

EFEITOS BACTERIOSTÁTICOS E BACTERICIDA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE AS *LISTERIA* spp ISOLADAS EM GOIÂNIA DE PACIENTES COM CLÍNICA DE ABORTO REPETITIVO.

Idalina Thiomi Inumaru Nojimoto^{*}, Alberto José Centeno^{**},
Roberto Múcio Yanaguita,^{***} Katia Watanabe^{****}, Marta Kakumoto^{*****},
Rosevaldo Miranda Machado

RESUMO

Neste estudo foi verificado a susceptibilidade "in vitro" aos antimicrobianos de *Listeria spp* isolados de endocervix de mulheres com clínica de aborto repetitivo. O tratamento de listeriose com antibióticos mais freqüentemente recomendados (penicilina e ampicilina) são geralmente bem sucedidos, porém há vários casos notificados de falhas terapêuticas. Foi utilizado o método de macrodiluição em tubo para determinar as concentrações mínimas inibitórias (MICs) e as concentrações mínimas bactericidas (MBCs). A ampicilina e a penicilina foram bacteriostáticas para as *Listeria spp*. A gentamicina e a ciprofloxacina foram bactericidas onde MBCs foram até 3 vezes maiores que as respectivas CMI. Por outro lado as CMBs de penicilina e ampicilina foram pelo menos 6 vezes maiores que CMI. Três amostras de *Listeria monocytogenes* mostraram tolerância para com penicilina e ampicilina.

UNITERMOS: Antibióticos, Macrodiluição, *Listeria spp*, Aborto repetitivo

^{*} Departamento de Microbiologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.

^{**} Departamento de Biologia Celular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás

^{***} Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo

^{****} Bolsista de Iniciação científica CNPq/UFG

^{*****} Departamento de Estatística, Instituto de Matemática e Física, Universidade Federal de Goiás
- Recebido para publicação em 17/03/94

INTRODUÇÃO

As espécies pertencentes ao gênero *Listeria*, distribuem-se de forma ubíqua e têm produzido severas infecções no hospedeiro humano tais como abortos, meningites e septicemias (4). A eficácia terapêutica do tratamento antimicrobiano à listeriose humana é contudo limitado, pois aproximadamente 30% de pacientes sucumbem com esta infecção (8). Uma das razões para explicar a baixa eficácia "in vivo" é o habitat intracelular de *Listeria monocytogenes*. A microscopia eletrônica registra que a *Listeria monocytogenes* rompe a membrana vacuolar do fagossomo e multiplica livremente no citosol (2).

Vários antibióticos têm sido sugeridos para o tratamento, sendo os mais freqüentemente usados as Penicilinas (3), Ampicilina (7) e Tetraciclina (4). Infelizmente, tem sido reportado falhas terapêuticas com o uso destes antibióticos (3,4,6,7,9). A Tetraciclina é essencialmente bacteriostática e a Penicilina e Ampicilina são antibióticos bactericidas contra muitos microrganismos gram-positivos, porém são apenas bacteriostáticos contra *Listeria monocytogenes* (9). A falta de uma ação bactericida efetiva é uma desvantagem em potencial porque muitas infecções por *Listeria* ocorrem em pessoas com mecanismos de defesas imunocomprometidas (9).

O presente estudo foi realizado para explorar "in vitro", a possibilidade de se encontrar antibióticos de ação bactericida, oferecendo assim subsídios para o tratamento de infecções por *Listeria*, particularmente em pacientes imunocomprometidos.

Adicionalmente, em vista do fenômeno de tolerância presenciado em isolados de espécies (11), deseja-se examinar se ocorre tolerância com as cepas de *Listeria* isoladas em Goiânia.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Cepas bacterianas. Foram estudadas 9 cepas de *Listeria* spp isoladas em Goiânia de secreção endocervical e de produtos de aborto, de gestantes com clínica de aborto repetitivo. Todas as cepas foram isoladas e identificadas por critérios padrões de cultura, análises bioquímicas e asseguradas pela sorotipagem (3). Foram testadas simultaneamente, como cepas controles, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Listeria monocytogenes* (Scott A) de padrão de susceptibilidade já conhecida.

2. Agentes antimicrobianos. Foram testados 4 agentes antimicrobianos: Penicilina, Ampicilina, Gentamicina e Ciprofloxacina. Todos os antibióticos foram dissolvidos em água destilada e estocados a -20°C em volumes de 2ml. Todas as diluições subseqüentes foram realizadas em Caldo de Trypticaseína Soja (TSB).

3. Preparo de inóculo bacteriano. Uma quantidade 3-5 colônias crescidas no Ágar Trypticaseína Soja (TSA) foram suspensas em 5 ml de TSB e incubadas a 35°C por 3 a 4 horas para alcançar uma densidade óptica (D.O.) de 0,3 a 0,4 a 540 nm (espectro-fotômetro modelo 710 - Bausch & Lomb). A viabilidade das células e a quantidade do inóculo foi também assegurada pela contagem de colônias após 24 horas a 35°C no TSA.

4. Determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI) e da Concentração Mínima Bactericida (CMB).

CMIs e as CMBs foram determinadas pela técnica de macrodiluição em tubo (15). Diluições seriadas dos antibióticos foram feitos em TSB variando de 0,01 - 200ug/ml.

A CMI qualitativa ou visual foi detectada como a menor concentração do antibiótico que inibiu o crescimento de multiplicação bacteriana, após incubação de 24 horas a 35°C (6).

A CMI quantitativa foi determinada recultivando em TSA volume de 0,1ml de cada tubo onde não ocorreu crescimento visível após incubação de 24 horas a 35°C.

A CMB foi definida como a menor concentração do antibiótico que reduziu o inóculo inicial para 99,9% após 24 horas a 35°C (6). E para calcular 0,1% de bactérias sobreviventes, foi recultivado um volume de 0,1ml de cada tubo, onde não ocorreu crescimento visível e semeado no TSA e quantificados após 24 horas a 35°C.

O critério de tolerância foi admitido quando a razão CMB/CMI foi maior que 32 (10,11).

RESULTADOS

A Ampicilina ($\leq 2,0$ ug/ml) foi eficiente contra todas as *Listeria* spp variando as CMIs quantitativas de 0,4 - 2,0 ug/ml. (Tabela 3, Gráfico 3).

NOJIMOTO, I.T.I.; CENTENO, A.J.; YANAGUITA, R.M.; WATANABE, K.; KAKUMOTO, M.; MACHADO, R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria* spp isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

A Gentamicina também mostrou-se bastante ativa, pois as CMI's para todas as *Listeria* spp estavam ($\leq 5,0$ ug/ml), variando de 0,4 - 0,5 ug/ml. As *Listeria monocytogenes* com sorotipos diferentes apresentaram as CMI's na faixa sensível variando de 0,4 - 4,0 ug/ml (Tabela 2, Gráfico 2).

As CMI's quantitativas da Penicilina estavam dentro da média, considerando sensível com todas as *Listeria* spp ($\leq 2,0$ ug/ml), exceto duas que se mostraram intermediárias, variando de 3,0 a 3,4 ug/ml (Tabela 4, Gráfico 4).

Tabela 1 - Atividade da Ciprofloxacina entre as *Listeria* spp. Concentração Mínima Inibitória (CMI) e Concentração Mínima Bactericida (CMB)

| CEPA | CMI quantitativa ($\mu\text{g/ml}$) | CMI qualitativa ($\mu\text{g/ml}$) | CMB quantitativa ($\mu\text{g/ml}$) | CMB/CMI |
|----------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------|
| 04 | 0,7 | 0,6 | 1,4 | 2,0 |
| 23 | 0,9 | 1,2 | 1,8 | 2,0 |
| 45 | 0,9 | 0,6 | 1,8 | 2,0 |
| 54 | 0,8 | 0,6 | 2,0 | 2,5 |
| 132 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| 143 | 0,5 | 0,6 | 1,9 | 3,0 |
| 149 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 1,2 |
| 181 | 0,8 | 0,6 | 2,0 | 2,5 |
| 199 | 0,7 | 0,6 | 2,0 | 2,8 |
| L.m (A) | 0,7 | 1,2 | 1,8 | 2,5 |
| S.aureus | 0,5 | 0,6 | 1,5 | 3,0 |
| P.aerug | 0,6 | 0,6 | 1,0 | 1,5 |
| E.coli | 0,01 | 0,01 | 0,02 | 2,0 |

CMI = Concentração mínima inibitória
CMB = Concentração mínima bactericida

04 = *Listeria grayi*

23 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

45 = *Listeria monocytogenes* 4b

54 = *Listeria monocytogenes* 4b

132 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

143 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

149 = *Listeria grayi*

181 = *Listeria innocua* 6a

199 = *Listeria innocua* não tipável

L.m (A) = *Listeria monocytogenes* (Scotta A)

S.aureus = *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

P.aerug. = *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

E.coli = *Escherichia coli* ATCC 25922

NOJIMOTO, I.T.I.; CENTENO, A.J.; YANAGUITA, R.M.; WATANABE, K.; KAKUMOTO, M.; MACHADO, R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria* spp isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

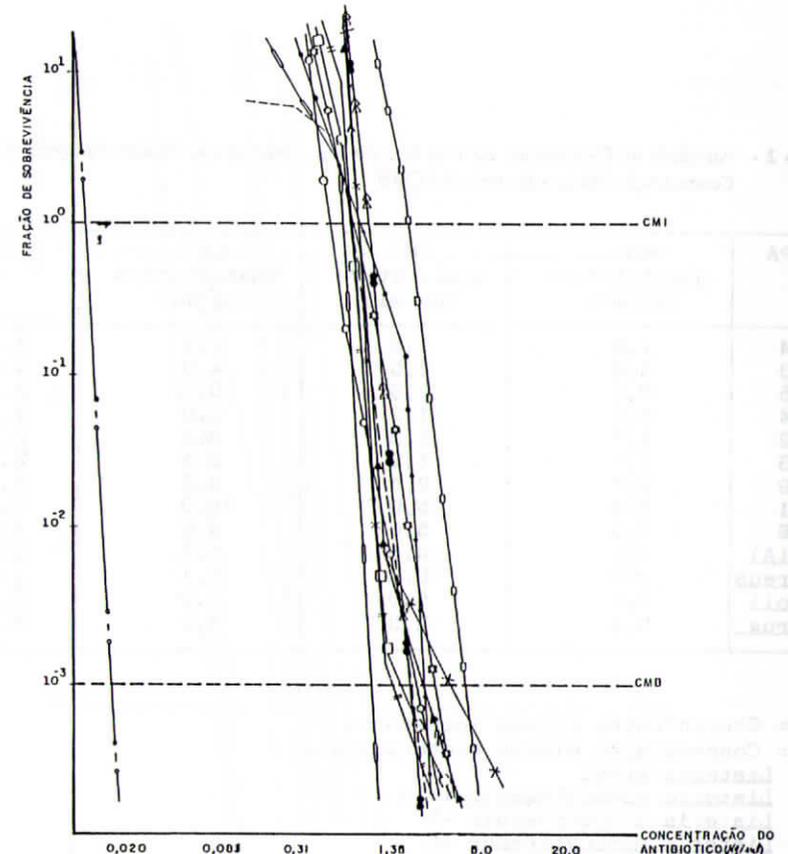
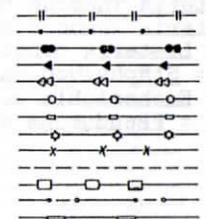


FIG. 01 - EFEITO DA CIPROFLOXACINA NA SOBREVIVÊNCIA DA *Listeria* spp (CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA E MÍNIMA BACTERICIDA)

04 - *LISTERIA GRAYI*
23 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 1/2a
45 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 4b
51 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 4b
132 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 1/2a
143 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 1/2a
149 - *LISTERIA GRAYI*
181 - *LISTERIA INNOCUA* 6a
199 - *LISTERIA INNOCUA* NÃO TIPÁVEL
L.M (A) - *LISTERIA MONOCYTOGENES* (SCOTTA A)
S.AUREUS - *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ATCC 25923
E COLI - *ESCHERICHIA COLI* ATCC 25922
P.AERUG - *PSEUDOMONA AERUGINOSA* ATCC 27853



NOJIMOTO, I.T.I.; CENTENO, A.J.; YANAGUITA, R.M.; WATANABE, K.; KAKUMOTO, M.; MACHADO, R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria* spp isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

Tabela 2 - Atividade da Gentamicina entre as *Listeria* spp. Concentração Mínima Inibitória (CMI) e Concentração Mínima Bactericida (CMB)

| CEPA | CMI quantitativa (µg/ml) | CMI qualitativa (µg/ml) | CMB quantitativa (µg/ml) | CMB/CMI |
|----------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| 04 | 1,6 | 2,5 | 2,4 | 1,5 |
| 23 | 4,0 | 2,5 | 4,0 | 1,0 |
| 45 | 0,4 | 0,6 | 0,9 | 2,2 |
| 54 | 0,6 | 1,2 | 0,9 | 1,5 |
| 132 | 1,7 | 1,2 | 3,8 | 2,2 |
| 143 | 1,7 | 1,2 | 3,5 | 2,0 |
| 149 | 2,8 | 2,5 | 3,8 | 1,0 |
| 181 | 5,0 | 5,0 | 15,0 | 3,0 |
| 199 | 3,0 | 5,0 | 4,0 | 1,3 |
| L.m (A) | 0,7 | 0,6 | 2,5 | 3,0 |
| S.aureus | 0,7 | 0,6 | 1,1 | 1,5 |
| E. coli | 3,4 | 5,0 | 7,0 | 2,0 |
| P.aerug. | 2,1 | 2,5 | 4,7 | 2,2 |

CMI = Concentração mínima inibitória

CMB = Concentração mínima bactericida

04 = *Listeria gravi*

23 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

45 = *Listeria monocytogenes* 4b

54 = *Listeria monocytogenes* 4b

132 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

143 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

149 = *Listeria gravi*

181 = *Listeria innocua* 6a

199 = *Listeria innocua* não tipável

L.m (A) = *Listeria monocytogenes* (Scotta A)

S.aureus = *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

E. coli = *Escherichia coli* ATCC 25922

P. aerug. = *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

NOJIMOTO, I.T.I.; CENTENO, A.J.; YANAGUITA, R.M.; WATANABE, K.; KAKUMOTO, M.; MACHADO, R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria* spp isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

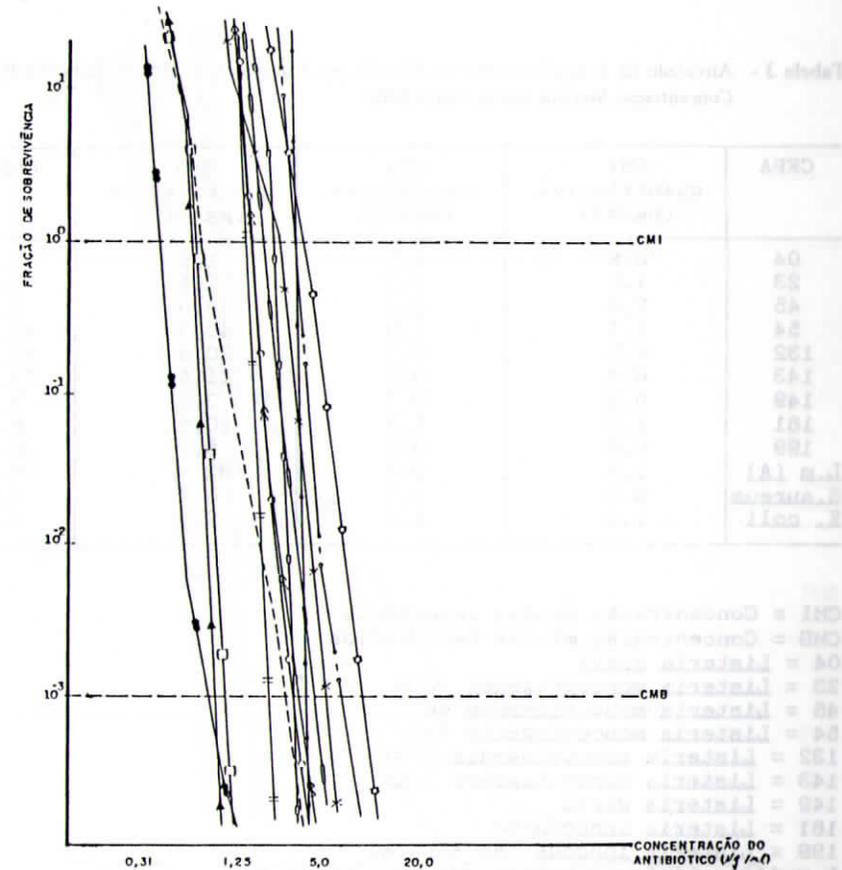
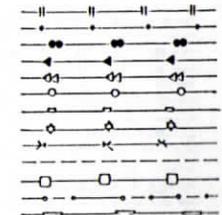


FIG. 02 - EFEITO DA GENTAMICINA NA SOBREVIVÊNCIA DA *Listeria* spp (CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA E MÍNIMA BACTERICIDA)

04 - *LISTERIA GRAVI*
 23 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 1/2a
 45 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 4b
 54 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 4b
 132 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 1/2a
 143 - *LISTERIA MONOCYTOGENES* 1/2a
 149 - *LISTERIA GRAVI*
 181 - *LISTERIA INNOCUA* 6a
 199 - *LISTERIA INNOCUA* NÃO TIPÁVEL
 L.M (A) - *LISTERIA MONOCYTOGENES* (SCOTTA A)
 S. AUREUS - *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ATCC 25923
 E. COLI - *ESCHERICHIA COLI* ATCC 25922
 P. AERUG. - *PSEUDOMONA AERUGINOSA* ATCC 27853



NOJIMOTO, I.T.I.; CENTENO, A.J.; YANAGUITA, R.M.; WATANABE, K.; KAKUMOTO, M.; MACHADO, R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria* spp isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

Tabela 4 - Atividade da Penicilina entre as *Listeria* spp. Concentração Mínima Inibitória (CMI) e Concentração Mínima Bactericida (CMB)

| CEPA | CMI quantitativa (µg/ml) | CMI qualitativa (µg/ml) | CMB quantitativa (µg/ml) | CMB/CMI |
|----------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| 04 | 1,7 | 2,3 | 6,4 | 3,7 |
| 23 | 3,4 | 6,2 | 11,0 | 3,2 |
| 45 | 2,0 | 1,5 | 12,0 | 6,0 |
| 54 | 0,5 | 0,3 | 16,0 | 32,0 |
| 132 | 0,6 | 0,3 | 7,0 | 11,6 |
| 143 | 0,4 | 0,7 | 4,8 | 12,0 |
| 149 | 0,5 | 0,7 | 11,0 | 22,0 |
| 181 | 3,0 | 3,1 | 12,5 | 4,1 |
| 199 | 1,8 | 3,1 | 3,1 | 1,7 |
| L.m (A) | 0,7 | 0,7 | 4,8 | 6,4 |
| S.aureus | 0,01 | 0,02 | 0,3 | 30,0 |

CMI = Concentração mínima inibitória
CMB = Concentração mínima bactericida

04 = *Listeria gravi*

23 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

45 = *Listeria monocytogenes* 4b

54 = *Listeria monocytogenes* 4b

132 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

143 = *Listeria monocytogenes* 1/2a

149 = *Listeria gravi*

181 = *Listeria innocua* 6a

199 = *Listeria innocua* não tipável

L.m (A) = *Listeria monocytogenes* Scott A

S. aureus = *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

NOJIMOTO, I.T.I.; CENTENO, A.J.; YANAGUITA, R.M.; WATANABE, K.; KAKUMOTO, M.; MACHADO, R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria* spp isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

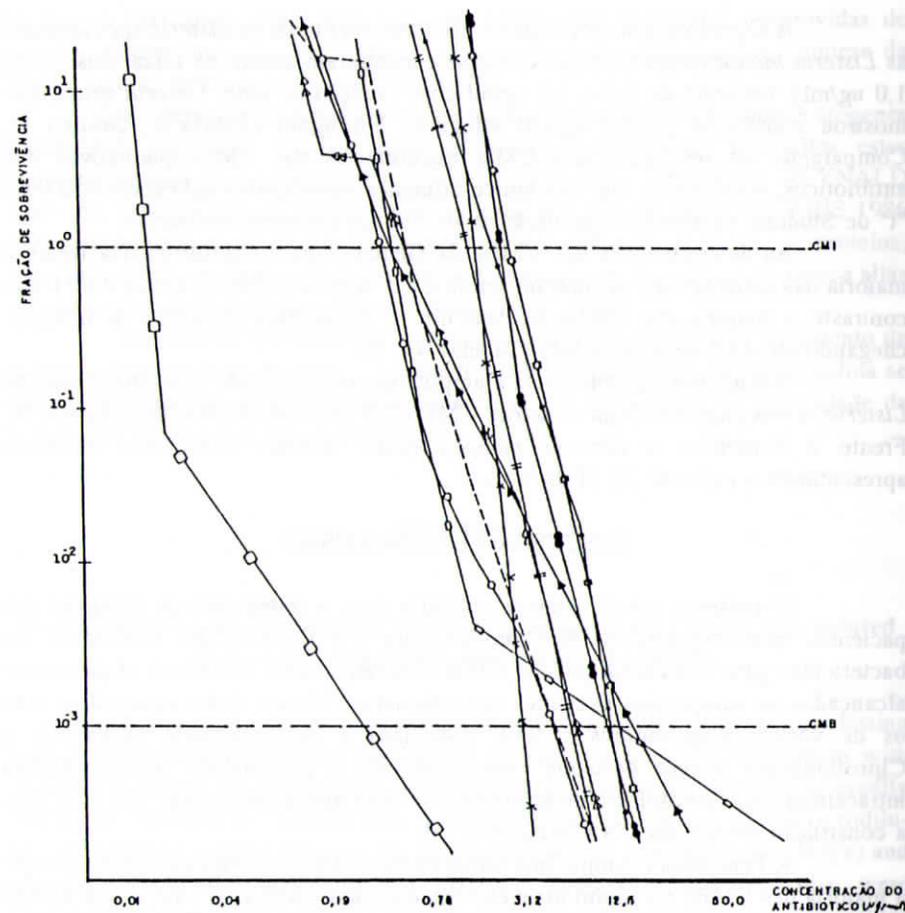


FIG. 04 - EFEITO DA PENICILINA NA SOBREVIVÊNCIA DA *Listeria* spp (CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA E MÍNIMA BACTERICIDA)

04 - *Listeria gravi*
23 - *Listeria monocytogenes* 1/2 a
45 - *Listeria monocytogenes* 4b
54 - *Listeria monocytogenes* 4b
132 - *Listeria monocytogenes* 1/2 a
143 - *Listeria monocytogenes* 1/2 a
149 - *Listeria gravi*
181 - *Listeria innocua* 6a
199 - *Listeria innocua* NÃO TIPÁVEL
L.M (A) - *Listeria monocytogenes* SCOTTA A1
S. aureus - *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

NOJIMOTO, I.T.I.; CENTENO, A.J.; YANAGUITA, R.M.; WATANABE, K.; KAKUMOTO, M.; MACHADO, R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria spp* isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

A Ciprofloxacina foi bastante eficiente para todas as *Listeria spp* inclusive as *Listeria monocytogenes*, cujas CMIs se encontraram dentro da faixa sensível ($\leq 1,0$ ug/ml), variando de 0,5 a 1,0 ug/ml com exceção de uma, *Listeria grayi*, que mostrou resistência ($> 4,0$ ug/ml) atingindo 5,0 ug/ml (Tabela 1, Gráfico 1). Comparando os resultados das CMIs quantitativas das CMIs qualitativas dos antibióticos, verificou-se que não houve diferença significativa aplicando-se o teste "t" de Student, no nível de significância de 5% nas amostras analisadas.

As determinações das CMBs da Gentamicina e Ciprofloxacina frente à maioria das *Listerias spp* mostraram ser de 2 a 3 vezes as CMIs (Tabelas 2 e 1). Em contraste, a maioria das CMBs de Penicilina e Ampicilina foi acima de 6 vezes, chegando até 41,8 vezes as CMIs (Tabelas 4 e 3).

O fenômeno da tolerância à ampicilina foi constatado com duas cepas de *Listeria monocytogenes*, pois as razões CMB/CMI foram de 41,8 e 40,0 (Tabela 3). Frente à Penicilina a *Listeria monocytogenes* também mostrou-se tolerante apresentando a razão de 32 (Tabela 4).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O presente estudo oferece subsídio para o tratamento de listeriose em pacientes imunodeprimidos. A Ciprofloxacina e a Gentamicina mostraram ser bactericidas para as *Listeria* pois as CMBs estavam dentro dos níveis clinicamente alcançados no sangue dos pacientes em tratamento. Nossos dados concordam com os de vários pesquisadores (5,8,9). Associada à potencialidade bactericida a Ciprofloxacina merece destaque especial devido à propriedade farmacocinética intracelular, cujo mecanismo de ação se faz junto à girase, impedindo que esta, faça a construção normal do DNA bacteriano (5).

A Penicilina e Ampicilina foram bacteriostáticas contra as *Listeria* porque a maioria das CMBs foi muito mais elevada que suas CMIs e os valores das CMBs mostraram-se acima dos níveis clinicamente alcançados na terapia. Os nossos resultados concordam com os de MOELLERING et al.,1972 (9), WIGGINS et al.,1978 (13) e ESPAZE & REYNAUD 1988 (6), porém discordam dos de GORDON et al., 1970 (7), POULSEN et al.,1988 (10), que afirmam que elas são bactericidas. THORNSERRY et al.,1970 (12) esclareceram que estas contradições estão ligadas principalmente à falta de padronização de metodologia.

Através desta pesquisa verifica-se que a Penicilina e a Ampicilina são antibióticos de escolha para pacientes não imunocomprometidos. Esse fator positivo

NOJIMOTO, I.T.I.; CENTENO, A.J.; YANAGUITA, R.M.; WATANABE, K.; KAKUMOTO, M.; MACHADO, R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria spp* isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

se deve à toxicidade quase nula sobre as células dos mamíferos desprovidas de paredes, porém biologicamente ativas sobre as bactérias, bloqueando a síntese da parede celular, inibindo a transpeptidação (8).

No presente trabalho encontrou-se uma cepa de *Listeria monocytogenes* tolerante à penicilina e duas cepas tolerantes à ampicilina, resultados estes compatíveis com os de MOELLERING et al.,1972 (9) e ESPAZE & REYNALD 1988 (6). O fenômeno de tolerância é explicado por autores como SHERRIS 1986 (11), como resultado de uma inibição secundária de RNA ou de síntese de proteína, induzindo um aumento de sobreviventes de algumas cepas quando submetidas a altas concentrações de antibióticos β lactâmicos.

Acredita-se que uma das causas das falhas terapêuticas do tratamento da listeriose humana com os mais comumente usados antibióticos, como penicilina se deva provavelmente ao fenômeno de tolerância e à ineficiência da capacidade da penetração intracelular desses antibióticos.

SUMMARY

Bacteriostatics and bactericidal effects of antibiotics on *Listeria spp* isolated in Goiânia of patients with repeated abortion

In this study were examined the "in vitro" antibiotic susceptibility testing against recent clinical isolated of *Listeria spp* from endocervix of women with repeated abortion. Treatment with antibiotics most often recommended, is usually successful, but there are several case reports describing failure. A broth macrodilution method was used to measure the minimal inhibitory concentrations (MICs) and minimal bactericidal concentrations (MBCs). Ampicillin and penicillin were bacteriostatic against *Listeria spp*. Gentamicin and ciprofloxacin were bactericidal for all the strains and MBCs were within 3 fold dilutions above the MICs. In contrast, the MBCs for penicillin and ampicillin were at least 6 fold dilutions above the MICs. Three isolates of *Listeria monocytogenes* showed tolerance to penicillin and ampicillin.

KEYWORDS: Antibiotics, Macrodilution, *Listeria spp*. Repeated abortion

NOJIMOTO,I.T.I.;CENTENO,A.J.;YANAGUITA,R.M.;WATANABE,K.;KAKUMOTO,M.;MACHADO,R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria* spp isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. AUCKENTHALER,R.; MICHÉA-HAMZEPHPOUR,M. & PECHÉRE,J.C. In vitro activity of new quinolones against aerobic bacteria. **J.Antimicrob. Chemother**,17: suppl.B,29-39,1986.
02. BERCHE,P.; GAILLARD,J.L.; RICHARD,S. Invasiveness and intracellular growth of *Listeria monocytogenes*. **Infection**,16 suppl.2: S145-S148., 1988.
03. BOJSEN-MOLLER,J. Human listerioses: diagnostic, epidemiologic and clinical studies. **Acta Pathol. Microbiol.Scand. Sect. B Suppl.**,229:721-30,1972.
04. BUCHNER,L.H. & SCHNEIRSON,S.S. Clinical and laboratory aspects of *Listeria monocytogenes* infections with a report of ten cases. **Amer.J.Med.**,45:904-21,1968.
05. EASMON,C.S.F.; CRANE,J.P. & BLOWERS,A. Effect of ciprofloxacin on intracellular organisms: in vitro and in vivo studies. **J. Antimicrob. Chemother**,18: 43-48,1986.
06. ESPAZE,E.P. & REYNAUD,A.E. Antibiotic susceptibilities of *Listeria*: "in vitro" studies. **Infection**, 16: 160-4,1988.
07. GORDON,R.C.; BARRET,F.F.; YOW,M.D. Ampilicin treatment of listeriosis. **J.Pediatr.**,7:1067-70,1970.
08. HOF,H. Therapeutic activities of antibiotics in Listeriosis. **Infection**,19:219-223,1991.
09. MOELLERING,R.C.; MEDOFFG; LEECH,I. Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. **Antimicrob. Agents Chemother.**,1:30-34,1972.
10. POULSEN,P.N.; CARVAJAL,A.; LESTER,A. & ANDREASEN,J. In vitro susceptibility of *Listeria monocytogenes* isolated from human blood and cerebrospinal fluid during the years 1958 - 1985. **APMIS**,96:223-8,1988.

NOJIMOTO,I.T.I.;CENTENO,A.J.;YANAGUITA,R.M.;WATANABE,K.;KAKUMOTO,M.;MACHADO,R.M. Efeitos bacteriostáticos e bactericida de antibióticos sobre as *Listeria* spp isoladas em Goiânia de pacientes com clínica de aborto repetitivo. Rev.Pat.Trop. 23(1):45-59, jan./jun.1994.

11. SHERRIS,J.C. Problems in "in vitro" determination of antibiotic tolerance in clinical isolates. **Antimicrob. Agents Chemother.**,30:633-37,1986.
12. THORNSBERRY,C.; BAKER,C.M.; FACKLAM,R.R. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus bovis* and other group D streptococci causing endocarditis. **Antimicrob. Agents Chemother.**,5:228-33,1978.
13. WIGGINS,G.L.; ALBRITTON,W.L.; FEELEY,J.C. Antibiotic susceptibility of clinical isolates of *Listeria monocytogenes*. **Antimicrob. Agents Chemother.**,13: 854-60,1978.