacas.

Evoluiu com hiperemia e edema generalizado do membro superior esquerdo, com tempo de enchimento capilar > 5 segundos e pulso radial fino, petéquias difusas e hematomas em região média lateral de face do membro contralateral, achado considerado fasciíte necrosante, sendo realizada fasciotomia à beira leito. Foi coletada cultura de pele, tecido subcutâneo e músculos (Figuras 3 e 4).



Figura 3 - Fasciotomia à beira leito, à devido fasciíte necrosante.

Devido à gravidade do quadro, piora hematológica e de série branca no terceiro dia de internação, a equipe médica optou, após reunião clínica, pelo escalonamento da antibioticoterapia, suspendendo ceftriaxone, e mantendo clindamicina associada à cefepime e vancomicina.

Os resultados das culturas colhidas à admissão apontaram apenas a presença de *S. pyogenes* na secreção otológica do ouvido esquerdo, que supurou no quarto dia, quando foi possível titular a droga vasoativa e o esteroide, mantendo apenas epinefrina 0,2mcg/kg/minuto, suspensa junto da vancomicina no quinto dia de cuidados intensivos.

Foi retirado o suporte ventilatório invasivo, seguido de alta para completar esquema terapêutico na enfermaria a partir do sexto dia de internação, onde manteve-se afebril, com descamação furfurácea dos membros, associada à prurido intenso em região de dobras, com alta hospitalar no 14º dia após completar esquema terapêutico com cefepime e clindamicina.



Figura 4 - Membro superior esquerdo após sutura da fasciotomia devido à fasciíte necrosante.

DISCUSSÃO

A escarlatina e a sepse no período puerperal são, historicamente, as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas à SCT estreptocócico, tendo alcançado 30% de letalidade no final do século 19. Casos datados dos anos 1900 não atingiram 2% de incidência; já na década de 1980, houve o recrudescimento das infecções graves causadas por *S. pyogenes*, retomando a alta incidência e a letalidade relatadas no século anterior. Essa variação pode ser explicada pela variação natural da virulência do patógeno.⁽⁷⁾

Como destacado na tabela 1, os sinais e sintomas relacionados com o diagnóstico da síndrome atribuída a *S. pyogenes* obedecem critérios mais complexos, visto que a necessidade da cultura positiva para o agente pode dificultar o diagnóstico e negligenciar sua incidência, seja pela sensibilidade e especificidade do método, por culturas inadequadamente colhidas ou armazenadas e pela instituição de terapia antimicrobiana prévia à coleta.

Assim como no caso descrito, cerca de 20% dos doentes apresentam síndrome gripal-like, caracterizada por febre, mialgia, náuseas, vômitos e diarreia. A dor, localizada ou difusa, abrupta e grave, que precede os sintomas inflamatórios juntos a uma porta de entrada é a principal característica descrita na literatura.⁽⁹⁾

Assim, a disfunção orgânica e o choque, apesar de semelhantes ao choque séptico, possuem manifestações clínicas específicas, como exantema, descamação, sintomas gastrointestinais, comprometimento muscular, hiperemia faríngea e conjuntival, e insuficiência renal, com evolução rápida e agressiva.

A fasciíte necrosante tem sido frequentemente associada à SCT. Trata-se de um diagnóstico que deve ser considerado sempre que uma criança nessas condições apresenta eritema, calor e endurecimento da pele e partes moles, associados à febre persistente. Manifestações cutâneas iniciais podem dificultar seu diagnóstico, no entanto, rápida progressão e extensão da lesão, parestesia, equimose, crepitações, bolhas ou necrose sugerem o diagnóstico.⁽¹⁰⁾

Devido a relatos de uma síndrome clínica semelhante ao choque tóxico induzida por *Staphylococcus aureus*, em 1993, um grupo de trabalho internacional vinculado ao *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) elaborou critérios clínicos e laboratoriais, a fim de padronizar o diagnóstico etiológico e fornecer subsídios para o tratamento específico (Tabela 2).⁽⁸⁾

A rápida instituição da antibioticoterapia e a ressuscitação volêmica são necessárias, e, quando possível, guiadas pelo padrão epidemiológico da unidade e por monitoração hemodinâmica não invasiva. O suporte vasopressor, inotrópico e respiratório deve ser considerado, assim como em qualquer outra forma de choque.

São de suma importância o conhecimento da fisiopatologia dessa entidade e a instituição do antibiótico mais adequado para o quadro. A penicilina ainda é descrita como o tratamento de escolha, mas, em modelos animais com miosite estreptocócica, verificou-se diminuição de sua eficácia, dado o baixo ritmo de replicação do *S. β hemolyticus* do grupo A quando o inóculo é grande. Com isso, atualmente, a terapêutica inicial recomendada é a combinação de um betalactâmico associado a algum aminoglicosídeo.⁽¹¹⁾

A clindamicina é um antibiótico semissintético produzido pela substituição do grupo 7 (R)-hidroxi de um derivado da lincomicina, que se liga à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos e evita a formação de uniões peptídicas, impedindo crescimento, reprodução e liberação de toxinas indutoras da SCT.⁽¹²⁾

Tabela 1 - Síndrome do choque tóxico estreptocócico: definição de caso (CDC 2011)

Febre	Maior ou igual a 38,9°C
Rash	Eritema macular difuso
Descamação	1 - 2 semanas após o início do rash
Hipotensão	Abaixo do percentil 5 para idade
Envolvimento multissistêmico	Gastrointestinal: vômitos ou diarreia no início da doença Muscular: mialgia grave ou nível de CPMK pelo menos duas vezes o limite superior do normal Membrana mucosa: hiperemia vaginal, orofaríngea ou conjuntival Renal: valores de ureia e creatinina pelo menos o dobro do limite superior do normal para idade Hepático: bilirrubina total, valores de TGO e TGP pelo menos o dobro do limite superior do normal para idade Hematológico: plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$ Neurológico: desorientação ou alterações do nível de consciência sem sinais neurológicos focais (quando a febre e a hipotensão estão ausentes)
Isolamento do <i>Streptococcus pyogenes</i>	Sítio estéril (sangue, líquido, líquido peritoneal e tecido de biópsia) Sítio não estéril (orofaringe, escarro, vagina e sítio cirúrgico)
Classificação do caso	
Provável: caso que preenche os critérios clínicos na ausência de outra etiologia, que possa explicar o quadro clínico e o isolamento de <i>Streptococcus</i> do grupo A de um local não estéril	
Confirmado: caso que preenche os critérios clínicos e com o isolamento de <i>Streptococcus</i> do grupo A de um local normalmente estéril	

CPMK - creatina quinase isoensima MB; TGO - transaminase glutâmico-oxalacética; TGP - transaminase glutâmico pirúvica. Fonte: adaptado de Center for Disease Control and Prevention. Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal): 2011 Case definition [internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock-syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/>.⁽⁸⁾

Tabela 2 - Diferença entre síndrome do choque tóxico estafilocócico e estreptocócico

Características	SCT estafilocócico	SCT estreptocócico
Exotoxinas	TSST-1, SEs A, B, C, D, E	SPEs A, G, H, J, SSA, MF, SMEZ
Predisponentes	Tampão, queimaduras e feridas	Varicela, AINH e feridas
Sítios de infecção associados	Impetigo, queimaduras, assaduras, ferida cirúrgica	Abcessos, miosite, fasciíte, ferida cirúrgica
Infecção de partes moles	Raro	Comum
Dor aguda	Raro	Comum
Rash	Muito comum	Menos comum
Diarreia e vômitos	Muito comum	Menos comum
Elevação de CPK	Raro	Comum
Bacteremia	< 5%	60%
Descamação	7 a 14 dias	Menos comum
Mortalidade	3 a 5%	5 a 10%

SCT - síndrome do choque tóxico; TSST-1 - toxina da síndrome do choque tóxico; SEs - superantígenos estafilocócicos; SPEs - superantígenos estreptocócicos; AINH - anti-inflamatório não hormonal; CPK - creatinofosfoquinase. Fonte: adaptado de Center for Disease Control and Prevention. Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal): 2011 Case definition [internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock-syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/>.⁽⁸⁾

O uso de antibióticos durante a fase aguda da doença erradica o patógeno e previne recorrências. A imunização passiva com imunoglobulina intravenosa é útil nos casos graves e age por semanas, porém não induz imunidade ativa.^(11,12)

CONCLUSÃO

Ressaltamos a importância de se conhecerem os critérios diagnósticos dessa síndrome e seus diversos espectros

de apresentação, para se instituir a terapia antibiótica adequada. O suporte inicial do choque segue as mesmas indicações preconizadas para os demais tipos de choque, mas deve-se atentar à rápida evolução do quadro e à ausência de focos claros de infecção. As complicações, como, por exemplo, a fasciíte necrosante, apresentada no caso, devem ser rapidamente resolvidas, visto que podem contribuir para o desequilíbrio hemodinâmico do paciente.

ABSTRACT

Among the infections caused by *Streptococcus β hemolyticus* from the Lancefield serogroup A, toxic shock syndrome is perhaps the most severe, and its mortality rate is high. Its clinical similarity to other forms of shock, especially septic shock, can often confuse the evaluator and interfere with the selection of the most appropriate therapy. This report aims to inform readers of the need to add this syndrome as a differential diagnosis in cases of shock, especially those with no well-defined clinical manifestations. For this purpose, we present the case of an infant with common flu-like symptoms who progressed rapidly with a rash, a reduced level of consciousness and clinical

and laboratory signs of shock that required intensive support. In addition to cultures indicating the etiological agent, the appearance of exanthema and necrotizing fasciitis led to the diagnosis. However, less than 50% of cases present classic clinical signs of this entity. Penicillins combined with aminoglycosides are still the therapy of choice and are supported by a high level of evidence. Despite the severity of this patient's presentation, the progression was satisfactory.

Keywords: Shock, septic/diagnosis; Shock, septic/drug therapy; Intensive care units, pediatric; Exanthema; Fasciitis, necrotizing; Penicillins/therapeutic use; Aminoglycosides/therapeutic use; Combined modality therapy

REFERÊNCIAS

1. Souto BG, Rigueti M, Pellini AC, Lima GD, Oliveira ME. Surto concentrado de choque tóxico estreptocócico. ABCS Health Sci. 2013;38(2):75-80.
2. Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, Sandgren A, Pettersson H, Schalén C, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. Clin Infect Dis. 2007;45(4):450-8.
3. Antunes R, Diogo M, Carvalho A, Pimentel T, Oliveira J. Síndrome do choque tóxico por *Streptococcus Pyogenes*. Acta Med Port. 2011;24(S3):617-20.
4. Ato M, Ikebe T, Kawabata H, Takemori T, Watanabe H. Incompetence of neutrophils to invasive group A streptococcus is attributed to induction of plural virulence factors by dysfunction of a regulator. PLoS One. 2008;3(10):e3455.
5. Johansson L, Thulin P, Low DE, Norrby-Teglund A. Getting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infections. Clin Infect Dis. 2010;51(1):58-65.
6. Schmitz FJ, Beyer A, Charpentier E, Normark BH, Schade M, Fluit AC, et al. Toxin-gene profile heterogeneity among endemic invasive European group A streptococcal isolates. J Infect Dis. 2003;188(10):1578-86.
7. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, Vuopio-Varkila J, Bouvet A, Creti R, Ekelund K, Koliou M, Reinert RR, Stathi A, Strakova L, Ungureanu V, Schalén C; Strep-EURO Study Group, Jasir A. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. J Clin Microbiol. 2008;46(7):2359-67.
8. Center for Disease Control and Prevention. Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal): 2011 Case definition [internet]. [cited 2018 Mar 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock-syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/>.
9. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infectious associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med. 1989;321(1):1-7.
10. Ayala-Gaytán JJ, Guajardo-Lara CE, Valdovinos-Chávez SB. Fascitis necrotizante y choque tóxico en infección por estreptococo grupo A. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49(4):425-32.
11. Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. J Infect Dis. 1993;167(6):1401-5.
12. Russell NE, Pachorek RE. Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. Ann Pharmacother. 2000;34(7-8):936-9.