



## ARTIGO ORIGINAL

## *Estudo da resistência antimicrobiana in vitro das coproculturas positivas para Shigella sp.*

*Study of in vitro antimicrobial resistance of positive coprocultures to Shigella sp.*

Boaventura A. dos Santos<sup>1</sup>, Aristóteles de A. Pires<sup>2</sup>, Áureo R. M. de Souza<sup>2</sup>,  
Cristina Vives<sup>3</sup>, Susana Barcellos<sup>4</sup>, Daniel José Dal Bo<sup>5</sup>

### Resumo

**Introdução:** A gastroenterite causada pela *Shigella sp* (shigelose) representa importante causa de morbimortalidade, especialmente em crianças abaixo de 2 anos de idade. Sabe-se que o tratamento antimicrobiano adequado pode melhorar o quadro clínico e diminuir a disseminação da doença. Têm sido descritos níveis crescentes de resistência aos antimicrobianos comumente usados para o tratamento, e a sensibilidade da *Shigella* não foi recentemente avaliada em nosso meio.

**Objetivo:** Avaliar a resistência antimicrobiana das espécies de *Shigella* em nosso meio.

**Método:** Delineou-se um estudo retrospectivo, utilizando-se 106 coproculturas de pacientes, hospitalizados ou não, que tenham procurado atendimento no HCPA ou no HPV durante o período de 1994 a 1996 com diagnóstico de shigelose firmado por coprocultura e que tenham realizado teste de sensibilidade bacteriana a pelo menos um antibiótico através da técnica de difusão de disco de Kirby-Bauer.

**Resultados:** Das 106 coproculturas estudadas, 35 (33%) foram provenientes do HPV e 71 (67%) do HCPA. Em relação às espécies, 58,5% foram *S. flexneri*, 39,6% *S. sonnei*, 0,9% *S. dysenteriae* e 0,9% *S. boydii*. Os níveis de resistência aos antibióticos usualmente recomendados para o tratamento foram: ampicilina - 57,5%, sulfametoxazol-trimetoprim - 75,5% e ácido nalidíxico - 7,5%.

**Conclusões:** Esses resultados mostram significativa ( $p < 0,001$ ) resistência antimicrobiana *in vitro* à ampicilina e ao sulfametoxazol-trimetoprim e baixa resistência ao ácido nalidíxico entre *Shigella sp*. Assim, o ácido nalidíxico pode ser considerado uma opção para o tratamento de infecções causadas por organismos resistentes.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(6):395-400: diarreia bacteriana, shigelose, resistência antimicrobiana.*

### Abstract

**Background:** The gastroenteritis caused by *Shigella sp* (shigellosis) represents an important cause of morbimortality, especially in children under two years old. It is well known that the proper antimicrobial therapy can improve clinical state and diminish the disease dissemination. Increasing levels of resistance to drugs commonly used in the treatment of shigellosis have been described, and its sensibility has not been recently evaluated in our setting.

**Objective:** To evaluate the *Shigella* antimicrobial resistance in our setting.

**Methods:** A retrospective study was conducted using 106 coprocultures of patients, hospitalized or not, who have been assisted at HCPA and at HPV, during the period of 1994 to 1996, with the sensibility test done through the Kirby-Bauer technique of diffusion discs.

**Results:** Out of the 106 coprocultures studied, 35 (33%) came from HPV and 71 (67%), from HCPA. Considering the species, 58.8% were *S. flexneri*, 39.6%, *S. sonnei*, 0.9%, *S. dysenteriae* and 0.9%, *S. boydii*. The resistance levels to usually indicated antibiotics were: ampicillin - 57.5%, trimethoprim-sulfamethoxazol - 75.5%, and nalidixic acid - 7.5%.

**Conclusions:** These results show significant ( $p < 0.001$ ) *in vitro* antimicrobial resistance to ampicillin and trimethoprim-sulfamethoxazol and low resistance to nalidixic acid among *Shigella sp*. Thus, nalidixic acid may be an option to treat infections caused by resistant organisms.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(6):395-400: bacterial diarrhea, shigellosis, antimicrobial resistance.*

1. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina da UFRGS
2. Alunos de Graduação do Curso de Medicina da UFRGS.
3. Residente de Pediatria do HCPA.
4. Chefe do Serviço de Microbiologia do HCPA.
5. Microbiologista do HPV.

Departamento de Pediatria e Puericultura da UFRGS, Serviço de Pediatria e Serviço de Microbiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Serviço de Microbiologia do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HPV) - Porto Alegre, RS.

### Introdução

A gastroenterite é responsável por milhares de mortes a cada ano na população infantil. Em especial, a infecção determinada pela *Shigella sp* (Shigelose) ocupa importante papel etiológico, ocorrendo de uma maneira endêmica em todo o mundo e hiperendêmica nos países em desenvolvimento, causando alta morbidade e mortalidade<sup>1-3</sup>. Esti-

ma-se que a incidência mundial da shigelose seja de 200 milhões de novos casos por ano, causando cerca de 570.000 mortes anuais entre crianças menores de cinco anos de idade provenientes de países em desenvolvimento<sup>4</sup>.

O pequeno inóculo que é necessário para causar a doença (100-1000 organismos) facilita a transmissão e explica a freqüente falha nas medidas higiênicas e sanitárias de prevenção<sup>5</sup>. A apresentação clínica da gastroenterite secundária à infecção pela *Shigella* mostra formas disintéricas e/ou fezes aquosas, manifestações sistêmicas (febre, dor abdominal e convulsões) e até conseqüências clínicas mais graves, conforme comentado a seguir<sup>4</sup>. A gravidade da infecção está estreitamente relacionada ao estado de nutrição do hospedeiro, ao tratamento antimicrobiano instituído e à virulência da espécie invasora. Diarréia prolongada, com intolerância aos dissacarídeos é uma complicação freqüente. Entre as complicações potencialmente fatais estão descritas: enteropatia perdedora de proteína, deficiência imunológica, hiponatremia por secreção inadequada do hormônio anti-diurético, megacólon tóxico, septicemia, perfuração intestinal e síndrome hemolítico urêmica<sup>1,3,4</sup>.

O tratamento antimicrobiano adequado para a shigelose encurta a duração da febre e da diarréia, assim como diminui a disseminação do germe e, provavelmente, reduz a incidência das complicações letais dessa infecção. Entretanto, vários estudos oriundos de diversas localidades do mundo têm demonstrado alta e crescente resistência de espécies de *Shigella* aos antimicrobianos<sup>2,6,7</sup>. As drogas rotineiramente recomendadas para o tratamento - ampicilina e sulfametoxazol-trimetoprim - apresentam, no momento, altos percentuais de resistência<sup>7-9</sup>. Assim, algumas outras drogas têm sido utilizadas para o tratamento da shigelose. Um estudo realizado em Bangladesh, em 1985, mostrou que o ácido nalidíxico era efetivo para o tratamento<sup>11</sup>, porém, já tem sido relatada resistência também a essa droga<sup>7,10</sup>. As quinolonas fluoradas e as cefalosporinas de terceira geração (cefixime via oral, por exemplo) também têm sido eficazes<sup>4,13</sup>.

Assim, para avaliar a prevalência, em nosso meio, da resistência antimicrobiana da *Shigella sp*, delineamos um estudo transversal, retrospectivo, com os dados coletados a partir dos registros microbiológicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HPV).

## Materiais e Métodos

**Coleta dos dados:** os dados referentes aos resultados microbiológicos dos casos de shigelose foram obtidos na Unidade de Microbiologia e no Serviço de Arquivo Médico e Informações de Saúde (SAMIS) do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HPV) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), nos períodos de 1º de janeiro de 1994 até 31 de maio de 1996 e de 1º de janeiro de 1995 até 31 de maio de 1996, respectivamente. Durante esse período de observação, foram realizadas 2.871 coproculturas no

HCPA e 1.521 no HPV, somando um total de 4.392 coproculturas. Esses dados foram acessados retrospectivamente por dois coletadores a partir dos livros dos registros daquelas Instituições. Utilizaram-se todas as coproculturas positivas para *Shigella* com antibiograma simultâneo de pacientes hospitalizados ou não que tenham procurado atendimento naqueles hospitais durante o período de observação. Consideraram-se como compatíveis com os critérios de inclusão do estudo somente as amostras que contivessem os registros dos resultados da coprocultura e do antibiograma. O resultado de cada antibiótico avaliado foi registrado no antibiograma como resistente, sensível ou intermediário, de acordo com o padrão de leitura obtido.

**Métodos de cultura e teste de resistência:** previamente à coleta desses dados, as amostras de fezes dos pacientes foram enviadas à Unidade de Microbiologia daqueles hospitais e semeadas em placas de Ágar MacConkey e de Ágar *Salmonella* e *Shigella* (SS), sendo a seguir incubadas a 35 graus centígrados. Após 24h, as colônias lactose - negativas suspeitas de *Shigella* foram repicadas em tubos contendo Ágar de Triplo Açúcar e Ágar de Ferro-Lisina. Esses tubos também foram incubados a 35 graus centígrados por 24h, e, nas colônias que apresentavam características bioquímicas compatíveis com *Shigella* e/ou *Salmonella*, foram realizados testes sorológicos para confirmação do gênero e determinação da espécie. Nas colônias confirmadas como sendo de *Shigella*, realizaram-se ainda testes de sensibilidade aos antibióticos (ampicilina, sulfametoxazol-trimetoprim, ácido nalidíxico, cloranfenicol, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, ceftriaxone, nitrofurantoína, amicacina, gentamicina), utilizando-se a técnica de difusão do disco de Kirby-Bauer. Vale a pena ressaltar que a procedência dos discos de Kirby-Bauer foi a mesma nos dois hospitais, e, de forma similar, tanto o método de semeadura como as técnicas microbiológicas foram igualmente utilizadas nas duas instituições (HPV e HCPA).

**Métodos de análise estatística:** utilizou-se o coeficiente de concordância Kappa (p unilateral) para relacionar os resultados dos três antibióticos mais usados para o tratamento (ampicilina, sulfametoxazol-trimetoprim e ácido nalidíxico). Para análise comparativa dos dados referentes aos outros estudos realizados, utilizaram-se o teste do Qui-quadrado e o teste de Fisher. A entrada dos dados no computador e posterior análise foi realizada no *software* Epi Info versão 6.0, e valores de *p* menores que 0,05 foram considerados significativos.

## Resultados

Durante o período de estudo, de 1994 até maio de 1996, foi obtido um total de 116 coproculturas positivas para *Shigella sp* provenientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas. Destas, 106 casos foram compatíveis com os critérios de inclusão do estudo. Os 10 casos excluídos não cumpriram tais critérios, pois não havia registro adequado dos testes de

resistência (grafia ininteligível ou dados incompletos), sendo que, destes, 3 eram do HPV e 7 do HCPA.

Das 106 coproculturas estudadas, 35 (33,0%) foram provenientes do HPV e 71 (67,0%), do HCPA. Dos casos de *Shigella* isolados, 58,5% (n=62) foram *S. flexneri*, 39,6% (n=42) *S. sonnei*, 0,9% (n=1) *S. boydii* e 0,9% (n=1) *S. dysenteriae*. A Tabela 1 mostra a freqüência dos isolados das espécies de *Shigella*.

**Tabela 1** - Descrição das espécies de *Shigella* da população estudada

Espécie	Freqüência	( % )
<i>S. flexneri</i>	62	58,5
<i>S. sonnei</i>	42	39,6
<i>S. boydii</i>	1	0,9
<i>S. dysenteriae</i>	1	0,9
<b>Total</b>	106	100

Das 106 coproculturas analisadas, os antibiogramas evidenciaram que 57,5% (n=61) foram resistentes à ampicilina, 75,5% (n=80), ao sulfametoxazol-trimetoprim e 7,5% (n=8), ao ácido nalidíxico (p < 0,001), conforme mostra a Tabela 2.

As espécies que tiveram maior freqüência foram a *Shigella sonnei* e *flexneri*, as quais, juntas, somaram um percentual de 98,2% (n=104) do total estudado. Das 62 coproculturas que foram positivas para *S. flexneri*, 31 (50%) foram resistentes à ampicilina e 49 (79%) foram resistentes ao sulfametoxazol-trimetoprim, enquanto que das 42 coproculturas positivas para a *S. sonnei*, 28 (66,7%) foram resistentes à ampicilina e 31 (74%), ao sulfametoxazol-trimetoprim.

**Tabela 2** - Descrição do padrão de resistência e de sensibilidade à *Shigella* na população estudada\*

Antibiótico testado	R (%)	S (%)
Ampicilina	61 (57,5)	20 (18,9)
Cloranfenicol	11 (10,4)	23 (21,7)
Ácido Nalidíxico (**)	08 (7,5)	92 (86,6)
Sulfametoxazol-Trimetoprim	80 (75,5)	24 (22,6)
Cefalotina	48 (45,3)	24 (22,6)
Cefoxitina	43 (40,6)	54 (50,9)
Ceftriaxone	32 (30,2)	66 (62,3)
Nitrofurantoína	07 (6,6)	28 ( 26,4)
Amicacina	06 (5,7)	96 (90,6)
Gentamicina	05 (4,7)	98 (92,5)

\* Número de casos isolados que tiveram o teste de suscetibilidade realizado sobre um total de 106 casos. Os casos indeterminados e intermediários não foram computados

\*\* p < 0,001, quando a resistência foi comparada com a da Ampicilina e a do Sulfametoxazol-Trimetoprim

R = Resistente S = Sensível

Comparando-se os resultados da resistência entre o ácido nalidíxico e a ampicilina, tem-se que os 48 casos que foram resistentes à ampicilina, não o foram ao ácido nalidíxico, e que os 15 casos sensíveis à ampicilina, também foram sensíveis ao ácido nalidíxico. Correlacionando-se os resultados do antibiograma do sulfametoxazol-trimetoprim com a ampicilina, tem-se que 48 casos eram simultaneamente resistentes a esses dois antibióticos, e que 9 casos eram concomitantemente sensíveis a essas duas drogas. Comparando-se os resultados do sulfametoxazol-trimetoprim com os do ácido nalidíxico, tem-se que 73 casos eram resistentes ao sulfametoxazol-trimetoprim e simultaneamente sensíveis ao ácido nalidíxico (ver Tabelas 4, 5 e 6).

**Tabela 3** - Descrição do padrão de resistência entre as diferentes espécies de *Shigella*

	<i>S. flexneri</i> (%) n= 62	<i>S. sonnei</i> (%) n=42	<i>S. boydii</i> (%) n=1	<i>S. dysenteriae</i> (%) n=1
Ampicilina	31 (29,2)	28 (26,4)	1 (0,9)	1 (0,9)
Cloranfenicol	8 (7,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
Ácido Nalidíxico	6 (5,7)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)
Sulfametoxazol-Trimetoprim	49 (46,2)	31 (21,9)	0 (0)	0 (0)
Cefalotina	21 (20)	25 ( 23,6)	1 (0,9)	1 (0,9)
Cefoxitina	18 (17)	23 (21,7)	1 (0,9)	1 (0,9)
Cefotaxima	17 (16)	23 (21,7)	1 (0,9)	1 (0,9)
Ceftriaxone	10 (9,4)	22 (20,8)	0 (0)	0 (0)
Nitrofurantoína	5 (4,7)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)
Amicacina	4 (3,8)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)
Gentamicina	4 (3,8)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)

**Tabela 4** - Descrição dos resultados do antibiograma para *Shigella sp.*, considerando-se simultaneamente a ampicilina e o ácido nalidíxico\*

	Ácido Nalidíxico			
	I (%)	R (%)	S (%)	Total (%)
<b>Ampicilina</b>				
I (%)	2 (1,9)	0 (0)	23 (21,7)	25 (23,6)
R (%)	2 (1,9)	6 (5,7)	53 (50,0)	61 (57,5)
S (%)	2 (1,9)	2 (1,9)	16 (15,0)	20 (18,9)
<b>Total (%)</b>	<b>6 (5,7)</b>	<b>8 (7,5)</b>	<b>92 (86,8)</b>	<b>106 (100)</b>

I = intermediário e indeterminados R = resistente S = sensível  
\* coeficiente de concordância Kappa de 0,007 (p > 0,05)

A relação da resistência da *Shigella sp.* entre a ampicilina e o ácido nalidíxico mostrou um coeficiente de concordância Kappa de 0,007 (p > 0,05). O mesmo coeficiente Kappa foi de 0,108 (p < 0,05) para o sulfametoxazol-trimetoprim e ampicilina, e foi de - 0,063 (p > 0,05) para o ácido nalidíxico e o sulfametoxazol-trimetoprim. Considerando-se apenas os níveis de resistência e de sensibilidade, o coeficiente de concordância Kappa foi de - 0,004 (p > 0,05; n=77), 0,264 (p < 0,05; n=79) e de - 0,045 (p > 0,05; n=98), respectivamente às combinações acima.

**Tabela 5** - Descrição dos resultados do antibiograma para *Shigella sp.*, considerando-se simultaneamente o sulfametoxazol-trimetoprim e o ácido nalidíxico\*

	Sulfametoxazol- trimetoprim			
	I (%)	R (%)	S (%)	Total (%)
<b>Ácido nalidíxico</b>				
I (%)	0 (0)	4 (3,8)	2 (1,9)	6 (5,7)
R (%)	2 (1,9)	3 (2,8)	3 (2,8)	8 (7,5)
S (%)	0 (0)	73 (68,9)	19 (18,0)	92 (86,6)
<b>Total (%)</b>	<b>2 (1,9)</b>	<b>80 (75,5)</b>	<b>24 (22,6)</b>	<b>106 (100)</b>

I = intermediário e indeterminado. R = resistente. S = sensível.  
\* coeficiente de concordância Kappa - 0,063 (p > 0,05).

## Discussão

Os pontos básicos para o tratamento da gastroenterite causada pela *Shigella sp* são a reposição hidro-eletrolítica, com ênfase à terapia de re-hidratação oral, a manutenção da alimentação e a antibioticoterapia adequada<sup>13</sup>. Esta última comprovadamente reduz a duração da febre e da diarreia, bem como encurta o tempo de excreção do organismo, resultado importante em saúde pública e para o controle de novos casos no mesmo ambiente<sup>14-16</sup>. Estudo recente realizado com adultos, também evidenciou boa resposta imunológica com o uso de uma vacina conjugada específica contra a *Shigella sonnei*. Esse resultado parece ser promiss-

or, podendo ser considerado, futuramente, útil para a prevenção da shigelose<sup>16</sup>.

A escolha do antimicrobiano adequado requer atenção especial para dados epidemiológicos e níveis de resistência bacteriana locais. Assim, a realização da coprocultura com antibiograma dos casos suspeitos é de grande auxílio para a adequação do tratamento antimicrobiano. Há concordância de que a droga escolhida deva ter boa sensibilidade *in vitro* para a maior parte das espécies de *Shigella*, baixo custo, seja de uso oral e segura para o uso em crianças, além de apresentar sucesso em ensaios clínicos<sup>13,14</sup>. Estudos em várias regiões do mundo têm demonstrado crescente resistência da *Shigella sp* a múltiplos antibióticos, e várias drogas têm sido usadas para o tratamento da shigelose<sup>16</sup>.

**Tabela 6** - Descrição dos resultados do antibiograma para *Shigella sp.*, considerando-se simultaneamente o sulfametoxazol-trimetoprim e a ampicilina

	Sulfametoxazol- trimetoprim			
	I (%)	R (%)	S (%)	Total (%)
<b>Ampicilina</b>				
I (%)	0 (0)	21 (19,8)	4 (3,8)	25 (23,6)
R (%)	2 (1,9)	48 (45,2)	11 (10,4)	61 (57,5)
S (%)	0 (0)	11 (10,4)	9 (8,5)	20 (18,9)
<b>Total (%)</b>	<b>2 (1,9)</b>	<b>80 (75,5)</b>	<b>24 (22,6)</b>	<b>106 (100)</b>

I = intermediário e indeterminado R = resistente S = sensível  
\* coeficiente de concordância Kappa de 0,108 (p < 0,05)

Nos últimos 20 anos, a ampicilina e o sulfametoxazol-trimetoprim têm sido consideradas as drogas de primeira linha para o tratamento, já que os ensaios clínicos realizados respaldavam tal indicação<sup>15</sup>. Além disso, essas drogas foram comprovadamente seguras para serem utilizadas em crianças, apresentando boa sensibilidade "in vitro" para a maioria das espécies de *Shigella*<sup>11-13</sup>. As sulfas foram as primeiras drogas utilizadas para esse fim. Entretanto, espécies multiresistentes, especialmente a essas duas drogas, foram descritas por vários autores<sup>8,18</sup>. Ling et. al, em 1993, demonstraram um possível papel dos plasmídeos na gênese de tal resistência antimicrobiana<sup>10</sup>. Espécies de *Shigella* resistentes às sulfas foram pela primeira vez documentadas no Japão em 1940<sup>18</sup>, e, a partir de 1970, níveis crescentes de resistência a essas drogas foram relatadas<sup>19</sup>. Heikkilä et al. demonstraram níveis crescentes de resistência ao trimetoprim entre espécies de *Shigella* na Finlândia, sendo de 3,0% em 1975-1982 e de 42% em 1987-1988, evidenciando-se também um mecanismo de resistência mediado por plasmídeos<sup>9</sup>. Mason et al., em 1993, também chegaram a resultados similares, constatando níveis de resistência elevados e significativos, especialmente à ampicilina e ao sulfametoxazol-trimetoprim, por parte da *Shigella dysenteriae* tipo I isolada em Zimbawe<sup>14</sup>.

Os resultados do nosso estudo, quando comparados com os da literatura mundial, são concordantes. Os níveis de resistência encontrados entre as espécies de *Shigella* foram altos para o sulfametoxazol-trimetoprim e para a ampicilina, sendo, respectivamente, de 75,5% e de 57,5%. O cloranfenicol e os aminoglicosídeos (gentamicina e ampicacina) apresentaram baixa resistência, mas não são considerados para o tratamento da shigelose devido principalmente aos seus efeitos tóxicos. O ceftriaxone apresentou resistência bacteriana de 30,2%; essa resistência foi de maior magnitude na *Shigella sonnei* (20,8%) do que na *S.flexneri* (9,4%). As quinolonas fluoradas não foram testadas no presente estudo.

No Brasil, Lima et al., em estudo realizado na região Nordeste, demonstraram frequência alta e crescente de espécies de *Shigella* resistentes aos antibióticos considerados de primeira linha para o tratamento da shigelose, atingindo níveis superiores a 50% de resistência à ampicilina, ao sulfametoxazol-trimetoprim ou as duas drogas simultaneamente<sup>6</sup>. Em nível regional, Mello et al., estudando a sensibilidade "in vitro" da *Shigella sp* de 63 coproculturas aos antimicrobianos mais utilizados, durante o período de 1985 a 1987 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, demonstraram que 72% eram resistentes à ampicilina, 68% eram resistentes ao sulfametoxazol-trimetoprim e apenas 5% eram resistentes ao ácido nalidíxico<sup>21</sup>. Além disso, a espécie mais prevalente foi a *Shigella flexneri*, que representou 72% do total de coproculturas positivas para *Shigella* realizadas durante o período de estudo desse trabalho. Esses dados são consonantes com aqueles obtidos no nosso trabalho: *S. flexneri* foi a espécie mais prevalente, representando 58,5% (n=62) das 106 coproculturas positivas para *Shigella*, e considerando-se juntamente a espécie *S. sonnei*, estas somaram 98% (n=104) dos casos, o que também foi encontrado por outros estudos clínico-epidemiológicos mundiais<sup>5,6,13</sup>.

Comparando-se a resistência antimicrobiana avaliada pelos dois estudos, constata-se que houve um aumento desses níveis em relação ao ácido nalidíxico e ao sulfametoxazol-trimetoprim, aumentando de 5% para 9,7% (p < 0,05) e de 74% para 79% (p < 0,05) respectivamente. Considerando-se apenas os níveis de resistência à ampicilina, estes diminuíram de 74% para 50% (p < 0,05). Entretanto, essas cifras são, provavelmente, decorrentes dos altos índices de resultados intermediários e indeterminados à ampicilina encontrados no nosso estudo (25,8%). A Tabela 7 mostra a resistência entre a *Shigella flexneri* estudada por Mello et al. e os resultados do nosso estudo.

Em nossa avaliação, concluímos que os níveis de sensibilidade à ampicilina e a ao sulfametoxazol-trimetoprim foram baixos, enquanto que tais níveis foram altos para o ácido nalidíxico. Esse fato favorece a nossa indicação do ácido nalidíxico como uma droga de primeira linha para o tratamento da gastroenterite causada por *Shigella sp*. É importante ressaltar que um efeito indesejável do ácido nalidíxico, a artropatia, foi encontrado em modelos expe-

**Tabela 7** - Resistência da *S. flexneri* aos antibióticos mais usados para o tratamento da Shigelose

Autor	Local	Antibiótico	R (%)	S (%)
Mello et al. 1985-1987 (n=63)	HCPA	AMP	47 (74)	15 (23)
		SXT	47 (74)	13 (21)
		AN	3 (5,0)	46 (72)
Santos et al. 1994-1996 (n=62)	HCPA	AMP	31 (50)	15 (24,2)
		SXT	49 (79)	12 (16,4)
		AN	6 (9,7)	54 (87,1)

AMP = Ampicilina  
SXT = Sulfametoxazol-trimetoprim  
AN = Ácido nalidíxico

rimentais, mas não teve concordância em estudos realizados em humanos<sup>24</sup>. Espécies resistentes ao ácido nalidíxico também já têm sido relatadas, já que a *Shigella sp* rapidamente desenvolve resistência mediada por plasmídeos<sup>11,20</sup>. Assim, o seu uso deve ser criterioso, individualizado, e a sua resistência permanentemente monitorizada. Novas drogas têm-se mostrado eficazes; dentre elas, destacam-se as quinolonas fluoradas e a cefixime. Entretanto, devido ao amplo espectro bactericida e ao alto custo, elas devem ter a sua administração baseada em indicações precisas, como naqueles casos resistentes ao ácido nalidíxico, ou em situações de maior gravidade da doença<sup>25</sup>.

### Referências bibliográficas

- Admoni O, Yagupsky P, Golan A, Kenes Y, Schifroni G, Horowitz I. Epidemiological, clinical and microbiological features of shigellosis among hospitalized children in Northern Israel. Scand J Infect Dis 1995; 27: 139-144.
- Alam AN, Islam NR, Hossain MS, Mahalanabis D, Hye HKMA. Comparison of pivmecillinam and nalidixic acid in treatment of acute shigellosis in children. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 313-317.
- López EL, Contrini MM, Devoto D, De Rosa F, Graña MG, Genero MH et al. Tumor necrosis factor concentrations in hemolytic uremic syndrome patients and children with bloody diarrhea in Argentina. Pediatric Infect Dis 1995; 14: 594-598.
- Rawadesh MO, Mscp MD, Ababneh AM, Shurman AA. Shigellosis in Jordanian children: a clinico-epidemiologic prospective study and susceptibility to antibiotics. Journal of Tropical Pediatrics 1994;40:355-359.
- Amynes SGB, Towner KJ. Trimethoprim resistance: epidemiology and molecular aspects. J Med Microbiol 1990;31:1-19.

6. Lima AM, Lima NL, Pinho MCC, Barros E, Teixeira MJ et al. High frequency of strains multiply resistant to ampicilin, trimethoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, chloramphenicol, and tetracycline isolated from patients with shigellosis in Northeastern Brazil during the period 1988 to 1993. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995;39:256-259.
7. Harnett N, McLeod S, AuYoung Y, Krishman C. Increasing incidence of resistance among *Shigella* to trimethoprim. *Lancet* 1991; 537:622.
8. Heikkilä E, Siitonen A, Jankola M, Fling M, Sundström L, Huovinen P. Increase of trimethoprim resistant among *Shigella sp.*, 1975-1988: analysis of resistance mechanisms. *The Journal of Infectious Diseases* 1990;161: 1242-1248.
9. Ling JM, Shaw PC, Kam KM et al. Molecular studies of plasmids multiple resistant *Shigella s.p.* in Hong-Kong. *Epidemiol Infect* 1993;110:437-446.
10. Bennish M, Mohamad AS et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: Increasing frequency of strains multiply resistant to ampicilin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clinical Infectious Diseases* 1992;14 (5):1053-1060.
11. Hussain MS, Mahalanabis D. Effect of antimicrobial (Nalidixic Acid) therapy in shigellosis and predictive values of outcome variables in patients susceptible or resistant to it. *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995;98: 121-125.
12. Pichering LK, Snyder JD. Gastroenteritis. In: Beharman RE, Kliegman RM, Arvin AM, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996.p.721-723.
13. Mason PR, Nathoo KJ, Wellington M, Mason E. Antimicrobial susceptibilities of *Shigella dysenteriae* type 1 isolated in Zimbabwe - implications for the management of dysentery. *The Central African of Medicine* 1995; 41:132-137.
14. Ashkenazi S, Waisman Y, Rachmel A, Garty BZ, et al. A randomized, double-blind study comparing cefixime and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis. *J Pediatrics* 1993; 123: 817-21.
15. Pickering LK. *Salmonella, Shigella* and *Enteric E. Coli* Infections. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD, ed. *Rudolph's Pediatrics*. 20ª ed. Stamford: Appletton & Lange; 1996.p.592-604.
16. Kilgore EP, Holman RC, Clarke MJ, Glass RJ. Trends of diarrheal disease - associated mortality in US children, 1968 to 1991. *JAMA* 1995; 274: 1143-1148.
17. Cohen D, Ashkenazi S, Green M, Gdalevich M, Robin G. Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *Lancet*, 1997; 18: 155-159.
18. Tauxe RV, Puhf ND, Wells JG, Blake PA. Antimicrobial resistance of shigellosis isolates in the USA: the importance of international travelers. *The Journal of Infectious Diseases* 1990: 162: 1107- 1111.
19. Kaya SI, Dimen U, Senses DA. Danger of antibiotics resistance in shigellosis. *Lancet*, 1990;231:186.
20. Fete Leaña, Saniel MC, Monzon OT. Prevalent serogroup and antimicrobial susceptibility of *Shigella* strains in Metro Manila, 1982-1988. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine Public Health* 1990; 21: 207-213.
21. Mello E, Prolla IRD, Gonçalves SHM, Silveira TR. Perfil da sensibilidade "in vitro" da *Shigella sp* aos antimicrobianos de 1985 a 1987 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista do HCPA* 1992; 12:66-68.
22. Kumarasinghe G, Lim YI, Chow C, Basset TDC. Prevalence of agents of diarrhoeal disease at the National University Hospital, Singapore and their resistance to antimicrobial agents. *Trop Geogr Med* 1992; 44: 229-232.
23. Islam MR, Alam AN, Hossai MS. Double-blind comparison of oral gentamicin and nalidixic acid in treatment of acute shigellosis in children. *Journal of Tropical Pediatrics* 1994;40: 320-325.
24. Naitinen M, Tirtinen J, Uhari M. Growth and joint symptoms in children treated with nalidixic acid. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 798-800.
25. Schaad UB, Abdus MS, Aujard Y, Dagan R, Green SDR, Peltola H et al. Use of quinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy Commission. *Pediatr Infect Dis J*, 1995;14:1-9.

Endereço para correspondência:

Dr. Boaventura A. dos Santos  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - sala 1035  
CEP 90035 - Porto Alegre - RS  
Fone: (051) 316.8371