



## Gastroenterite aguda em crianças internadas na área de Lisboa

Carlos Escobar<sup>1</sup>, Tiago Silva<sup>2</sup>, Beatriz Costa<sup>2</sup>, Marisa Oliveira<sup>2</sup>, Paula Correia<sup>1</sup>, Gonçalo Cordeiro Ferreira<sup>2</sup>, Inês Costa<sup>3</sup>, Cláudia Júlio<sup>4</sup>, João Rodrigues<sup>5</sup>, Jorge Machado<sup>4</sup>, Adelaide Marques<sup>4</sup>, Maria João Simões<sup>5</sup>, Mónica Oleastro<sup>4</sup>, Maria João Brito<sup>2</sup>

1. Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal
2. Área de Pediatria Médica, Hospital D. Estefânia, Lisboa, Portugal
3. Unidade Laboratorial Integrada Biologia Molecular, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSARJ), Lisboa, Portugal
4. Laboratório Nacional de Referência de Infecções Gastrointestinais, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSARJ), Lisboa, Portugal
5. Unidade Laboratorial Integrada Microbiologia, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSARJ), Lisboa, Portugal

### Resumo

**Introdução:** A Gastroenterite Aguda (GEA) é uma patologia com importante morbidade sendo a segunda causa de internamento na idade pediátrica.

**Objetivo:** Caracterizar a GEA, em crianças internadas em dois hospitais da área de Lisboa com diferentes características demográficas.

**Métodos:** Estudo prospetivo de maio 2011 a junho 2012. Pesquisados potenciais agentes etiológicos por técnicas convencionais e de biologia molecular em amostras de fezes e analisados dados epidemiológicos e clínicos.

**Resultados:** Total de 140 amostras de crianças com GEA com identificação do agente em 83,6%: 64,3% vírus, 27,9% parasitas e 21,4% bactérias. Os agentes mais frequentes foram rotavírus (26,4%), norovírus II (13,6%), enterovírus (12,1%), *Microsporidia* (11,4%), *Escherichia coli* (9,3%), *Campylobacter jejuni* (7,9%), *Giardia* sp. (5,7%), *Cryptosporidium* sp. (5%) e *Salmonella* sp. (4,3%). Coinfecções (2 ou mais agentes) em 40 doentes (28,6%). Mediana de idade de 1,4 anos (min-5 dias; max-17 anos) sendo a etiologia viral mais frequente abaixo dos 5 anos ( $p<0.01$ ), com o rotavírus identificado em crianças mais jovens (média=1,7 anos). Dois picos sazonais: o rotavírus entre Janeiro e Março e norovírus entre Agosto e Outubro. Apenas 10 (7,1%) doentes estavam vacinados para rotavírus, mas nenhum com o esquema completo. A presença de sangue nas fezes ( $p=0,02$ ) e a febre ( $p=0,039$ ) foram mais frequentes na infeção bacteriana, os vômitos ( $p<0.01$ ) e os sintomas respiratórios ( $p=0,046$ ) na infeção por rotavírus. Registaram-se complicações clínicas em 50 doentes (35,7%): desidratação (47), invaginação íleo-cecal (1), adenite mesentérica (1) e apendicite fleimonosa (1).

**Conclusão:** Os vírus são os agentes mais frequentes de

GEA sobretudo na criança pequena (idade <5 anos), sendo o rotavírus e norovírus os principais agentes. O número de coinfeções foi significativo mas não se associou a maior morbidade. A ausência de identificação de agente em alguns casos pode refletir a necessidade de outros meios diagnósticos ou a existência de agentes ainda desconhecidos.

**Palavras-chave:** gastroenterite, pediatria, etiologia, rotavírus, norovírus

*Acta Pediatr Port* 2013;44(4):148-55

### Acute gastroenteritis in hospitalized children in Lisboa region

#### Abstract

**Introduction:** Acute gastroenteritis (AGE) is the second cause of hospitalization in paediatric patients.

**Aim:** To describe AGE in children admitted to two hospitals of Lisbon area with different demographic characteristics.

**Methods:** Prospective study from May 2011 to June 2012. Search of potential etiologic agents (virus, bacteria and parasite) in stool samples was performed using conventional and molecular biology techniques. Epidemiological and clinical data were analyzed.

**Results:** A total of 140 samples were included. The etiologic agent was identified in 83.6% of the cases: 64.3% viral, 27.9% parasite and 21.4% bacteria. The most frequent agents were rotavirus (26.4%), norovirus II (13.6%), enterovirus (12.1%), *Microsporidia* (11.4%), *Escherichia coli* (9.3%), *Campylobacter jejuni* (7.9%), *Giardia* sp. (5.7%), *Cryptosporidium* sp. (5%) and *Salmonella* sp. (4.3%). Coinfection (2 or more agents) was observed in 40 patients (28.6%). Median age was 1.4 years (min-5 days; max-

**Recebido:** 13.09.2013

**Aceite:** 16.10.2013

**Correspondência:**

Carlos Gil Escobar  
carlosgilescobar@gmail.com

17 years), virus were more frequent under 5 years of age ( $p<0.01$ ) and rotavirus on early ages (mean=1.7 years). A seasonal peak from January until March was observed for rotavirus, and from August until October for norovirus. Only 10 (7,1%) children had anti-rotavirus vaccine but none had a complete vaccination. Blood in stools ( $p=0.02$ ) and fever ( $p=0.039$ ) were more frequently found in bacterial infections, while vomiting ( $p<0.01$ ) and respiratory symptoms ( $p=0.046$ ) were more common in rotavirus infection. Clinical complications were present in 50 patients (35.7%): dehydration (47), intussusception (1), mesenteric adenitis (1) and appendicular abscess (1).

**Conclusions:** Viruses were the most frequent agents of AGE, mainly in infants, with rotavirus and norovirus the most frequently identified agents. The number of coinfections were significant although not associated with higher morbidity. The rate of non-identified samples reflects a need for new diagnostic tools or the presence of still unknown agents for AGE.

**Key words:** gastroenteritis, pediatrics, etiology, rotavirus, norovirus

Acta Pediatr Port 2013;44(4):148-55

### Introdução

A gastroenterite aguda (GEA) é a segunda causa mais frequente de internamento em Pediatria a seguir às infeções respiratórias virais. Em Portugal, tanto a nível hospitalar como na comunidade, os dados epidemiológicos são escassos, mas o rotavírus continua a ser o agente mais frequente (31,6-40%)<sup>1,2</sup>. A pesquisa de outros vírus, bactérias e parasitas depende da realização de técnicas imunoenzimáticas (ELISA e imunofluorescência), coproculturas, microscopia e de biologia molecular, técnicas nem sempre prontamente disponíveis e com elevado custo associado. No entanto, o conhecimento da etiologia, apresentação clínica e contexto epidemiológico podem contribuir para melhorar a orientação terapêutica, nos casos suscetíveis de tratamento específico.

Os novos métodos de biologia molecular permitem uma maior sensibilidade e especificidade na deteção de patogénios intestinais quando comparados com os métodos convencionais, mas o seu uso pode ser dispendioso e por isso devem ser utilizados criteriosamente.

### Objectivos

Foram objetivos deste estudo caracterizar os agentes etiológicos envolvidos na GEA da criança internada na região de Lisboa e arredores, sendo envolvidos dois hospitais que servem populações distintas; uma maioritariamente urbana do centro da cidade e outro na periferia da Grande Lisboa que recebe uma significativa percentagem de doentes de origem africana. Foram objetivos adicionais avaliar a incidência de coinfeções na GEA e correlacionar fatores clínicos e epidemiológicos com o agente etiológico em causa.

### Métodos

Estudo prospetivo baseado na colheita de amostra de fezes e de inquérito epidemiológico aos doentes internados com o diagnóstico de GEA nos Serviços de Pediatria de um hospital pediátrico do centro urbano e de um hospital geral da área suburbana, entre maio de 2011 e junho de 2012 (14 meses).

As amostras de fezes, uma amostra por doente, foram colhidas em contentor seco e zaragatoa de transporte, com gel *Cary-Blair* (*Oxoid*), os quais foram transportados para o laboratório do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge, IP (INSRJ). Os potenciais agentes etiológicos foram pesquisados da seguinte forma:

a) Agentes virais: técnicas de biologia molecular; extração de ácidos nucleicos no extrator *EasyMag* (*BioMérieux*), utilizando o protocolo *specific B*, com tratamento prévio das fezes, e amplificação por PCR multiplex em Tempo-Real para deteção em simultâneo de rotavírus do grupo A, adenovírus entérico, norovírus GI/GII e astrovírus (*Fast-Track Diagnostics*), e PCR simplex em Tempo-Real para deteção de enterovírus, sapovírus e parechovírus.

b) Agentes bacterianos: microbiologia clássica; sementeira em meios de cultura específicos para *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* e *E. coli*-produtores de toxinas e deteção de fatores de patogenicidade de *E. coli* por PCR multiplex convencional;

c) Agentes parasitários: exame direto e após coloração (Ziehl-Neelsen modificada e *Trichromo de Gomori* modificada) por microscopia, pesquisa de antígeno de *Giardia*, pelo método ELISA (*R-Biopharm*) e Imunofluorescência (*Cellabs*) para pesquisa de antígeno de *Giardia* e *Cryptosporidium*. Nas amostras positivas para *Entamoeba histolytica* foi efetuada a pesquisa de anticorpos pelo método ELISA (*R-Biopharm*).

As variáveis estudadas no inquérito epidemiológico incluíram a idade, sexo, nacionalidade dos pais, contexto epidemiológico, sintomas e complicações durante o internamento.

Os dados etiológicos e epidemiológicos foram inseridos em base de dados e tratados estatisticamente mediante o programa informático *SPSS for Windows 17.0* (*Chicago, IL*). Foram usados métodos de estatística descritiva. A análise comparativa foi realizada com o teste *t-student* para variáveis contínuas com distribuição normal e testes não paramétricos para as restantes variáveis. Foram assumidos valores de significância de 5%.

### Resultados

Analisaram-se amostras de fezes de 140 crianças (140/457 – 31% do total de crianças internadas com o diagnóstico de GEA nos dois centros hospitalares no período em estudo), sendo que em 117/140 (83,6%) houve identificação de potenciais agentes etiológicos. Os principais microrganismos identificados foram os vírus em 90/140 amostras (64,3%; rotavírus – 26,4%, norovírus II – 13,6%, enterovírus – 12,1%), seguidos dos parasitas em 39/140 (27,9%; *Microsporidia* – 11,4%, *Giardia* sp. – 5,7%, *Cryptosporidium* sp. – 5%) e bactérias em 30/140 (21,4%; *E. coli* – 9,3%, *C. jejuni* – 7,9%, *Salmonella* sp. – 4,3%) (Quadro

D). Apesar da etiologia viral ser a mais prevalente, verificou-se que o rotavírus foi mais frequente no centro urbano (34,9 vs 17%;  $p=0.019$ ) e o norovírus no hospital da periferia que serve uma população de crianças de origem na África lusófona (20,8 vs 9,3%;  $p=0.065$ ) (Figura 1). Neste último grupo as infeções por *E. coli* e *Microsporidia* foram mais frequentes que na população urbana onde predominaram as infeções por rotavírus, *Campylobacter* e *Giardia* (Quadro II).

Quadro I. Agentes etiológicos identificados

Vírus (n= 90)			Parasitas (n= 39)			Bactérias (n= 30)		
Agente	n	%	Agente	n	%	Agente	n	%
Rotavírus	39	27,9	<i>Microsporidia</i> †	16	11,4	<i>Escherichia coli</i>	13	9,3
Norovírus II	19	13,6	<i>Giardia duodenalis</i>	8	5,7	- <i>E. coli</i> enterotoxigénica	7	
Enterovírus	17	12,1	<i>Cryptosporidium</i> †	7	5,0	- <i>E. coli</i> enteropatogénica	3	
Parechovírus	16	11,4	<i>Entamoeba</i>	6	4,3	- <i>E. coli</i> enteroagregativa	2	
Adenovírus 41	7	5,0	- <i>E. histolytica</i>	3		- <i>E. coli</i> enterohemorrágica	1	
Sapovírus	6	4,3	- <i>E. coli</i> *	2		<i>Campylobacter jejuni</i>	11	7,9
Astrovírus	3	2,1	- <i>E. dispar</i> *	1		<i>Salmonella</i>	6	4,3
Norovírus I	1	0,7	<i>Blastocystis hominis</i> †	4	2,9	- <i>S. enteritidis</i>	3	
Adenovírus 40	1	0,7	<i>Endolimax nana</i> *	4	2,9	- <i>S. typhimurium</i>	1	
						- <i>S. paratyphi</i>	1	
						<i>Shigella flexneri</i>	2	1,4

\* agente não patogénico; † agente com baixo potencial patogénico

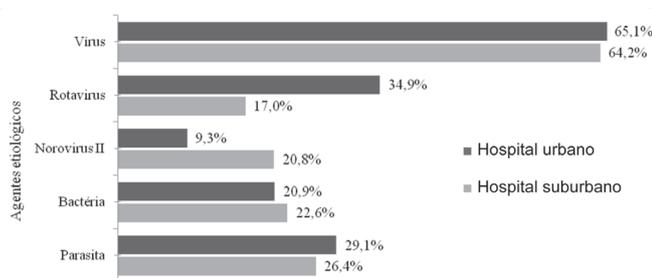


Figura 1. Distribuição dos principais agentes etiológicos por unidade hospitalar.

Registou-se coinfeção (identificação de dois ou mais agentes na mesma amostra) em 40/140 (28,6%) dos casos, sem diferenças entre os dois hospitais (31,4 vs 24,1%;  $p=0.351$ ), tendo sido encontradas associações entre vírus e parasitas (16,4%), dois ou mais vírus (12,9%) ou vírus e bactérias (8,6%). As associações mais frequentes foram rotavírus e parechovírus (6), rotavírus e *Microsporidia* (4) e enterovírus e *E. coli* (4) não se observando um maior número de complicações nestas situações (30 vs 29,9%;  $p=0.99$ ).

A mediana de idades dos doentes foi de 1,4 anos (min. 5 dias, max. 17 anos). Nas crianças mais jovens (<5 anos) houve maior frequência de agentes virais entéricos (72,5 vs 35,5%;  $p<0.01$ ), mas não de parasitas (28,4 vs 25,8%;  $p=0.773$ ) ou bactérias (21,1 vs 22,6%;  $p=0.859$ ). A distribuição de agentes da GEA em diferentes grupos etários encontra-se representada no Quadro III, salientando-se o rotavírus como agente causal mais frequente no grupo dos pequenos lactentes (33,3%) e

enterovírus como segundo agente mais identificado (20,4%). Nas crianças mais velhas verifica-se um aumento progressivo do peso dos agentes *Campylobacter* e *Salmonella*, bem como a substituição do agente viral principal para norovírus (16,1%) e um aumento de amostras sem agente identificado (32,3%).

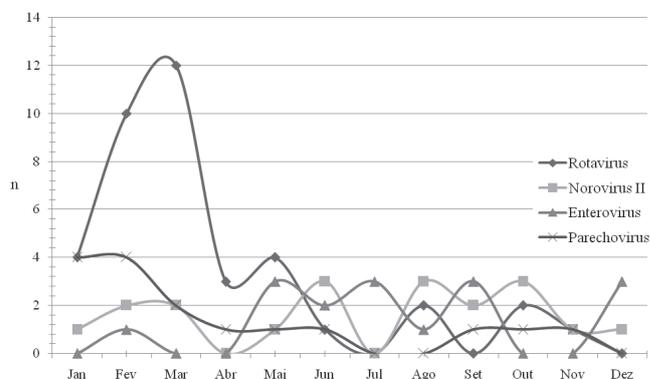


Figura 2. Distribuição mensal dos principais agentes etiológicos virais

Foi possível observar sazonalidade para algumas infeções, sendo de realçar que a por rotavírus ocorreu principalmente entre janeiro e março (66,6% do total destas infeções), e por norovírus entre agosto e outubro (42%). A distribuição mensal dos quatro principais agentes etiológicos virais é referida na Figura 2. Dez doentes tinham vacina anti rotavírus (7,1%) mas nenhuma criança apresentava o esquema completo.

Relativamente à clínica, todas as crianças tinham diarreia. Os vómitos ocorreram em 73,6% dos casos, sendo mais frequentes nas infeções por rotavírus (92,3%;  $p<0.01$ ) que cursaram também com sintomas respiratórios em 35,9% ( $p=0.046$ ). Verificou-se febre em 56,4% dos doentes, mais frequente na etiologia bacteriana (73,3%;  $p=0.039$ ) onde também se observou diarreia com sangue (40%;  $p=0.02$ ). O norovírus foi

o agente em que mais se encontrou um contexto epidemiológico na creche/escola ou família (42,1%). As características epidemiológicas e clínicas dos principais grupos etiológicos são apresentadas no Quadro IV.

Verificaram-se complicações em 50/140 doentes (35,7%) com desidratação em 47/140 (36,4% por rotavírus). Em três casos com identificação de *Cryptosporidium* ocorreu desidratação grave, com insuficiência renal pré-renal; em dois havia coinfeções com adenovírus 41, enterovírus, parechovírus e *E. coli* enteroagregativa. Registou-se ainda um caso de invaginação ileo-cecal associado ao parechovírus e um caso de adenite mesentérica e de apendicite fleimonosa sem agente identificado.

foi de 32,3%, o que pode alertar para a existência de agentes ainda pouco conhecidos como no caso da criança de 4 anos com adenite mesentérica ou da de 13 anos com apendicite fleimonosa ou ainda para causas não infecciosas de diarreia neste grupo etário.

Na criança, alguns microrganismos podem ser excretados de forma assintomática pelo que o papel exato de cada agente na GEA pode ser difícil de interpretar. Na prática clínica, a investigação etiológica tem interesse em situações como surtos em creche/escola/hospital, na criança com febre alta ou sintomas de disenteria (presença de sangue ou muco nas fezes), diarreia persistente ou nas que viajaram recentemente para países tropicais<sup>3</sup>. Nestes casos, a identificação de um agente pode contribuir para o tratamento específico com antibióticos ou antiparasitários.

**Quadro II.** Distribuição dos principais agentes patogénicos por origem geográfica familiar

Agente infeccioso	África lusófona (n=29) %	Portugal (n=111) %	p*
<b>Bactérias</b>	24.1	20.7	0.69
- <i>Campylobacter jejuni</i>	0	9.9	0.12
- <i>E. coli</i> sp.	17.2	6.3	0.13
- <i>Salmonella</i> sp.	4.5	3.4	1.00
<b>Vírus</b>	58.6	65.8	0.48
- Rotavírus	13.8	31.5	0.06
- Norovírus	17.2	12.6	0.55
- Enterovírus	17.2	10.8	0.35
- Parechovírus	10.3	11.7	0.84
<b>Parasitas</b>	27.6	27.9	0.97
- <i>Giardia duodenalis</i>	0	7.2	0.21
- <i>Microsporidia</i>	20.7	7.2	0.04
- <i>Cryptosporidium</i> sp.	0	5.5	0.35
<b>Coinfeção</b>	39.1	33.1	0.58

\*Teste Chi-quadrado; nível de significância de 5%

**Quadro III.** Distribuição dos principais agentes patogénicos por grupos etários

< 1 ano (n=54)			1 – 4 anos (n=55)			≥ 5 anos (n=31)		
Agente	n	%	Agente	n	%	Agente	n	%
Rotavírus	18	33,3	Rotavírus	19	34,5	Norovírus II	5	16,1
Enterovírus	11	20,4	Parechovírus	7	12,7	<i>Campylobacter jejuni</i>	4	12,9
Norovírus II	10	18,5	<i>Campylobacter jejuni</i>	5	9,1	Rotavírus	2	6,5
Parechovírus	9	16,7	<i>Escherichia coli</i>	5	9,1	<i>Salmonella</i> sp.	2	6,5
<i>Escherichia coli</i>	7	13	Norovírus II	4	7,3	Enterovírus	2	6,5
<i>Giardia duodenalis</i>	4	7,4	Adenovírus 41	4	7,3	Sapovírus	2	6,5
Amostras sem agente identificado	4	7,4	Amostras sem agente identificado	9	16,4	Amostras sem agente identificado	10	32,3

## Discussão

A etiologia da gastroenterite aguda pode ser difícil de caracterizar e numa percentagem significativa de casos não se identifica um agente causal. A taxa de resultados negativos em estudos prévios realizados em Portugal ronda os 36%<sup>1,2</sup>. No nosso estudo a combinação de métodos convencionais e de biologia molecular permitiu encontrar um agente em 83,6% dos casos e um melhor conhecimento etiológico da GEA no nosso país. A ausência de identificação de agente em crianças com mais de 5 anos de idade

Os vírus são a causa mais frequente de GEA na criança em todo o mundo<sup>4</sup>, sendo os rotavírus e norovírus apontados como os principais agentes<sup>3</sup>, tendo o primeiro sido exaustivamente estudado desde o aparecimento das vacinas orais anti rotavírus.

**Quadro IV.** Características clínicas nos principais grupos e agentes etiológicos

Característica	Vírus (n=90)	Rotavírus (n=39)	Norovírus (n=19)	Enterovírus (n=17)	Parechovírus (n=16)	Bactéria (n=30)	Parasita (n=39)	Coinfecção (n=40)	TOTAL (n=140)
<b>Epidemiologia</b>									
- idade (média±DP; anos)	<b>2,2±3</b>	1,7±1,8	3,4±4,4	1,8±0,8	1±0,2	<b>3,6±4,6</b>	<b>3±3,8</b>	2,3±3,3	3,4±4,3
- contexto familiar GEA	<b>21,1%</b>	25,6%	31,6%	5,9%	12,5%	<b>10%</b>	<b>25,6%</b>	22,5%	18,6%
- contexto escolar GEA	<b>13,3%</b>	7,7%	42,1%	0%	6,3%	<b>20%</b>	<b>7,7%</b>	12,5%	12,9%
<b>Manifestações clínicas</b>									
- diarreia aquosa	<b>34,4%</b>	43,6%	26,3%	11,8%	38,5%	<b>33,3%</b>	<b>38,5%</b>	37,5%	34,3%
- diarreia com sangue	<b>12,2%</b>	2,6%	10,5%	17,6%	31,3%	<b>40,0%</b>	<b>12,8%</b>	15%	18,6%
- vômitos	<b>77,8%</b>	92,3%	84,2%	47,1%	75%	<b>73,3%</b>	<b>76,9%</b>	75%	73,6%
- dor abdominal	<b>25,6%</b>	15,4%	42,1%	5,9%	43,8%	<b>40,0%</b>	<b>30,8%</b>	32,5%	31,4%
- febre	<b>50,0%</b>	41,0%	47,4%	47,1%	50%	<b>73,3%</b>	<b>56,4%</b>	60%	56,4%
- sintomas respiratórios	<b>26,7%</b>	35,9%	21,1%	11,8%	37,5%	<b>30,0%</b>	<b>23,1%</b>	27,5%	24,3%
- desidratação	<b>30,0%</b>	41,0%	21,1%	17,6%	37,5%	<b>36,7%</b>	<b>23,1%</b>	30%	31,4%

Na Europa, as infeções por rotavírus variam entre 25,3% (Grécia) e 63,5% (Suécia)<sup>5</sup>, estando descritas em Portugal, taxas de 45-54,5% na comunidade<sup>5,6</sup> e de 18-40% em internamento.<sup>1,2,7</sup> Cursam habitualmente com vômitos, desidratação, *scores* de gravidade e necessidade de internamento superiores, quando comparados com outros vírus<sup>3</sup>. Apesar de não se encontrar contexto epidemiológico significativo (7,7%) também na nossa amostra o rotavírus foi o agente mais frequentemente presente em mais de um quarto das crianças (27,9%), o mais associado a vômitos (92,3%) e o responsável por 36,4% do total dos casos de desidratação. Em termos sazonais, os rotavírus estiveram mais presentes no final do inverno, com um pico entre Fevereiro e Março (Figura 2), em contraste com a tendência da infeção em países com uso extensivo da vacina anti rotavírus, em que se verifica um adiamento sazonal, existindo maior atividade de doença na primavera<sup>8</sup>.

O papel do norovírus na GEA tem vindo a ser cada vez mais importante nos últimos anos, principalmente em países com elevada cobertura vacinal anti rotavírus. De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o norovírus é a causa mais frequente de GEA nas crianças e adultos nos Estados Unidos<sup>9</sup>. Também em Inglaterra se registou um aumento da incidência nos últimos 10 anos (12,4% para 16,5% na comunidade)<sup>10</sup>. Em Portugal a incidência da infeção a norovírus é desconhecida, mas estão descritos surtos com origem alimentar<sup>11</sup>. Dos 5 genogrupos (GI-V) do norovírus, os grupos I e II são os mais comuns. Podem co-circular, porém, existe uma elevada variabilidade no grupo dominante de ano para ano<sup>12</sup>. Na última década o subtipo GII.4 foi responsável pela maioria de infeções a nível europeu tanto em surtos como na comunidade, com diferentes variantes antigénicas a cada dois ou três anos<sup>13</sup>. No nosso estudo, o norovírus subtipo II (13,6%) foi mais frequente no Outono, ao contrário da epidemiologia registada na Europa, mais frequente nos meses de inverno<sup>10</sup>. Clinicamente a doença cursou com menos casos de desidratação que na infeção a rotavírus (21 vs 41%), ainda que sem significado estatístico. Para este facto pode contribuir que geralmente a duração dos sintomas é menor (2 vs 4 dias)<sup>14</sup>. A infeção por norovírus cursa frequentemente por surtos, pelo que a sua maior frequência no hospital suburbano poderá ser

explicada pela elevada densidade populacional e piores condições socioeconómicas desta área, factores que facilitam a transmissão da infeção.

Os enterovírus causam frequentemente diarreia e podem causar vômitos, sendo que mais de 25% das infeções por este agente acontecem no primeiro ano de vida. Por outro lado, podem ser excretados por longos períodos nas fezes de crianças já assintomáticas<sup>15</sup>. Os echovírus e parechovírus descritos em surtos de creches, podem ser excretados de forma assintomática<sup>15</sup>, pelo que o papel destes vírus na GEA ainda é discutível. Nos nossos doentes não houve associação a outros casos de GEA na escola ou na família. Os casos em que se identificou enterovírus cursaram com menos vômitos ou desidratação, enquanto na infeção a parechovírus se observou mais diarreia aquosa (38,5%) e com sangue (31,3%) e desidratação (37,5%). Registou-se um caso de invaginação intestinal com identificação de parechovírus. Embora a patogenia da invaginação seja desconhecida, esta associação ainda pouca esclarecida já foi previamente descrita na literatura com adenovírus em 63% e parechovírus em 7%<sup>16</sup>.

Os adenovírus têm tropismo para diferentes sistemas e existem mais de 100 subtipos identificados<sup>12</sup>. A excreção nas fezes dos adenovírus que causam infeção das mucosas e respiratória é habitual, e podem manter-se por períodos de até 3 meses<sup>14</sup>. Os subtipos 40 e 41 apresentam apenas tropismo entérico e são frequentemente implicados na GEA da criança. Também o astrovírus e sapovírus se associam a surtos com gravidade menor que nas infeções por rotavírus<sup>15</sup> como aconteceu na nossa amostra em que nenhuma das crianças com infeção por sapovírus apresentou sinais de desidratação.

As bactérias causam importante morbidade na gastroenterite, mas nesta amostra não se associaram a uma maior taxa de complicações. A febre e a presença de diarreia com sangue (73,3% e 40%, respetivamente) podem orientar para a necessidade de se realizarem coproculturas<sup>3,4</sup>. Na Europa<sup>3</sup>, *Campylobacter* sp, sobretudo *C. jejuni*, é reconhecido como a principal causa de GEA bacteriana na criança com mais de 5 anos, contrariamente ao que ocorre a nível mundial<sup>15</sup> em que este agente é mais comum abaixo dos 5 anos de idade. No

nosso estudo, *C. jejuni* foi a bactéria mais frequente a partir dos 12 meses de idade, semelhante ao padrão europeu. Estes dados contrastam com outro estudo português de 2006 que identificou mais frequentemente *Salmonella enteritidis* e no qual o *Campylobacter* sp. ocorreu em crianças com menos de um ano de idade<sup>17</sup>. A sua capacidade de penetração no epitélio intestinal causa diarreia inflamatória e pode provocar adenite mesentérica<sup>15</sup>. Os nossos casos tiveram uma apresentação típica com febre (81,8%) e diarreia sanguinolenta (41,7%), e houve desidratação em cerca de um terço dos doentes (36,4%). São também reconhecidas as complicações imunes da infeção a *Campylobacter* sp., nomeadamente a associação a síndrome de *Guillain-Barré* pela produção de autoanticorpos contra lipooligosacárido GM1-like de alguns serotipos<sup>15</sup>, no entanto, nenhuma destas complicações foi descrita na nossa amostra, pelo menos durante o internamento, o que corrobora a manifestação mais tardia destas complicações, após os episódios de diarreia aguda.

As *Enterobacteriaceae* são outra importante causa de GEA bacteriana, nomeadamente *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia*. A *E. coli* mais frequentemente identificada na nossa amostra (9,3%) com predomínio do subtipo enterotoxigénico - ETEC (7/13) associa-se a diarreia aquosa pela produção de enterotoxinas no intestino delgado. Está descrito que *E. coli enterohemorrágica* (EHEC) e *enteropatogénica* (EPEC) induzem lesão nas microvilosidades do enterócito e na EHEC há produção de toxinas que provocam diarreia sanguinolenta e que se podem associar a síndrome hemolítico urémica. A *E. coli enteroagregativa* (EAEC) provoca diarreia secretória com muco, e na nossa amostra associou-se a um caso de desidratação grave. No Brasil, *E. coli* foi identificada em 19,1% de crianças com menos de catorze meses assintomáticas, o que salienta a importância dos portadores assintomáticos como fonte de contágio familiar e da comunidade<sup>18</sup>. Nos nossos casos não havia contexto familiar ou escolar de GEA, o que pode indicar a presença de portadores assintomáticos nestes locais.

A *Salmonella* não-typhi habitualmente não causa doença sistémica em indivíduos com imunidade celular e sistema reticuloendotelial íntegro. A bacteriémia transitória pode acontecer em 1-5% das crianças, associada a um risco <3% de infeção focal<sup>15</sup>, pelo que o tratamento com antibiótico não se recomenda nas crianças com mais de três meses e sem fatores de risco para doença invasiva (imunodeficiência, asplenia anatómica ou funcional, acloridía, doença inflamatória intestinal ou tratamento imunossupressor)<sup>3</sup>. A excreção pode ser assintomática até 8 semanas pelo que após uma infeção, podem ser fonte de contágio<sup>15</sup>. Na nossa amostra nenhum doente com identificação precisou de tratamento antibiótico nem o tinha iniciado previamente. Em termos clínicos, *Salmonella* sp. associou-se em todos os casos a febre, e numa grande proporção de casos a vómitos (83,3%) e desidratação (66,7%).

*Shigella* sp. transmite-se facilmente de pessoa a pessoa sendo necessárias apenas 10 bactérias para invasão da mucosa do cólon provocando diarreia muco-sanguinolenta<sup>15</sup>, como aconteceu nos dois casos identificados na amostra. Atualmente a ESPGHAN recomenda que sejam tratados todos os casos de

shigellose com o intuito de reduzir a intensidade dos sintomas e encurtar a sua excreção fecal<sup>3</sup> como descrito num estudo realizado em Portugal onde se registaram complicações em 42% dos casos<sup>19</sup>. Por outro lado o aumento de resistência aos antibióticos implica a realização de teste de sensibilidade aos antibióticos em todos os casos.

A identificação de protozoários intestinais foi de 27,9%, valor superior a dados apresentados por outros autores nacionais. A incidência de *Giardia duodenalis* foi de 5,7%, superior a dois estudos com taxas entre 3,4 e 3,8%<sup>20,21</sup> e comparável a um estudo recente que indica uma prevalência de cerca de 6,9% na área da grande Lisboa<sup>22</sup>. *Giardia* foi a espécie mais identificada no hospital suburbano (9,3 vs 3,5%,  $p=0.152$ ), no entanto não houve nenhuma identificação em crianças de origem africana, o que contradiz outros estudos realizados em Portugal<sup>23</sup> em que *Giardia* foi mais frequente nesta população. O papel desta espécie como agente patogénico da GEA ainda é controverso por poder causar um amplo espectro clínico de manifestações, desde infeção assintomática à diarreia crónica, com má progressão ponderal. Deve ser considerado o tratamento com metronidazol, albendazol ou tinidazol<sup>24</sup> quando não se identificam outros agentes na GEA e nos casos de diarreia arrastada<sup>3</sup>. Os portadores assintomáticos não precisam de tratamento<sup>24</sup>.

*Cryptosporidium* e *Microsporidia* são causa conhecida de infeções em doentes com VIH e imunodeprimidos, mas a sua importância é cada vez mais reconhecida na diarreia autolimitada na criança imunocompetente<sup>25</sup>. *Microsporidia* tem sido relacionada com surtos associados a alimentos contaminados nos imunocompetentes<sup>25</sup>. *Cryptosporidium* é pouco frequente e habitualmente causa infeção gastrointestinal autolimitada na criança imunocompetente<sup>3</sup>, estando descrita associação com surtos em creches, por ingestão de água ou alimentos contaminados<sup>26</sup>. Nos doentes do nosso estudo, todos sem imunodeficiência, a diarreia foi autolimitada com baixa taxa de desidratação (14%) identificando-se um contexto epidemiológico (familiar 28,6%, escolar 14,7%) embora sem identificação de alimentos eventualmente contaminados.

*Entamoeba histolytica* pode causar diarreia sanguinolenta e deve ser considerada em crianças que viajaram a zonas endémicas. Na nossa amostra, *Entamoeba* foi identificada em três crianças com mediana de idade de 1,2 anos, nenhuma delas com origem africana e em apenas um caso com presença de diarreia com sangue.

A coinfeção com identificação de dois ou mais agentes (26,8%) foi mais frequente entre vírus e parasitas, presente em crianças mais velhas e talvez por este motivo não associada a maior gravidade.

A incidência da coinfeção viral (12,9%) foi elevada em comparação com outros estudos com prevalências entre 0,75% e 14%<sup>27-30</sup>, provavelmente explicado pelo uso de meios de deteção que permitiram uma maior taxa de identificação. Embora a associação mais frequentemente descrita seja entre rotavírus e norovírus<sup>27,28</sup> (onde não parece existir maior morbidade<sup>30</sup>), na nossa amostra não se verificou nenhuma associação rotavírus-norovírus, sendo a coinfeção mais identificada a entre

rotavírus e parechovírus o que pode relacionar-se com o facto de em outros estudos este último agente etiológico não ser habitualmente pesquisado.

### Conclusão

A GEA é uma importante causa de internamento em Pediatria. Os vírus entéricos são os agentes mais frequentes e predominam na criança mais pequena. O rotavírus é o agente mais comum associado a vômitos e desidratação. O norovírus é o segundo agente mais frequente, principalmente na criança mais velha e associada à existência de um contexto epidemiológico.

As GEA por bactérias cursaram com febre e sangue nas fezes indiciando a necessidade de realizar coproculturas e antibiogramas nestes doentes. O papel dos parasitas como agente patogénico ainda é discutido. Estudos futuros devem avaliar o papel dos protozoários intestinais na diarreia da criança quando existe coinfeção com outros agentes.

A ausência de identificação de agente em alguns casos pode refletir a necessidade de outros meios diagnósticos ou a existência de agentes ainda desconhecidos.

### Referências

- Valente I, Aguiar AL, Afonso A, Coelho E, Costa M, Aroso S et al. Gastroenterite aguda na criança. Estudo prospetivo multicêntrico. *Nascer e Crescer* 2006;15:159-60.
- Rodrigues F, Costa Alves M, Alves AF, Lemos L. Etiologia das gastroenteritis agudas em Unidade de Internamento de Curta Duração: estudo prospetivo de 12 meses. *Acta Pediatr Port* 2007;38:13-7.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoeksta JH, Shamir R et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:S81-122.
- Granado-Villar D, Cunill-De-Sautu B, Granados A. Acute Gastroenteritis. *Pediatr Rev* 2012;33:487-95.
- Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury A, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis* 2012;12:62.
- Antunes H, Afonso A, Iturriza M, Martinho I, Ribeiro C, Rocha S et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol* 2009;45:76-8.
- Neves R, Luis C, Brito MJ, Varandas L, Ferreira GC, Machado MC. Hospitalização em crianças com infeção por rotavírus. *Acta Pediatr Port* 2008;39:111-4.
- Tate J, Panozzo CA, Payne DC, Patel MM, Cortese MM, Fowles AL et al. Decline and Change in Seasonality of US Rotavirus Activity After the Introduction of Rotavirus Vaccine. *Pediatrics* 2009;124:465-71.
- Hall AJ, Eisenbart VG, Etingie AL, Gould LH, Lopman BA, Parashar UD. Epidemiology of foodborne norovirus outbreaks, United States, 2001-2008. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1566-73.
- Tam CC, Rodrigues LC, Viviani L, Dodds JP, Evans MR, Hunter PR et al. Longitudinal study of infectious intestinal disease in the UK (IID2 study): incidence in the community and presenting to general practice. *Gut* 2011;61:69-77.
- Mesquita JR, Nascimento MS. A foodborne outbreak of norovirus gastroenteritis associated with a Christmas dinner in Porto, Portugal. *Euro Surveill* 2009;14:19355.
- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition, Elsevier: 2010.
- Van Beek J, Ambert-Balay K, Botteldoorn N, Eden JS, Fonager J, Hewitt J et al. Indications for worldwide increased norovirus activity associated with emergence of a new variant of genotype II.4, late 2012. *Euro Surveill* 2013;18:20345
- Salgado M, Castelo TM, Dinis AM. Diarreia aguda na criança – 2ª parte: noções de epidemiologia e medidas preventivas. *Saude Infantil* 2009;31:49-58.
- Long S. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th edition, Churchill-Livingstone, An imprint of Elsevier: 2012.
- Okimoto S, Hyodo S, Yamamoto M, Nakamura M, Kobayashi M. Association of viral isolates from stool samples with intussusception in children. *Int J Infect Dis* 2011;15:e641-e645.
- Rodrigues F, Calvino J, Alves AF, Lemos L. Diarreia aguda por *Campylobacter* Jejuni. *Acta Pediatr Port* 2006;3:91-4.
- Moura C, Fregolente MC, Martini IJ, Domigos DF, Silva EJ, Ferraz MM et al. Prevalence of enteropathogens in normal feces from healthy children at an infant day care in Brazil. *J Infect Dev Ctries* 2012;6:176-80.
- Ferreira AC, Brito MJ, Sardinha T, Machado J, Ferreira GC, Machado MC. Gastroenterite a *Shigella* em Idade Pediátrica. *Acta Pediatr Port* 2003;34:333-7.
- Gata L, Gomes L, Pereira MH, Tomé R, Salgado M. Parasitoses intestinais em crianças e adultos: Estudos realizados em laboratórios do ambulatório e hospitalar. *Saude Infantil* 2008;30:106-9.
- Sarmiento A, Costa JM, Valente CAP, Teixeira ME. Infeção por parasitas intestinais numa população pediátrica. *Acta Pediatr Port* 2004;35:307-11.
- Julio C. Frequência de infeção por *Giardia duodenalis* e factores de risco associados na população pediátrica do distrito de Lisboa. Observações – Boletim epidemiológico. 2ª série, especial 1. 2013. Disponível em:www.insa.pt, acessado a 10/7/2013.
- Peraboa HG. Helminthas intestinais em alunos de escolas primárias nos concelhos de Lisboa e Setúbal [dissertação de mestrado]. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa; 2002.
- Fernandes S, Beorlegui M, Brito MJ, Rocha G. Protocolo de parasitoses intestinais da Sociedade Portuguesa de Pediatria. *Acta Pediatr Port* 2012;43:35-41.
- Didier E, Weiss L. Microsporidiosis: not just in AIDS. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:490-5.
- Artieda J, Basterrechea M, Arriola L, Yagüe M, Albusua E, Arostegui N et al. Outbreak of cryptosporidiosis in a child day-care centre in Gipuzkoa, Spain, October to December 2011. *Euro Surveill* 2012;17:20070.
- Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis* 2011;15:401-7.
- Sánchez-Fauquier A, Montero V, Colomina J, Gnzález-Galán V, Aznar J, Aisa ML et al. Global study of viral diarrhea in hospital-

- ized children in Spain: results of structural surveillance of viral gastroenteritis network (VIGESS-net) 2006–2008. *J Clin Virol* 2011;52:353-8.
29. Gonzalez-Galan V, Sánchez-Fauquier A, Obando I, Montero V, Fernandez M, Torres MJ *et al.* High prevalence of community-acquired norovirus gastroenteritis among hospitalized children: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1895-9.
30. Ferreira CE, Raboni SM, Pereira LA, Nogueira MB, Vidal LR, Almeida SM. Viral acute gastroenteritis: clinical and epidemiological features of co-infected patients. *Braz J Infect Dis* 2012;16:267-72.

**Financiamento:** Este projeto foi financiado com verbas para I&D do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge, IP.