

Febre tifóide: recaída por resistência antimicrobiana. Relato de caso

Typhoid fever: relapse due to antimicrobial resistance. Case report

Wilson Duarte Alecrim^{1,2,3}, Adalgisa Câmara de Sá Peixoto Loureiro²,
Ricardo Silva Moraes¹, Rossicleia Lins Monte^{2,3} e
Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda²

Resumo *Relatamos pela primeira vez na Amazônia Brasileira um paciente com febre tifóide, com resistência clínica e laboratorial ao cloranfenicol, droga de escolha para esta doença em nossa região. A recaída foi observada no 7º dia após o término do tratamento e a paciente foi tratada com ciprofloxacina.*

Palavras-chaves: Febre tifóide. Cloranfenicol. Recaída. Resistência.

Abstract *We report for the first time in the Brazilian Amazon a typhoid fever patient with clinical and laboratorial resistance to chloramphenicol, drug of election for this disease in our region. The relapse was observed at the 7th day after the end of treatment and the patient was treated with ciprofloxacin.*

Key-words: Typhoid fever. Chloramphenicol. Relapse. Resistance.

A febre tifóide continua sendo problema de saúde pública em países com precárias condições sanitárias, representando ainda um grande desafio o seu diagnóstico microbiológico, tratamento radical e, conseqüentemente, o controle da endemia. As áreas com maior número de casos não dispõem ainda de laboratório especializado em bacteriologia, motivo pelo qual pouco se conhece a respeito do perfil de resistência da *Salmonella* aos principais antimicrobianos, nestas localidades.

Muitas vezes, a recaída da doença é atribuída ao tratamento feito de forma inadequada, seja em razão dos efeitos colaterais desencadeados pelo cloranfenicol ou pelo tempo prolongado de tratamento, contribuindo para uma diminuta adesão terapêutica. Acredita-se que algumas destas recaídas se devam também à subnotificada resistência da bactéria ao cloranfenicol e a outros antimicrobianos de primeira linha para o tratamento da febre tifóide.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 11 anos de idade, procedente de Coari, AM, no médio Rio Solimões, procurou a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT/IMT-AM) com história de onze dias de febre alta contínua. O exame físico era normal. Hemograma e análise bioquímica do sangue estão demonstrados na Tabela 1. A pesquisa de *Plasmodium sp.*, ao exame da gota espessa e QBC, foi negativa. O teste de aglutinação (reação de Widal) foi reativo apenas para o antígeno O de *Salmonella typhi* (diluição 1/20).

Com base em critérios clínico-epidemiológicos, foi feito o diagnóstico de febre tifóide. Tendo em vista o bom nível de esclarecimento da família, optou-se pelo tratamento ambulatorial com cloranfenicol, na dose de

50mg/kg/dia. Como a criança não apresentava melhora, no sexto dia de tratamento voltou a procurar a FMT/IMT-AM, sendo então internada na Enfermaria de Pediatria da Unidade de Internação Nelson Antunes daquela instituição, para observação e administração supervisionada da medicação. Mantinha picos febris de até 39°C. O restante do exame físico era normal. Apresentava análise de urina e exame parasitológico de fezes normais, coprocultura, urinocultura, duas hemoculturas sem evidências de crescimento bacteriano e ultrassonografia abdominal mostrando discreta hepatomegalia. O teste de aglutinação foi repetido (doze dias após o primeiro), e foi reativo para o antígeno H de *S. typhi* (diluição 1/160). Optou-se pela continuação do

1. Fundação Universidade do Amazonas, Manaus, AM. 2. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus, AM. 3. Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM.

Endereço para correspondência: Prof. Wilson Duarte Alecrim, Av. Pedro Teixeira, 25, Planalto, 69040-000 Manaus, AM, Brasil
Telefone: 55 92 238-1146; fax: 55 92 238-7220

e-mail: walecrim@uol.com.br

Recebido para publicação em 27/8/2001.

tratamento com cloranfenicol e a criança tornou-se apirética no 11º dia após início do tratamento. Recebeu alta hospitalar e continuou o cloranfenicol por mais cinco dias, concluindo tempo total de tratamento de 16 dias. Uma semana após o término do tratamento, voltou a apresentar febre, sem nenhum outro sintoma. Foi realizada nova hemocultura, com isolamento de bastonetes Gram-negativos com características morfológicas e bioquímicas de germe pertencente ao gênero *Salmonella*, sendo identificado como *S. typhi* (utilizando-se os meios TSI, Rugai-Pessoa e Silva-Rugai

modificados). Na Tabela 2, está assinalado o perfil de resistência antimicrobiana da bactéria isolada, utilizando-se técnica semi-quantitativa preconizada por Kirby & Bauer (NCCLS,2000), com polidiscos 21 Victor Lorian[®] (Produtos Químicos Lorian[®] LTDA). Em função das evidências clínicas e laboratoriais de resistência da bactéria isolada ao cloranfenicol, fez uso de ciprofloxacina (250mg, oral, a cada 12h) por sete dias, com apirexia no terceiro dia de tratamento. Duas coproculturas subseqüentes, realizadas com intervalos de 15 dias, não evidenciaram crescimento bacteriano.

Tabela 1 - Hemograma e análise bioquímica do sangue no início e durante o tratamento com cloranfenicol.

	1º dia de tratamento	8º dia de tratamento
Leucócitos (10 ³ /µl)	6,0	3,8
Neutrófilos (%)	64	28
Linfócitos (%)	30	69
Monócitos (%)	6	3
Eosinófilos (%)	0	0
Bastões (%)	0	0
Hemácias (10 ⁹ /µl)	4,27	3,45
Hemoglobina (g/dl)	11,3	9,3
Hematócrito (%)	34,6	28,2
Plaquetas (10 ³ /µl)	300	233
Bilirrubina total (mg/dl)	0,34	0,36
Bilirrubina direta (mg/dl)	0,10	0,09
AST (U/l)	89	71
ALT (U/l)	91	61
FAL (U/l)	-	214
γGT (U/l)	-	87

Tabela 2 - Antibiograma de S. typhi isolada na hemocultura colhida após o tratamento com cloranfenicol.

Antibiótico testado	Resultado
Amicacina	++
Ampicilina	++
Carbenicilina	-
Cefalotina	++
Cefoxitina	++
Ceftazidima	++
Ceftriaxona	++
Ciprofloxacina	++
Clindamicina	-
Cloranfenicol	-
Eritromicina	-
Gentamicina	++
Imipenem	++
Nitrofurantoína	-
Norfloxacina	++
Oxacilina	-
Penicilina	-
Rifampicina	-
Tetraciclina	-
Tobramicina	+
Trimetoprim+sulfametoxazol	++

++ sensível + pouco sensível - resistente

DISCUSSÃO

No caso relatado, a despeito da discussão quanto à terapêutica, notamos que o quadro clínico se resume à síndrome febril, estando ausentes os clássicos sinais e sintomas da febre tifóide, como diarreia, hepatoesplenomegalia ou pancitopenia ao hemograma. É, no entanto, a partir da síndrome febril indiferenciada, que fazemos, muitas vezes, este diagnóstico, em nossa região, especialmente nas primeiras duas semanas da doença.

A Amazônia Brasileira é responsável por mais da metade dos casos de febre tifóide notificados em nosso país⁶, possivelmente por apresentar condições sanitárias deficientes. Apesar da preconização do uso de quinolonas (mesmo em crianças¹¹, apesar de sua questionável toxicidade sobre tecidos cartilagosos humanos) ou cefalosporinas de terceira geração como primeira escolha no tratamento da febre tifóide, em alguns países¹, temos optado ainda pelo uso do cloranfenicol, em função de seu baixo custo e resposta terapêutica satisfatória, a despeito de seus efeitos adversos. Embora Cunha e cols⁵ tenham demonstrado, em 1981, 100% de sensibilidade da *S. typhi* ao cloranfenicol, em diferentes estados brasileiros, outros trabalhos evidenciam a resistência da bactéria a este antibiótico desde a década de 60, em outros países e também no Brasil^{2 3 8 14}.

Trata-se do primeiro caso de resistência *in vitro* e *in vivo* de *S. typhi* ao cloranfenicol relatado na Amazônia Brasileira. A resistência à droga deve ser considerada

em todos os casos de recaída (retorno dos sintomas até 15 dias após o término do tratamento), excluindo-se outras causas comuns de recaída⁹, como a má qualidade da droga administrada, administração incorreta, tempo inadequado de tratamento ou condição subjacente que não permita a esterilização bacteriana (e.g., litíase biliar). Eventualmente, as bactérias resistentes são responsáveis por epidemias de febre tifóide, como a do México, em 1972, com observação de 75% de resistência da *S. typhi* ao cloranfenicol¹⁵.

A resistência da *Salmonella* a antibióticos de uso rotineiro é um problema de saúde pública, contribuindo para a perpetuação desta endemia em nosso meio, além das cepas resistentes apresentarem mais recaídas, mais complicações clínicas¹⁰, retardo da apirexia e, conseqüentemente, maior tempo de internação hospitalar, sobrevivendo daí o aumento dos custos. A MDRST (multidrug-resistant *S. typhi*) já é um problema em países como Índia⁴, Quênia⁷ e Paquistão^{12 13}, provavelmente em função do uso indiscriminado e inadequado de antibióticos, tanto em homens quanto em animais, já que a pressão seletiva destas drogas sobre bactérias de interesse veterinário também influencia o perfil de sensibilidade de bactérias patogênicas ao homem, por troca de plasmídeos R, principais responsáveis pelo mecanismo de resistência.

Em casos semelhantes ao relatado, quando houver recaída clínica, deve-se sempre levar em consideração a possibilidade de resistência da *S. typhi* ao cloranfenicol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackers ML, Puhf ND, Tauxe RV, Mintz ED. Laboratory-based surveillance of *Salmonella* serotype *typhi* infections in the United States: antimicrobial resistance on the rise. *Journal of the American Medical Association* 283: 2668-2673, 2000.
- Angulo GB, Velarde MAPL, Romo MR, Escobedo CH, Quintana JM. Fiebre tifoidea: diagnóstico de laboratorio, fagotipos y resistencia al cloranfenicol (1972-1982). Análisis de dos mil casos comprobados bacteriológicamente. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 22: 7-13, 1984.
- Asensi MD, Hofer E. Serovars and multiple drug resistant *Salmonella sp* isolated from children in Rio de Janeiro – Brazil. *Revista de Microbiologia de São Paulo* 25: 149-153, 1994.
- Chandel DS, Chaudhry R, Dhawan B, Pandey A, Dey AB. Drug-resistant *Salmonella enterica* serotype *paratyphi* A in India. *Emerging Infectious Diseases* 6: 420-421, 2000.
- Cunha MAS, Suassuna IR, Suassuna I. Sensibilidade de *Salmonella typhi* a antimicrobianos em emprego clínico. *Revista da Associação Médica Brasileira* 27: 267-268, 1981.
- Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia; Relatório de doenças emergentes e re-emergentes no Brasil, Ministério da Saúde, Brasília, DF. 1999/2000.
- Kariuki S, Gilks C, Revathi G, Hart A. Genotypic analysis of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar *typhi*, Kenya. *Emerging Infectious Diseases* 6: 649-651, 2000.
- Medellín AM, López MEC, Garduño RL. Aislamientos resistentes a antibióticos. *Infectologia* 12: 519-525, 1986.
- Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and Behavioral Factors Leading to Acquired Bacterial Resistance to Antibiotics in Developing Countries. *Emerging Infectious Diseases* 5: 18-27, 1999.
- Palomino WC, Aguad RL, Rodriguez LM, Cofre GG, Villanueva J. Evolución clínica de algunos casos de fiebre tifoidea y paratífus A y B en relación a la sensibilidad del agente etiológico al cloramfenicol. *Revista Médica de Chile* 114: 919-92, 1986.
- Rathish KC, Chandrashekar MR, Nagesha CN. An outbreak of multidrug resistant typhoid fever in Bangalore. *Indian Journal of Pediatrics* 62: 445-448, 1995.
- Saqib A, Ahmed A. Culture and sensitivity of *Salmonella* species: analysis of a two-year data. *Journal of the Pakistan Medical Association* 50: 282-284, 2000.
- Shanahan PM, Karamat KA, Thomson CJ, Amyes SG. Characterization of multi-drug resistant *Salmonella typhi* isolated from Pakistan. *Epidemiology and Infection* 124: 9-16, 2000.
- Solórzano-Santos F, Leaños MB, Guiscafré GH. Resistencia antimicrobiana actual de *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis* y *Shigella sp* Boletín Médico del Hospital Infantil de México 44: 448-455, 1987.
- Solórzano-Santos F, Miranda-Novales MG. Resistencia de bacterias respiratorias y entéricas a antibióticos. *Salud Pública de México* 40: 510-516, 1998.