



Perfis de resistência de *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium e *Salmonella* 4,5,[12]:i:- responsáveis por infeção humana, 1998-2013

Leonor Silveira, Adelaide Marques, Patrícia Conde,
João Santos, Jorge Machado

jorge.machado@insa.min-saude.pt

Laboratório Nacional de Referência de Infecções Gastrointestinais. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

É preocupante constatar que Portugal se encontra entre os países da Europa que mais consome antibióticos, tanto a nível do tratamento clínico (*Gráfico 1*) como da produção animal. Este problema requer atenção e tomada de medidas redobradas, tendo em conta o impacto da globalização e dos fenómenos migratórios.

_Objetivo

Neste artigo é feita a análise retrospectiva dos perfis de resistência a antibióticos dos serotipos mais comuns em Portugal ⁽⁵⁾, *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* e *S. 4,[5],12:i:-*, estudados no Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge (INSA) entre 1998 e 2013.

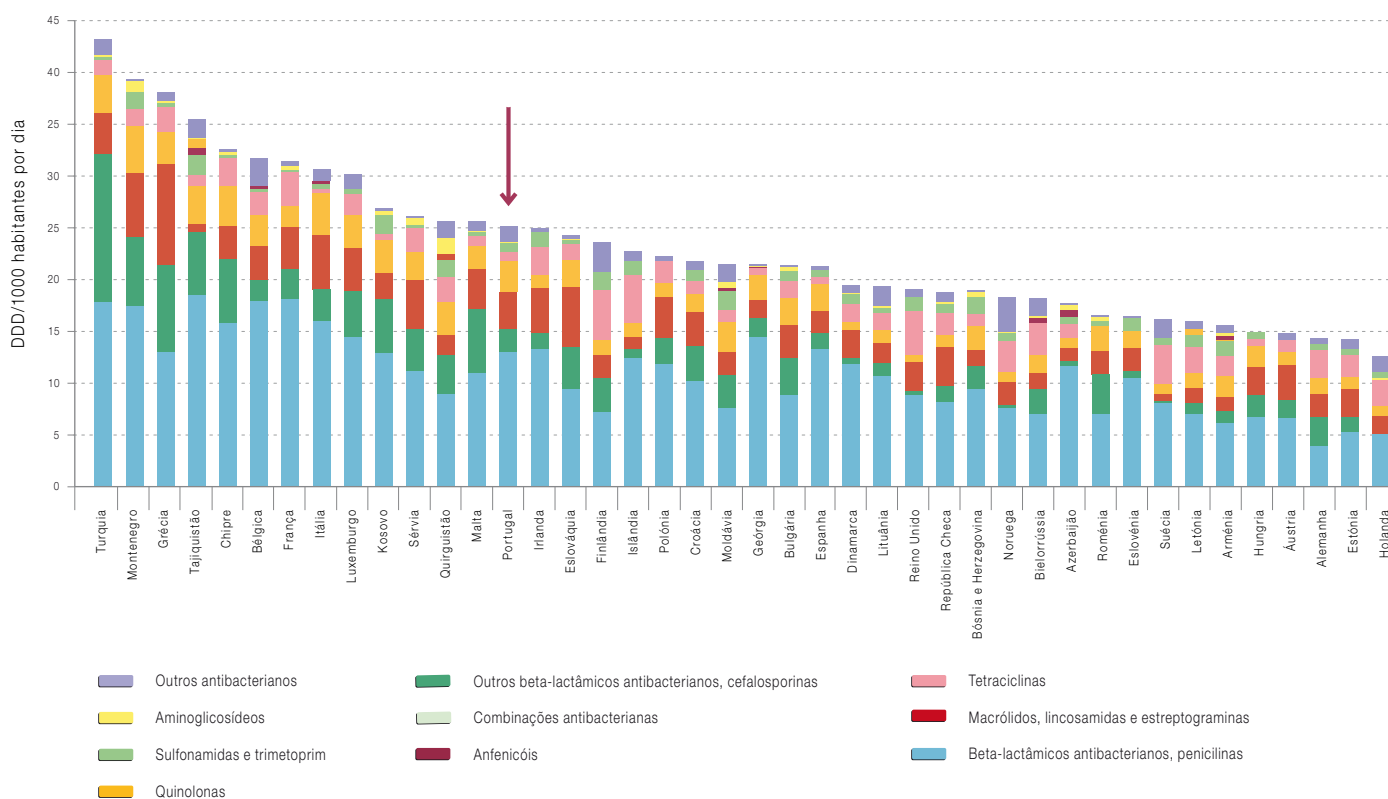
_Métodos

Durante o período em estudo foram realizados no Laboratório Nacional de Referência de Infecções Gastrointestinais do Departamento de Doenças Infecciosas do INSA, testes de suscetibilidade a antimicrobianos (TSAs) a 1739 estirpes de *Salmonella enterica*

_Introdução

A resistência a antimicrobianos é um problema de saúde pública emergente na União Europeia (UE), principalmente nos países do sul da Europa (*Gráfico 1*) ^(1,2) e resulta sobretudo da prescrição desajustada e do uso indiscriminado e inadequado de antibióticos ⁽²⁾.

Gráfico 1: Consumo de antibióticos em 2011, expresso em Dose Diária Definida por 1000 habitantes por dia, em 12 países europeus e Kosovo comparado com 29 países ESAC-Net. Adaptado de Versporten et al. ⁽²⁾





artigos breves_ n. 7

responsáveis por casos humanos de infeção: 152 estirpes de *Salmonella* 4,[5],12:i:-, 1075 estirpes de *Salmonella* Typhimurium e 512 estirpes de *Salmonella* Enteritidis.

Os TSAs foram realizados pelo método de difusão em disco segundo as diretrizes da EUCAST (6). Foram estudados os seguintes antibióticos: ampicilina (Amp/A), amoxicilina/ácido clavulâmico (Amc), cefalotina (Kf), cefuroxima (Cxm), cefotaxima (Ctx), sulfametoxazol/trimetoprim (Stx/Su), estreptomicina (S), tetraciclina (Te/T), gentamicina (Cn), kanamicina (K), ácido nalidíxico (Na), cloranfenicol (C), norfloxacin (Nor) e ciprofloxacina (Cip), sendo utilizada, como controlo de qualidade, a estirpe de *Escherichia coli* ATCC 25922.

_Resultados

De um total de 1739 estirpes analisadas, a percentagem global de resistência a Kf, Cxm, Ctx, Stx, Cn, K, Cip e Nor foi baixa, en-

contrando-se atualmente, na maioria dos casos, abaixo de 5% (Tabela 1). É também possível verificar que, à exceção de alguns casos pontuais, a percentagem de resistências tem vindo a diminuir ao longo dos anos.

De acordo com a Tabela 1, os serotipos *S. Typhimurium* e *S. 4,[5],12:i:-*, considerados clonais, possuem perfis de resistência semelhantes, apresentando maioritariamente resistência a ampicilina, estreptomicina e tetraciclina (>70%). Ao contrário de *S. 4,[5],12:i:-*, *S. Typhimurium* apresenta percentagens elevadas de resistência a cloranfenicol, variando entre 40 e 88%. Por outro lado, *S. 4,[5],12:i:-* não apresenta resistência a ciprofloxacina nem a norfloxacin, em oposição a *S. Typhimurium*. Entre 2000 e 2002, verificou-se um aumento percentual de resistência a diversos antibióticos das estirpes de *S. Typhimurium*, coincidente com o aumento de fagotipos altamente resistentes DT104 e U302.

Tabela 1: Percentagem de resistência por antibiótico e ano de isolamento das 1739 estirpes de *Salmonella enterica* (Enteritidis, Typhimurium e 4,[5],12:i:-), 1998-2013.

Serotipo	Período	Nº estirpes	% de resistência													
			Amp	Amc	Kf	Cxm	Ctx	Stx	S	Cn	K	Te	C	Na	Cip	Nor
S. Enteritidis	1998-1999	194	36,1	24,2	28,9	17,0	14,4	9,8	64,4	3,6	5,2	39,2	9,8	30,9	2,6	-
	2000-2002	251	40,6	13,5	25,1	12,7	7,2	19,1	21,1	16,7	10,8	45,4	23,1	62,2	9,6	-
	2012-2013	67	38,8	6,0	3,0	0,0	0,0	1,5	14,9	0,0	0,0	16,4	3,0	52,2	0,0	0,0
S. Typhimurium	1998-1999	72	91,7	62,5	23,6	20,8	1,4	34,7	94,4	13,9	20,8	90,3	87,5	23,6	4,2	-
	2000-2002	88	95,5	83,0	85,2	83,0	76,1	79,5	65,9	68,2	21,6	97,7	81,8	88,6	45,5	-
	2003-2005	329	72,9	32,2	42,2	43,8	9,1	23,7	90,9	46,2	27,4	90,3	38,9	19,5	12,2	7,0
	2006-2008	301	78,4	21,6	17,9	14,0	1,3	21,9	65,1	14,3	10,3	84,7	40,9	12,0	1,0	2,0
	2009-2011	221	82,8	23,5	4,5	0,9	0,5	10,4	93,2	1,8	5,4	86,4	48,4	7,7	0,5	0,0
S. 4,[5],12:i:-	2010-2011	55	85,5	36,4	9,1	1,8	1,8	10,9	92,7	7,3	0,0	83,6	14,5	5,5	0,0	0,0
	2012-2013	97	84,5	18,6	2,1	1,0	1,0	6,2	81,4	5,2	3,1	85,6	8,2	3,1	0,0	0,0



artigos breves_ n. 7

Em relação a *S. Enteritidis*, entre 1998 e 1999, a maior parte das estirpes apresentou resistência a estreptomicina (64,4%). No período subsequente, entre 2000 e 2002, 62,2% das estirpes deste serotipo apresentava resistência a ácido nalidíxico. Mais recentemente, entre 2012 e 2013, 52,2% das estirpes *S. Enteritidis* apresentou também resistência a este antibiótico.

Nos últimos anos (2012-2013), e apesar de terem sido identificados 20 isolados dos três serotipos em estudo sensíveis a todos os antibióticos (8,8%; 20/228), grande parte das estirpes apresentaram resistência a mais do que três antibióticos (55,3%; 126/228) (**Tabela 2**). Saliente-se que 21 isolados apresentaram resistência a cinco ou mais antibióticos (9,2%), e que uma destas estirpes, de serotipo *S. Typhimurium*, apresentou resistência a nove antibióticos (Amp, Kf, Cxm, S, Cn, Te, Na, Cip e Nor) e ainda susceptibilidade diminuída a cefotaxima.

Tabela 2: Número de resistências das estirpes de *Salmonella enterica* (*Enteritidis*, *Typhimurium* e 4,[5],12:i:-), 2012-2013.

Nº de resistências	Nº de isolados	Percentagem (%)
0	20	8,8
1	57	25,0
2	25	11,0
3	59	25,9
4	46	20,2
5 ou mais	21	9,2
Total	228	100

Relativamente aos perfis de resistência de cada serotipo, o perfil com maior expressão em *S. 4,[5],12:i:-* foi AST (resistência a ampicilina, estreptomicina e tetraciclina), identificado em 56,7% (55/97) dos isolados entre 2012 e 2013 (**Tabela 3**). Este perfil foi também identificado em 20,3% (13/64) das estirpes de *S. Typhimurium*. Contudo, o perfil de resistência mais observado neste serotipo foi ACST (resistência a ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina e tetraciclina) em 42,2% (27/64) dos isolados. Quanto a *S. Enteritidis*, os perfis de resistência mais frequentes foram a ácido nalidíxico (53,8%) ou a ampicilina (17,5%) (**Tabela 3**).

Tabela 3: Perfis de resistência mais comuns das estirpes de *Salmonella enterica* (*Enteritidis*, *Typhimurium* e 4,[5],12:i:-), 2012-2013.

Serotipo	Perfil de resistência mais frequente	Nº de isolados	Percentagem (%)
<i>S. 4,[5],12:i:-</i>	AST	55	56,7
	ACST	27	42,2
	AST	13	20,3
<i>S. Enteritidis</i>	N	43	53,8
	A	14	17,5

Discussão e conclusão

Apesar de se verificar uma aparente diminuição das resistências a antibióticos nas estirpes clínicas de *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* e *S. 4,[5],12:i:-*, continuam a existir valores elevados de resistência a ampicilina, tetraciclina e estreptomicina. Estes antibióticos têm sido utilizados na produção animal como fatores de crescimento, podendo inferir-se que seja esta uma das causas do aparecimento de estirpes resistentes em humanos (7).

Embora as infeções por *Salmonella* spp. sejam na sua grande maioria autolimitadas, podem dar origem a infeções sistémicas bastante graves, tornando-se necessária a utilização de antibióticos como as fluoroquinolonas e as cefalosporinas de terceira geração. O aumento da resistência de estirpes de *Salmonella enterica* a estes grupos de antibióticos tem-se verificado em todo mundo, realidade que compromete a efetividade dos tratamentos de infeções invasivas (8). Apesar da resistência, encontrada neste estudo, ser pouco frequente para estes antibióticos (<1%), a mesma não deverá ser negligenciada. De facto, observou-se que duas estirpes com resistência a cefuroxima (cefalosporina de 2ª geração) apresentaram susceptibilidade reduzida a cefotaxima (cefalosporina de 3ª geração), sendo inclusivamente uma delas, resistente a nove antibióticos, nomeadamente às cefalosporinas (1ª e 2ª geração) e quinolonas.

Neste estudo, os perfis de resistência mais comuns foram i) o perfil ACST em *S. Typhimurium*; ii) o perfil AST em *S. 4,[5],12:i:-*; iii) e em *S. Enteritidis* a resistência a ácido nalidíxico, à semelhança do que tem sido observado na Europa (3, 4).



Em conclusão, e apesar das limitações do estudo, o facto de se encontrarem os mesmos perfis de multirresistência por toda Europa alerta para o impacto desta problemática globalizada, que exige concertação de esforços no sentido de preservar a efetividade dos tratamentos de infeções bacterianas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Doutora Cristina Furtado pela revisão científica do artigo.

Referências bibliográficas:

- (1) European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2013: reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013. [LINK](#)
- (2) Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al.; WHO/Europe-ESAC Project Group. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):381-7.
- (3) Centers for Disease Control and Prevention. National antimicrobial resistance monitoring system for Enteric Bacteria (NARMS): human isolates final report, 2012. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services/CDC, 2014. [LINK](#)
- (4) Hopkins KL, Kirchner M, Guerra B, et al. Multiresistant *Salmonella enterica* serovar 4,[5], 12:i:- in Europe: a new pandemic strain? *Euro Surveill.* 2010 Jun 3;15(22):19580. [LINK](#)
- (5) Silveira L, Marques A, Machado J. Infeções por *Salmonella enterica* no período entre 2000-2012. *Boletim epidemiológico Observações.* 2013; 2(N especial1):14-6. [LINK](#)
- (6) Antimicrobial Susceptibility Testing: EUCAST Disk Diffusion Method (Version 3.0, April 2013). Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2013. [LINK](#)
- (7) Antunes P, Machado J, Peixe L. Characterization of antimicrobial resistance and class 1 and 2 integrons in *Salmonella enterica* isolates from different sources in Portugal. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):297-304. [LINK](#)
- (8) Burke L, Hopkins KL, Meunier D, et al. Resistance to third-generation cephalosporins in human non-typhoidal *Salmonella enterica* isolates from England and Wales, 2010-12. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):977-81. Epub 2013 Nov 27.