

Síndrome do choque tóxico

Toxic shock syndrome

Paula Andrade Alvarez¹, Marcelo Jenne Mimica²

Resumo

Desde sua descrição inicial houve consideráveis avanços no conhecimento sobre a patogênese da síndrome do choque tóxico. A epidemiologia da síndrome também sofreu notáveis mudanças, com a diminuição dos casos relacionados ao uso de tampões menstruais e a disseminação do *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, primeiro nos hospitais e, mais recentemente, na comunidade. Apesar dessas mudanças, continuam imprescindíveis o diagnóstico precoce, o suporte intensivo, a drenagem dos sítios de infecção e a terapêutica específica adequada, que deve incluir um antimicrobiano bactericida e um antimicrobiano que diminua a síntese de toxina. A utilização de imunoglobulina intravenosa também pode ser considerada.

Descritores: Choque séptico, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*

Abstract

Since its initial description, there were important advances in our knowledge regarding toxic shock syndrome pathogenesis. There were also notable changes in the epidemiology of the syndrome, with the decrease of menstrual cases and the dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, first in hospitals and, more recently, in the community. Despite these changes, early diagnosis, intensive care, drainage of infection sites and appropriate antimicrobial therapy, including a bactericidal agent and an agent that blocks toxin synthesis, are still paramount. Intravenous

immunoglobulin may also be considered.

Keywords: Shock, toxic; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pyogenes*

Introdução

Desde a descrição inicial em 1978⁽¹⁾, houve consideráveis avanços no conhecimento sobre a patogênese da síndrome do choque tóxico (TSS, do inglês *toxic shock syndrome*). Apesar de muitas vezes ser confundida com o choque séptico, a TSS inclui manifestações clínicas específicas, como exantema, descamação em pés e mãos, comprometimento muscular, hiperemia faríngea e conjuntival, sintomas gastrointestinais e insuficiência renal aguda de rápida progressão^(2,3).

Essas manifestações clínicas decorrem da produção de exotoxinas bacterianas que funcionam no organismo humano como superantígenos, com destaque para a toxina-1 do choque tóxico estafilocócico (TSST-1) e para as toxinas pirogênicas estreptocócicas⁽³⁻⁵⁾.

Inicialmente, a maioria das descrições de casos era relacionada ao uso de tampões menstruais⁽⁶⁾. Nas últimas décadas, devido a mudanças na capacidade de absorção, na composição e nos padrões de utilização desses produtos, o número desses casos caiu, aumentando a proporção de casos relacionados à colonização ou infecção estafilocócica em outros sítios⁽⁷⁾.

Outra importante mudança na epidemiologia da síndrome do choque tóxico deveu-se ao aumento na frequência dos *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, primeiro nos hospitais e, mais recentemente, também na comunidade^(8,9).

A seguir, os principais aspectos relacionados à patogênese, diagnóstico e tratamento das síndromes do choque tóxico estafilocócico e estreptocócico serão abordados, através de informações obtidas de revisão não-sistemática da literatura no PubMed, usando como parâmetros os seguintes termos ou combinações entre os mesmos: “toxic shock”, “*Staphylococcus aureus*” e “*Streptococcus pyogenes*”.

Síndrome do choque tóxico estafilocócico

A síndrome do choque tóxico estafilocócico é mais frequentemente causada por cepas produtoras da

1. Médica Assistente da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo do Departamento de Pediatria e Puericultura

2. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Pediatria e Puericultura. Departamento de Ciências Patológicas

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo do Departamento de Pediatria e Puericultura / Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Pediatria e Puericultura

Endereço para correspondência: Marcelo Jenne Mimica. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Pediatria e Puericultura. Rua Dr. Cesário Motta Jr, 112 – Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo – SP – Brasil. E-mail: mjmimica@hotmail.com

TSST-1. Apesar de cerca de metade dos casos ainda ocorrerem em mulheres utilizando tampões menstruais, a síndrome também pode ocorrer após procedimentos cirúrgicos, em associação com lesões cutâneas, e até sem um foco identificável de infecção⁽²⁻⁵⁾. Como em 40 a 60% das cepas isoladas dos casos menstruais de TSS estafilocócico e por volta de 5% dos casos não-menstruais não produzem TSST-1, o papel de outras exotoxinas estafilocócicas é provável. Algumas enterotoxinas, por exemplo, também têm sido imputadas nas últimas décadas como possíveis mediadoras^(10,11).

A toxina age como um superantígeno, estimulando a proliferação e ativação de linfócitos T, o que leva à maior liberação de citocinas, sobretudo fator de necrose tumoral alfa e beta, interleucina-1 e interleucina-2, que por sua vez causam aumento da permeabilidade capilar e hipotensão, culminando com a falência de múltiplos órgãos⁽²⁻⁴⁾. As manifestações clínicas incluem febre, exantema, hipotensão e sinais de envolvimento de múltiplos órgãos⁴. Os critérios para definição clínica de caso de síndrome do choque tóxico estafilocócico são apresentados na tabela 1.

O diagnóstico é, sobretudo, clínico. Devem ser colhidas amostras para cultura de quaisquer sítios suspeitos de infecção, na tentativa de aumentar a chance de se identificar o agente etiológico, já que ocorre crescimento de *S. aureus* em hemoculturas de menos de 5% dos casos^(2,4). Ferramentas moleculares já disponíveis, incluindo reação em cadeia pela polimerase (PCR), *microarrays* e *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight – Mass Spectrometry* (MALDI-TOF-MS), mas com sua utilização ainda não disseminada, permitem a detecção de *S. aureus* em amostras clínicas e a avaliação, em cepas isoladas, da presença da TSST-1 e outros fatores de virulência^(12,13).

Quanto ao tratamento, a prioridade deve ser o suporte intensivo. A terapia antimicrobiana empírica deve incluir um beta-lactâmico com atividade anti-estafilocócica, como por exemplo a oxacilina, e um inibidor de síntese protéica, como a clindamicina. O segundo tem o objetivo de diminuir a síntese da toxina, enquanto o primeiro é utilizado por ser bactericida, auxiliando na erradicação da bactéria do sítio de infecção. No caso de infecções associadas aos cuidados

Tabela 1

Síndrome do choque tóxico estafilocócico: definição de caso

Critérios clínicos

- Febre (T≥38,9°C)
- Exantema macular difuso
- Descamação: cerca de 1-2 semanas após o início do quadro, principalmente nas palmas, plantas, e dedos dos pés e das mãos
- Hipotensão: pressão sistólica ≤ 90 mm Hg para adultos; menor que o percentil 5 para a idade em crianças menores de 16 anos; queda ortostática ≥15 mm Hg; tontura ou síncope ortostáticas
- Envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas: 3 ou mais dos seguintes:
 - Gastrointestinal: vômito ou diarreia no início do quadro
 - Muscular: mialgia grave ou elevação de CPK maior que 2 vezes o limite superior da normalidade
 - Mucosas: hiperemia conjuntival, vaginal ou orofaríngea
 - Renal: ureia ou creatinina maiores que 2 vezes o limite superior da normalidade ou sedimento urinário com ≥ 5 leucócitos por campo, na ausência de infecção de trato urinário
 - Hepático: bilirrubinas totais, AST ou ALT maiores que 2 vezes o limite superior da normalidade
 - Hematológico: contagem de plaquetas ≤ 100.000/mm³
 - Sistema nervoso central: desorientação ou alteração no nível de consciência sem sinais neurológicos focais, quando febre e hipotensão estão ausentes

Critérios laboratoriais

- Resultados negativos dos seguintes testes, se obtidos:
 - Culturas de sangue, orofaringe ou líquor; hemocultura pode ser positiva para *Staphylococcus aureus*
 - Sorologias para febre maculosa, leptospirose, ou sarampo

Classificação de caso

- Provável: caso que preenche os critérios laboratoriais e em que 4 dos 5 critérios clínicos estão presentes
- Confirmado: caso que preenche os critérios laboratoriais e todos os 5 critérios clínicos, incluindo descamação, a não ser que o paciente evolua para óbito antes que a descamação possa ocorrer

Adaptado de American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009⁽²⁾

em saúde, ou em locais com alta prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina associados à comunidade, recomenda-se o uso da vancomicina em lugar do beta-lactâmico. Atualmente, com o surgimento das cepas resistentes ou com susceptibilidade reduzida à vancomicina, podem ser consideradas algumas novas opções terapêuticas já disponíveis ou em fase de liberação pelas agências internacionais de regulação, como os novos glicopeptídeos ou lipoglicopeptídeos (telavancina, dalbavancina, oritavancina), as gliciliclinas (tigeciclina), as oxazolidinonas (linezolida), os lipopeptídeos cíclicos (daptomicina) e as cefalosporinas com ação contra *S. aureus* resistentes à oxacilina (ceftarolina, ceftobiprole). Se houver identificação do microrganismo, o esquema deve ser adaptado de acordo com os dados fornecidos pelo teste de susceptibilidade. A duração do tratamento antimicrobiano depende da localização da infecção e da evolução do paciente, mas considera-se um mínimo de 10-14 dias^(2,4,14,15). Sempre que possível corpos estranhos potencialmente relacionados devem ser retirados e os sítios de infecção drenados^(2,3).

O uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV) também pode ser considerado, principalmente nos pacientes refratários às medidas terapêuticas iniciais. O racional para a utilização seria a neutralização da toxina circulante pelos anticorpos. Não há definição exata quanto à posologia, mas tanto o esquema de 150 a 400 mg/Kg por dia durante 5 dias, como de 1 a 2 g/Kg em dose única têm sido utilizados^(2-4,16,17). A preferência dos autores desse artigo é por esse último esquema, em dose única.

Síndrome do choque tóxico estreptocócico

A maioria dos casos é causada por cepas produtoras de exotoxinas pirogênicas, que agem como superantígenos. Assim como no choque tóxico estafilocócico, o quadro clínico também inclui febre, exantema, hipotensão e sinais e sintomas de envolvimento de múltiplos órgãos. Em geral existe evidência de foco, sobretudo em partes moles, como celulite, miosite, e até fascíte necrosante. A síndrome também pode ocorrer associada a outras infecções invasivas, incluindo pneumonia, infecções de corrente sanguínea, osteomielite, piodartrite e endocardite, ou ainda cursar sem um foco identificável de infecção^(4,18).

O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos e no isolamento do *Streptococcus pyogenes*, conforme a tabela 2. Quando a etiologia é estreptocócica as hemoculturas costumam ser positivas em mais de 50% dos casos, diferentemente do que ocorre com a síndrome do choque tóxico estafilocócico. A bactéria também pode ser encontrada em amostras clínicas colhidas diretamente do foco de infecção^(3,4,18).

Quanto às recomendações terapêuticas, o suporte de terapia intensiva, associado à drenagem do foco de infecção e ressecção de quaisquer tecidos necróticos é importantíssimo, exatamente como na síndrome do choque tóxico estafilocócico. Desde que clinicamente é impossível diferenciar as etiologias estreptocócica e estafilocócica, o esquema antimicrobiano empírico deve ser o mesmo, incluindo um beta-lactâmico com atividade anti-estafilocócica, como a oxacilina, e um inibidor de síntese protéica, como a clindamicina. O

Tabela 2

Síndrome do choque tóxico estreptocócico: definição de caso*

I. Isolamento de *Streptococcus pyogenes* de:

- A. Sítio normalmente estéril (sangue, líquido, líquido peritoneal, tecido colhido por biópsia, etc.)
- B. Sítio não-estéril (orofaringe, escarro, vagina, sítio cirúrgico, outras lesões superficiais, etc.)

II. Sinais clínicos de gravidade:

- A. Hipotensão: pressão sistólica ≤ 90 mm Hg para adultos; menor que o percentil 5 para a idade em crianças menores de 16 anos
- B. Dois ou mais dos seguintes sinais:
 - Insuficiência renal: creatinina ≥ 2 mg/dL em adultos ou ≥ 2 vezes o limite superior da normalidade para a idade em crianças
 - Coagulopatia: contagem de plaquetas $\leq 100.000/mm^3$ ou coagulação intravascular disseminada
 - Envolvimento hepático: bilirrubinas totais, AST ou ALT maiores que 2 vezes o limite superior da normalidade
 - Síndrome do desconforto respiratório agudo
 - Exantema macular difuso, que pode descamar
 - Necrose de partes moles, incluindo fascíte necrosante, miosite ou gangrena

*Um caso que preencha os critérios IA e IIA e IIB pode ser definido como um caso confirmado. Um caso que preencha os critérios IB e IIA e IIB pode ser definido como um caso provável, se nenhuma outra causa para as manifestações clínicas for identificada.

Adaptado de American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009⁽¹⁸⁾

esquema pode ser modificado para penicilina e clindamicina se for identificado *Streptococcus pyogenes*. O antibiótico deve ser mantido por no mínimo 10 a 14 dias, mas a duração do tratamento pode variar de acordo com a evolução clínica do paciente e a localização da infecção.^(14,18)

A utilização de IGIV também pode ser considerada como adjuvante na terapêutica, nos mesmos esquemas posológicos já apontados acima⁽¹⁸⁾. Um grande estudo multicêntrico⁽¹⁹⁾ da década passada não demonstrou diferenças de prognóstico entre os pacientes com síndrome do choque tóxico estreptocócico que receberam e aqueles que não receberam IGIV. No entanto, assim como na etiologia estafilocócica, a maioria dos autores ainda defende seu uso nos casos refratários às medidas iniciais.

Conclusões

Apesar das mudanças na epidemiologia e do progresso no conhecimento da patogênese da síndrome do choque tóxico nos últimos anos, continuam imprescindíveis o diagnóstico precoce, que é basicamente clínico, o suporte intensivo, a drenagem dos sítios de infecção e a terapêutica específica adequada.

Referências bibliográficas

- Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. Lancet. 1978; 2:1116-8.
- American Academy of Pediatrics. Staphylococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 601-15.
- Suen J, Chesney PJ, Davis JP. Toxic shock syndrome. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders; 2009: 1197-212.
- Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. Lancet Infect Dis. 2009; 9:281-90.
- DeVries AS, Leshner L, Schlievert PM, Rogers T, Villaume LG, Danila R, et al. Staphylococcal toxic shock syndrome 2000-2006: epidemiology, clinical features, and molecular characteristics. PLoS One. 2011; 6: e22997.
- Vostral SL. Rely and Toxic Shock Syndrome: a technological health crisis. Yale J Biol Med. 2011;84:447-59.
- Centers for Disease Control (CDC). Reduced incidence of menstrual toxic-shock syndrome--United States, 1980-1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1990;39:421-3.
- Diep BA, Carleton HA, Chang RF, Sensabaugh GF, Perdreaux-Remington F. Roles of 34 virulence genes in the evolution of hospital- and community-associated strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect Dis. 2006;193:1495-503.
- Durand G, Bes M, Meugnier H, Enright MC, Forey F, Liassine N, et al. Detection of new methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones containing the toxic shock syndrome toxin 1 gene responsible for hospital- and community-acquired infections in France. J Clin Microbiol. 2006; 44:847-53.
- Yagoob M, McClelland P, Murray AE, Mostafa SM, Ahmad R. Staphylococcal enterotoxins A and C causing toxic shock syndrome. J Infect. 1990; 20:176-8.
- Lee VT, Chang AH, Chow AW. Detection of staphylococcal enterotoxin B among toxic shock syndrome (TSS)- and non-TSS-associated Staphylococcus aureus isolates. J Infect Dis. 1992; 166:911-5.
- Spencer DH, Sellenriek P, Burnham CA. Validation and implementation of the GeneXpert MRSA/SA blood culture assay in a pediatric setting. Am J Clin Pathol. 2011; 136:690-4.
- Fosheim GE, Nicholson AC, Albrecht VS, Limbago BM. Multiplex real-time PCR assay for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and associated toxin genes. J Clin Microbiol. 2011; 49:3071-3.
- Russell NE, Pachorek RE. Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. Ann Pharmacother. 2000; 34:936-9.
- Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Infect Dis. 2007; 195:202-11.
- Schlievert PM. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(suppl 4):107-10.
- Yanagisawa C, Hanaki H, Natae T, Sunakawa K. Neutralization of staphylococcal exotoxins in vitro by human-origin intravenous immunoglobulin. J Infect Chemother. 2007; 13:368-72.
- American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. (Eds). Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p.616-28.
- Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. Clin Infect Dis. 2009; 49:1369-76.

Trabalho recebido: 26/04/2012

Trabalho aprovado: 09/08/2012