
Antibioticoterapia na diarreia aguda por *Shigella*: qual a melhor opção?

Senhor Editor,

Nunes et al.¹ destacam a existência de 77,1% de resistência bacteriana das amostras de *Shigella* isoladas de crianças com diarreia aguda em Teresina, Piauí¹.

As diretrizes internacionais e nacionais recomendam antibiótico como medida complementar no tratamento da criança com diarreia aguda com sangue nas fezes (disenteria presumivelmente causada por *Shigella*)²⁻⁴, respeitando os perfis de sensibilidade regionais aos antimicrobianos^{2,3}. Porém, geralmente a prescrição dos antimicrobianos antecede o conhecimento do resultado da coprocultura e antibiograma de um determinado paciente. No Brasil, ainda, é preconizada a associação sulfametoxazol-trimetoprim como opção terapêutica para a diarreia causada por *Shigella*⁴.

A Organização Mundial da Saúde (OMS)² recomenda a ciprofloxacina em qualquer faixa etária. Como opções, sugere outras fluoroquinolonas, e nos casos de multirresistência, a ceftriaxona. Azitromicina é uma alternativa em adultos². A Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN)³ recomenda a azitromicina como primeira escolha. Como alternativas, as cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona), o ácido nalidíxico e fluoroquinolonas. As fluoroquinolonas ficam reservadas para os maiores de 17 anos³. Tanto a OMS² como a ESPGHAN³ não recomendam o emprego de sulfametoxazol-trimetoprim.

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil⁴ recomenda sulfametoxazol-trimetoprim como primeira escolha nos casos graves de infecções por *Shigella*. A prescrição de quinolonas fica reservada aos casos de resistência bacteriana e é contraindicada em crianças e gestantes⁴.

Nesse contexto, decidimos realizar, em 2011, revisão no MEDLINE e no LILACS sobre a sensibilidade a sulfametoxazol-trimetoprim de amostras de *Shigella* isoladas no Brasil. Foram encontrados cinco artigos publicados entre 1995 e 2006⁵⁻⁹, todos com antibiogramas realizados pelo método do disco.

A soma das amostras de *Shigella* desses artigos⁵⁻⁹ com as do artigo do Jornal de Pediatria¹ totaliza 658. Destas, 86,6% (570/658) eram resistentes a sulfametoxazol-trimetoprim. A resistência a outros antimicrobianos foi como segue: 50,0% (330/658) para a ampicilina, 7,0% (47/658) para a ceftriaxona, 4,7% (22/465) para o ácido nalidíxico e 1,0% (6/552) para ciprofloxacina. Assim, considerando a sensibilidade *in vitro*, conclui-se que a associação sulfametoxazol-trimetoprim não

deve ser usada no tratamento de infecções por *Shigella*. Portanto, cabe a questão: qual a melhor opção de antimicrobiano para as infecções por *Shigella*?

Considerando que as amostras de *Shigella* no Brasil não foram testadas para azitromicina, e cerca de 90% são resistentes a sulfametoxazol-trimetoprim, pode-se dizer que as melhores opções terapêuticas são o ácido nalidíxico [55 mg/kg/dia divididos em quatro doses via oral (VO)] e a ceftriaxona (50-100 mg/kg/dia intramuscular ou intravenoso por 3 a 5 dias). A OMS indica o uso da ciprofloxacina em substituição ao ácido nalidíxico devido ao baixo custo (quebra da patente), facilidade de administração (duas doses VO ao invés de quatro), ausência de artropatias induzida por quinolonas observada em animais mas não em humanos, e porque cepas de *Shigella* resistentes ao ácido nalidíxico podem apresentar resistência cruzada à ciprofloxacina e outras quinolonas, nas áreas onde o ácido nalidíxico é usado como primeira escolha. Entretanto, a ciprofloxacina não é liberada com essa indicação para uso pediátrico no Brasil.

Em nossa experiência, especialmente nos casos hospitalizados por disenteria aguda, há alguns anos utilizamos a ceftriaxona.

Referências

1. Nunes MR, Magalhães PP, Penna FJ, Nunes JM, Mendes EN. [Diarrhea associated with Shigella in children and susceptibility to antimicrobials](#). J Pediatr (Rio J). 2012;88:125-8.
2. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* 1. Geneva: World Health Organization; 2005. 64p.
3. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra 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.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8ª ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 444p. Série B. Textos Básicos de Saúde.
5. Lima AA, Lima NL, Pinho MC, Barros Júnior EA, Teixeira MJ, Martins MC, et al. [High frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, chloramphenicol, and tetracycline isolated from patients with shigellosis in northeastern Brazil during the period 1988 to 1993](#). Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:256-9.
6. dos Santos BA, Pires A de A, de Souza AR, Vives C, Barcellos SH, Dal Bo DJ. [Estudo da resistência antimicrobiana in vitro das coproculturas positivas para Shigella sp.](#) J Pediatr (Rio J). 1997;73:395-400.
7. Oplustil CP, Nunes R, Mendes C; RESISTNET Group. [Multicenter evaluation of resistance patterns of Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Salmonella spp and Shigella spp isolated from clinical specimens in Brazil: RESISTNET Surveillance Program](#). Braz J Infect Dis. 2001;5:8-12.

8. Diniz-Santos DR, Santana JS, Barretto JR, Andrade MG, Silva LR. Epidemiological and microbiological aspects of acute bacterial diarrhea in children from Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005;9:77-83.
9. Peirano G, Souza FS, Rodrigues DP; Shigella Study Group. Frequency of serovars and antimicrobial resistance in *Shigella* spp. from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101:245-50.

Marina H. C. Carrari

Médica pediatra. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

Soraia Tahan

Médica. Doutora, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, UNIFESP, São Paulo, SP. Professora, Instituto de Pesquisa Unolab, Departamento de Ciências da Saúde, Centro Universitário Fundação e Instituto de Educação de Osasco (UNIFIEO), Osasco, SP.

Mauro B. Morais

Professor associado, livre-docente e chefe, Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, UNIFESP, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2220>

Resposta dos autores

Senhor Editor,

É consenso que, embora a shigelose seja muitas vezes autolimitada, bastando reposição de fluidos e eletrólitos para restabelecimento do indivíduo acometido, casos mais graves de disenteria, especialmente pacientes desnutridos ou com comprometimento do sistema imunitário, requerem a administração de antimicrobianos. De fato, a Organização Mundial de Saúde recomenda pronto estabelecimento de antibioticoterapia dirigida contra *Shigella* para indivíduos com diarreia inflamatória¹.

No Brasil, o Ministério da Saúde ainda preconiza como primeira escolha para tratamento de pacientes com shigelose, quando há indicação de uso de drogas antimicrobianas, a associação sulfametoxazol-trimetoprim. Em caso de resistência bacteriana, devem-se utilizar quinolonas, contraindicadas para gestantes e crianças².

Carrari et al.³ relatam a utilização de ceftriaxona para tratamento de pacientes hospitalizados com disenteria, diante das altas taxas de resistência a sulfametoxazol-trimetoprim. Real-

mente, prevalência elevada de amostras de *Shigella* resistentes a essa associação de antimicrobianos tem sido observada em diferentes regiões do Brasil⁴⁻⁸. Assim, considerando a grande possibilidade de falha terapêutica com o uso de sulfametoxazol-trimetoprim para o tratamento de indivíduos com disenteria por *Shigella*, outras opções devem ser consideradas.

No Brasil, são observadas quase exclusivamente as espécies *S. sonnei* e *S. flexneri*. Nossos resultados corroboram dados da literatura, que demonstram que a distribuição das espécies de *Shigella* nas diferentes regiões do país não é uniforme. Observamos grande predomínio ($\approx 80\%$) de *S. flexneri* entre crianças com shigelose em Teresina⁹, enquanto que, em Belo Horizonte, *S. sonnei* estava associada a quase 90% dos casos da doença¹⁰.

Ainda, nossa experiência indica diferenças no perfil de suscetibilidade a drogas antimicrobianas entre *S. sonnei* e *S. flexneri*. Todas as amostras incluídas nos nossos grupos de estudo mostraram-se suscetíveis a ácido nalidíxico, ceftriaxona e ciprofloxacina. Especificamente no que se refere a sulfametoxazol-trimetoprim e ampicilina, taxas de cerca de 85 e 100% foram detectadas para *S. sonnei* e de 50 e 70% para *S. flexneri*, no Sudeste e Nordeste, respectivamente. Relativo a ampicilina, nenhuma amostra de *S. sonnei* e aproximadamente 65% das amostras de *S. flexneri* estudadas no Piauí mostraram-se resistentes; em Minas Gerais, taxas de resistência de cerca de 15 e 100% foram observadas para *S. sonnei* e *S. flexneri*, respectivamente^{9,10}.

De acordo com recomendação do Ministério da Saúde, a indicação de drogas antimicrobianas para tratamento de pacientes com shigelose pode ser feita independente de comprovação por coprocultura e antibiograma². Levando-se em consideração que, na grande maioria dos casos, o tratamento é instituído sem a realização de coprocultura – teste pouco sensível, dispendioso e demorado – e, consequentemente, sem o estabelecimento do perfil de suscetibilidade a antimicrobianos do agente etiológico em questão, opções seguras de tratamento, baseadas em dados epidemiológicos locais, precisam ser adotadas.

Nesse cenário, ácido nalidíxico, ceftriaxona e ciprofloxacina surgem como opções adequadas, devendo, para definição do tratamento, considerar-se as particularidades de cada paciente. Ceftriaxona apresenta formulação apenas para uso injetável, representando uma opção mais indicada para pacientes hospitalizados, entretanto o custo elevado do antimicrobiano e a carência de dados relativos à sua eficácia limitam seu emprego¹. Por outro lado, ácido nalidíxico e ciprofloxacina são indicados para tratamento ambulatorial. No que se refere a ciprofloxacina, embora não seja consenso¹, o Ministério da Saúde impõe restrições quanto ao seu uso para tratamento de crianças². Relativo a ácido nalidíxico, a eficácia terapêutica é baixa, mesmo quando a suscetibilidade do agente etiológico é confirmada *in vitro*¹.

Diante do exposto, como mencionado por Nunes et al.⁹, a utilização de sulfametoxazol-trimetoprim para o tratamento empírico de pacientes com disenteria no Brasil realmente não é adequada, devendo restringir-se aos casos em que se dispuser dos resultados dos testes de suscetibilidade ao antimicrobiano. Os dados demonstram ainda que a recomendação pelo Ministério da Saúde de utilização desse antimicrobiano para o tratamento de pacientes com shigelose precisa ser revista.

Referências

1. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* 1. Geneva: World Health Organization; 2005. 64p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8ª ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Série B. Textos Básicos de Saúde. p. 370-2.
3. Carrari MH, Tahan S, Morais MB. Antibiotic therapy in acute diarrhea associated with *Shigella*: what is the best option? *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:366-7.
4. Bastos FC, Loureiro EC. [Antimicrobial resistance of *Shigella* spp. isolated in the State of Pará, Brazil](#). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44:607-10.
5. Diniz-Santos DR, Santana JS, Barretto JR, Andrade MG, Silva LR. Epidemiological and microbiological aspects of acute bacterial diarrhea in children from Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005;9:77-83.
6. de Paula CM, Geimba MP, Amaral PH, Tondo EC. Antimicrobial resistance and PCR-ribotyping of *Shigella* responsible for foodborne outbreaks occurred in southern Brazil. *Braz J Microbiol*. 2010;41:966-77.
7. Peirano G, Souza FS, Rodrigues DP; *Shigella* Study Group. Frequency of serovars and antimicrobial resistance in *Shigella* spp. from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006;101:245-50.
8. Silva T, Nogueira PA, Magalhães GF, Grava AF, Silva LH, Orlandi PP. Characterization of *Shigella* spp. by antimicrobial resistance and PCR detection of ipa genes in an infantile population from Porto Velho (Western Amazon region), Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:731-3.
9. Nunes MR, Magalhães PP, Penna FJ, Nunes JM, Mendes EN. [Diarrhea associated with *Shigella* in children and susceptibility to antimicrobials](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:125-8.
10. Sousa MA. *Shigella* e *Salmonella* enterica em crianças com diarreia aguda em Belo Horizonte/MG: pesquisa de fatores de virulência e perfil de suscetibilidade a antimicrobianos. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2005.

Mireille Ângela Bernardes Sousa

Doutora, Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG.

Maria do Rosário Conceição Moura Nunes

Doutora, Departamento de Parasitologia e Microbiologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI.

Edilberto Nogueira Mendes

Doutor, Departamento de Propedêutica Complementar, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Luciano Amedée Péret-Filho

Doutor, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Francisco José Penna

Doutor, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Paula Prazeres Magalhães

Doutora, Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2221>