

Resistência antimicrobiana de *Salmonella Typhi* identificadas no Estado do Pará, Brasil

Antimicrobial resistance of *Salmonella Typhi* isolated in the State of Pará, Brazil

Resistencia antimicrobiana de *Salmonella Typhi* identificadas en el Estado de Pará, Brasil

Cintya de Oliveira Souza

Seção de Bacteriologia e Micologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Francisco Lúzio de Paula Ramos

Seção de Bacteriologia e Micologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Chiara de Melo Mota

Clínica de Hemodiálise, CCI Nefro, Belém, Pará, Brasil
Central de Esterilização do Pará, Belém, Pará, Brasil

Leiliane Vulcão Souza dos Santos

Centro de Ensino Superior do Pará, Belém, Pará, Brasil

Maria Luiza Lopes

Seção de Bacteriologia e Micologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

RESUMO

A resistência antimicrobiana é um assunto amplamente estudado em todos os gêneros bacterianos, sobretudo entre agentes responsáveis por doenças epidêmicas como a febre tifoide. A incidência de surtos contribui para o aumento abusivo da administração errônea de antimicrobianos colaborando para o surgimento de amostras bacterianas resistentes. Portanto, o presente estudo avaliou a resistência de 44 amostras de *Salmonella Typhi* aos principais antimicrobianos utilizados no tratamento da febre tifoide. Das 44 amostras isoladas no período de 2003 a 2005, dez (22,7%) foram resistentes a pelo menos um antimicrobiano. Dentre as dez amostras de *Salmonella Typhi* resistentes, observou-se que nove apresentaram monoresistência à nitrofurantoína ou à tetraciclina. Apenas um caso de resistência concomitante a duas drogas (cloranfenicol e nitrofurantoína) foi observado no ano de 2005. A Região Norte, por ser considerada área endêmica para febre tifoide e ter apresentado resistência crescente em relação aos três anos em estudo, deve permanecer com o monitoramento da resistência de *Salmonella Typhi* aos antimicrobianos, principalmente ao cloranfenicol, para garantir que o mesmo continue sendo o medicamento de escolha para o tratamento da febre tifoide na Região, além de possuir baixo custo e boa aceitabilidade do paciente ao tratamento.

Palavras-chave: Febre tifoide; *Salmonella Typhi*; Testes de Sensibilidade Microbiana; Cloranfenicol.

INTRODUÇÃO

A febre tifoide é uma doença infecciosa potencialmente grave causada pela bactéria *Salmonella enterica* sorovar Typhi^{3,15}. Caracteriza-se pela febre prolongada, cefaleia, mialgia, artralgia, anorexia, mal-estar geral, alterações do trânsito intestinal (diarreia ou constipação) e hepato e/ou esplenomegalia. Se não tratada, a doença pode evoluir por semanas ou até meses, resultando em complicações como perfuração intestinal,

hemorragia e confusão mental progressiva, podendo levar ao óbito^{3,5}. A transmissão ocorre principalmente pela ingestão de água e alimentos contaminados com fezes ou urina de doentes ou portadores. A doença é de distribuição mundial e, como sua forma de transmissão é a rota fecal-oral, sua incidência é mais frequente em países em desenvolvimento, onde as condições de saneamento básico e de educação sanitária e ambiental são precárias ou inexistentes^{3,11}.

O cloranfenicol é considerado o medicamento de escolha para o tratamento da febre tifoide. Entretanto, diversas publicações têm informado acerca da resistência de amostras de *Salmonella Typhi* a altas concentrações de cloranfenicol em diversos países da Ásia e África, em proporções elevadas, como na Índia (20%) e na Nigéria (25%). Outros antimicrobianos utilizados são: ampicilina, sulfametoxazol + trimetropina, amoxicilina, ácido nalidixico, ciprofloxacina, ofloxacina, ceftriaxona²².

Correspondência / Correspondence / Correspondencia:

Cintya de Oliveira Souza

Tv. Mauriti Vila Carmem, casa 01. Bairro: Pedreira

66080-650 Belém-Pará-Brasil

Tel.: 55 (91) 3214-2116 / 3214-2113 / 3254-5238 / 8145-3921

Email: cintyaoliveira@iec.pa.gov.br

No Brasil, nos anos de 2001 a 2006 foram registrados 3.749 casos de febre tifoide com 30 óbitos, sendo os maiores números registrados nas regiões Norte e Nordeste, com destaque para os estados do Acre (741 casos / 3 óbitos), Bahia (671 casos / 3 óbitos), Pará (665 casos / 3 óbitos), Maranhão (592 casos / 1 óbito) e Amazonas (333 casos / 3 óbitos). Em 2008, o Brasil confirmou por critérios laboratoriais e clínico-epidemiológicos 239 casos de febre tifoide e quatro mortes em consequência da doença. O Pará foi o segundo Estado com o maior número de casos (42) precedido apenas pelo Estado do Maranhão, que registrou 75 casos⁴.

No Pará, surtos de febre tifoide têm sido frequentemente registrados, sobretudo no interior do Estado, como nos municípios de Óbidos, em 1997²¹, de Moju, em 1999¹⁶, e de Anajás, em 2001¹⁷, os quais acometeram elevado número de pessoas, ocasionando transtornos à saúde pública desses municípios.

A incidência desses surtos contribuiu para o aumento abusivo da administração errônea de antimicrobianos, colaborando para o surgimento de amostras bacterianas resistentes. O presente trabalho propõe a determinação do perfil de resistência aos antimicrobianos mais utilizados no tratamento da febre tifoide, com intuito de acompanhar, durante a série histórica proposta, o comportamento da resistência das amostras de *Salmonella Typhi* isoladas no Pará.

MATERIAIS E MÉTODOS

AMOSTRAS

Foram avaliadas 44 amostras de *Salmonella Typhi* isoladas de amostras clínicas de pacientes sintomáticos, sendo 25 provenientes de hemoculturas e 19 de coproculturas. As amostras foram isoladas e identificadas na Seção de Bacteriologia e Micologia do Instituto Evandro Chagas, por métodos convencionais de cultivo, identificação bioquímica e sorológica segundo recomendações de Ewing⁹ e Kauffmann¹⁴, durante o período de 2003 a 2005.

TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

A sensibilidade aos agentes antimicrobianos foi avaliada pelo método de discodifusão, de acordo com Bauer et al² e as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*⁶.

Foram testados 11 antimicrobianos: amoxicilina e ácido clavulânico/AMC (20/10 g); ampicilina/AMP (10 g); cloranfenicol/C (30 g); ceftazidima/CAZ (30 g); ciprofloxacina/CIP (5 g); gentamicina/CN (10 g); cefotaxima/CTX (30 g); nitrofurantoína/F (300 g); ácido nalidíxico/NA (30 g); sulfametoxazol + trimetropim/SXT (23,75 / 1,25 g) e tetraciclina/T (30 g). Cepas padrões de *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) foram utilizadas como controle de qualidade dos discos antimicrobianos.

RESULTADOS

Os resultados do presente estudo evidenciaram que, das 44 amostras de *Salmonella Typhi*, 22,7% (10/44) foram resistentes a pelo menos um antimicrobiano. Durante a série histórica, observou-se que, no ano de 2003, das quatro amostras isoladas, nenhuma apresentou resistência antimicrobiana. Em 2004, seis das 30 (20%) amostras foram resistentes aos antimicrobianos testados. O maior número de amostras resistentes foi observado em 2005: quatro das dez amostras avaliadas (40%).

Dentre as 44 amostras de *Salmonella Typhi* avaliadas, observa-se, na tabela 1, que todas as amostras apresentaram sensibilidade aos antimicrobianos ampicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, ceftazidima, gentamicina e sulfametoxazol + trimetropim. O maior percentual de resistência ocorreu quanto ao antimicrobiano nitrofurantoína (15,9%), seguida pelos antimicrobianos cloranfenicol, ácido nalidíxico e tetraciclina com percentual de 2,28%, cada. Observou-se resistência intermediária aos antimicrobianos ciprofloxacina (4,45%), ceftriaxona, nitrofurantoína e tetraciclina (2,28%).

Tabela 1 – Frequência absoluta e relativa da suscetibilidade de *Salmonella Typhi* aos antimicrobianos

Antimicrobianos	Sensíveis		Intermediário		Resistentes	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Ampicilina/AMP	44	100	–	–	–	–
Amoxicilina + Ac. Clavulânico/AMC	44	100	–	–	–	–
Cloranfenicol/C	43	97,72	–	–	1	2,28
Ceftazidima/CAZ	44	100	–	–	–	–
Ciprofloxacina/CIP	42	95,45	2	4,45	–	–
Gentamicina/CN	44	100	–	–	–	–
Cefotaxima/CTX	43	97,72	1	2,28	–	–
Nitrofurantoína/F	36	81,8	1	2,28	7	15,90
Ácido nalidíxico/NA	43	97,45	–	–	1	2,28
Sulfametoxazol + Trimetropim/SXT	44	100	–	–	–	–
Tetraciclina/TE	42	95,44	1	2,28	1	2,28

Nº: Número absoluto; Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Dentre as dez amostras de *Salmonella* Typhi resistentes, apenas três padrões de resistência foram observados. Nove deles foram de monorresistência à nitrofurantoína ou à tetraciclina. Apenas uma amostra, isolada em 2005, foi resistente a duas drogas (cloranfenicol e nitrofurantoína).

DISCUSSÃO

A resistência bacteriana é um assunto amplamente estudado, principalmente, quando a doença causada pelo agente bacteriano tem alto potencial de letalidade ou endemicidade. No caso da febre tifoide, muitos estudos foram conduzidos em outros países; no entanto, no Brasil há poucos relatos sobre resistência antimicrobiana de *Salmonella* Typhi¹⁹. A maioria dos estudos é dirigida aos outros sorovares de *Salmonella* associadas com gastroenterite humana e isolados de fonte ambiental, alimentar e animal^{23,18,20}.

O consumo indiscriminado de antimicrobianos torna-se um dos principais fatores determinantes desta resistência, principalmente em locais onde a ocorrência do agente/doença é frequente. O aumento do percentual de resistência nos três anos deste estudo (2003 a 2005) reforça esta declaração, pois o Estado do Pará, assim como outros estados da Região Norte, é área endêmica e registrou, de 1997 a 2004, quatro surtos de febre tifoide^{21,16,17}. A observação desta resistência suscita maior rigor no monitoramento da resistência antimicrobiana, pois esta ação é necessária e fundamental para fins de vigilância e controle da doença.

No entanto, o panorama de resistência observado no presente estudo não compromete as opções terapêuticas de primeira e segunda escolhas instituídas para febre tifoide, uma vez que os resultados apontaram resistência de 2,28% (1/44) para o cloranfenicol (primeira escolha), resistência intermediária de 4,45% (2/44) para ciprofloxacina e sensibilidade de 100% para ampicilina, amoxicilina e sulfametoxazol + trimetropim (segunda escolha). Mesmo a despeito dos raros efeitos colaterais, como a aplasia medular, o cloranfenicol ainda é a droga de eleição para o tratamento da febre tifoide devido ao seu baixo custo e resposta terapêutica satisfatória^{1,3}. Terapêutica esta, reforçada pelos resultados de sensibilidades aos antimicrobianos encontrados neste estudo e em outros que demonstram que, mesmo após 35 anos, o padrão de sensibilidade da *Salmonella* Typhi ao cloranfenicol e à ampicilina não sofreu mudanças significativas^{7,8,12}.

Os resultados apresentados pelo monitoramento da resistência aos antimicrobianos realizado pela Organização Pan-Americana da Saúde em 2005²⁰ evidenciam que a resistência à nitrofurantoína é elevada, principalmente, entre *Salmonella* Enteritidis. Apesar de ocorrer com menos frequência, percentuais de resistência também são observados para outros sorovares de *Salmonella*, inclusive *Salmonella* Typhi. A nitrofurantoína é um antimicrobiano utilizado para o tratamento de infecções do trato genitourinário²⁴ e, além desta utilização, ela é amplamente difundida na medicina veterinária para

tratamento e profilaxia de infecções em diversas espécies animais destinadas ao consumo humano (aves, suínos, peixes)¹³. Essa prática levaria a uma pressão na seleção de cepas resistentes de *Salmonella* presentes nos animais que, mais tarde, seriam transmitidas ao homem, pois a salmonelose é considerada uma doença zoonótica. Isso, porém, não estaria envolvido com amostras de *Salmonella* Typhi que é exclusivamente humana; porém estudos detalhados de transferência de resistência antimicrobiana devem ser incentivados para elucidação desta questão.

Outro caso de resistência de *Salmonella* Typhi ao cloranfenicol, na Região Norte, foi relatado por Alecrim et al¹ no Município de Coari, Estado do Amazonas. O paciente, após tratamento de 16 dias com cloranfenicol, apresentou novamente os sintomas clínicos da doença e, após novos exames, confirmou-se a persistência da infecção e o resultado de resistência ao cloranfenicol por meio de antibiograma. Por meio desse caso, o autor relata que a resistência à droga deve ser considerada em todos os casos em que houver recaída pela doença, excluindo-se outras causas comuns de recaída, como a má qualidade da droga, administração incorreta, tempo inadequado de tratamento e/ou condição subjacente que não permita a eliminação bacteriana, como os casos de litíase biliar.

A resistência progressiva da *Salmonella* Typhi aos antimicrobianos de primeira escolha terapêutica, principalmente ao cloranfenicol, foi descrita em diversos lugares do mundo, tais como: México, Índia, Vietnã, Tailândia, Coreia e Peru. Nestes países também foram descritos isolados esporádicos de *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi resistentes à ceftriaxona e ao ácido nalidíxico, e com baixa suscetibilidade às fluoroquinolonas (ciprofloxacina)²².

A resistência intermediária aos antimicrobianos ciprofloxacina e cefotaxima (4,45% e 2,28%, respectivamente), deve ser observada, pois percentuais de resistência intermediária servem de sinais de alerta para uma melhor vigilância quanto ao surgimento de cepas resistentes, uma vez que se trata de uma fluoroquinolona utilizada no tratamento da febre tifoide e de uma cefalosporina de terceira geração¹⁰.

Um dos fatores mais proeminentes que causam essa resistência é o uso indiscriminado de antimicrobianos de forma empírica e a automedicação sem uma investigação para o diagnóstico laboratorial adequado, seja pela falta de estrutura e condições, seja por desinformação/negligência por parte dos profissionais de saúde.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que, enquanto em outros países a resistência da *Salmonella* Typhi aos antimicrobianos vem se mostrando cada vez maior, no Brasil esse fenômeno deve ser melhor investigado para garantir o diagnóstico da realidade em nosso meio, pois poucos são os trabalhos publicados que retratam a resistência de *Salmonella* Typhi aos antimicrobianos.

A Região Norte, por ser considerada área endêmica para febre tifoide e ter apresentado aumento da resistência em relação aos três anos em estudo, deve permanecer com o monitoramento da resistência de *Salmonella Typhi* aos

antimicrobianos, principalmente ao cloranfenicol, para assegurar que ele continue sendo o medicamento de escolha para o tratamento da febre tifoide na Região, além de possuir baixo custo e boa aceitabilidade ao tratamento pelo paciente.



Antimicrobial resistance of *Salmonella Typhi* isolated in the State of Pará, Brazil

ABSTRACT

Antimicrobial resistance has been widely studied in every bacterial genus, especially among those agents responsible for epidemic diseases, such as typhoid fever. Outbreaks have led to increased usage and erroneous administration of antimicrobial drugs, contributing to the emergence of resistant bacterial strains. Therefore, this study evaluated the resistance of 44 strains of *Salmonella Typhi* to the main antibiotics used in the treatment of typhoid fever. Of the 44 strains isolated from 2003 to 2005, ten (2.7%) were resistant to at least one microbial drug. Among the ten resistant *Salmonella Typhi* strains, nine showed monoresistance to nitrofurantoin or tetracycline. Only one case of concomitant resistance to two drugs (chloramphenicol and nitrofurantoin) was observed, in 2005. The Northern Region of Brazil is considered an endemic area for typhoid fever and has shown growing drug resistance in the three years studied. Thus, we must continue to monitor the resistance of *Salmonella Typhi* to antimicrobial drugs, especially chloramphenicol, to ensure that it remains the drug of choice for the treatment of typhoid fever in the Region, as it is inexpensive and the disease responds well to it.

Keywords: Typhoid Fever; *Salmonella Typhi*; Microbial Sensitivity Tests; Chloramphenicol.

Resistencia antimicrobiana de *Salmonella Typhi* identificadas en el Estado de Pará, Brasil

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana es un tema ampliamente estudiado en todos los géneros bacterianos, sobre todo entre agentes responsables por enfermedades epidémicas como la fiebre tifoidea. La incidencia de brotes contribuye al aumento abusivo de la administración errónea de antimicrobianos colaborando al surgimiento de muestras bacterianas resistentes. Por lo tanto, el presente estudio evaluó la resistencia de 44 muestras de *Salmonella Typhi* a los principales antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la fiebre tifoidea. De las 44 muestras aisladas en el período de 2003 a 2005, diez (2,7%) fueron resistentes a por lo menos un antimicrobiano. Entre las diez muestras de *Salmonella Typhi* resistentes, se observó que nueve presentaron mono resistencia a la nitrofurantoína o a la tetraciclina. Apenas un caso de resistencia concomitante a dos drogas (cloranfenicol y nitrofurantoína) fue observado el año de 2005. La Región Norte, por ser considerada área endémica para fiebre tifoidea y haber presentado resistencia creciente en relación a los tres años en estudio, debe permanecer con el monitoreo de la resistencia de *Salmonella Typhi* a los antimicrobianos, principalmente al cloranfenicol, para garantizar que el mismo, continúe siendo el medicamento de elección para el tratamiento de la fiebre tifoidea en la Región, además de poseer bajo costo y buena aceptación del paciente al tratamiento.

Palabras clave: Fiebre Tifoidea; *Salmonella Typhi*; Pruebas de Sensibilidad Microbiana; Cloranfenicol.



REFERÊNCIAS

- 1 Alecrim WD, Loureiro ACSP, Moraes RS, Monte RL, Lacerda MVG. Febre tifóide: Recaída por resistência antimicrobiana. Relato de caso. Rev Soc Bras Med Trop. 2002 nov-dez;35(6):661-3.
- 2 Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol. 1966 Apr;45(4):493-6.
- 3 Ministério da Saúde (BR). Guia de Vigilância Epidemiológica. 5. ed. Brasília; 2002. p. 333-45.
- 4 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. 2009 mar [citado 2009 mar 19]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>.
- 5 Chanh NQ, Everesti P, Khoa TT, House D, Murch S, Parry C, et al. A clinical microbiological and pathological study of intestinal perforation associated with typhoid fever. Clin Infect Dis. 2004 Jul;39(1):61-7.
- 6 Clinical and Laboratory Standards Institute (USA). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2005;25 Suppl 1.
- 7 Costa GA, Hofer E. Resistência ao cloranfenicol de amostras de *Salmonella typhi* isoladas em alguns Estados do Brasil. Hospital. 1971 fev;79(2):229-42.
- 8 Cunha MAS, Suassuna IR, Suassuna I. Sensibilidade de *Salmonella typhi* a antimicrobianos em emprego clínico. Rev Assoc Med Bras. 1981;27(9):267-8.

- 9 Ewing WH. Edwards and Ewing's identification of *Enterobacteriaceae*. 4th ed. New York: Elsevier Science Publishing; 1986. 536 p.
- 10 Fernandes AT, Ribeiro Filho N. Infecção hospitalar. In: Fernandes AT, Fernandes MAV, Ribeiro Filho N, editores. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 163-214.
- 11 Fica AC, Alexandre MS, Prat SM, Fernandez AR, Fernandez JO, Heitmann IG. Câmbios epidemiológicos de las salmonelosis en Chile: desde *Salmonella typhi* a *Salmonella enteritidis*. Rev Chil Inf. 2001;18(2):85-93.
- 12 Hofer E, Vicente MMA, Colnago EJ. Atividade "in vitro" da ampicilina e hetacilina sobre amostras de *Salmonella typhi*. Rev Soc Bras Med Trop. 1973 mar-abr;8(2):99-105.
- 13 Jones LM, Booth NH, McDonald LE. Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1983. p. 696-8.
- 14 Kauffmann F. *Enterobacteriaceae*. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1954. 382 p.
- 15 Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr WC. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p. 177-250.
- 16 Loureiro ECB, Sá LLC, Ramos FLP, Souza CO, Carreira AGA, Lima KVB, et al. Detecção de *Salmonella Typhi* por PCR em ambientes aquáticos durante surto de febre tifóide ocorrido em Anajás, Pa, 2001 [resumos]. In: 21º Congresso Brasileiro de Microbiologia; 2001 out 21-25; Foz do Iguaçu: Sociedade Brasileira de Microbiologia; 2001. p. 51.
- 17 Loureiro ECB, Sá LLC, Ramos FLP, Vicente ACP. Detecção de *Salmonella Typhi* por PCR em ambientes aquáticos durante surto de febre tifóide ocorrido em Moju, Pa, 1999 [Tese]. In: 36º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2000 fev 20-25; São Luiz: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2000. p. 188.
- 18 Mayrhofer S, Paulsen P, Smulders FJ, Hilbert F. Antimicrobial resistance profile of five major food-borne pathogens isolated from beef, pork and poultry. Int J Food Microbiol. 2004 Dec;97(1):23-9.
- 19 Oliveira SD, Flores FS, Santos LR, Brandell A. Antimicrobial resistance in *Salmonella enteritidis* strains isolated from broiler carcasses, food, human and poultry-related samples. Int J Food Microbiol. 2005 Jan;97(3):297-305.
- 20 Organización Panamericana de la Salud. Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilância de la Resistencia a los Antibióticos. Rev Patol Trop. 2005 jul-dec;34 Supl 2:1-85.
- 21 Ramos FLP, Oliveira JRS, Silva JCL. Epidemia de febre tifóide na localidade Cipoal, município de Óbidos, Estado do Pará – Análise preliminar. Rev Soc Bras Med Trop. 1998;31 Supl 1: 77.
- 22 Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Multidrug-resistant *Salmonella typhi*: a worldwide epidemic. Clin Infect Dis. 1997 Jan;24 Suppl 1:S106-9.
- 23 Schimidt V, Cardoso MRI. Sobrevivência e perfil de resistência aos antimicrobianos de *Salmonella* spp isolados de um sistema de tratamento de dejetos de suínos. Cienc Rural. 2003 set-out;33(5):881-8.
- 24 Tavares LC, Chisté JJ, Santos MGB, Penna TCV. Synthesis and biological activity of nifuroxazide and analogs II. Boll Chim Farm. 1997 Mar;136(3):244-9.

Recebido em / Received / Recibido en: 30/7/2009
Aceito em / Accepted / Aceito en: 16/4/2010

