



UFBA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



FIOCRUZ

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**IMPACTO DA RESISTÊNCIA À PENICILINA NA
EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM MENINGITE
PNEUMOCÓCICA EM SALVADOR-BA.**

EDILANE GOUVEIA VOSS BOAVENTURA

**Salvador - Bahia - Brasil
2004**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**IMPACTO DA RESISTÊNCIA À PENICILINA NA
EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM MENINGITE
PNEUMOCÓCICA EM SALVADOR-BA**

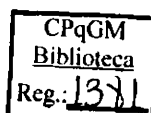
EDILANE GOUVEIA VOSS BOAVENTURA

Orientador: Mitermayer Galvão dos Reis

Co-orientador: Albert Ko

Dissertação apresentada para obtenção do
grau de Mestre em Patologia, área de
concentração em Patologia Experimental.

Salvador - Bahia - Brasil
2004



Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca do CPqGM/FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

Boaventura, Edilane Gouveia Voss
B662i Impacto da resistência à penicilina na evolução clínica de pacientes
com meningite pneumocócica em Salvador-Ba [manuscrito] / por Edilane
Gouveia Voss Boaventura. -- 2004.
000 f. : il. ; 29 cm

Datilografado (fotocópia)
Dissertação (mestrado)- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina . Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2004.

Orientador: Prof. Dr. Mitermayer Galvão dos Reis, Laboratório de
Patologia e Biologia Molecular.

1. Meningite pneumocócica. 2. Resistência à penicilina. 3.
Streptococcus pneumoniae. 4. Salvador. Título.

CDU 616.981.23:577.182.22 (813.8)

LILDEI

11104831
011904

616.981.23:577.182.22 (813.8)

B662i

11104831

IMPACTO DA RESISTÊNCIA À PENICILINA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE
PACIENTES COM MENINGITE PNEUMOCÓCICA EM SALVADOR-BA.

EDILANE GOUVEIA VOSS BOAVENTURA

FOLHA DE APROVAÇÃO

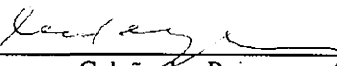
COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Carlos Roberto Brites Alves
Professor Adjunto
UFBA



Dr. Edson Duarte Moreira Jr.
Pesquisador Adjunto
CPqGM - FIOCRUZ



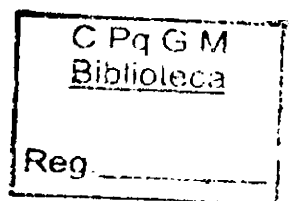
Dr. Mitermayer Galvão dos Reis
Pesquisador Titular
CPqGM - FIOCRUZ

CPqGM
Biblioteca

Aos meus pais, Edécio e Lourdes, pelo amor, dedicação e ensinamentos ao longo da vida.

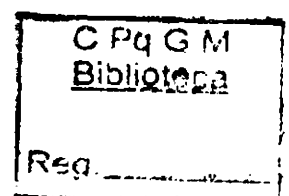
A meu marido Klaus, pela compreensão e paciência, cujo apoio constante permitiu minha realização profissional.

A minha filhinha Annelene, por existir.



AGRADECIMENTOS

- Aos orientadores: Dr. Mitermayer Galvão dos Reis e Dr. Albert Ko, exemplos de competência, seriedade e dedicação no exercício profissional; pela oportunidade que me proporcionaram de trabalhar em pesquisa e pela orientação.
- Às amigas: Joice Neves Reis, Soraia Cordeiro e Josilene Lima, que sempre estiveram ao meu lado, principalmente nos momentos mais difíceis, pela realização da parte experimental do estudo.
- Ao Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas, coordenador do Mestrado em Patologia FIOCRUZ-UFBA, pela presteza com que tem conduzido esse curso.
- À Professora Bernadete Porto por nos ter feito reavaliar o processo ensino/aprendizagem em que estamos inseridos, levando-nos a uma conscientização enquanto profissional de ensino competente tecnicamente e comprometido politicamente com o exercício pedagógico crítico e construtivo.
- Aos demais professores, colegas do Mestrado que ingressaram comigo e, especialmente, à secretária do curso, Sra. Rosália Oliveira, pela dedicação e competência com que vem exercendo suas atividades.
- Aos estudantes de iniciação científica, hoje médicos: David Varela, Ricardo Pinheiro, Tatiana Lobo, Cássio Tâmara e Guilherme Ribeiro, pelo companheirismo e dedicação no levantamento dos dados epidemiológicos.
- Aos demais colegas e amigos do Laboratório de Patologia e Biologia Molecular / CPqGM, que vivenciaram e compartilharam comigo os momentos difíceis e vitoriosos.
- À Sra. Ana Maria Fiscina, Bibliotecária do CPqGM, pela normalização desse trabalho e revisão das referências bibliográficas.
- Ao corpo clínico do HCMaia, especialmente Ana Maia, cuja contribuição facilitou em muito a realização deste estudo.
- Ao Dr. Warren Jonhson Jr., Chefe da Divisão Internacional de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de Cornell, New York; e Dr. Lee Riley, Prof. da Escola de Saúde Pública da Califórnia, Berkeley, pelas sugestões ao longo desses sete anos de pesquisa e pela disponibilidade de recursos que possibilitaram a realização deste trabalho.
- A todos aqueles que, embora não citados nominalmente, também contribuíram, de alguma forma, para o nosso êxito.
- E sobretudo, aos pacientes e seus familiares que, mesmo num momento de dor, consentiram em participar desta pesquisa.



SÚMÁRIO

SÚMARIO	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE GRÁFICOS	9
LISTA DE TABELAS	10
RESUMO	12
ABSTRÁCT	13
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 IMPACTO DAS DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS	14
1.2 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	15
1.2.1 Paatogenicidade	16
1.2.2 Doenças Clínicas.....	17
1.2.3 Epidemiologia e Impacto na Saúde Pública.....	19
1.3 RESISTÊNCIA À PENICILINA.....	22
1.3.1 Histórico	22
1.3.2 Resistência no Brasil	23
1.3.3 Definição de Resistência	25
1.4 TRATAMENTO DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA	27
1.4.1 História do Tratamento.....	27
1.4.2 Fatores que Influenciam o Tratamento	29
1.4.3 Antibióticos Beta-Lactâmicos.....	30
1.4.4 Farmacodinâmica no LCR.....	31
1.4.5 Resultados de Estudos.....	34
2 JUSTIFICATIVA.....	38
2.1 HIPÓTESE	38
2.2 HISTÓRIA DO ESTUDO	39
3 OBJETIVOS.....	43
3.1 OBJETIVO GERAL	43
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	44
4.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO	44
4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA E SELEÇÃO DOS PACIENTES	45
4.3 IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES	46
4.4 COLETA DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS	46
4.5 ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DO STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE.....	50
4.6 SUSCEPTIBILIDADE ANTIMICROBIANA.....	51
4.7 TESTE DE DIFUSÃO EM ÁGAR	52
4.8 E-TESTE	53
4.9 MICRODILUIÇÃO EM CALDO.....	53

4.10 DEFINIÇÃO DE CASO	54
4.11 SOROTIPAGEM	55
4.12 ANÁLISE DE DADOS	55
4.13 ASPECTOS ÉTICOS	57
5 RESULTADOS..	58
5.1 POPULAÇÃO ESTUDADA.....	58
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES	61
5.3 TRATAMENTO E EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES	63
5.4 SUSCEPTIBILIDADE ANTIMICROBIANA E SOROTIPAGEM.....	65
5.5 FATORES DE RISCO PARA LETALIDADE	70
6 DISCUSSÃO.....	80
7 CONCLUSÃO...	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92
ANEXOS	102
ANEXO 1 QUESTIONÁRIO.....	102
ANEXO 2 TERMO DE CONSENTIMENTO.....	105
ANEXO 3 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HCMAIA.....	107
ANEXO 4 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO CPQGM FIOCRUZ	108

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATCC	do inglês, <i>American Typing Culture Collection</i>
ATB	Antibiótico
CBM	Concentração bactericida mínima
Cels	Células
CIM	Concentração inibitória mínima
Cols.	Colaboradores
CPqGM	Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz
EUA	Estados Unidos da América
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HCMaia	Hospital Couto Maia
LCR	Líquido Cefalo-raquidiano
LPBM	Laboratório de Patologia e Biologia Molecular
PBP	Proteínas ligadoras de Penicilina
PCR	do inglês, <i>Polymerase chain reaction</i>
PMN	Polimorfonucleados
PNSSP	do inglês, Penicillin non-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PRISP	do inglês, Penicillin intermediate resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PRSP	do inglês, Penicillin resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PSSP	do inglês, Penicillin susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>
SNC	Sistema nervoso central
SMX/TMP	Sulfametoxazol/Trimetropim
UTI	Unidade de terapia intensiva

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema mostrando os eventos que ocorrem entre resposta inicial ao *Streptococcus pneumoniae* e eventual desenvolvimento de doença (adaptado de Musher, 2000).....18
- Gráfico 1. Distribuição percentual do uso empírico de antibióticos em pacientes com suspeita de meningite pneumocócica internados no HC Maia, no período de dezembro/95 a novembro/02 41
- Gráfico 2. Distribuição dos casos de meningite pneumocócica, no período de dez/95 a nov/02 (n=428) identificados no Hospital Couto Maia, Salvador BA.....60
- Gráfico 3. Distribuição por faixa etária dos pacientes com meningite pneumocócica identificados através de vigilância ativa no HC Maia, no período de dez/95 a nov/0262
- Gráfico 4. Letalidade dos isolados de *Streptococcus pneumoniae* por CIM de penicilina em relação a evolução clínica do paciente, identificados no HC Maia no período de dez/95 a nov/02 67
- Gráfico 5. Distribuição dos casos de meningite pneumocócica por faixa etária e resistência á penicilina, identificados no HC Maia no período de dezembro/95 a novembro/02, em Salvador, Bahia..... 68

Gráfico 6. Letalidade por meningite pneumocócica, estratificada por faixa etária, dos pacientes identificados no período de dezembro/95 a novembro/02 no HC Maia, Salvador-Bahia.	70
Figura 2. Curva de sobrevida em pacientes com meningite pneumocócica, estratificados por susceptibilidade á penicilina...	76
Figura 3. Curva de sobrevida em pacientes com meningite pneumocócica, estratificados por nível de CIM para penicilina...	77

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com meningite pneumocócica incluídos e excluídos do estudo..... 59
- Tabela 2. Comparação entre os testes de microdiluição em caldo com a associação entre difusão em disco/E-teste no sistema de vigilância para resistência à penicilina em casos de meningite pneumocócica em Salvador, Bahia.66
- Tabela 3. Distribuição dos sorotipos de *S. pneumoniae* por susceptibilidade á penicilina nos pacientes com menos de 2 anos, menores de 6 anos e em todos os pacientes identificados no período de dezembro/95 a novembro/02, no HCMaia - Salvador/BA. 69
- Tabela 4. Associação entre dados demográficos e evolução clínica dos pacientes com meningite pneumocócica identificados no HCMaia, no período de dezembro/95 a novembro/02. 71
- Tabela 5a Apresentação clínica e tratamento dos pacientes com meningite pneumocócica identificados no HCMaia, no período de dezembro/95 a novembro/02. 73
- Tabela 5b. Apresentação laboratorial dos pacientes com meningite pneumocócica identificados no HCMaia, no período de dezembro/95 a novembro/02. 73

Tabela 6. Sorotipagem dos isolados de pacientes com meningite pneumocócica estratificada por evolução clínica de pacientes identificados no HC Maia, no período de dezembro/95 a novembro/02.	74
Tabela 7. Susceptibilidade antimicrobiana dos isolados de pacientes com meningite pneumocócica estratificados por evolução clínica de pacientes identificados no HC Maia, no período de dezembro/95 a novembro/02.....	75
Tabela 8. Resultado de dois modelos de Cox (Cox Proportional Harzards model) incluindo e excluindo pacientes que evoluíram para óbito nas primeiras horas de internamento	78
Tabela 9. Resultado dos modelos de Cox (Cox Proportional Harzards Model) que utilizaram CIM como variável dicotômica em vários pontos de corte.	79

RESUMO

IMPACTO DA RESISTÊNCIA À PENICILINA NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM MENINGITE PNEUMOCÓCICA EM SALVADOR-BA. EDILANE GOUVEIA VOSS BOAVENTURA. INTRODUÇÃO – A meningite pneumocócica apresenta altas taxas de letalidade e morbidade mesmo diante de terapia adequada. Em adição, o aparecimento de *S. pneumoniae* resistente à penicilina tem gerado dificuldades para o tratamento dessa patologia. Entretanto, ainda é questionável qual o papel dos antibióticos na evolução clínica dessa patologia. **OBJETIVOS** - Este trabalho, teve como objetivos, caracterizar a apresentação e evolução clínicas de pacientes com meningite pneumocócica, identificando fatores de risco para letalidade e avaliar o impacto da resistência à penicilina na sobrevida dos pacientes. **METODOLOGIA** – Entre dezembro/95 e novembro/02 foram identificados todos os pacientes com sinais e sintomas de meningite que apresentaram cultura de líquor positiva para *S. pneumoniae*, avaliados no hospital estadual de referência para doenças infecciosas em Salvador. Dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos através de entrevista com familiar e revisão de prontuários. A susceptibilidade antimicrobiana foi determinada através da associação do Kirby Bauer com E-test e validados em relação a Microdiluição em Caldo. A definição de resistência utilizada foi baseada no NCCLS. A reação de Quellung foi utilizada para sorotipagem dos isolados. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas Epi Info 6 e R. Na análise univariada foi calculado o RR para avaliar associação entre diversos fatores e letalidade. Análises de sobrevida foram realizadas utilizando o modelo de Cox. **RESULTADOS** - Durante o período do estudo foram identificados no HCMaia, 428 casos de meningite pneumocócica, dos quais 64% foram do sexo masculino. Pacientes com idade <2 anos representaram 46% (198/428) do total. A taxa de não-sensibilidade à penicilina foi de 15%, com apenas 1(0,2%) isolado com alta resistência à penicilina. A associação do Kirby-Bauer com E-test apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 99,7%, quando comparados a microdiluição em caldo. A letalidade foi de 39%, com 35% de seqüelas. Os sorotipos mais freqüentes foram 14(14%), 3(10%), 6B(8%), 19F(7,5%), 6A(7%), 23F(5,6%), 18C(5%). Os fatores de risco para letalidade encontrados na análise univariada foram idade <2 anos e >50anos; sexo feminino, coma na admissão; isolado com CIM $\geq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$; isolados do sorotipo 14, 6B e 18C. A associação letalidade com CIM uma faixa abaixo do cut-of para resistência, permanece significativa mesmo quando corrigida pelas possíveis variáveis de confundimento no modelo de Cox. **CONCLUSÕES** – A taxa de não-susceptibilidade encontrada foi de 15% para penicilina e 0,2% para Cefalosporinas. Com essa taxas de não-sensibilidade, a penicilina não pode mais ser considerada tratamento antimicrobiano empírico indicado para meningite pneumocócica, em Salvador, a droga de escolha atualmente seria Cefotaxime ou Ceftriaxone. Nossos dados validaram a utilização da associação do Kirby-Bauer com E-test em nosso meio. A associação de letalidade com CIM uma faixa abaixo da definição de resistência sugere uma re-avaliação do ponto de corte utilizado da determinação de resistência à penicilina para pacientes com meningite pneumocócica.

Palavras-chaves: Meningite pneumocócica, resistência à penicilina, *Streptococcus pneumoniae*, Bahia.

ABSTRACT

IMPACT OF THE RESISTANCE TO PENICILLIN ON THE OUTCOME OF PNEUMOCOCCAL MENINGITIS IN SALVADOR-BA. EDILANE GOUVEIA VOSS BOAVENTURA. INTRODUCTION Pneumococcal meningitis are associated with high rates of morbidity and mortality, despite the appropriate therapy. In recent years, the emergence of penicillin resistance in *S pneumoniae* has made the treatment of this pathology more difficult. Limited data are available about the impact of antimicrobial resistance on clinical outcomes in cases of pneumococcal meningitis. OBJECTIVES - The aims of this work were to describe the clinical presentation and outcome of pneumococcal meningitis in Salvador; to identify risk factors for death and to evaluate the impact of the emergence of penicillin resistance on treatment outcomes. METHOD The study population included all patients admitted to the surveillance hospital, with pneumococcal meningitis confirmed by isolation of *S. pneumoniae* in cerebrospinal fluid, between December/95 and November/02. A standardized entry form was used to extract demographic and clinical information from the medical records or interviews from patients or their parent guardian. The Susceptibility to the antimicrobial agents was assigned using Kirby Bauer and E-test. Microdilution trays were used as a gold standard test. Susceptibility to the antimicrobial agents was defined according NCCLS. All strains were serotyped on the basis of capsular swelling (Quellung reaction). A database of laboratory and clinical information was created and analyzed with use of Epi-Info statistical program, version 6.04. All multivariate analyses were performed with the R system. Proportions were compared with the χ^2 test with Yates' correction and mean laboratory values were compared by Student's *t*-test. The association between covariates and the rate of death was analyzed in Cox proportional hazard regression models. RESULTS - During the study period, 428 cases of pneumococcal meningitis were identified. The overall case-fatality was 39%. Among the survivors, neurological sequelae were present in 35%. Decreased susceptibility to penicillin was observed in 15% of strains, with only 0,2% resistant strain. Children <2 years accounted for 46% (198/428) of patients and experienced 58% case-fatality. Male patients represented 64% of the total, but female patients had a higher case-fatality (47%) than male patients (34%) among all age groups. The most common serotypes were 14(14%), 3(10%), 6B (8%), 19F(7.5%), 6A(7%), 23F(5.6) and 18C(5%). The factors associated with increased mortality were age<2 years or >50 years, female gender, coma on admission, serotype 6B, 14 or 18C and strain with MIC \geq 0.062ug/mL. Case-fatality was higher among patients infected with streptococci non-susceptible to penicillin than with penicillin-susceptible streptococci, and the association with increased risk of death was observed even below the cut-off for defining non-susceptibility (MIC=0.062ug/mL). CONCLUSIONS Given the current resistance data, penicillin cannot be recommended as empirical treatment in patients with pneumococcal meningitis in Salvador. Treatment with Cefotaxime or Ceftriaxone remains the empirical treatment of choice because resistance to cephalosporins is extremely rare in Salvador. Increasing resistance to penicillin was associated with increased risk of death, even at levels below current resistance standards (MIC=0.062 ug/mL). Breakpoint for penicillin non-susceptible *S. pneumoniae*, should be reevaluated.

Key words: Pneumococcal meningitis, Penicillin Resistance, *S. pneumoniae*,

1 INTRODUÇÃO

1.1 IMPACTO DAS DOENÇAS PNEUMOCÓCICAS

O *Streptococcus pneumoniae* é um patógeno bacteriano que afeta crianças e adultos em todo o mundo, atingindo pessoas em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Esse microorganismo é um dos agentes etiológicos mais freqüentes das infecções comunitárias, sendo o agente responsável pela maioria dos internamentos por pneumonia (RUTALA & WEBER, 2003). As Infecções pneumocócicas são importante causa de morbidade e mortalidade. Estima-se que aproximadamente 1.000.000 de crianças com menos de 5 anos morra a cada ano por pneumonia pneumocócica (OBARO et al., 1996). Além de ser o principal agente das pneumonias bacterianas, causa também otite, sinusite e meningite, sendo esta última, a forma de apresentação mais grave das infecções pneumocócicas.

O *S. pneumoniae* tem papel significante nas descobertas científicas nas áreas de microbiologia, genética, imunologia, antibioticoterapia e nos estudos sobre vacinas. Isolado em 1881, paralelamente por Louis Pasteur na França e Stemberg nos EUA, foi o primeiro microorganismo, cujo estudo demonstrou sua importância como patógeno bacteriano extracelular (WATSON et al., 1993). Na década de 40, com a introdução dos antimicrobianos, acreditava-se que as doenças pneumocócicas estariam definitivamente controladas. No entanto, o desafio da antibioticoterapia eficaz permanece presente no século XXI, com o surgimento de resistência a vários agentes antimicrobianos.

As estratégias de prevenção para doença pneumocócica incluem o uso da vacina polissacarídica "23-valent" para indivíduos maiores de 2 anos de idade, e

vacinação de rotina com vacinas conjugadas nas crianças menores de 3 anos. Embora as vacinas já estejam disponíveis, a vacinação é rotina realizada em poucos lugares do mundo. Acredita-se que, com o aumento da cobertura vacinal, haverá redução das taxas de doenças pneumocócicas invasivas.

1.2 *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Streptococcus pneumoniae são estreptococos alfa-hemolítico, que se apresentam como cocos Gram positivos, catalase-negativa, anaeróbios facultativos, cujo crescimento é inibido na presença de optoquina e são solúveis em bile. O pneumococo se multiplica em cadeia em meio líquido e, em meio sólido, apresenta colônias alfa-hemolítica com depressão no centro. Essas colônias apresentam zona esverdeada ao redor durante o crescimento em placas de Agar-sangue. Essa zona é formada pela ação da pneumolisina sobre a hemoglobina, gerando um pigmento verde. A aparência mucoide em torno da colônia é devido à produção da cápsula polissacarídica. Praticamente todos os isolados clínicos apresentam cápsula externa. Foram identificados 90 sorotipos com base nas diferenças antigênicas de suas cápsulas polissacarídicas (RUTALA & WEBER, 2003). A sorotipagem é importante também, do ponto de vista epidemiológico e de saúde pública, principalmente com relação às novas vacinas em desenvolvimento.

A cápsula do *Streptococcus pneumoniae* é um dos seus principais fatores de virulência, possibilitando à bactéria evitar a fagocitose das células polimorfonucleadas e macrófagos. Outros fatores de virulência seriam: a) pneumolisina, uma toxina que é citotóxica para fagócitos e células epiteliais respiratórias; b) autolisina, rompe a parede bacteriana liberando peptidoglicano que

ativa o sistema complemento; e c) neuroaminidase, que contribui para aderência bacteriana e colonização (apud MUSHER, 2000).

1.2.1 Patogenicidade

Streptococcus pneumoniae coloniza o trato respiratório. Essa bactéria é capaz de atacar as células epiteliais do trato respiratório através de diversos mecanismos envolvendo interação específica entre adesinas da superfície bacteriana e receptores de células epiteliais. A infecção ocorre após a invasão dos tecidos pela bactéria que escapa dos mecanismos de defesa fagocítica. Isso ocorre freqüentemente quando a bactéria é transportada para a tuba de eustáquio, seios da face e brônquios.

O pré-requisito para o desenvolvimento de infecção pneumocócica é aderência e colonização da nasofaringe pelo microorganismo. O pneumococo possui fatores de virulência específicos que permitem a colonização da nasofaringe. A produção de peróxido de hidrogênio permite a eliminação de outros patógenos no trato respiratório. Após a aderência e colonização, a invasão da mucosa é necessária para que ocorra bacteremia. A invasão do pneumococo requer a ativação das células nasoepiteliais com conseqüente apresentação de receptores específicos. A presença do receptor de IgA (Imunoglobulina A) na mucosa humana, que se liga a maior adesina pneumocócica, está correlacionada com a habilidade da bactéria invadir a barreira mucosa.

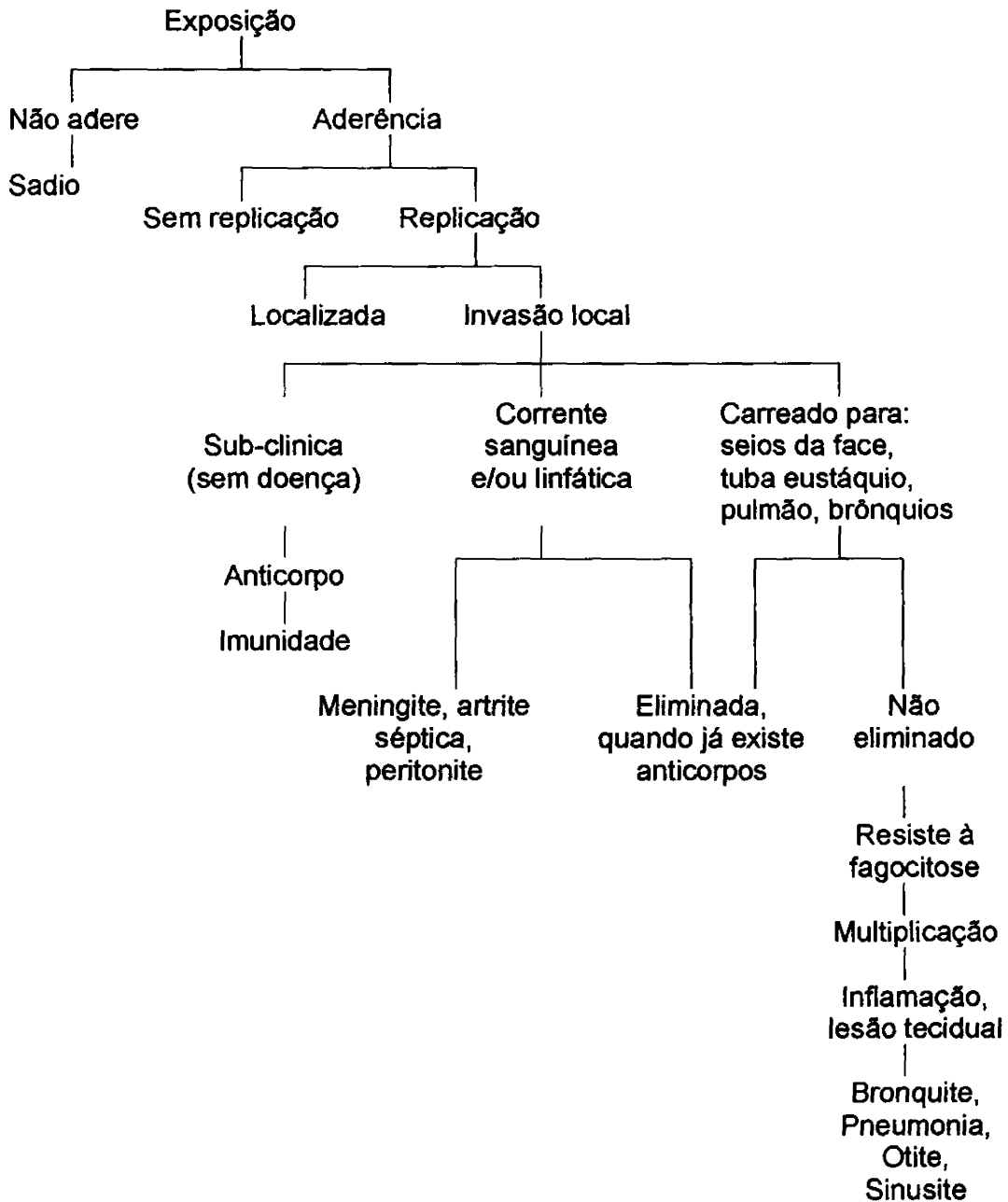
Depois de iniciada a bacteremia, o patógeno deve escapar dos mecanismos adicionais de defesa para permanecer vivo na corrente sanguínea e possibilitar a penetração no espaço aracnóide. A cápsula polissacarídica é considerada o fator de

virulência mais importante, permitindo a permanência da bactéria na corrente sanguínea. A hialuronidase facilita primariamente a invasão sistêmica e bacteremia, mais do que a passagem através da barreira hemato-encefálica. O pneumococo penetra no sistema nervoso central (SNC) através da barreira hemato-encefálica ou da barreira hemato-liquorica, através de lesão tecidual ou transcitose nas células endoteliais. Acredita-se que a manutenção de altos níveis de bacteremia é necessária, embora não suficiente, para a entrada do microorganismo no espaço sub-aracnoide. A pneumolisina, por lesar as células endoteliais, é considerado importante fator para a lesão da barreira hemato-encefálica. Uma vez que o patógeno atinge o líquido céfalo-raquidiano (LCR), ele é capaz de sobreviver, pois os mecanismos de defesa no LCR são ineficazes contra patógenos encapsulados.

1.2.2 DOENÇAS CLÍNICAS

O *Streptococcus pneumoniae* é um importante agente etiológico de infecções comunitárias. O pneumococo causa infecção do ouvido médio, seios da face, traquéia, brônquios e pulmão através da disseminação do microorganismo a partir do sítio de colonização na nasofaringe e causa infecção do sistema nervoso central, válvulas cardíacas, ossos, articulações, e cavidade peritoneal através de disseminação hematogênica. O esquema abaixo mostra as principais vias patogênicas relacionadas com as síndromes clínicas (Figura 1).

Figura 1- Esquema mostrando eventos que ocorrem entre resposta inicial ao pneumococos e eventual desenvolvimento de doença.



Fonte: Adaptado de Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell, Douglas and Bennett's. ed. Churchill livingstone, fifth edition, vol 2, pg 2136, 2000

Praticamente todos os estudos sobre otite média que avaliam agente etiológico confirmam que o *Streptococcus pneumoniae* é o agente mais isolado, seguido de *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis* é o terceiro, porém muito menos freqüente que os anteriores (apud MUSHER, 2000). A sinusite aguda é causada pelos mesmos microorganismos que causam otite média. O importante na patogênese da sinusite é a congestão das mucosas causada por alergia ou infecção viral, resultando em obstrução e conseqüente acúmulo de fluido nas cavidades paranasais, que serve de meio de cultura favorecendo a proliferação bacteriana e posteriormente, a infecção (apud MUSHER, 2000). Embora seja difícil estabelecer o diagnóstico das pneumonias comunitárias, o *Streptococcus pneumoniae* é o agente mais freqüente, produzindo pneumonia lobar clássica, caracterizada pelo início súbito de sinais e sintomas pulmonares proeminentes associados a evidências clínicas e radiológicas de consolidação lobar. A meningite pneumocócica é responsável pelas maiores taxas de letalidade e seqüelas. Apresenta quadro clínico clássico, com febre, cefaléia, rigidez de nuca e vômitos, podendo apresentar convulsões ou diminuição do nível de consciência. Não existe combinação de sinais e sintomas capazes de diferenciar a meningite pneumocócica das outras meningites bacterianas.

1.2.3 EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA

O *S. pneumoniae* é um patógeno exclusivamente humano, coloniza a nasofaringe do homem, coexistindo com a microbiota normal, na maioria das vezes sem qualquer sintoma. A colonização nasofaringeana começa na infância, durante

os dois primeiros anos, atingindo a taxa máxima na idade pré-escolar (25 a 50%), diminuindo em adultos (5%) e voltando a aumentar nas idades avançadas (GRAY et al., 1980). São fatores de risco para colonização: tabagismo, freqüentar escolas ou creches ou ter irmão menor que 5 anos. A transmissão do pneumococo ocorre por via aérea, mediada por aerossóis, tendo como fonte de infecção o indivíduo portador ou doente, e é facilitada na presença de aglomerações como creches, missões, casas para desabrigados e asilos. Os fatores de risco para aquisição de infecção pneumocócica são idade (<2anos, >65 anos), período do ano, história de infecção respiratória viral prévia, ato de freqüentar ambientes com aglomeração de pessoas, tabagismo, etilismo ou imunodepressão (GRAY et al., 1980).

A incidência de doença invasiva por pneumococco varia a depender do local. Nos EUA, varia de 15 a 19 casos por 100.000 pessoas/ano (CDC, 1997), chegando a 100 a 200 casos por 100.000pessoas/ano para crianças entre 12 e 18 meses (MUSHER, 2000). Na Austrália, a incidência de doença invasiva em menores de 2 anos é de 45,5 casos por 100.000 pessoas/ano (apud BRANDILEONE, 1999). Existem poucos dados sobre incidência de doenças invasivas nos países em desenvolvimento.

Os dados relativos à pneumonia são difíceis de obter não apenas, pela dificuldade de identificar o agente etiológico, sobretudo pela baixa positividade das culturas, variando de 5 a 30% na literatura, como pela boa eficácia do tratamento empírico utilizado de rotina, o que dispensa na prática clínica a identificação do agente (apud BRANDILEONE, 1998). A ausência de um Sistema de Vigilância para Infecções Respiratórias Agudas dificulta ou mesmo impossibilita a obtenção dessa informação no Brasil.

Os poucos estudos que relatam incidência de doença pneumocócica no Brasil, referem-se apenas à meningite, cuja incidência em São Paulo, foi de 1,5 casos por 100.000 pessoas/ano (BRANDILEONE et al., 1995). Em Salvador, Ko et al (2000), demonstraram incidência média anual de 1,7 por 100.000 pessoas/ano, sendo de 31,7 casos por 100.000 pessoas/ano quando considerados os menores de 2 anos.

Estima-se que ocorram 1,2 milhões de casos de meningite bacteriana a cada ano, excluindo as epidemias, sendo 135.000 deles fatais (KOEDEL et al., 2002). Esses números colocam a meningite bacteriana como uma das dez patologias infecciosas de maior letalidade no mundo (KOEDEL et al., 2002). A importância do *S. pneumoniae* como agente etiológico de meningite em humanos é bem documentada. Nos países desenvolvidos, a introdução da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b tornou o pneumococo a causa mais freqüente de meningite adquirida na comunidade. A maioria dos países em desenvolvimento ainda não introduziu essa vacina no seu calendário vacinal, sobretudo devido ao elevado custo da mesma, mantendo o *H. influenzae* como agente mais freqüente de meningite seguido de pneumococo e meningococos.

Entre as meningites bacterianas, a pneumocócica é a que apresenta maiores taxas de letalidade e morbidade. A mortalidade varia de 20 a 60%, a depender da faixa etária e local onde o estudo foi realizado. A letalidade é maior nos extremos de idade e nos locais com baixas condições sócio-econômicas. A letalidade por meningite pneumocócica é elevada no Brasil, a maioria dos estudos são referentes ao estado de São Paulo, Levin e cols relatam letalidade de 34%; Moraes e Guedes, descrevem 37,8% em menores de 1 ano e Carvalho e cols encontraram letalidade de 50% em crianças com menos de 5 anos (apud BRANDILEONE, 1999). Os estudos sobre seqüelas concordam por atribuírem altas taxas para esta patologia. O

percentual varia significativamente a depender da idade dos pacientes, da forma de obtenção das informações, do tempo de acompanhamento pós-alta e do local do estudo (30 e 60% para países desenvolvidos ou em desenvolvimento, respectivamente).

1.3 RESISTÊNCIA A PENICILINA

1.3.2 Histórico

A resistência à penicilina em laboratório, já é descrita desde os anos 40 com a descoberta do antibiótico, no entanto não foi considerada clinicamente importante, na ocasião. Os primeiros relatos de infecção por cepas não-sensíveis à penicilina ocorreram mais de 20 anos depois, em 1967 (HANSMAN & BULLEN, 1967). Na Austrália, Hansman & Bullen identificaram um isolado de *Streptococcus pneumoniae* do sorotipo 23, com concentração inibitória mínima (CIM) = 1,0 µg/mL, numa paciente com pneumonia, portadora de hipogamaglobulinemia e bronquiectasias, com história de uso prévio de vários antimicrobianos. Hansman e cois (1971) descreveram vários casos de pneumonia por pneumococo com sensibilidade reduzida à penicilina em crianças da Austrália e Nova Guiné.

A partir destes estudos, muitos outros foram realizados, e atualmente a resistência à penicilina é descrita em todos os continentes. A literatura vem mostrando um aumento progressivo na prevalência de cepas de *S. pneumoniae* não sensível à penicilina (PNSSP), inicialmente na África do Sul nos anos 70, e posteriormente na Europa nos anos 80 e na década de 90 nos EUA. Atualmente as

taxas de PNSSP variam desde 2% na Alemanha (GIEBINK, 2001), 20% na França (BÉDOS et al., 1996) a 60% na Espanha (GIEBINK, 2001).

1.3.3 Resistência no Brasil

A resistência do pneumococo à penicilina, já descrita em todo o mundo, ocorre também em nosso meio. No Brasil, essa resistência saltou de zero, no início dos anos 80 para 20% em 1998 (CAMARGOS, 2002; DI FABIO et al., 2001). Um estudo realizado no Rio de Janeiro em 1981 e 1982, não mostrou resistência à penicilina (TEIXEIRA et al., 1988) O mesmo grupo repetiu o estudo entre 1988 a 1990, encontrando resistência intermediária de 14,7% (apud LEVIN et al., 1996). Nesse mesmo período, em São Paulo, foi detectada resistência intermediária de 24% por Levin et al. (1996). A análise de 1062 isolados de *Streptococcus pneumoniae* encaminhados para o Adolfo Lutz de vários municípios brasileiros entre 1993 e 1996, identificou resistência intermediária de 14,5% e alta resistência em 0,6%. A frequência de resistência aumentou progressivamente a cada ano, 9,6%, 13%, 14,4% e 20,6% respectivamente (BRANDILEONE et al., 1998). Em 1998, um estudo realizado em crianças avaliando colonização nasofaríngea em Fortaleza, encontrou uma taxa de 60% de crianças saudáveis colonizadas por pneumococos, sendo que 49% desses, apresentavam resistência intermediária à penicilina, uma das maiores já descritas no país (REY et al., 2002). Vários estudos multicêntricos analisando resistência antimicrobiana, principalmente da América Latina, incluem isolados do Brasil (MENDES et al., 2003; DI FABIO et al., 2001; SADER et al., 2000; JACOBS et al., 2000; KERTESZ et al., 1998). Esses estudos apresentam taxas de

resistência que não diferem muito das descritas anteriormente, provavelmente pelo fato de que parte dos isolados foi incluída em vários deles.

É importante ressaltar que fatores como: a extensão territorial, as heterogêneas densidades populacionais regionais e o número de habitantes, associados à inexistência de um sistema de vigilância contínuo e específico e a pequena produção científica nacional sobre o assunto, nos leva a conhecer o problema de forma parcial e pulverizada. Os estudos realizados utilizaram metodologias diversas, principalmente com relação à representatividade amostral, o que compromete a validade externa dos resultados; embora os dados confirmem que estamos inegavelmente inseridos na era do pneumococo resistente à penicilina. Esses estudos têm como desvantagem o fato de conter um enfoque totalmente laboratorial, estudos de isolados, sem informações clínicas e por apresentarem dados referentes a poucas áreas do país, não refletem a situação do país como um todo. A inclusão do componente clínico é essencial para permitir análises geradoras de conhecimento com relação às condutas clínicas, terapêuticas e mesmo profiláticas.

Em 1988, foi descrito o primeiro caso de meningite pneumocócica com resistência intermediária á penicilina no Brasil (MARQUES et al., 1988). Uma criança de 10 meses, em tratamento para pneumonia e otite, evoluiu com meningite. A criança foi tratada inicialmente com Penicilina, sem melhora. Realizado teste de sensibilidade (CIM =0,2 µg/ml), o tratamento foi modificado para cloranfenicol com posterior melhora do quadro. Os autores sugerem a utilização de rotina de testes de susceptibilidade para pacientes com meningite pneumocócica.

1.3.4 DEFINIÇÃO DE RESISTÊNCIA

A classificação dos microorganismos como sensíveis, intermediários (não-sensíveis) ou resistentes é obtida através de informações fornecidas pelos laboratórios de microbiologia. A designação de "Microorganismo Sensível" implica que a infecção tende a responder a doses padrões do antibiótico, os "Microorganismos Resistentes" (alta resistência) provavelmente não responderão, enquanto os considerados "Resistência Intermediária" (não sensível ou não susceptível), teriam uma resposta intermediária ou indeterminada ou ainda em situações especiais, responderiam ao aumento da dose do antibiótico no sítio da infecção (BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 1991). Esta classificação é baseada em diversos métodos laboratoriais, onde são determinados pontos de corte ("breakpoint") para concentração inibitória mínima (CIM) de antimicrobianos para cada organismo. A CIM é definida como a menor concentração de antimicrobiano que inibe o crescimento visível de um microorganismo após incubação "overnight" (BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 1991). Embora existam alguns questionamentos sobre a sua relevância clínica, na realidade, a eficácia de todos os antimicrobianos é dada em termos da CIM.

Essas definições foram criadas visando atingir dois objetivos distintos e não relacionados: a reprodutibilidade laboratorial e a relevância terapêutica. Algumas considerações são importantes: a definição da CIM tem como ponto de partida inicial o cálculo através de uma fórmula que leva em consideração apenas dados farmacológicos e microbiológicos (concentração de pico, ligação a proteínas plasmáticas, meia-vida, entre outros). A partir desses valores, vários fatores são levados em consideração para a obtenção da definição final. Visando obter a reprodutibilidade laboratorial, foram criados protocolos controlando diversas

variáveis (meio de cultura, tempo de observação, temperatura etc), reduzindo dessa forma, a variabilidade dos resultados obtidos. Mesmo assim, muitas vezes a reprodutibilidade laboratorial é sacrificada pela relevância clínica. Infelizmente, a relação entre resultado clínico e dados obtidos *in-vitro* são baseados em poucos estudos. Esses dados são difíceis ou mesmo impossíveis de estabelecer, pois o paciente pode melhorar sem quimioterapia ou pode não responder a terapia "apropriada". Existem várias situações nas quais outros fatores além dos farmacológicos e microbiológicos vão interferir na evolução clínica, atuando como fatores de confusão, o que dificulta as análises.

A única propriedade verdadeira sobre os pontos de corte é que eles são arbitrários, isto é, são baseados em decisões de consensos de especialistas, relacionadas com considerações pragmáticas. Existe uma tentativa de sociedades internacionais de unificar essas definições, facilitando, dessa forma, a comparação entre resultados obtidos em várias regiões do mundo. No entanto, argumentos como dosagem de antibióticos diversa em diferentes locais, diferenças na interpretação de resultados ou maior rigidez nas definições têm dificultado essa unificação.

Os pontos de corte são determinados com base em características microbiológicas, farmacológicas e dados de evolução clínica, assim, não é surpreendente que durante a vida de um antibiótico, o surgimento de novos conhecimentos exija uma mudança. A reavaliação precisa ser constante. (PHILLIPS, 2001). Uma das primeiras doenças onde o manejo foi afetado pela resistência foi a gonorréia, na qual a resistência microbiológica e a resposta clínica estavam intimamente relacionadas. Situação similar ocorreu com *Streptococcus pneumoniae*, que no passado era totalmente sensível à penicilina. Onde, a crescente prevalência

de resistência intermediária à penicilina, embora pareça não alterar a resposta clínica à pneumonia, tem repercussão desconhecida nos casos de meningite.

As definições atuais de resistência à penicilina para o *Streptococcus pneumoniae* são baseadas na relevância para o tratamento de meningite e não das infecções respiratórias. Essa diferença não ocorre devido a gravidade da doença, mas pela concentração que o antibiótico atinge no sítio da infecção. Recentemente o NCCLS reconhecendo a dificuldade dos médicos na interpretação dos resultados, modificou o ponto de corte para a definição de resistência do pneumococos à amoxicilina, baseado no conhecimento de que nenhum médico utilizaria este antibiótico para tratar infecção no SNC (MUSHER et al., 2001).

Não existe argumento contra a reavaliação de pontos de corte para definições de resistência, pelo contrário, a reavaliação constante é essencial. A dificuldade surge em relação às mudanças na prevalência de resistência para patógenos comuns (*Streptococcus pneumoniae*, por exemplo), principalmente quando acompanhado de conseqüências clínicas ou quando as definições são doença ou sítio-específico.

1.4 TRATAMENTO DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA

1.4.1 HISTÓRIA DO TRATAMENTO

A sulfanilamida foi utilizada inicialmente no tratamento da pneumonia pneumocócica. No entanto, esse uso foi limitado pela toxicidade da droga e popularidade da soroterapia. Em 1938, dois estudos do Lancet (WHITBY, 1938; EVANS & GAISFORD, 1938), relataram uma redução da mortalidade de 27% para 8% em pacientes com pneumonia, tratados com Sulfapiridina. Essa droga foi

considerada tratamento de escolha por curto período, pois em 1943 Tillet e cols. relataram resistência do *S. pneumoniae* às sulfonamidas. (WATSON et al., 1993). A penicilina, embora descoberta em 1929, só começou a ser utilizada para tratamento da pneumonia pneumocócica muitos anos depois. Em 1943, Keefer et al. relataram sucesso no tratamento com penicilina de 500 casos de infecções bacterianas (KEEFER et al., 1943). Tillet e cols trataram 46 pacientes com pneumonia e 8 com empiema pneumocócicos, com penicilina, obtendo resultados excelentes (apud WATSON et al., 1993).

As meningites bacterianas, identificadas na literatura médica há mais de 200 anos, eram completamente fatais. Passaram-se 50 anos, entre o reconhecimento das causas das meningites e a introdução de uma terapia capaz de reduzir um pouco a letalidade. O tratamento, inicialmente, era baseado em dois princípios: a) punções lombares repetida, visando a redução da pressão intracraniana e; b) a administração intratecal de soro. Esse tratamento embora apresentasse alguma eficácia nas meningites meningocócica e por hemófilos, não reduzia a mortalidade por meningite pneumocócica. Num estudo avaliando 99 pacientes com meningite pneumocócica entre 1920 e 1936, nenhum sobreviveu (FINLAND et al., 1938). Apenas no final dos anos 30, as propriedades antibactericidas das sulfonamidas e seu potencial benefício no tratamento das meningites foram descobertos. A associação das sulfonamidas ao tratamento utilizado na época, apresentou impacto importante na mortalidade da meningite meningocócica. Em 1938, Finland e cols relataram sobrevivência de 60% (6/10) dos pacientes com meningite pneumocócica tratados com sulfonamidas (FINLAND et al., 1938).

A exemplo do que ocorreu com a pneumonia, começou-se a estudar o uso da penicilina para o tratamento das meningites. Em 1944, Rosemberg e Arling

realizaram um estudo que representou uma marca na história do tratamento das meningites, demonstrando, pela primeira vez, a eficácia da penicilina no tratamento dessa patologia. Os autores discutem o modo de administração e a dose de penicilina, sugerindo a possibilidade de excluir as doses intratecais, se houvesse droga mais purificada, com menos pirogênicos, permitindo maiores doses sistêmicas (ROSENBERG & ARLING, 1944). Embora tivessem apresentado resultados excelentes, a penicilina não foi aceita como droga de escolha para tratamento das meningites. Outros autores na época questionavam a superioridade das sulfonamidas, pelo fato de que a administração intratecal da penicilina, não eliminava o estado de portador. Em torno dos anos 50, foram relatados os primeiros "trials" usando altas doses de penicilina sistêmica. Embora essas doses atingissem concentrações bactericidas no líquido, a administração intratecal de penicilina não foi abandonada por pelo menos mais uma década, principalmente em pacientes graves (SCHWARTZ & DODGE, 1965). A penicilina sistêmica, em altas doses, tomou-se então droga de escolha para o tratamento das meningites pneumocócicas.

1.4.2 FATORES QUE INFLUENCIAM O TRATAMENTO

A introdução da penicilina para o tratamento das infecções pneumocócicas contribuiu para que essa patologia deixasse de ser completamente fatal. No entanto, as taxas de letalidade e morbidade permaneceram elevadas. Atualmente sabe-se que em várias situações clínicas, o papel do antibiótico é suficiente para evitar/reduzir a replicação da bactéria no foco inicial, prevenindo sua disseminação para novos sítios, sendo a participação ativa dos sistemas de defesa imune do hospedeiro que vai levar à erradicação da bactéria e cura clínica. No caso de

meningite é necessário que o antibiótico atinja atividade bactericida. Quando a bactéria atinge o LCR, inicia um crescimento logarítmico. Os mecanismos de defesa eficientes são inexistentes no LCR, principalmente no início da infecção bacteriana. O LCR normal não contém células fagocíticas, imunoglobulina M ou complemento e, dessa forma, não exibe atividade de opsonização (TÁUBER et al., 1984).

Nos últimos 15 anos, os pesquisadores têm focalizado os estudos na fisiopatologia da disfunção cerebral associada à meningite. Tomou-se evidente que os mecanismos de defesa no cérebro são ineficazes na eliminação da maioria dos patógenos que causam meningite e que a reação inflamatória ao patógeno, mais que o patógeno propriamente dito, é largamente responsável pela lesão que resulta na meningite bacteriana. As interações complexas entre imunidade, sistema vascular e células do sistema nervoso central, assim como citocinas, quimiocinas, enzimas proteolíticas e radicais livres, parecem ser, em última instância, os responsáveis pelas lesões neurológicas associadas à meningite. Dessa forma, a abordagem terapêutica da meningite bacteriana deve ir além da erradicação do patógeno com antibióticos para prevenir os efeitos deletérios da resposta imune do hospedeiro. (KOEDEL et al., 2002).

1.4.3 ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

A penicilina foi o primeiro beta-lactâmico introduzido na prática clínica há mais de 50 anos. Desde então, a farmacodinâmica dessas drogas tem sido amplamente estudada (CRAIG, 2001; SCHENTAG et al., 2001). Atualmente, as evidências são de que o principal determinante da eficácia dessas drogas é o tempo acima da CIM, ou seja, o tempo durante o qual a concentração da droga no sítio da infecção excede a

CIM, sendo por isso, chamados de antibiótico tempo-dependente (CRAIG, 1998). A CIM, conforme discutido anteriormente, permanece como a única medida *in vitro*, da atividade intrínseca dos antibióticos, fornecendo uma concentração que pode ser comparada diretamente com a concentração do antibiótico medida nos fluidos ou tecidos corpóreos (TURNIDGE, 1998).

Um estudo experimental avaliando a relação entre farmacocinética da penicilina na evolução clínica de infecção pneumocócica demonstrou uma relação altamente linear entre o tempo que a penicilina excede a CIM e a eficácia contra *Streptococcus pneumoniae*. Eficácia máxima foi obtida quando os níveis séricos foram mantidos constantemente acima da CIM (VOGELMAN et al., 1988).

Considerando que o tempo acima da CIM é um importante preditor de eficácia do tratamento, seria possível comparar a evolução clínica dos pacientes com a CIM do agente causador, para infecções tratadas com beta-lactâmicos. Há alguns estudos em humanos, principalmente com Cefperazone, comparando diferentes regimes de intervalo de doses. Esses estudos utilizam a concentração da droga em voluntários sadios e a CIM do agente causador, para avaliar o percentual de tempo que a droga excede a CIM e, desta forma, avaliam a eficácia. (TURNIDGE, 1998). A emergência de resistência á penicilina secundário a alterações nas PBPs, gerando um grande espectro de CIMs contra pneumococos, criou uma boa oportunidade para realizar comparações similares de evolução clínica com CIM.

1.4.4 FARMACODINÂMICA NO LCR

As infecções no SNC assumem características diferentes das infecções em outros sítios, não apenas pela ausência de complemento e anticorpos, pela entrada

deficiente de antibióticos e, sobretudo pelas propriedades farmacodinâmicas dos antibióticos, diferente dos outros sítios. A taxa de formação de LCR no adulto é aproximadamente 0,5 ml/minuto, com substituição completa do LCR ocorrendo 4 a 5 vezes ao dia. Os dados de meningite experimental sobre a produção de LCR são conflitantes, existem relatos de redução e de produção inalterada. O uso de corticoide como terapia adjuvante, inibe a secreção de LCR em 30% (LUTSAR et al., 1998). Os antibióticos não são metabolizados no LCR, assim, sua concentração depende do balanço entre a penetração da droga e eliminação através da barreira hemato-encefálica.

Vários fatores influenciam a entrada de antibiótico no LCR. Os antibióticos hidrofílicos, como os beta-lactâmicos, penetram por vias paracelulares; seu transporte depende da abertura de "tight junctions" e a concentração de pico é retardada. Mesmo assim, a concentração média desses antibióticos é maior que a concentração bactericida mínima (CBM) para a maioria dos microorganismos. Existe nos capilares cerebrais, um sistema de transporte ativo de penicilina e ceftriaxone do sangue para o LCR (SPECTOR, 1990). Esse sistema tem baixa afinidade e capacidade, por isso é responsável pela passagem de pequenas quantidades de droga para o LCR. Foi demonstrada, a existência de um sistema de transporte através do plexo coróide que elimina aproximadamente 2/3 da benzilpenicilina do LCR (LUTSAR et al., 1998). A inflamação das meninges não apenas aumenta a permeabilidade da barreira hemato-encefálica, como inibe a bomba que elimina o antibiótico. Com o tratamento da meningite, a inflamação regride, normalizando lentamente a função da barreira e da bomba. Os outros beta-lactâmicos (ampicilina, ceftriaxone), tem menos afinidade pelo sistema de transporte ativo, dessa forma sua eliminação é pouco influenciada pelo processo inflamatório, mantendo níveis

cl clinicamente úteis no LCR por mais tempo. A meia-vida dos antibióticos no LCR de humanos é desconhecido, principalmente devido à dificuldade de obter amostras seriadas de LCR.

Levando em consideração que, a resposta imune no LCR é ineficaz, a terapia ótima para meningite bacteriana é dependente de atingir concentrações bactericidas no sítio da infecção. A penetração do antibiótico no LCR deve ser avaliada no contexto de que a principal determinante da eficácia do tratamento antimicrobiano é a relação entre concentração do antibiótico no LCR e a CBM do microorganismo infectante. Embora já tenha sido determinado que os beta-lactâmicos são tempo-dependente, questiona-se se esta propriedade se aplica também no LCR. Alguns pesquisadores acreditam que, em se tratando de meningite, os beta-lactâmicos são concentração-dependente. Essa idéia é baseada em alguns estudos de meningite experimental.

Estudando meningite pneumocócica em coelhos, Tauber et al. sugerem que o tratamento com ampicilina é eficaz apenas quando a concentração pico excede a CBM para o patógeno de 10 a 30 vezes. (TAUBER et al., 1984-c; apud LUTSAR et al., 1998). Efeito semelhante, entre relação concentração do antibiótico e CBM da bactéria, foi demonstrado utilizando ceftriaxone em casos de meningite experimental por *E. coli* (apud LUTSAR et al., 1997). No entanto, é importante ressaltar que esses estudos não determinaram especificamente o tempo acima da CBM, e nas doses utilizadas (concentração de pico é 10 vezes maior que a CBM), provavelmente a concentração da droga se mantém acima da CBM durante todo o período do estudo. Mais recentemente, LUTSAR et al. (1997) realizaram estudo comparando farmacodinâmica e efetividade bacteriológica de diferentes regimes de dosagens de Ceftriaxone em meningite experimental por *Streptococcus pneumoniae* com alta

resistência a cefalosporinas. Esse estudo demonstrou que o parâmetro farmacodinâmico mais importante para prever eficácia é o tempo que a concentração do antibiótico excede a CBM. Dessa forma, foi demonstrado *in vitro* e em modelo animal que os beta-lactâmicos se comportam no LCR como antibiótico tempo-dependente, de forma semelhante ao que ocorre nas infecções em outros sítios.

1.4.5 RESULTADOS DE ESTUDOS

Vários estudos comparam a evolução clínica e o tratamento de pacientes com pneumonia causada por *S. pneumoniae* com resistência intermediária à penicilina (PRISP) e *S. pneumoniae* sensível à penicilina (PSSP). Um estudo realizado por Friedland e Klugman em 1992, avaliou 207 crianças admitidas em um hospital geral com diagnóstico de pneumonia com bacteremia ou meningite. Oitenta e três crianças tinham isolados não susceptíveis à penicilina. Os resultados mostraram que, em infecções fora do sistema nervoso central, não havia diferença entre sítio da infecção, doenças pré-existentes e letalidade, entre os isolados com perfil diferente de sensibilidade (FRIEDLAND & KLUGMAN, 1992a). Friedland posteriormente conduziu um estudo observacional, prospectivo, para avaliar evolução clínica de crianças com pneumonia por cepas sensíveis e não-sensíveis à penicilina. A duração dos sintomas, da febre e a necessidade de oxigênio foram semelhantes nos dois grupos (FRIEDLAND, 1995). Em um outro estudo, Pallares e cols, conduzindo uma análise prospectiva de 10 anos, analisaram 504 adultos com pneumonia pneumocócica, 145 (29%) com isolados não-susceptíveis à penicilina. Os resultados mostraram uma maior letalidade para os pacientes com cepas não-sensíveis, entretanto, esta

diferença deixa de ser significativa quando ajustada por variáveis de gravidade (idade maior que 70 anos, co-morbidade grave, falência cardíaca, choque, pneumonia multilobar, leucopenia, pneumonia nosocomial ou polimicrobiana). Os autores concluem que altas doses de penicilina “podem” ser eficaz para pacientes com pneumonia por PNSSP, quando CIM < 2,0 µg/ml (PALLARES et al., 1995). Esses estudos e vários outros (GARCIA-LEONI et al., 1992; FRIEDLAND, 1995; CHOI et al., 1998; DEEKS et al., 1999) sugerem que a resistência à penicilina no *S. pneumoniae* tem pouco efeito na evolução clínica de pacientes com pneumonia e bacteremia. Embora existam na literatura alguns relatos de pior evolução para pacientes com *S. pneumoniae* não sensível à penicilina (PNSSP) (FELDMAN et al., 1985; PALLARES et al., 1987; SACHO et al., 1987), a maioria das evidências indica que o tratamento padrão com beta-lactâmicos é efetivo contra pneumonia pneumocócica causada por cepas com CIM < 2,0 µg/ml. O mesmo parece não ocorrer para isolados com maiores CIMs (FEIKIN et al., 2000).

Estudos avaliando tratamento antimicrobiano nos pacientes com alteração no perfil de sensibilidade do *Streptococcus pneumoniae* apresentam resultados controversos. Naraqi e cois, (1974), fizeram o primeiro relato de paciente com meningite por PNSSP, mostrando tratamento eficaz após a utilização de doses de penicilina mais elevadas que o habitual. Em 1986, Viladrich avaliou 66 adultos (15 com PNSSP), tratados com diversos esquemas antibióticos demonstrando, que três pacientes com PNSSP foram tratados com sucesso com penicilina. Entretanto, os autores sugerem o uso de cefalosporinas, porque apresentam melhores parâmetros farmacológicos (concentração do ATB no LCR/ CBM) nessa situação (VILADRICH, 1988). O Cloranfenicol, droga utilizada associada à penicilina para terapia empírica das meningites bacterianas nos países em desenvolvimento, tornou-se uma opção

para o tratamento dessas infecções. Em 1992, Friedland e Klugman (1992) após estudarem 68 crianças (25 com PNSSP), contra-indicaram o uso de Cloranfenicol nesses casos, após documentar que as cepas não-susceptíveis à penicilina apresentavam maior CBM para Cloranfenicol, sendo a concentração atingida pela droga no LCR insuficiente para atividade bactericida adequada. Viladrich e cols. (1996) avaliando 10 episódios de meningite por *S. pneumoniae* com resistência à cefalosporina, concluíram que a utilização de altas doses de cefotaxime é eficaz para tratamento dessas infecções. Steinberg e cols, em 1997, relataram um caso de falência de tratamento com cefotaxime em paciente com meningite por cepa com CIM para Cefotaxime de 1,0 µg/ml, o paciente melhorou apenas após a introdução de Vancomicina (STEINBERG et al., 1997). Dessa forma, alguns estudos relatam falência de tratamento com Cefalosporinas (STEINBERG et al., 1997; TAN et al., 1994; LEGGIADRO et al., 1994; SLOAS et al., 1992), enquanto outros, mostram bons resultados no tratamento com cefalosporinas em altas doses para pacientes com pneumococos com resistência intermediária à cefalosporina (TAN et al., 1994; VILADRICH et al., 1996). Esses resultados controversos podem ser compreendidos ao analisar-se o desenho dos estudos.

Inúmeros fatores dificultam a realização de estudos capazes de avaliar a eficácia do tratamento antimicrobiano em pacientes com meningite por *S. pneumoniae* com sensibilidade reduzida à penicilina. O desenho de estudo adequado para esse tipo de avaliação, comparar mais de uma opção terapêutica, seria o ensaio clínico, duplo-cego, randomizado. Questões éticas impedem a realização desse tipo de estudo, uma vez que um dos tratamentos pode causar morte ou seqüelas neurológicas importantes; quando existe outra opção terapêutica eficaz, cuja principal limitação é o elevado custo do tratamento. Outra limitação importante dos

estudos descritos anteriormente é o tamanho da amostra. Grande parte deles são relatos de casos envolvendo poucos pacientes.

A associação de Vancomicina a uma cefalosporina de amplo espectro tem sido cada vez mais sugerida como terapia empírica inicial de escolha para tratamento da meningite pneumocócica (KAPLAN, 2002; RUTALA & WEBER, 2003; VERHAEGEN et al., 2002).

2 JUSTIFICATIVA

2.1 HIPÓTESE

Diante de tudo isso, nossa hipótese é de que a resistência do pneumococos à penicilina pode interferir no tratamento das infecções no sistema nervoso central, ao contrário do que ocorre com a pneumonia pneumocócica.

Existem várias evidências na literatura de que essa hipótese pode estar correta, entre elas destacam-se: os antibióticos beta-lactâmicos são tempo-dependente, a eficácia do tratamento requer a manutenção de níveis de antibiótico maiores que a CBM no sítio da infecção; a barreira hemato-encefálica reduz a concentração de antibiótico no LCR, o aumento da CIM/CBM da bactéria, nem sempre pode ser compensado com o aumento da dose do antibiótico; os estudos de meningite experimental em animais confirmam esses dados; os dados controversos obtidos nos estudos avaliando evolução clínica em humanos, ocorrem devido ao desenho dos estudos, pequeno número de pacientes e inexistência de dados sobre MBC, concentração do antibiótico no LCR ou outros dados de farmacodinâmica.

A confirmação dessa hipótese tem importante implicação clínica e de saúde pública. A terapia eficaz pode reduzir as taxas de letalidade e seqüelas dessa patologia. O desconhecimento da terapia adequada implica no uso empírico de Vancomicina associado a uma cefalosporina de amplo espectro, com aumento substancial no custo do tratamento, o que pode representar uma limitação para uso desse esquema nos países em desenvolvimento. Outro aspecto importante é o uso excessivo de Vancomicina podendo levar a repercussões futuras importantes, como o aumento da prevalência de *Enterococcus* e/ou *S aureus* resistente à Vancomicina.

2.2 HISTÓRIA DO ESTUDO

Em 1995, os estudos realizados no Brasil, já mostravam que a resistência do pneumococco à penicilina era um problema também em nosso meio. Esses estudos, como discutido anteriormente, representam dados parciais, baseados em dados de laboratório, e referentes apenas a algumas regiões do país. Nenhum estudo, na época, mostrava dados referentes ao estado da Bahia.

O *Streptococcus pneumoniae* é um dos três mais importantes agentes de meningite bacteriana. Essa patologia apresenta alta letalidade e elevado número de seqüelas. Naquela ocasião a incidência de meningite pneumocócica para a cidade de Salvador era de 1,7 casos/100.000 hab-ano (Ko et al., 2000). A cidade de Salvador apresenta peculiaridade importante com relação à notificação e tratamento das meningites bacterianas. Existe um Hospital Estadual que é referência para o tratamento das doenças infecto-contagiosas para a cidade de Salvador e região metropolitana. Esse hospital, o Hospital Couto Mala, é responsável pela notificação de mais de 95% dos casos de meningite pneumocócica da cidade do Salvador (Cunha, 1996). A Secretaria de Saúde do Estado possui um protocolo, através do qual todos os pacientes atendidos na rede pública com suspeita de meningite, são encaminhados para avaliação no pronto atendimento do HC Maia onde é realizado exame do LCR. Dessa forma, mais de 95% dos casos de meningite bacteriana tem sua cultura realizada em um mesmo laboratório de microbiologia, no HC Maia.

No final de 1995, foi implantado um sistema de vigilância para meningite por *Streptococcus pneumoniae* não sensível à penicilina no Hospital Couto Maia. A identificação de pacientes era realizada diariamente por um membro da equipe, que

checava o livro com resultado das culturas do LCR e hemoculturas. Após a identificação do paciente, era obtido o termo de consentimento e realizada entrevista com o paciente ou familiar. Todas as culturas positivas para pneumococcus eram encaminhadas para a Fiocruz, onde eram realizados testes de susceptibilidade antimicrobiana. O resultado da susceptibilidade antimicrobiana era enviado imediatamente, por fax, ao hospital. Dessa forma, foi implantado em Salvador, um sistema de vigilância hospitalar ativa, capaz de gerar dados populacionais e, sobretudo, capaz de dar retorno ao hospital em tempo hábil para auxiliar no tratamento do paciente.

Os principais achados nos primeiros três anos de vigilância foram os seguintes: 13% dos isolados foram não sensíveis à penicilina; infecção por essas cepas estão relacionadas com idade menor que 2 anos, uso prévio de antibiótico, co-resistência com sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP), e infecções por sorotipo 14 e 6B; os isolados do sorotipo 14 não susceptíveis à penicilina apresentaram padrão idêntico ou relacionado no BOX PCR, e parecem ser relacionados com isolados de outras cidades do Brasil; enquanto os isolados do sorotipo 14 susceptíveis à penicilina apresentaram padrão distinto entre os de Salvador e de outras cidades brasileiras.

Os achados iniciais desse estudo, associado à alta letalidade da doença e a opinião de alguns "experts" de que nos casos de meningite o tratamento com penicilina poderia ser ineficaz, levou a uma modificação na terapia antimicrobiana empírica inicial no HCMaia. No início do estudo, todos os pacientes eram tratados com Ampicilina, associada ou não a Cloranfenicol. Após a apresentação de dados parciais, no final do primeiro ano do estudo, o percentual de pacientes tratados com penicilina foi sendo reduzido progressivamente a cada ano; 43% no primeiro ano; 39% no segundo; 24% no terceiro, 21% no quarto; 6% no quinto; 4% no sexto e

nenhum paciente no último ano. Ocorreu aumento progressivo do uso de uma cefalosporina de terceira geração (ceftriaxone) no período do estudo (18%, 37%, 45%, 61%, 67%, 60% e 57% respectivamente). Apenas 8% (33/428) fizeram uso da Vancomicina, sendo essa utilizada somente nos últimos 3 anos do estudo (Gráfico 1).

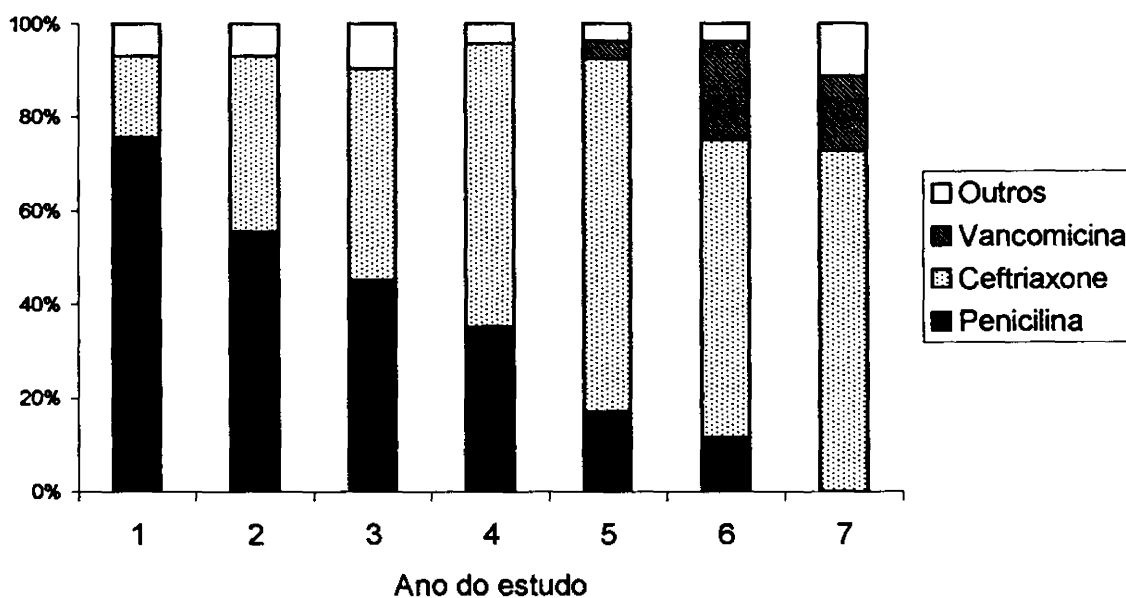


Gráfico 1. Distribuição percentual do uso empírico de antibióticos em pacientes com suspeita de meningite pneumocócica admitidos no HC Maia no período de dez/95 a nov/02.

Analisando os estudos que comparam evolução clínica de meningite com susceptibilidade antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae*, observamos que ocorrem limitações na maioria deles. As principais limitações encontradas são: desenho retrospectivo, ausência de dados clínicos, pequeno tamanho da amostra, inclusão de pacientes com diferentes critérios, dificuldade ou impossibilidade de estratificar os pacientes por gravidade do quadro na admissão, todos os pacientes

tratados com o mesmo esquema antimicrobiano ou com esquemas tão diversos que impedem a classificação em grupos. Essas limitações dificultam a solução dessa questão.

Nós conduzimos um estudo prospectivo, observacional, de base populacional, baseada na vigilância hospitalar ativa, com acompanhamento do paciente durante todo o internamento para obtenção dos dados clínicos epidemiológicos. Temos no momento, dados populacionais obtidos em 07 anos de vigilância hospitalar ativa para meningite pneumocócica com sensibilidade reduzida à penicilina. Nesse período foram identificados 577 casos de meningite pneumocócica confirmados por cultura, a maior série de casos de que temos notícia. Os pacientes foram tratados com esquemas de antimicrobiano que se modificaram com o passar do tempo, porém poucos esquemas diferentes. Foram utilizados métodos de análise estatística multivariada, para diminuir o efeito das variáveis de confusão. Assim, acreditamos que temos condições de fornecer informações importantes sobre esta questão.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar o impacto da emergência da resistência à penicilina em *Streptococcus pneumoniae* na apresentação e evolução clínica da meningite pneumocócica.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Caracterizar a apresentação e evolução clínica de pacientes com meningite por *Streptococcus pneumoniae* identificados durante vigilância hospitalar ativa em Salvador, Bahia;

3.2.2 Identificar fatores de risco para letalidade da meningite pneumocócica;

3.2.3 Avaliar o impacto da resistência à penicilina nas cepas de *Streptococcus pneumoniae* na sobrevida dos pacientes com meningite.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Um estudo de coorte prospectiva foi realizado para atingir os objetivos, uma vez que a realização de estudos experimentais em humanos seria inaceitável. De uma forma geral, a força da associação é medida através da incidência relativa ou razão de odds da doença entre grupos de pacientes expostos e não expostos a um possível fator causal. Devido às propriedades intrínsecas dos desenhos dos estudos, acredita-se que os resultados dessa associação é mais fidedigna nos ensaios clínicos randomizados duplo-cego, seguido de estudos de coorte prospectivo, coorte retrospectiva e caso-controle. Embora o ensaio clínico fosse o desenho mais indicado para atingir nosso objetivo, o mesmo não foi realizado por questões éticas. Nosso estudo avaliou de meningite pneumocócica, por se tratar de uma patologia extremamente grave, com alta letalidade e seqüelas, mesmo diante de tratamento adequado; a suposição de alguns especialistas, associado à existência de alguns relatos de caso, que o tratamento com penicilina poderia ser ineficaz, impediu a realização de um ensaio clínico. Desta forma, optamos pela realização de um estudo de coorte prospectivo. O estudo foi observacional, o grupo de estudo não interferiu diretamente na conduta terapêutica.

O estudo foi realizado no período de dezembro de 1995 a novembro de 2002, na cidade de Salvador. Salvador tem uma população de 2.443.107 habitantes, sendo 83.722 menores de 2 anos. (IBGE, censo de 2000). O HCMaia, conforme referido anteriormente, é hospital estadual de referência para doenças infecciosas, com 120 leitos, sendo responsável por atender adultos e crianças da região metropolitana de Salvador; região esta que inclui além de Salvador (capital do

estado da Bahia) cerca de 30 outros municípios situados num raio de 75 Km da capital, o que representa uma população total de 3.543.651 habitantes, com 128.576 menores de 2 anos.

A parte experimental do estudo, foi realizada inicialmente no Laboratório de microbiologia do HC Maia, onde foram realizados os exames do LCR, bioquímica e cultura. No Laboratório de Patologia e Biologia Molecular (LPBM), no Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz- Fundação Oswaldo Cruz (CPqGM - FIOCRUZ), foram realizados os testes de susceptibilidade antimicrobiana enquanto que a sorotipagem dos isolados foi realizada no Laboratório de Streptococcus do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, Atlanta, Geórgia, USA)

4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA E SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos no estudo, todos os pacientes avaliados no pronto atendimento do HC Maia, no período de 01 de dezembro de 1995 a 30 de novembro de 2002, que preencheram os critérios de inclusão, que foram: a) cultura do LCR positiva para *S pneumoniae*, b) hemocultura positiva para *S pneumoniae* num paciente com quadro clínico e laboratorial de meningite bacteriana, sem evidência de outro agente etiológico (Gram, Látex), e c) concordaram em participar do estudo assinando o termo de consentimento. Esse termo foi assinado por familiar ou responsável para os pacientes com menos de 18 anos ou que apresentaram alteração do estado mental. A presença de cultura positiva (no LCR ou sangue) foi considerada critério de inclusão, uma vez que precisávamos do isolado para realizar os testes de susceptibilidade e sorotipagem.

Foram excluídos os pacientes que: a) se recusaram a participar do estudo, b) aqueles que não foram internados no HC Maia, c) os que foram transferidos para outros hospitais para tratamento clínico (3%) e d) os pacientes que apresentaram episódio anterior de meningite pneumocócica, já incluídos no estudo anteriormente (2%).

4.3 IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES

Todos os pacientes com suspeita diagnóstica de meningite atendidos na rede pública da região metropolitana de Salvador são encaminhados ao HC Maia para avaliação clínica e confirmação diagnóstica. Esses pacientes são atendidos no pronto atendimento (PA) do HC Maia, onde é realizado exame do LCR. Após a confirmação diagnóstica, os pacientes são internados e é iniciada a antibioticoterapia empírica. Durante o período do estudo, diariamente, um dos membros da equipe se dirigia ao laboratório do HC Maia e avaliava o livro de culturas do LCR e hemocultura, identificando, dessa forma, todos os pacientes com cultura positiva para pneumococos. Após a identificação, os dados do paciente eram anotados no caderno do estudo e o paciente era localizado no hospital para solicitação da sua participação voluntária, através da assinatura do termo de consentimento.

4.4 COLETA DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os dados epidemiológicos foram obtidos através do preenchimento de um questionário padronizado (Anexo 1), com informações adquiridas em entrevistas com pacientes ou familiares (demográficos, antecedentes médicos, apresentação clínica) e pela revisão de prontuários (resultados de exames, evolução durante o internamento, uso de antibiótico e corticosteróide, internamento na Unidade de terapia intensiva (UTI), presença de seqüelas na alta). O questionário foi criado após revisão da literatura, levando em consideração variáveis consideradas importantes em outros estudos, e também incluído questões que poderiam ser importantes em nosso meio e possíveis fatores de confusão.

Foram avaliados dados demográficos, idade, sexo, procedência; variáveis relacionadas à exposição: uso prévio de antibiótico, hospitalização prévia, comorbidades, fontes de infecção para meningite, história de meningite prévia. Para avaliar o tratamento, as variáveis consideradas foram: ATB utilizado, dose e duração do tratamento; uso de corticosteróide, dose, início e duração; troca do esquema ATB, avaliando as justificativas para tais trocas. A evolução clínica foi avaliada através do tipo de alta (cura ou óbito), duração da hospitalização, admissão em UTI, duração do internamento em UTI, presença de seqüela neurológica na alta, desenvolvimento de sinal neurológico focal ou complicações durante o tratamento. A gravidade do quadro foi avaliada por tempo de doença antes do internamento, presença de convulsões antes do internamento e quadro neurológico na admissão.

Durante a coleta de dados tivemos algumas dificuldades vez que, a qualidade das informações obtidas através da revisão de prontuário não é adequada, não apenas porque o objetivo dessas informações não é a realização de estudos, mas também pelo fato de ser realizado por diversos profissionais, sem uma padronização. Pensando nisso, realizamos entrevista com pacientes e familiares, em

muitas ocasiões entrevistas com vários familiares, para obtenção de dados mais fidedignos, deixando para buscar no prontuário as informações de dados exatos (resultado de exames, data da alta) e aquelas que os familiares não têm acesso (tratamento utilizado, dose das medicações, exame físico). Observamos que o baixo nível de instrução e conhecimento, dos familiares, dificultou bastante, às vezes até mesmo impossibilitou a obtenção de algumas informações. Por exemplo, para avaliar o uso prévio de antibiótico, já que poucos familiares sabem o que é antibiótico, utilizamos informações sobre nome comercial das medicações usadas anteriormente ou receitas ou caixa de medicação apresentada pelo familiar para considerar a resposta como positiva. Outro dado interessante, é que a qualidade das informações diminuía sensivelmente para os pacientes que não eram entrevistados, por exemplo, aqueles que evoluíam para óbito antes do resultado da cultura. Assim, passamos, então, a entrevistar todos os pacientes com meningite bacteriana, excluindo posteriormente os que não apresentavam cultura positiva. A qualidade dos dados no prontuário prejudicou o estudo, principalmente, com relação a dados sobre seqüela neurológica. A ausência sistemática de exame neurológico no exame físico dos pacientes, a dificuldade de interconsultas com especialidades como neurologia e otorrinolaringologia e o não retorno de grande parte dos pacientes, prejudicaram bastante a análise dessa informação. Consideramos apenas como portadores de seqüelas os casos com grandes déficits neurológicos, descritos no prontuário e alguns que retomaram para revisão com parecer do especialista. Desse modo, sabemos que temos uma subnotificação das seqüelas. Outros problemas menores seriam a não realização de exames laboratoriais de rotina, tais como hemograma, hemocultura ou látex. É importante ressaltar que a ausência desses exames não está associada a quadro clínico ou características do paciente e sim ao médico que

estava de plantão no momento que o paciente foi admitido ou períodos de falta de material no laboratório.

Algumas variáveis foram estratificadas para facilitar a análise. Idade foi *estratificada em menores de 2 anos, entre 2 e 50 anos e maiores que 50 anos*, baseada nos dados da literatura que demonstram letalidade maior nos extremos de idade para pacientes com infecções pneumocócicas. O estado mental na admissão foi classificado em: a) normal; b) alterado e c) coma. A gravidade do quadro da admissão é um dos fatores mais frequentemente associados com letalidade. Como o exame físico do paciente na admissão poucas vezes apresentava exame neurológico, optamos por classificar apenas como normal, alterado ou coma, para evitar erro de mal-classificação. Alguns pacientes apresentaram descrição do quadro neurológico de forma que impossibilitava a diferenciação entre normal ou alterado, por isso, em algumas análises, optamos por classificar simplesmente em coma ou não-coma, o que evitou exclusão das análises de vários pacientes permitindo manter a variável como critério de gravidade.

As definições utilizadas para as variáveis são descritas a seguir. Antibióticoterapia prévia foi considerado como uso de qualquer antibiótico, mais de uma dose, no último mês. Hospitalização prévia foi considerada qualquer internamento nos últimos 30 dias, por mais de 24 horas, exceto para avaliação em PA devido ao quadro atual. Meningite nosocomial foi considerada como aquela cujos sintomas aparecem após o terceiro dia de internamento. Terapia discordante foi o não uso de antibiótico para o qual o *S. pneumoniae* isolado é sensível nos dois primeiros dias de tratamento. Uso de corticoide foi considerado quando esse teve início até 24h do internamento e o paciente fez uso durante pelo menos 48 horas. Foi considerado como portador de seqüelas todos os pacientes que apresentaram

déficit neurológico na alta ou que foram encaminhados para acompanhamento com neurologista. Dias de internamento foi avaliado como variável contínua, obtida através da subtração da data de alta pela data de admissão. As variáveis que estavam sem informação, para alguns pacientes foram excluídas das análises.

4.5 ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

No laboratório do HC Maia, O LCR foi inoculado em placas de agar sangue, preparado com a base Trypticase Soy Agar -TSB (DIFCO Laboratories, Detroit, Michigan, USA) enriquecido com 5% de sangue de carneiro desfibrinado, que foram incubadas à 36°C e 5% CO₂ e examinadas diariamente. As culturas primárias de sangue foram realizadas em meio líquido de TSB – DIFCO, na proporção de 1/10 e incubadas a 36°C por 1 a 7 dias, com subcultivos diários em placas de agar sangue. Após o isolamento do pneumococos, as placas de cultura foram enviadas para o LPBM/FIOCRUZ para confirmação da identificação da bactéria e determinação de susceptibilidade antimicrobiana.

A identificação foi feita através da coloração pelo Gram, susceptibilidade à optoquina e teste de solubilidade em bile. A optoquina é um antibiótico derivado da quinina, utilizado para diferenciar o *Streptococcus pneumoniae* de outros *Streptococcus não-beta-hemolíticos*. Apesar da optoquina ser a chave para identificação laboratorial do pneumococos, cepas resistentes a optoquina já foram descritas. (Borek et al, 1997) Atualmente, recomenda-se que seja realizado também o teste de solubilidade em bile. Foram considerados susceptíveis a optoquina, os isolados que apresentaram uma zona de inibição ≥ 14 mm de diâmetro em torno de

um disco contendo 5 µg de cloridrato de etilhidrocupreína (BBL, Becton Dickinson MicrobiologY Systems, Cockeysville, Maryland, USA) depositado em placa de ágar sangue com crescimento confluyente e incubado por 24 horas a 35°C em atmosfera com 5% de CO₂. Para realizar o teste de solubilidade em bile foram preparadas suspensões bacterianas em solução de cloreto de sódio 0,9%. A turvação da suspensão foi ajustada de forma a conter 10⁸ unidades formadoras de colônia por ml, padrão 0,5 da escala de McFarland. Alíquotas de 0,5 ml de solução de desoxicolato de sódio a 2% ou cloreto de sódio a 0,9% foram adicionados ao tubo teste e tubo controle, respectivamente. Os tubos são incubados a 35°C e observados por um período de até 2 horas. O desaparecimento da turvação indica teste positivo ou lise das células bacterianas.

Após a identificação dos isolados como *Streptococcus pneumoniae*, foram realizadas subculturas para estocagem imediata a -70°C em meio líquido com 40% de soro de cavalo (GIBCO BRL, Grand Island, N.Y., USA), 10% de glicerol e 50% de caldo de TSB (DIFCO).

4.6 SUSCEPTIBILIDADE ANTIMICROBIANA

A susceptibilidade antimicrobiana foi realizada utilizando o teste da difusão em disco (Kirby Bauer) para triagem. Foram testados os antibióticos usualmente utilizados para tratamento das infecções pneumocócicas. O Kirby Bauer tem como principal limitação o fato de não fornecer dados quantitativos e de não discriminar entre resistência intermediária e alta resistência à penicilina. Não há relato de isolados resistentes terem sido considerados sensíveis por esse método; por isso, ele é considerado um excelente teste para triagem (KISKA et al., 1995). O E-teste foi

realizado para todos os isolados cujo halo de inibição foi menor que 20mm, para determinação da CIM para penicilina e cefotaxime. Posteriormente foi realizado a microdiluição em caldo para confirmar os resultados obtidos anteriormente.

A cepa padrão de *S. pneumoniae*, American Type Culture Collection (ATCC) 49619, foi incluída para funcionar como controle de qualidade. Todos os testes microbiológicos foram realizados segundo os critérios do Comitê Nacional de Padronização de Laboratórios Clínicos dos Estados Unidos (NCCLS, 2001).

4.7 TESTE DE DIFUSÃO EM ÁGAR

O teste de susceptibilidade com difusão radial usando o disco de 1µg oxacilina foi utilizado considerando que esse método é o preferido para detectar as cepas de pneumococos resistentes à penicilina devido, a maior sensibilidade e especificidade em comparação com os métodos que utilizam discos com penicilina, ampicilina ou meticilina. Das culturas primárias foram realizadas subculturas em agar Mueller-Hinton, enriquecido com 5% de sangue de carneiro e incubado à 36°C com 5% de CO₂ por 24 horas, após a colocação dos discos de antimicrobiano. Os discos de oxacilina (1µg), cefotaxima, cloranfenicol (30 µg), tetraciclina (30 µg), eritromicina (15µg), clindamicina (2µg), vancomicina (30µg), Trimetoprim/Sulfametoxazol (1,25/23,75 µg) e rifampicina (5 µg) foram rotineiramente testados e os diâmetros das zonas inibitórias foram interpretados segundo as recomendações atuais da NCCLS. Os resultados dos testes de sensibilidade foram comunicados imediatamente à equipe médica do HC Maia através de FAX e os dados anotados em questionário padrão.

4.8 E-TESTE

O E-teste é um método comercial (AB Biodisk, Piscataway, USA) baseado na difusão do antimicrobiano a partir de uma fita plástica contendo um gradiente com diferentes concentrações do mesmo, possibilitando a determinação da CIM.

A metodologia aplicada é semelhante ao Kirby Bauer, diferindo apenas na utilização de fitas com gradiente de antibiótico no lugar de discos de antibiótico. Foram utilizadas fitas contendo concentrações de antibiótico que variam de 0,002 a 32 µg/ml de penicilina e cefotaxima. A leitura foi realizada pela observação do ponto de interseção do crescimento bacteriano com a fita, o qual identifica a menor concentração que o antibiótico é capaz de inibir o crescimento bacteriano.

4.9 MICRODILUIÇÃO EM CALDO.

O teste da microdiluição em caldo é considerado padrão ouro para a determinação da CIM. Este teste foi realizado para confirmar os dados obtidos pelo E-teste e obter dados quantitativos da CIM para os outros antibióticos. Os antibióticos utilizados foram: cefotaxime, clindamicina, cloranfenicol, eritromicina, ofloxacina, penicilina, rifampicina, tetraciclina, vancomicina e sulfametoxazol/trimetoprim. Foram preparadas soluções estoques dos antibióticos na concentração de 1280 µg/ml do agente ativo, seguindo as recomendações do NCCLS (NCCLS, 2001). Foram realizadas doze diluições para cada agente em caldo de Mueller-Hinton (DIFCO) com ajuste de cátions e suplementado com sangue

lisado de cavalo. As diluições seriadas foram distribuídas em placas com 96 poços, acondicionadas em sacos plásticos e congeladas a -70°C , até serem utilizadas. Suspensões salinas dos isolados com aproximadamente 10^8 UFC/ml foram preparadas a partir de amostras cultivadas em ágar sangue, por 48 horas, em dois repiques sucessivos de 24 horas. Cada suspensão foi diluída a 1:100 em solução cloreto de sódio, e alíquotas de $50\mu\text{l}$ dessas diluições foram adicionadas a cada poço da placa. A leitura foi feita após a incubação das placas a 35°C por 20 a 24 horas. A CIM foi determinada através da leitura visual da detecção de turvação do meio de cultivo do poço, sendo aceitável um "botão" de 2 mm, ou turbidez definida em relação ao controle, sem antibiótico.

4.10 DEFINIÇÃO DE CASO

A definição dos isolados como sensível, resistência Intermediária e alta resistência seguiu a padronização do NCCLS. Desse modo, foram considerados com alta resistência à penicilina o *S. pneumoniae* cujo teste apresentou CIM $>1\mu\text{g/ml}$, resistência intermediária ou não susceptível aqueles isolados com a CIM entre $0,12\mu\text{g/ml}$ e $1\mu\text{g/ml}$, e pneumococos susceptível á penicilina, foram as amostras que apresentaram zona de inibição em volta do disco de oxacilina maiores ou iguais a 20 mm no método de difusão radial ou que apresentaram CIM $< 0,12\mu\text{g/ml}$. Com relação à cefotaxime, os isolados foram considerados sensíveis quando apresentavam CIM $\leq 0,25\mu\text{g/ml}$; nível intermediário de resistência com CIM entre 0,5 e $1,0\mu\text{g/ml}$; e alta resistência quando CIM $\geq 2,0\mu\text{g/ml}$.

4.11 SOROTIPAGEM

As amostras foram sorotipadas no Laboratório de Streptococcus do CDC. A reação de Quellung foi utilizada para determinar os sorotipos capsulares dos isolados.

4.12 ANÁLISE DOS DADOS

Um questionário padrão foi preenchido com os dados obtidos (epidemiológicos, microbiológicos, evolução clínica, tratamento). Esses dados foram processados dentro de database, utilizando o programa Epi Info 6. Os programas EpiInfo 6 e R foram utilizados para fazer as análises. O cálculo de incidência foi realizado baseado em informações obtidas no Censo IBGE 2000.

Para responder ao objetivo 3.2.1 foram realizadas análises descritivas dos dados, utilizando-se média, mediana e desvio padrão para as variáveis contínuas e frequência para as categóricas.

Para responder aos objetivos 3.2.2 e 3.2.3 foram realizadas análises univariadas e multivariada. As análises univariadas foram realizadas utilizando como variável de desfecho o tipo de alta do paciente (óbito ou alta), as outras variáveis foram analisadas como exposição. Proporções foram comparadas e significância estatística ($p < 0.05$) foi determinada pelo teste do χ^2 ou teste de Fisher. A média dos valores laboratoriais foram comparadas usando teste t de Student ou Wilcoxon rank. Kaplan Meyer foi utilizado para criar curvas de sobrevida analisando isolados não-susceptíveis e susceptíveis e isolados estratificados por faixa de CIM. O teste de Peto é um teste de logrank modificado, o qual atribui maior peso aos eventos que

ocorrem nos primeiros dias, foi utilizado para avaliar diferença entre as curvas através do valor de p.

Foram utilizados modelos de Cox proportional Hazards visando ajustar para possíveis variáveis de confundimento. Os modelos iniciais, incluíram variáveis consideradas importantes nas análises univariadas e variáveis consideradas com importância biológica. O modelo final foi escolhido através "backward-selection" e incluiu apenas variáveis estatisticamente significantes. A variável CIM para Penicilina foi colocada no modelo na forma de logarítmo na base 2, pois a variável se apresenta distribuída dessa forma. A diluição seriada, como é realizada, vai gerar esta distribuição. Foram criados diversos modelos de Cox, nos quais a variável Log2 CIM foi substituída por variáveis dicotômicas que separavam os pacientes em diferentes níveis da CIM com os seguintes pontos de corte: modelo 1 com CIM $<0,016 \mu\text{g/ml}$ e CIM $\geq 0,016 \mu\text{g/ml}$, modelo 2 com CIM $<0,031 \mu\text{g/ml}$ e CIM $\geq 0,031 \mu\text{g/ml}$, modelo 3 com CIM $<0,062 \mu\text{g/ml}$ e CIM $\geq 0,062 \mu\text{g/ml}$, modelo 4 com CIM $<0,125 \mu\text{g/ml}$ e CIM $\geq 0,125 \mu\text{g/ml}$, modelo 5 com CIM $<0,250 \mu\text{g/ml}$ e CIM $\geq 0,250 \mu\text{g/ml}$ e modelo 6 com CIM $<0,5 \mu\text{g/ml}$ e CIM $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$. Análises multivariáveis foram realizadas utilizando o programa R.

4.13 ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes que preencheram os critérios para inclusão no estudo, foram convidados a participar do estudo e, aqueles que aceitaram, assinaram o termo de consentimento pós-informado, seguindo a orientação e aprovação do Comitê de Ética do HC Maia e do CPQGM/FIOCRUZ (Anexo II e III).

5.0 RESULTADOS

5.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

No período de dezembro de 1995 a novembro de 2002, foram identificados 464 pacientes com meningite pneumocócica no Hospital Couto Maia. Em 23 casos, a cultura apresentou problemas no crescimento ou contaminação, impossibilitando a realização dos testes de sensibilidade e sorotipagem. Os pacientes que evoluíram para óbito no pronto atendimento (11 pacientes) ou cuja punção foi realizada pós-morte (2 pacientes) foram excluídos das análises. Desse modo, restaram 428 pacientes com meningite pneumocócica confirmada por cultura, que assim, constituíram a população estudada. A tabela 1 mostra as características dos pacientes excluídos e incluídos no estudo. Não foram encontradas diferenças significativas entre esses dois grupos.

O critério de inclusão utilizado foi pacientes com meningite bacteriana confirmada pelo exame do LCR que apresentaram cultura positiva no LCR ou sangue para *S. pneumoniae*. Foi realizado ainda, levantamento dos dados obtidos dos livros de LCR no HC Maia, para avaliar o número de pacientes com culturas negativas e tentamos caracterizar esses pacientes para identificar um possível viés de seleção. No período de 10 meses, foram realizados 3150 exames de LCR destes, 69% (2182/3150) foram normais; 460 (15%) foram compatíveis com meningite viral, 117 (3,7%) foram meningite bacteriana com agente etiológico identificado e 322 (10%) foram sugestivos de meningite bacteriana, com etiologia não definida e 69 (2,2%) foram meningite pneumocócica. Entre esses 69 casos, 60 (87%) foram

confirmadas por cultura, 4 (6%) identificados por Gram e Látex, 3 (4%) identificados pela coloração de Gram e 2 (3%) apenas pelo Látex.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com meningite pneumocócica incluídos e excluídos do estudo.

	Excluídos	Incluídos	χ^2	Valor de p
	n= 26*	n=428		
	n (%)	n(%)		
Idade				
	< 2 anos	11 (42)	185 (43)	
	2 – 50 anos	13 (50)	223 (52)	0,49
	> 50 anos	2 (8)	20 (5)	0,78
Gênero:	Feminino	9 (35)	154 (36)	0,02
	Masculino	17 (65)	274 (64)	0,89
Procedente de Salvador (n=23)		13 (56)	191 (45)	1,25
Coma na admissão (n= 21)		2 (10)	68 (15)	0,30
Resistência Interm à Penicilina (n=13)		2(15)	66 (15)	0,12
Óbito (n=21)		7 (33)	165 (39)	0,23

* dos 36 pacientes excluídos, apenas 26 tinham informações disponíveis

A distribuição temporal desses casos (Gráfico 2) demonstra que a doença se apresenta de forma endêmica com casos notificados em todos os meses do ano, e com discreto aumento no período de maio a agosto. Entre os moradores da cidade de Salvador (191/428), durante o período do estudo, a incidência anual média foi de 1,11casos por 100.000 habitantes. Considerando apenas os menores de dois anos de idade, a incidência anual de meningite pneumocócica foi de 15,016 casos por 100.000 habitantes.

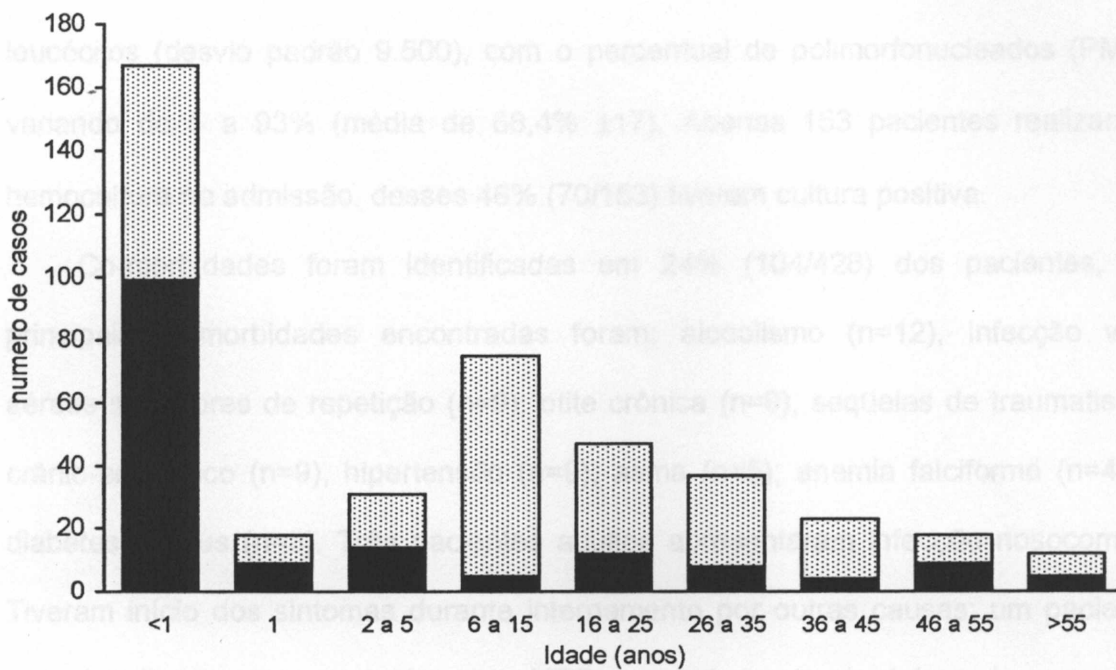
Gráfico 2. Distribuição dos casos de meningite pneumocócica, no período de dez/95 a nov/02 (N=428) identificados no Hospital Couto Maia-Salvador/BA.

A incidência foi maior para o sexo masculino, não apenas na população geral (1,49 casos por 100.000 habitantes versus 0,77 casos por 100.000 habitantes, respectivamente), como nos menores de dois anos, 17,4 casos por 100.000 habitantes para sexo masculino e 12,57 casos por 100.000 habitantes para o sexo feminino. Os dados de incidência obtidos para a cidade de Salvador são semelhantes aos dados da sua região metropolitana, onde foram incluídos cerca de 30 municípios localizados num raio de 75Km desta capital.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM MENINGITE PNEUMOCÓCICA

Os dados analisados demonstram uma maior frequência de meningite para os pacientes do sexo masculino 64% (274/428). A faixa etária menor que 2 anos foi responsável pela maioria dos casos. A variação de idade foi de 0 a 79 anos, sendo que 39% (167) tinham menos 1 ano, 46% (198) tinham até 2 anos de idade e 5% eram maiores de 50 anos. A média de idade foi 13 ($\pm 0,82$), e a mediana foi 5,0 anos. (Gráfico 3).

Gráfico 3. Distribuição por faixa etária dos pacientes com meningite pneumocócica, em Salvador – BA
 ■ Óbito, □ Alta.



Os sinais e sintomas de meningite relatados na admissão do paciente tiveram início nas primeiras 72 horas do internamento em 72% (271/374) pacientes. O quadro clínico apresentado foi febre em 94%, rigidez de nuca em 48%, convulsão em 36%, inconsciência em 16%. Não houve diferença na apresentação clínica entre os pacientes com bactéria sensível ou não-sensível à penicilina.

Os pacientes admitidos realizaram exame do LCR para confirmação diagnóstica de meningite, 2,3% (10 pacientes) tiveram a bioquímica prejudicada. O número de células no LCR variou de 0 a 10.000 células/ μ l, com média de 4231 ± 4135 células/ μ l e moda 10.000, ou seja, aproximadamente 30% dos exames apresentaram 10.000 células/ μ l de LCR. A concentração média de proteína no LCR

foi de 362 mg/dl (desvio padrão 130), e a concentração de glicose variou de 0 a 131 mg/dl com média de 26,2 mg/dl. Os dados do LCR, na maioria dos pacientes, confirmam a apresentação laboratorial esperada para meningite bacteriana. O leucograma foi realizado em 322 pacientes, que apresentaram em média 17.100 leucócitos (desvio padrão 9.500), com o percentual de polimorfonucleados (PMN) variando de 5 a 93% (média de 68,4% \pm 17). Apenas 153 pacientes realizaram hemocultura na admissão, desses 46% (70/153) tiveram cultura positiva.

Co-morbidades foram identificadas em 24% (104/428) dos pacientes, as principais co-morbidades encontradas foram: alcoolismo (n=12), infecção vias aéreas superiores de repetição (n=9), otite crônica (n=9), seqüelas de traumatismo crânio-encefálico (n=9), hipertensão (n=9); asma (n=5); anemia falciforme (n=4) e diabetes melitus (n=3). Três pacientes adultos apresentaram infecção nosocomial. Tiveram início dos sintomas durante internamento por outras causas: um paciente por alcoolismo, uma paciente com AIDS em tratamento de tuberculose e uma paciente portadora de valvulopatia internada para investigar desconforto torácico.

5.3 TRATAMENTO E EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM MENINGITE PNEUMOCÓCICA.

O HC Maia é um hospital de referência para tratamento de meningites, e a semelhança de vários outros, não possui protocolo de tratamento por patologia. Cada médico pode conduzir seu paciente da forma que considerar mais adequada, utilizando as medicações padronizadas no hospital. Observamos, durante o período do estudo, algumas alterações nas prescrições de antibiótico e de corticoide, muitas vezes motivada por discussões clínicas que ocorreram no hospital ou por

modificação no quadro de médicos do hospital. O presente estudo não teve nenhuma interferência direta no tratamento dos pacientes.

No início do estudo, os pacientes admitidos com quadro compatível com meningite bacteriana eram tratados com ampicilina (300mg/Kg/dia, sendo 12g/dia para adultos) isoladamente ou associada a cloranfenicol (principalmente as crianças, devido à possibilidade de meningite por *H. influenzae*). As modificações no uso empírico de antibiótico para pacientes com suspeita de meningite pneumocócica no decorrer do período do estudo é mostrada no gráfico 1. As doses preconizadas foram: 200mg/Kg/dia para Ceftriaxone e 60 mg/Kg/dia para Vancomicina. De forma geral, os pacientes foram tratados por 14 dias, sendo esse período prolongado nos pacientes que apresentavam complicações, a critério do médico assistente. Foi utilizada terapia discordante em 5% dos pacientes, ou seja, 21 pacientes não utilizaram nas primeiras 24 horas de internamento nenhum antibiótico beta-lactâmico ao qual o isolado era sensível *in vitro*.

O uso de corticoide foi mais freqüente nas crianças menores de 2 anos de idade. Entretanto, 302 (71%) pacientes fizeram uso desse medicamento durante o internamento. Entre os pacientes que usaram corticoide, 78% iniciaram nas primeiras 24 horas de internamento e em 73% deles a duração do tratamento foi de 1 a 5 dias. No HC Maia, é preconizado o uso de Dexametasona na dose de 0,15mg/Kg de 6/6 horas, no entanto, a duração do tratamento não segue padronização. Ao contrário do que ocorreu com os antimicrobianos, não houve alteração na proporção de pacientes que usaram corticoide com o passar do tempo, durante a vigilância.

A taxa de letalidade geral observada foi de 39% (165/428), com 55 pacientes (33%) evoluindo para óbito nas primeiras 24 horas de internamento, um total de 125

pacientes (76% dos óbitos) evoluíram para óbito nas primeiras 46 horas de internamento. Durante o internamento, 19,2% dos pacientes tiveram sinais neurológicos focais alterados e 53% dos pacientes necessitaram de atendimento em UTI, com uma duração média de três dias e uma variação de 0 a 21 dias. A duração do internamento variou de 0 a 79 dias, com média de $12,8 \pm 12,4$ dia e mediana de 12 dias. O índice de seqüelas foi de 34%, sendo as alterações de pares cranianos e déficit motor, as mais freqüentes. A descrição inadequada do exame neurológico dos pacientes no prontuário dificultou a identificação de pacientes com seqüelas, gerando possivelmente um valor subestimado.

5.4 SUSCEPTIBILIDADE ANTIMICROBIANA E SOROTIPAGEM

Os 428 pacientes identificados no HC Maia, com cultura de líquor positiva para *S. pneumoniae* tiveram seus isolados analisados através do teste de difusão em disco de oxacilina 1µg, E-teste e microdiluição em caldo. Seguindo a padronização do NCCLS, a partir dos resultados obtidos no teste de microdiluição em caldo, 15% dos isolados tiveram resistência intermediária e apenas 01 isolado apresentou alta resistência à penicilina. Já com relação à Cefotaxime, todos os isolados foram sensíveis, exceto um, que apresentou resistência intermediária.

Avaliando os resultados obtidos nos três métodos utilizados para determinação da susceptibilidade à penicilina, observamos que o percentual de não-susceptibilidade à penicilina seria de 24,3% (104/428) pelo Kirby Bauer, 13,8% (59/428) pelo E-teste e 15,4% (66/428) pela microdiluição em caldo. Considerando

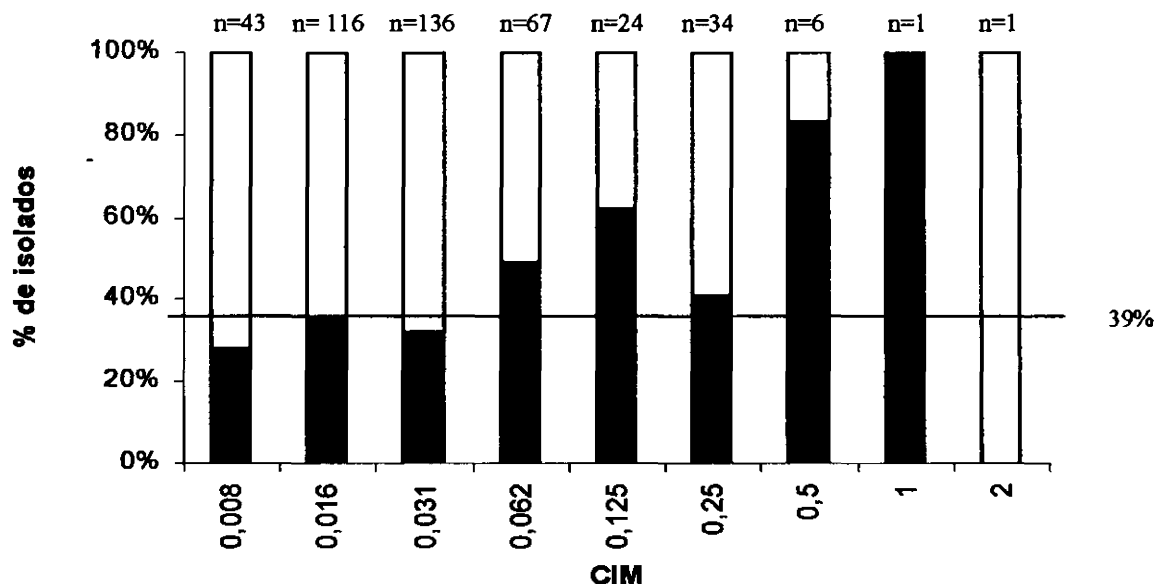
padrão ouro a microdiluição em caldo. A utilização do Kirby Bauer como triagem, seguida do E-teste para determinação da CIM apresentou sensibilidade de 87,9% e especificidade de 99,7% (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação entre os testes de microdiluição em caldo com a associação teste difusão em disco/E-teste no sistema de vigilância para resistência à penicilina em casos de meningite pneumocócica em Salvador, Bahia.

Difusão de disco / E-teste	Microdiluição em Caldo			
	Não-susceptível N (%)		Susceptível N (%)	
Não-susceptível	58	(88)	1	(0,3)
Susceptível	8	(12)	361	(99,7)
Total	66	(100)	362	(100)

A distribuição dos isolados por CIM mostrou-se da seguinte forma: 43 (10%) isolados tinham CIM=0,008 $\mu\text{g/ml}$, 116 (27%) com CIM=0,016 $\mu\text{g/ml}$, 136 (32%) com CIM=0,031 $\mu\text{g/ml}$, 67 (16%) com CIM=0,062 $\mu\text{g/ml}$, 24 (6%) com CIM=0,125 $\mu\text{g/ml}$, 34 (8%) com CIM=0,25 $\mu\text{g/ml}$, 6 (1%) com CIM=0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1 (0,2%) com CIM=1,0 $\mu\text{g/ml}$ e 1 (0,2%) com CIM=2,0 $\mu\text{g/ml}$. Avaliando os isolados que apresentaram as menores faixas de CIM (0.008 a 0.031 $\mu\text{g/ml}$), podemos observar que estes apresentaram letalidade menor que a média geral (39%). Os isolados de CIM \geq 1,0 $\mu\text{g/ml}$, não podem ser avaliados pois apresentam apenas um isolado em cada faixa. (Gráfico 4)

Gráfico 4. Letalidade dos isolados (n=428) de *Streptococcus pneumoniae* por CIM de penicilina em relação a evolução clínica do paciente, identificados no HC Maia no período de dezembro de 1995 a novembro de 2002. ■ Óbito, □ Alta

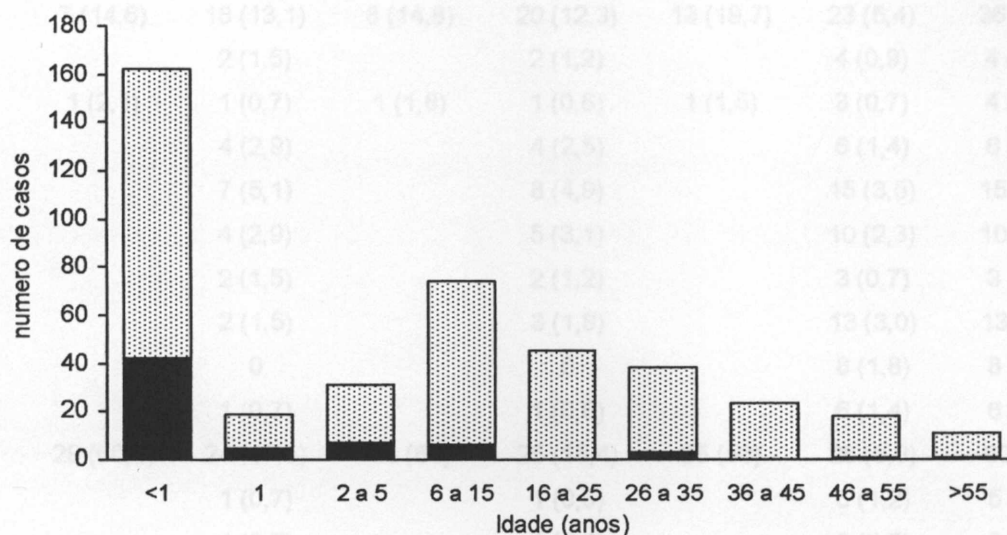


Entre os outros antibióticos avaliados, destaca-se o sulfametoxazol/trimetoprim, 40% (172/428) dos isolados foram não-susceptíveis a este antibiótico. A não sensibilidade a tetraciclina foi encontrada em 117 (27%) isolados, a resistência encontrada para outros antibióticos foi de 1,6% para o cloranfenicol, 0,7% para a eritromicina e 0,2% para rifampicina. Nenhum isolado apresentou não-susceptibilidade a clindamicina ou a vancomicina. Foi observada associação estatisticamente significativa entre não-susceptibilidade a SMX/TMP e penicilina (RR=5,53, CI=3,17 a 9,66, $p<0,001$); a não-susceptibilidade a tetraciclina foi inversamente associada a não-susceptibilidade à penicilina (RR=0,37, CI=0,18 a 0,74, $p=0,002$). Resistências a outros antimicrobianos não foram relacionadas com resistência à penicilina.

Houve uma associação importante entre não-susceptibilidade à penicilina e idade, 73% (48/66) dos isolados não sensíveis foram encontrados em menores de 2

ano de idade, ($\chi^2 = 27,68$; $p < 0,0001$) e 82% (54/66) em crianças até 5 anos (Gráfico 5).

Gráfico 5. Distribuição dos casos de meningite pneumocócica, por faixa etária e resistência à penicilina, identificados no HC Maia, no período de dezembro de 1995 a novembro de 2003, em Salvador-BA. ■ Não-susceptível, □ Susceptível



A tipagem sorológica foi realizada pelo entumescimento capsular. Foram identificados 48 diferentes sorotipos sendo mais freqüentes: 14 (14%), 3 (10%), 6B (8%), 19F (7,5%), 6 A (7%), 23F (5,6%), 18C (5%), 4 (4%), 8 (3,5%), 10 A (3%) e 9N (2,3%). A tabela 3 mostra os sorotipos mais freqüentes entre os menores de 2 anos e na população em geral, estratificando-os por padrão de susceptibilidade à penicilina. Os sorotipos encontrados nos isolados não-susceptíveis à penicilina foram: 14 (53%), 6B (20%), 23F(9%), 19 A e 19F (6% cada) e 23 B (3%). Entre os sensíveis à penicilina, destacaram-se: 3 (11%), 6 A (8%), 19F (8%), 14 (7%), 6B (6%), 18C (6%), 23F (5%) e 8 (4%). Baseado nesses dados de sorotipagem, a utilização da vacina 23-valent reduziria 75,4% de todos os casos de meningite

Tabela 3. Distribuição dos sorotipos de *S.pneumoniae* por susceptibilidade à penicilina, nos pacientes com menos de 2 anos, menores de 6 anos e em todos os pacientes identificadas no período de dezembro/95 a novembro/02, no Hospital Couto Maia- Salvador/BA.

Sorotipo *	<2anos		< 6anos		Todos os pacientes		
	Não susceptível à penicilina	Susceptível à penicilina	Não susceptível à penicilina	Susceptível à penicilina	Não susceptível à penicilina	Susceptível à penicilina	Total n(%)
3		3 (2,2)		4 (2,5)		41 (9,6)	41(9,6)
4		7 (5,1)		8 (4,9)		18 (4,2)	18 (4,2)
5		3 (2,2)		3 (1,8)		5 (1,2)	5 (1,2)
6A		14 (10,2)		17 (10,4)	1 (1,5)	29 (6,8)	30 (7,0)
6B	7 (14,6)	18 (13,1)	8 (14,8)	20 (12,3)	13 (19,7)	23 (5,4)	36 (8,4)
7B		2 (1,5)		2 (1,2)		4 (0,9)	4 (0,9)
7C	1 (2,1)	1 (0,7)	1 (1,8)	1 (0,6)	1 (1,5)	3 (0,7)	4 (0,9)
7F		4 (2,9)		4 (2,5)		6 (1,4)	6 (1,4)
8		7 (5,1)		8 (4,9)		15 (3,5)	15 (3,5)
9N		4 (2,9)		5 (3,1)		10 (2,3)	10 (2,3)
9V		2 (1,5)		2 (1,2)		3 (0,7)	3 (0,7)
10 A		2 (1,5)		3 (1,8)		13 (3,0)	13 (3,0)
11 A		0		0		8 (1,8)	8 (1,8)
13		1 (0,7)		1 (0,6)		6 (1,4)	6 (1,4)
14	29 (60,4)	24 (17,5)	33 (61)	25 (15,4)	35 (53)	25 (5,8)	60 (14)
15B		1 (0,7)		1 (0,6)		5 (1,2)	5 (1,2)
15C		1 (0,7)		1 (0,6)		3 (0,7)	3 (0,7)
17F		4 (2,9)		4 (2,5)		8 (1,8)	8 (1,8)
18A		1 (0,7)		1 (0,6)		6 (1,4)	6 (1,4)
18B		2 (1,5)		3 (1,8)		4 (0,9)	4 (0,9)
18C		9 (6,6)		14 (8,6)		22 (5,1)	22 (5,1)
18 F		3 (2,2)		4 (2,5)		11 (2,5)	11(2,5)
19A	3 (6,25)	0	4 (7,4)	0	4 (6,1)	2 (0,5)	6 (1,4)
19F	4 (8,3)	9 (6,6)	4 (7,4)	14 (8,6)	4 (6,1)	28 (6,5)	32 (7,5)
21		0		0		3 (0,7)	3 (0,7)
23B		1(0,7)		1 (0,6)	2 (3,0)	7 (1,6)	9 (2,1)
23F	4 (8,3)	5 (3,7)	4 (7,4)	5 (3,1)	6 (9,1)	18 (4,2)	24 (5,6)
28 A		1 (0,7)		1 (0,6)		3 (0,7)	3 (0,7)
34		1 (0,7)		1 (0,6)		4 (0,9)	4 (0,9)
35B		0		0		3 (0,7)	3 (0,7)
35F		1 (0,7)		1 (0,6)		3 (0,7)	3 (0,7)
Outros		6 (4,4)		8 (4,9)		23 (5,4)	23(5,4)
Total	48	137	54	162	66	362	428

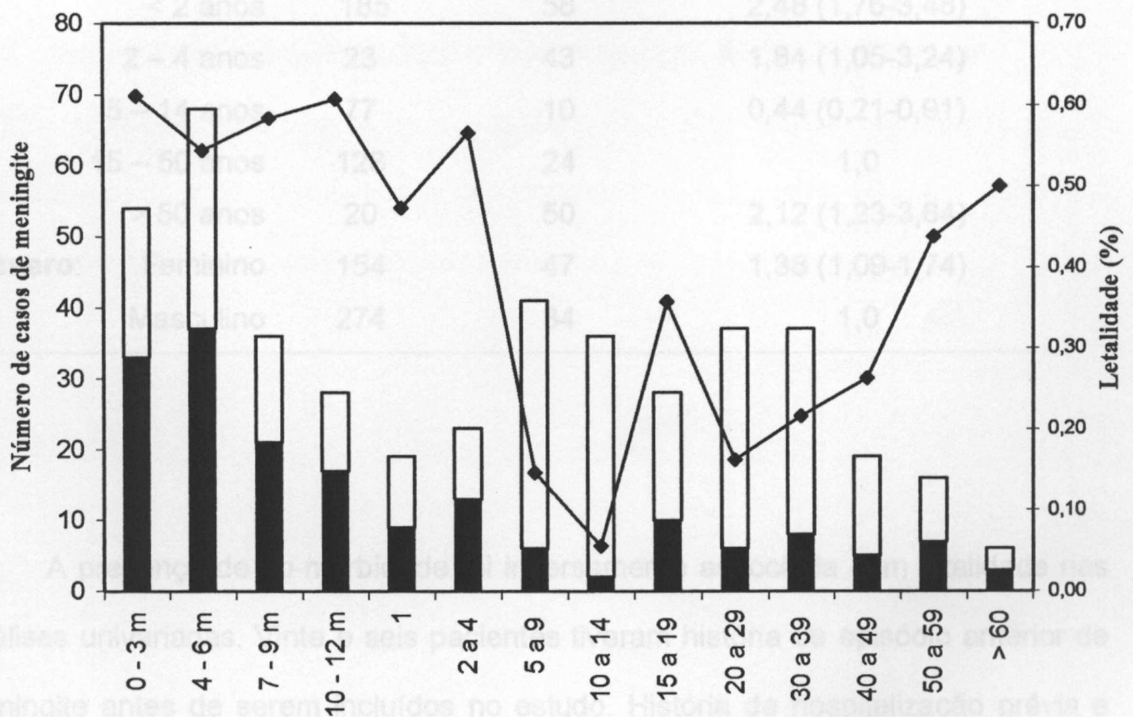
* Foram incluídos apenas os sorotipos que apresentaram >2 isolados.

pneumocócica identificados no estudo. A vacina 7-valent reduziria 46% de todos os casos e 88% dos casos não sensíveis à penicilina. Nas crianças menores de dois anos, 52% de todos os sorotipos e 92% dos não-susceptíveis estão presentes nesta vacina.

5.5 FATORES DE RISCO PARA LETALIDADE

A letalidade observada foi de 165 pacientes dos 428. Crianças com menos de 2 anos, representaram 43% (185/428) dos pacientes admitidos no estudo e tiveram uma letalidade de 58%..

Gráfico 6. Letalidade por meningite pneumocócica, estratificada por faixa etária. ■ Óbito, □ Alta, a curva representa a taxa de letalidade.



Além de altas taxas de letalidade das crianças, os pacientes com mais de 50 anos, tiveram letalidade de 50%. O gráfico 6 mostra a letalidade por meningite estratificada por faixas etárias

As pacientes do sexo feminino, tiveram letalidade (47%) maior que os do sexo masculino (34%) (RR=1,38; IC=1,09-1,74), entre pacientes menores de 2 anos (44 de 70 meninas [63%] versus 64 de 115 meninos [56%] morreram), e nos maiores que dois anos (28/84 mulheres [33%] versus 29 de 159 homens [18%]) (RR=1,74; IC=1,11-2,73).

Tabela 4. Associação entre dados demográficos e letalidade nos pacientes com meningite pneumocócica identificados no HC Maia, no período de dezembro/95 a novembro/02.

	n	Letalidade (%)	RR (IC95%)
Idade:			
< 2 anos	185	58	2,48 (1,76-3,48)
2 – 4 anos	23	43	1,84 (1,05-3,24)
5 – 14 anos	77	10	0,44 (0,21-0,91)
15 – 50 anos	123	24	1,0
> 50 anos	20	50	2,12 (1,23-3,64)
Gênero:			
Feminino	154	47	1,38 (1,09-1,74)
Masculino	274	34	1,0

A presença de co-morbidade foi inversamente associada com letalidade nas análises univariadas. Vinte e seis pacientes tiveram história de episódio anterior de meningite antes de serem incluídos no estudo. História de hospitalização prévia e duração dos sintomas antes do internamento não foram associados à letalidade

(RR=0,98, IC=0,68-1,40 e valor de $t = 0,323$; $p=0,74$) (Tabela 5a). História de convulsão antes do internamento e estado mental alterado na admissão foram marcadores de gravidade do quadro na admissão e, conseqüentemente foram significativamente associados à letalidade (RR=1,82, IC=1,38-2,40 e RR=2,26, IC=1,77-2,89, respectivamente).

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram valores médios de leucograma, percentual de neutrófilos no leucograma, número de células e concentração de proteínas no LCR significativamente menores que os pacientes que evoluíram para alta (Tabela 5b).

A terapia discordante não foi associada a maior letalidade nas análises univariadas (RR=1,25; IC=0,79-1,99), provavelmente pelo pequeno número de observações. O uso de corticoide, embora freqüente, não foi associado a óbito (RR=1,3; IC=0,96-1,75). A admissão em UTI, critério de gravidade da evolução da doença, foi associado ao óbito (RR=4,75; IC=3,29-6,85), conforme esperado.

Alguns sorotipos apresentaram maior proporção de óbitos, foram eles: 14, 6B e 18C. Vale ressaltar que os sorotipos 14 e 6B encontram-se associados à não-susceptibilidade à penicilina, o que não ocorreu com o sorotipo 18C, no qual todos os isolados foram sensíveis à penicilina (Tabela 6).

Tabela 5a. Apresentação clínica e tratamento dos pacientes com meningite pneumocócica identificados no HC Maia, no período de dezembro/95 a novembro/02.

		N	Letalidade (%)	RR (IC95%)
Apresentação Clínica:				
Co-morbidade:	presente	104	27	0,68 (0,48 – 0,96)
	ausente	299	40	1
Hospitalização prévia:	sim	59	37	0,98 (0,68-1,40)
	não	329	36	1
Convulsão antes do internamento	sim	152	49	1,82 (1,38-2,40)
	não	213	27	1
Estado mental na admissão:	alterado	176	57	2,26 (1,77-2,89)
	Inalterado	252	25	1
Tratamento:				
	Terapia discordante	21	48	1,25 (0,79-1,99)
	Terapia concordante	407	38	1
Uso de corticosteroides	sim	302	41	1,30 (0,96-1,75)
	não	118	31	1
Admissão em UTI	sim	218	62	4,75 (3,29-6,85)
	não	207	13	1

Tabela 5b. Apresentação laboratorial dos pacientes com meningite pneumocócica identificados no HC Maia, no período de dezembro/95 a novembro/02.

	n	Óbito (Média±DP)	Alta (Média±DP)	Valor de t	Valor de p
Dados Laboratoriais na admissão:					
Leucograma (10^3 cells/ μ l)	322	12,3(8,1)	19,1(9,6)	-6,0	0,000
Percentual de neutrófilos (%)	321	60,1(19,7)	71,7(13,9)	-5,9	0,000
Leucócitos no LCR (10^3 cells/ μ l)	412	3088(3947)	4899(4103)	-4,38	0,000
Proteínas no LCR (mg/dl)	417	382(123)	349(133)	2,5	0,011

Tabela 6. Sorotipagem dos isolados de pacientes com meningite pneumocócica estratificados por evolução clínica dos pacientes identificados no HC Maia, no período de dezembro/95 a novembro/02.

	N	Letalidade (%)	χ^2 (valor de p)
Sorotipos:			
14	60	50	
3	41	24	
6B	36	61	27,85
19F	32	47	(0,0005)
6 A	30	20	
23F	24	21	
18C	22	55	
4	18	50	
Outros	165	34	

As análises univariadas demonstram que a letalidade foi maior entre pacientes infectados com cepas de pneumococos não-susceptíveis à penicilina, do que nos pacientes com cepas susceptíveis (53% vs 36%, RR=1,48; IC=1,13-1,93). Embora tenhamos detectado uma associação entre resistência a sulfametoxazol/trimetoprim e tetraciclina, com resistência à penicilina (RR=5,53; IC=3,17-9,66 e RR=0,37; IC=0,18-0,74 respectivamente); a não-susceptibilidade a esses antibióticos não foi associada a maior letalidade (Tabela 7).

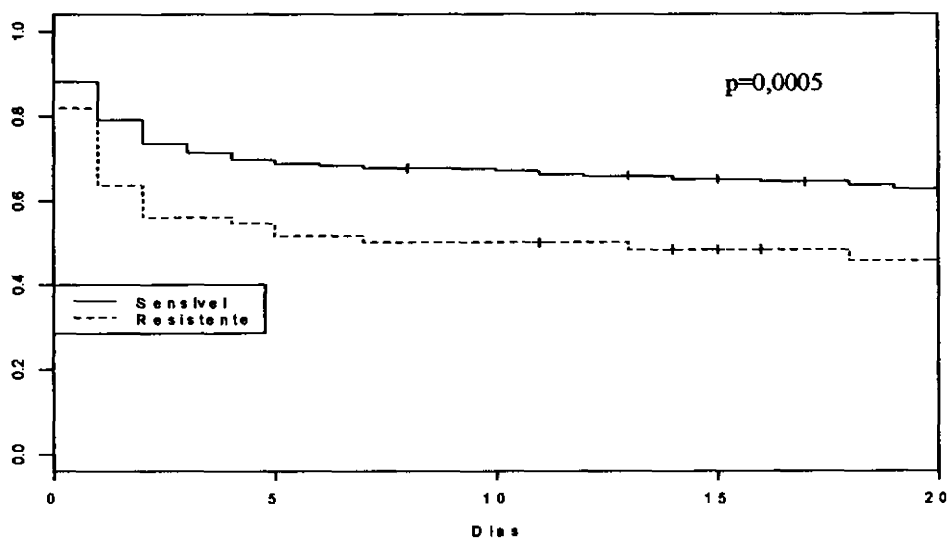
Tabela 7. Susceptibilidade antimicrobiana dos isolados de pacientes com meningite pneumocócica estratificados por evolução clínica dos pacientes identificados no HCMaia, no período de dezembro/95 a novembro/02.

	N	Letalidade (%)	RR (IC95%)
Susceptibilidade antimicrobiana:			
Sensível à penicilina	362	36	1
Não sensibilidade à Penicilina	66	53	1,48 (1,13-1,93)
CIM para Penicilina			
0,008 µg/ml	43	28	1
0,016 µg/ml	116	35	1,27 (0,74-2,17)
0,031 µg/ml	136	32	1,16 (0,68-1,99)
0,062 µg/ml	67	49	1,76 (1,03-3,02)
0,125 µg/ml	24	62	2,24 (1,26-3,97)
0,250 µg/ml	34	41	1,48 (0,79-2,76)
0,5 µg/ml	6	83	2,99 (1,64-5,44)
1,0 µg/ml	1	100	NA
2,0 µg/ml	1	0	NA
TMP/SMX			
Sensível	256	35	1
Resistência intermediária	101	42	1,21 (0,91-1,60)
Resistente	71	45	1,28 (0,94-1,74)
Tetraciclina			
Sensível	311	39	1
Resistência intermediária	19	31	0,81 (0,41-1,58)
Resistente	98	38	0,96 (0,72-1,29)

A curva de sobrevida estratificada por susceptibilidade à penicilina (Figura 2) confirma graficamente a diferença na letalidade entre esses dois grupos (sensível vs resistência intermediária à penicilina), e é considerada estatisticamente significativa

através do teste de Peto ($p=0,000549$). A associação entre sensibilidade reduzida à penicilina e aumento do risco de letalidade foi observado abaixo do cut-off da definição de não-susceptibilidade, com CIM = $0,062 \mu\text{g/ml}$ (Tabela 7)

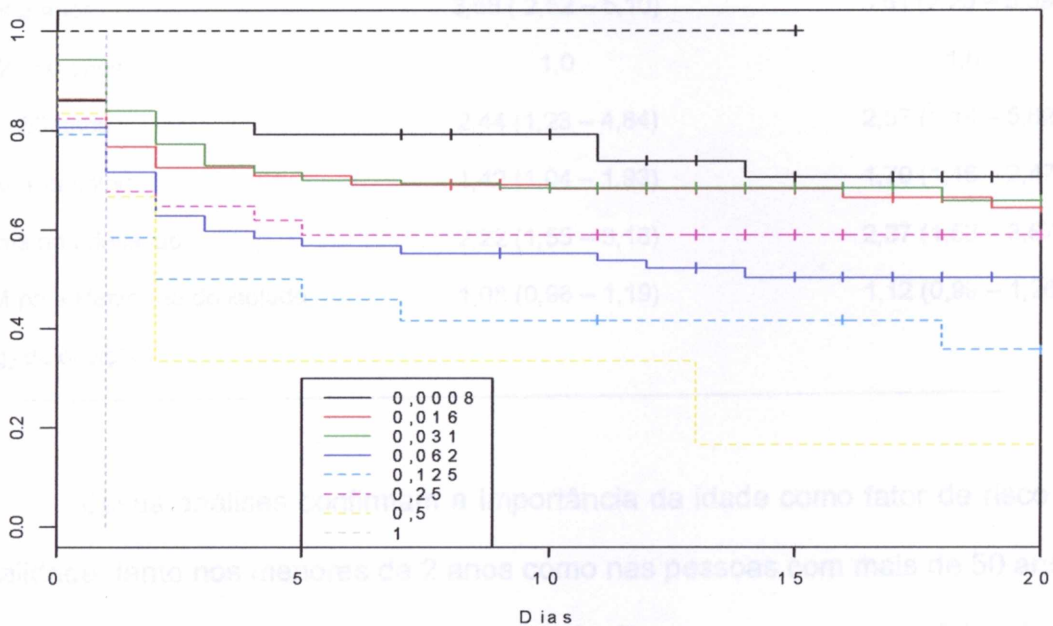
Figura 2. Curva de Sobrevida em pacientes com meningite pneumocócica, estratificados por susceptibilidade à penicilina.



A figura 3 mostra a curva de sobrevida estratificada por grupo de CIM. Embora apareçam várias linhas dificultando um pouco a interpretação, as faixas de CIM consideradas sensíveis pela definição do NCCLS estão representadas por linhas contínuas, enquanto as faixas não-sensíveis por linhas pontilhadas. Existe uma certa ordenação entre as categorias, exceto a que representa CIM= $2,0 \mu\text{g/ml}$ que não é possível analisar porque foi identificado apenas um paciente e CIM= $0,062 \mu\text{g/ml}$ que embora considerada sensível, apresenta curva entre as não-sensíveis. O teste de Peto também mostra que existe uma diferença entre as curvas, no entanto

como o número de categorias é grande, não é possível determinar em quais categorias essa diferença passa a ser importante.

Figura 3. Curva de Sobrevida em pacientes com meningite pneumocócica, estratificados por nível de CIM para penicilina.



As análises multivariadas foram realizadas utilizando o modelo de Análise de Sobrevida de Cox. Esse modelo difere da Regressão Logística por levar em consideração o tempo necessário para a ocorrência do evento, (óbito em nosso caso). Foram incluídas, no modelo, as variáveis que apresentaram significância estatística nas análises univariadas. O modelo final que melhor explicou a associação das variáveis é mostrado na tabela 8.

Tabela 8 – Resultados de dois modelos de Cox (Cox Proportional hazards model) incluindo e excluindo pacientes que evoluíram para óbito nas primeiras 24 horas de internamento.

	Incluindo os óbitos <24 horas N=428	Excluindo os óbitos < 24 horas N=373
Variável	Risco relativo ajustado (intervalo de confiança de 95%)	
Idade do paciente		
< 2 anos	3,58 (2,52 – 5,10)	3,51 (2.29 – 5.39)
2 - 50 anos	1,0	1,0
> 50 anos	2,44 (1,23 – 4,84)	2,57 (1,14 – 5,82)
Sexo Feminino	1,42 (1,04 – 1,93)	1,70 (1,16 – 2,47)
Coma na admissão	2,22 (1,55 – 3,18)	2,37 (1,53 – 3,67)
CIM para Penicilina do isolado (log ₂ da diluição)	1,08 (0,98 – 1,19)	1,12 (0,99 – 1,26)

Essas análises confirmam a importância da idade como fator de risco para letalidade, tanto nos menores de 2 anos como nas pessoas com mais de 50 anos. O sexo feminino e presença de coma na admissão permanecem como fator de risco para letalidade. O risco de letalidade aumenta 1,07 vezes a cada faixa da CIM, embora essa variável não tenha sido estatisticamente significativa, o valor foi próximo da significância, por isso foi mantida no modelo. O modelo excluindo os 55 pacientes que evoluíram para óbito nas primeiras 24 horas do internamento, confirma os achados do modelo anterior.

No entanto, sob o ponto de vista clínico é importante saber exatamente em que diluição vai ocorrer o aumento do risco de letalidade, assim, foram criados vários modelos de Cox, onde a população foi dicotomizada levando em consideração diferentes pontos de corte para a CIM (tabela 9). Observamos que a associação com letalidade ocorre com significância estatística a partir de CIM $\geq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$, ou seja

um nível abaixo da definição do NCCLS para não sensibilidade à penicilina. Dessa forma, esse modelo confirma a associação encontrada para os extremos de idade, coma na admissão e sexo feminino com letalidade. A associação entre CIM $\geq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ e letalidade encontrada na análise univariada se mantém significativa, mesmo quando controlada pelas outras variáveis.

Tabela 9 – Resultado dos modelos de Cox (Cox Proportional hazards model) que utilizaram CIM como variável dicotômica em vários pontos de corte.

Incluindo os óbitos <24 horas			
N=428			
Variável	RR ajustado	CI 95%	Valor de p
Idade			
< 2 anos	3,50	2,45 – 4,99	<0,0001
2 - 50 anos	1,0		
> 50 anos	2,45	1,24 – 4,85	0,01
Sexo Feminino	1,40	1,03 – 1,91	0,031
Coma na admissão	2,26	1,57 – 3,24	<0,0001
CIM $\geq 0,016\mu\text{g/ml}^*$	1,32	0,73 – 2,38	0,36
CIM $\geq 0,031\mu\text{g/ml}^*$	1,27	0,92 – 1,77	0,15
CIM $\geq 0,062\mu\text{g/ml}^*$	1,38	1,0 – 1,91	0,048
CIM $\geq 0,125\mu\text{g/ml}^*$	1,22	0,83 – 1,79	0,32
CIM $\geq 0,250\mu\text{g/ml}^*$	0,99	0,62 – 1,61	0,99
CIM $\geq 0,5\mu\text{g/ml}^*$	1,83	0,81 – 4,14	0,15

* os RR ajustados para estas variáveis foram obtidos através de modelos diferentes ajustados por idade <2, idade >50, sexo feminino e coma na admissão.

6 DISCUSSÃO

A implantação de um sistema de vigilância hospitalar ativa teve importância substancial em nosso meio. Através dele, foram obtidas informações sobre a prevalência de *Streptococcus pneumoniae* não-susceptível à penicilina na cidade do Salvador. Os dados iniciais permitiram a modificação do esquema antibiótico de rotina pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia e forneceram diversas informações que podem auxiliar na compreensão do problema e planejamento de medidas visando reduzi-lo.

Os principais achados deste estudo foram: a) Apresentação Clínica semelhante para os pacientes com meningite causada por PSSP e PNSSP; b) Taxa de Não-susceptibilidade à penicilina de 15%; c) A utilização do Kirby-Bauer associado ao E-teste apresentou bom resultado na determinação da susceptibilidade à penicilina; d) A resistência ao sulfametoxazol/trimetoprim foi associada com não-susceptibilidade à penicilina; e) Alta taxa (39%) de letalidade geral, chegando a quase 60% nos extremos de idade; f) A demora do tratamento, uso de terapia discordante e uso de corticoide não foram associados com maior letalidade; g) Os fatores de risco associados à letalidade foram: sexo feminino, isolado dos sorotipos 14, 6B e 18C e CIM para penicilina $\geq 0,062\mu\text{g/ml}$; h) A associação com letalidade ocorreu nos isolados que apresentaram a CIM em um nível abaixo da definição de resistência utilizada pelo NCCLS; i) As vacinas 7-valent e 23-valent reduziram 46% e 75,4% de todos os casos bem como 88% e 95,5% dos casos não-sensíveis à penicilina.

As apresentações clínica e laboratorial dos pacientes com meningite foram semelhantes, independente do perfil de sensibilidade do isolado. Esses achados concordam com os dados da literatura e têm importante repercussão clínica, uma

vez que diante de um paciente com suspeita diagnóstica de meningite pneumocócica, o tratamento antimicrobiano instituído empiricamente deverá cobrir isolado com padrão de resistência existentes no local, até que o resultado do antibiograma esteja disponível. Vale ressaltar que, a antibioticoterapia empírica adequada deverá ser baseada no perfil de sensibilidade local e não nas recomendações de determinadas sociedades.

A não-susceptibilidade à penicilina encontrada neste estudo foi de 15%, mantendo-se constante nos 07 anos de vigilância. Historicamente tem se observado um aumento progressivo das taxas de resistência à penicilina nas áreas avaliadas (apud CRAIG et al., 1999, CAMARGOS, 2002). Durante o período do estudo, não foi observada tendência para aumento das taxas de resistência embora, no último ano, tenha sido identificado um isolado com alta resistência à penicilina. Uma possível explicação seria que a não-susceptibilidade à penicilina em Salvador é causada pela disseminação na comunidade de alguns clones de *S. pneumoniae* com padrão alterado de sensibilidade (KO et al., 2000). Outra possibilidade seria o fato de estarmos acompanhando apenas isolados de doença invasiva (meningite) numa mesma área, enquanto que os estudos citados anteriormente sobre prevalência de resistência no Brasil, são estudos baseados em vigilância laboratorial, cepas colonizadoras e invasivas, de diversos sítios e locais.

Neste estudo utilizamos três testes para avaliar o perfil de sensibilidade dos isolados de *Streptococcus pneumoniae*. Usamos a associação do teste de difusão em disco com o E-teste, e comparamos os resultados obtidos com o teste de microdiluição em caldo, considerado padrão ouro. Nossos dados mostraram boa correlação entre os testes, ratificando o que é descrito na literatura (KISKA et al., 1995). Dessa forma, validamos o uso daquela associação de testes em nosso meio,

possibilitando a obtenção do resultado do antibiograma num menor tempo, utilizando técnica substancialmente mais simples e de menor custo.

Em nosso estudo encontramos associação entre resistência ao SMX/TMP e não susceptibilidade á penicilina, achado já descrito anteriormente (KO et al., 2000). A suspensão de SMX/TMP é muito utilizada nas crianças, para tratamento das infecções respiratória e urinária; não apenas pela ampla disponibilização do mesmo nos postos de saúde, como pela sua facilidade de aquisição nas farmácias. A exemplo do que tem sido relatado em outros locais (SÉPALA et al., 1997), um programa nacional para controle do uso desse antimicrobiano na comunidade pode ser eficaz na redução da disseminação de isolados com padrão alterado de resistência.

A morbidade por meningite pneumocócica é elevada, alguns estudos relatam que seqüelas neurológicas e neuropsicológicas estão presentes em mais de metade dos pacientes que sobrevivem, atingindo valores como 30% nos países desenvolvidos e 60% nos países em desenvolvimento. (KOEDEL et al., 2002). Este estudo identificou 35% dos pacientes com seqüela. No entanto sabemos que esse valor é sub-estimado, uma vez que esses dados foram obtidos a partir de revisão de prontuário e em vários deles não havia informações sobre exame neurológico do paciente. Alguns estudos como Goethebeur et al. (2000), mostram dados alarmantes na reavaliação pós-alta em crianças com meningite pneumocócica, das quais 10% evoluíram para óbito poucos meses após a alta hospitalar e apenas 33% delas não apresentavam seqüelas. Outro estudo, em adultos, mostrou que pacientes assintomáticos na alta hospitalar apresentam alto risco de desenvolver anormalidades neuropsicológicas (BEEK et al., 2002). Um estudo prospectivo realizado no HC Maia por 09 meses, examinando diariamente todas as crianças

hospitalizadas com meningite piogênica, identificou 39,3% desses com alguma anormalidade compatível com envolvimento encefálico ao exame neurológico na alta hospitalar (LUCENA et al., 2002).

A taxa de letalidade encontrada foi elevada, 39%. No entanto esses dados são compatíveis com os da literatura, uma vez que a letalidade varia com aspectos sócio-econômicos e idade do paciente (KOERN, 2002). A grande proporção de pacientes menores de dois anos, a dificuldade de analisar critérios de gravidade na admissão e a presença de UTI com recursos limitados, podem ter contribuído para manutenção dessa alta taxa.

Embora a associação entre o retardo no diagnóstico/tratamento e pior prognóstico seja aceita teoricamente, ela não foi observada em nosso estudo. No entanto, outros autores também não encontraram correlação entre duração de sintomas e evolução clínica (apud KOEDEL et al., 2002); isso talvez porque a duração dos sintomas é um dado subjetivo que não indica exatamente a duração da meningite atual ou o grau de lesão encefálica. Outra explicação possível seria o fato de que a evolução clínica pode ser afetada por muitas variáveis.

Em estudos observacionais, como este, as decisões de tratamento são tomadas pelo médico assistente e pelo quadro clínico do paciente. Dessa forma, paciente clinicamente instável ou com pior prognóstico receberam corticoide e esquema antimicrobiano de amplo espectro, ou seja, não receberam terapia discordante. A modificação da terapia antimicrobiana empírica, no hospital, ao longo do período de vigilância, foi motivada não apenas pela confirmação da existência de *S. pneumoniae* não-sensível á penicilina em nosso meio, mas pela evolução clínica adversa observada nos primeiros pacientes que foram tratados com terapia discordante. Apenas 21 pacientes fizeram uso de terapia discordante desses, 10

(aproximadamente 50%) evoluíram para óbito reduzindo assim, o poder do estudo em avaliar o impacto da terapia discordante na evolução clínica dos pacientes.

O benefício do uso de corticoide na meningite pneumocócica é controverso, principalmente em adultos. Os estudos de meningite experimental demonstram a correlação entre evolução clínica e gravidade da resposta inflamatória no espaço sub-aracnóide. Como os corticosteroides reduzem a inflamação no espaço sub-aracnóide, vários ensaios clínicos foram realizados utilizando essas drogas como terapia adjuvante em crianças com meningite bacteriana (apud BEEK et al., 2004). Os resultados desses estudos foram controversos e de forma geral, incapazes de comprovar o benefício desse tratamento. Nos últimos anos, dois estudos apresentaram resultados com repercussão importante justificando o uso dos corticosteróides em populações diferentes, um deles comprova redução na taxa de seqüelas auditivas em crianças com meningite por *H. influenzae* b e o outro, justifica o uso dessa medicação também em adultos com meningite pneumocócica (apud BEEK et al., 2004). Neste estudo, observando 302 pacientes, não encontramos diferença na evolução clínica com uso de corticoides. No entanto, é importante ressaltar que o desenho do estudo não é próprio para analisar tal questão.

Um dos achados mais intrigantes do estudo foi a associação de letalidade com gênero. Embora os casos de meningite tenham sido mais prevalentes nas crianças do sexo masculino a letalidade foi maior entre as meninas. Essa diferença permanece mesmo após estratificar os pacientes por idade. Também não foram encontradas associação com outras variáveis que pudessem sugerir maior tempo de doença ou maior gravidade na admissão. Na revisão da literatura, não encontramos resultado semelhante em nenhum outro estudo (FIORE et al., 2000; BUCKINGHAM et al., 2001;). Um estudo realizado no HCMaia, incluindo, durante 09 meses, todos os

pacientes com meningite admitidos no hospital, encontra uma maior prevalência em crianças do sexo masculino, porém não relata associação entre letalidade e sexo (LUCENA et al., 2002). Essa associação permanece significativa nas análises multivariadas. Novos estudos serão necessários para avaliar possíveis explicações para essa associação, para ver se se trata de uma característica local, ou a não identificação dessa associação em outros locais, ocorreu pela falta de poder dos estudos, devido ao pequeno tamanho da população estudada.

Na análise univariada, foi encontrada associação entre óbito e isolados do sorotipo 6B, 14 e 18C. Observando detalhadamente, encontramos associação entre isolados do sorotipo 6B e 14 com não-susceptibilidade á penicilina. Todos os isolados sorotipo 18C são sensíveis à penicilina e não encontramos associação entre esses isolados e outras variáveis como idade ou gênero. A distribuição de sorotipos colonizando a nasofaringe, varia a depender do local do estudo e faixa etária. Num levantamento bibliográfico, apenas um estudo na Grécia, coloca o sorotipo 18C como um dos mais freqüentes colonizando crianças menores de 2 anos (SYROGIANNOPOULOS et al., 2000). Esse sorotipo é freqüentemente associado a doenças invasivas. Brueggemann et al. (2003), relataram que diferenças sorotipo e clone-específicas interferem no potencial de causar doença invasiva em clones do sorotipo 18C. Nossos achados nos sugerem a necessidade de analisar geneticamente os isolados do sorotipo 18C identificados.

Um dos achados mais importantes do estudo foi a associação de letalidade com isolados com CIM $\geq 0,062\mu\text{g/ml}$ para penicilina. É importante ressaltar que esse valor da CIM encontra-se uma diluição abaixo da definição de resistência padronizada pelo NCCLS. Esse achado, não foi descrito anteriormente na literatura, tem repercussão clínica importante. Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica

demonstraram que em se tratando de antibióticos beta-lactâmicos, a variável mais importante na determinação da eficácia do tratamento é o tempo que a concentração do antibiótico excede a CIM no sítio da infecção (SCHENTAG et al., 2001; LUTSAR et al., 1998, CRAIG, 2001). Embora a obtenção de LCR seriados para determinação da concentração de antibiótico ou de bactérias em humanos seja praticamente impossível, vários estudos de meningite experimental têm confirmado essa teoria (LUTSAR, 1997; TAUBER et al., 1984a, TAUBER et al., 1989). Uma vez que, consideramos o tempo que a concentração de antibiótico excede a CIM como importante preditor de eficácia, é possível comparar evolução clínica com a CIM da bactéria (TURNIDGE, 1998). Esse tipo de análise foi realizada por vários estudos analisando tratamento com beta-lactâmicos (apud TURNIDGE, 1998), porém nenhum deles envolvia pacientes com meningite pneumocócica.

Os estudos que avaliaram a evolução clínica de pacientes com meningite pneumocócica não encontraram, em sua maioria, associação entre resistência e letalidade (também não encontramos essa associação quando ajustado nas análises multivariadas), porém a maioria dos estudos levou em consideração apenas a definição de resistência e não os níveis da CIM (BUCKINGHAM et al., 2001; FIORE et al., 2000; ARDITI et al., 1998). É importante salientar que a resistência à penicilina pelo *S. pneumoniae* não é um fenômeno tudo ou nada, e sim um fenômeno concentração-depedente. Dessa forma, é fácil dizer que os isolados nos extremos da CIM são sensíveis ou resistentes, mas aqueles com faixa da CIM intermediária, são dependentes da dose e concentração do antibiótico no sítio da infecção (MUSHER et al., 2001). Essa definição é baseada na opinião de especialistas a partir de informações farmacológicas e dados clínicos. Conforme discutido anteriormente, essa definição precisa de reavaliação constante, não apenas pelo surgimento de

resistência a novas drogas, mas pela obtenção de novos dados clínicos (PHILLIPS, 2001). Nosso estudo, embora observacional, é a maior série de casos de meningite pneumocócica de que temos notícia. A associação de letalidade com isolados com CIM $\geq 0,062\mu\text{g/ml}$ para penicilina foi encontrada na análise univariada e permaneceu significativa nas análises multivariadas, regressão logística (não apresentada) e modelo de Cox. Essa associação também não foi alterada pela exclusão dos pacientes que evoluíram para óbito nas primeiras 24 horas de internamento.

Essa associação talvez possa explicar os achados controversos dos estudos em humanos que comparam evolução clínica com resistência á penicilina (SLOAS et al., 1992; TAN et al., 1994; LEGGIADRO et al., 1994; VILADRICH et al., 1996). A ausência de associação pode ter ocorrido pelo desenho do estudo e pequeno tamanho da amostra estudada, mas certamente, a utilização de um ponto de corte inadequado poderia influenciar os resultados impedindo que fosse encontrado associação positiva ou negativa. Acreditamos que nosso achado é consistente, justificando a reavaliação do ponto de corte de resistência à penicilina para *Streptococcus pneumoniae*, nos casos de meningite.

O elevado impacto das infecções pneumocócicas é indiscutível. A utilização de vacinas é a melhor forma de prevenção. A primeira vacina anti-pneumocócica foi introduzida em 1945, e representou um marco na história da medicina (CULPEPPER, 2003). Infelizmente, atingiu o mercado junto com a penicilina, que era tida como uma forma simples e eficaz de tratar essas infecções sendo, assim considerada desnecessária à época. Nos anos 70, surgiu a primeira vacina comercial (14-valent), que evoluiu para a 23-valent utilizada atualmente (apud CULPEPPER, 2003). É uma vacina polissacarídica, por isso não é imunogênica em menores de 2 anos de idade. Dessa forma, a vacina 23-valent teria pouco impacto na prevenção de meningite

pneumocócica em nosso meio, pois a maioria dos casos ocorre em crianças pequenas. Os sorotipos presentes na vacina correspondem a 75,5% de todos os casos, e 95,5 % dos casos não-sensíveis. A vacina 7-valent, que é a vacina antipneumocócica conjugada, portanto capaz de induzir imunidade a partir de 2 meses de idade, seria mais adequada para nossos pacientes; e apresenta sorotipo correspondentes a 46% de todos os casos e 88% dos casos com isolado não-sensíveis à penicilina em nosso meio. Uma das limitações para a utilização dessa vacina é o custo elevado. Estudos sobre o impacto dessa vacina na incidência de doenças pneumocócicas invasivas podem justificar o seu uso.

As principais limitações encontradas neste estudo foram: a) a inclusão apenas de pacientes com cultura positiva; b) o fato de ser um estudo observacional, que não interferiu no tratamento ou na realização de exames dos pacientes e c) a ausência de avaliação pós-alta. Várias medidas foram tomadas para tentar evitar ou pelo menos minimizar, os problemas gerados pelas limitações do estudo. Ao incluir apenas pacientes com cultura positiva, pudemos estar criando um viés de seleção. Uma vez que a presença do isolado era essencial para determinação da CIM, tentamos comparar os pacientes incluídos portadores pacientes com meningite pneumocócica identificada por Gram ou Látex e pacientes com meningite bacteriana sem etiologia definida. O fato de o estudo ser observacional diminuiu sua capacidade de analisar associações como terapia discordante ou uso de corticosteróide. A ausência de avaliação pós-alta nos impediu de utilizar presença de seqüelas como uma segunda evolução clínica. Outras medidas como utilização de grande número de pacientes, realização de entrevistas, utilização apenas de variáveis objetivas nas análises, análise multivariada e uso do Modelo de Cox, nos permitiram reduzir os principais problemas gerados pelo desenho do estudo.

A análise detalhada dos dados obtidos neste estudo gerou algumas recomendações, destacando-se: a) A vigilância para resistência à penicilina deve ser mantida, e devemos levar em consideração esses dados ao iniciar terapia antimicrobiana empírica para meningite pneumocócica; b) Utilização da associação de Teste de Difusão em Disco e E-teste na prática clínica; c) Restringir o uso de sulfametoxazol/trimetoprim na comunidade; d) Avaliar mais detalhadamente os casos que evoluíram para óbito identificando possíveis intervenções; e) Iniciar estudos com objetivo de: re-avaliar o cut-off de resistência à penicilina; identificar os fatores associados a maior letalidade no sexo feminino; identificar características próprias dos isolados do sorotipo 18C que possam justificar maior virulência; e avaliar a utilização da vacina 7-valent em nosso meio.

7 CONCLUSÃO

- A taxa de letalidade da meningite pneumocócica foi de 39%, atingido valores de 60% nos extremos de idade. O índice de seqüelas encontrado foi de 35%;
- Os fatores de risco associados à letalidade encontrados foram extremos de idade (<2anos e >50 anos), sexo feminino, isolados dos sorotipos 6B, 14 e 18C e isolados com CIM \geq 0,062 μ g/ml.
- A associação de letalidade com sexo feminino encontrada neste estudo não havia sido descrita anteriormente na literatura. Novos estudos serão necessários para avaliar essa associação;
- Não foi evidenciada associação entre letalidade e não-sensibilidade à penicilina. No entanto, encontramos associação significativa entre letalidade e isolados com CIM um nível abaixo da definição de resistência padronizada pelo NCCLS. Acreditamos que nossos dados fornecem evidências suficientes para que seja re-avaliada o ponto de corte utilizado na definição de resistência à penicilina do *S. pneumoniae*, nos casos de meningite.
- Este estudo não encontrou associação entre tempo com sintomas, uso de corticosteroides e terapia discordante com evolução para óbito;
- Embora a taxa de não-sensibilidade à penicilina encontrada nos pacientes com meningite pneumocócica tenha permanecido constante durante o período do estudo, foi identificado um isolado com alta resistência à penicilina no último ano do estudo;

- No HC Maia, os pacientes com suspeita diagnóstica de meningite pneumocócica deveriam utilizar uma cefalosporina de terceira geração como terapia empírica, uma vez que 15% dos isolados são não-susceptíveis à penicilina e apenas 0,2% dos isolados tem resistência intermediária à cefalosporinas;
- A utilização da associação de teste de difusão e disco com E-teste, mostrou boa sensibilidade e especificidade quando comparada a microdiluição em caldo. A utilização desses testes tornará possível a obtenção de antibiograma num menor tempo; utilizando técnica substancialmente mais simples e de menor custo;

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAM, E. P.; GARDNER, A. D.; CHAIN, E. ET AL. Further observations on Penicillin. **Lancet**, **2**:177-189, 1941.
2. ARDITI, M.; MASON, E.O.; BRADLEY, J.S.; TAN, T. Q.; BARSON, W. J.; SCHUTZE, G. E.; WALD, E. R.; GIVNER, L. B.; KIM, K. S.; YOGEV, R.; KAPLAN, S. L. Three-Year Multicenter Surveillance of Pneumococcal Meningitis in Children: Clinical Characteristics, and Outcome Related to Penicillin Susceptibility and dexamethasone Use. **Pediatrics**, **102**:1087-1097, 1998
3. BÉDOS, J.P.; CHEVRET, S.; CHASTANG, C.; GESLIN, P.; RÉGINIER, B.; French cooperative pneumococcus study group. epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus Pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a french survey. **Clin. Infect. Dis.**, **22**:63-72, 1996.
4. BEEK, D. van de; SCHMAND, B.; de GANS, J.; WEISFELT, M.; VAESSEN, H.; DANKERT, J.; VERMEULEN, M. Cognitive Impairment in Adults with Good Recovery after Bacterial Meningitis. **J. Infect. Dis.**, **186**:1047-1052, 2002.
5. BEEK, D. van de; de GANS, J.; McINTYRE, P.; PRASAD, K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review. **Lancet Infect Dis**, **4**:139-143, 2004.
6. BEREZIN, E.N.; CARVALHO, L.H.; LOPES, C.R.; SANALOTTA, A. T.; BRANDILEONE, M.C.; MENEGATTI, S.; SAFADI, M.A.; GUERRA, M.L.C.S. Pneumococcal meningitis in children: clinical findings, most frequent serotypes and outcome. **J. Pediatr.**, **78**:19-23, 2002.
7. BOREK, A. P.; DRESSEL, D.C.; HUSSONG, J.; PETERSON, L.R. Evolving Clinical Problems with *Streptococcus pneumoniae* : Increasing Resistance to Antimicrobial Agents, and Failure of Traditional Optochin Identification in Chicago, Illinois, between 1993 and 1996. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, **29**:209-214, 1997.

8. BRANDILEONE, M. C. **Distribuição de sorotipos, resistência antimicrobiana e perfil molecular de *Streptococcus Pneumoniae* isolado de doença invasiva no Brasil:1993 a 1998.** 1999. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo.
9. BRANDILEONE, M. C.; DI FABIO, J.L.; VIEIRA, V.S.D.; ZANELLA, R. C.; CASAGRANDE, S.T.; PIGNATARI, A. C.; TOMASZ, A.. Geographic distribution of penicillin resistance of *Streptococcus Pneumoniae* in brazil: genetic relatedness. **Microb. Drug Resist.**, 4:209-217, 1998.
10. BRANDILEONE, M. C.; VIEIRA, V.S.D.; ZANELLA, R. C.; LANDGRAF, I. M.; MELLES, C.E.A.; TAUNAY, A.E.; MORAES, J.C.; AUSTRIAN, R. Distribution of serotypes of *Streptococcus Pneumoniae* isolated from invasive infections over a 16-year period in the greater São Paulo area, Brazil. **J. Clin. Microbiol.**, 33: 2789-2791, 1995.
11. BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY. A guide to sensitivity testing: report of the working party on antibiotic sensitivity testing of the British Society for antimicrobial chemotherapy. **J. Antimicrob. Chemother.**, 27:1-50, 1991. Suplemento D.
12. BRUEGGEMANN, A.B.; GRIFFITHS, D.T.; MEATS, E.; PETO, T.; CROOK, D. W.; SPRETT, B. G. Clonal Relationships between Invasive and Carriage *Streptococcus pneumoniae* and Serotype- and Clone-Specific Differences in Invasive Disease Potential. **J. Infect. Dis.**, 187:1424-1432, 2003.
13. BUCKINGHAM, S., MCCULLERS, J. A.; LUJÁN-ZILBERMANN, J.; KNAPP, K. M.; ORMAN, K. L.; ENGLISH, B. K. Pneumococcal meningitis in children: relationship of antibiotic resistance to clinical characteristics and outcomes. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, 20:837-843, 2001.
14. CAMARGOS, P. A. M. Penicillin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Brazil: the tip of the iceberg. **J. Pediatr.**, 78:87-88, 2002.
15. CARRATALÁ J.; MARRON A.; FERNA'NDEZ-SEVILLA, A.; LIÑARES, J.; GUDIOL, F. Treatment of penicillin-resistant pneumococcal bacteremia in neutropenic patients with cancer. **Clin. Infect. Dis.**, 24:148-152, 1997.

16. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Defining the Public health impact of during-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report of a working group. **MMWR**, **45**:1-20,1997.
17. CHOI, E. H.; LEE, H.J. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. **Clin. Infect. Dis.**, **26**:1346-1354, 1998.
18. CRAIG, W.A. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. **Clin. Infect. Dis.**, **26**:1-12, 1998.
19. CRAIG, W. A. Does the dose matter? **Clin Infect. Dis.**, **33**:S233-237, 2001. Suplemento 3.
20. CULPEPPER L. What is the Pneumococcal Conjugate Vaccine?. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/2707_pnt> Acesso em 18 nov. 2003.
21. CUNHA, S. C. **Epidemia de meningite em Salvador: detecção e controle**. 1996. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Salvador.
22. DEEKS, S. L.; PALACIO, R.; RUVINSKY, R.; et al. Risk factors and course of illness among children with Invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* working group. **Pediatrics**, **103**:409-413, 1999.
23. DI FABIO, J. L.; CASTAÑEDA, E.; AGUDELO, C. I.; DE LA HOZ, F.; HORTAL, M.; CAMOU, T. Et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vígia group, 1993 to 1999. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **20**:959-967, 2001.
24. EVANS, G. M.; GAISFORD, W. F. Treatment of pneumonia with 2-(p-aminobenzenesulphonamido) pyridine. **Lancet**, **2**:14-19, 1938.
25. FEIKIN, D.R.; SCHUCHAT, A.; KOLCZAK, M. et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. **Am. J. Public Health**, **90**:223-229, 2000.
26. FELDMAN, C.; KALLENBACH, J. M.; MILLER, S. D.; THORBURN, J. R.; KOORNHOF, H. J. Community-acquired pneumonia due to penicillin-resistant pneumococci. **N. Engl. J. Med.**, **313**:615-617, 1985.

27. FILE JUNIOR., T. M. Appropriate use of antimicrobials for drug-resistant pneumonia: focus on the significance of β -lactam-resistant *streptococcus pneumoniae*. **Clin. Infect. Dis.**, **34**:S17-26, 2002. Supplemento 1.
28. FINLAND, M.; BROWN, J. W.; RAUH, A.E. Treatment of pneumococci meningitis. **N. Engl. J. Med.**, **218**:1033-1044, 1938.
29. FIORE, A.E.; MORONEY, J. F.; FARLEY, M.M.; HARRISON, L. H.; PATERSON, J. E.; JORGENSEN, J. H.; CETRON, M.; KOLCZAK, M. S.; BREIMAN, R. F.; SCHUCHAT, A. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. **Clin. Infect. Dis.**, **30**:71-77, 2000.
30. FREIRE, H. B. M. Pneumococcal infections: current considerations. **J. Pediatr.**, **78**:3-5, 2002.
31. FRIEDLAND, I. R.; KLUGMAN, K. P. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. **Lancet**, **339**:404-408, 1992.
32. FRIEDLAND, I. R.; KLUGMAN, K. P. Antibiotic-Resistant pneumococcal disease in South African children. **Am. J. Dis. Child.**, **146**:920-923, 1992.
33. FRIEDLAND, I.R. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **14**:885-890, 1995.
34. GARCIA-LEONI, M. E.; CERENADO, E.; RODEÑO, P.; QUIRÓS, J. C. L. B.; MARTÍNEZ-HERNANDÉZ, D.; BOUZA, E. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. **Clin. Infect. Dis.**, **14**:427-435, 1992.
35. GIEBINK, G.S. The Prevention of Pneumococcal disease in children. **N. Engl. J. Med.**, **345**:1177-1183, 2001.
36. GOETGHEBUER, T.; WEST, T.E.; WERMENBOL, V.; CADBURY, A L.; MILIGAN, P.; LOYD-EVANS, N.; ADEGBOLA, R. A.; MULHOLLAND, K.; GREENWOOD, B. M.; WEBER, M. W. Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in children in The Gambia. **Trop. Med. Internat. Health**, **5**:207-213, 2000.

37. GRAY, B.M.; CONVERSE III, G.M. & DILLON Jr., H.C. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. **J. Infect. Dis.**, **142**:923-33,1980.
38. HANSMAN, D.; BULLEN, M.M. A Resistant Pneumococcus. **Lancet**, **2**: 264-265, 1967.
39. HANSMAN, D.; GLASGOW, H. Pneumococci isolated from man. **N. Engl. J. Med.**, **284**:175-177,1971.
40. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Resultado do censo da População de Salvador, Bahia, 2000.
41. JACOBS, M. R.; APPELBAUM, P. C.; LASER Study Group. Susceptibility of 1100 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in 1997 from seven Latin American and Caribbean countries. **Int. J. Antimicrob. Agents**, **16**:17-24, 2000.
42. KAPLAN, S. L.; MASON, E. O. Management of Infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. **Clin. Microbiol. Rev.**, **11**:628-644,1998.
43. KAPLAN, S.L. Management of pneumococcal meningitis. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **21**:589-582, 2002.
44. KEEFER, C. S.; BLAKE, F.G.; MARSHALL JUNIOR, E. K. ; LOCKWOOD, J.S.; WOOD JUNIOR, W.B. Penicillin in the treatment of infections: a report of 500 cases. **JAMA**, **122**:1217-1224, 1943.
45. KERTESZ, D. A.; DI FABIO, J.L.; BRANDILEONE, M.C.C.; CASTAÑEDA, E.; ECHÁNIZ-AVILES, G.; HEITMANN, I.; HOMMAN, A.; HORTAL, M.; LOVGREN, M.; RUVINSKY, R. O.; TALBOT, J. A.; WEEKS, SPIKA, J. S.; PAHO Pneumococcal surveillance group. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan America Health Organization surveillance study. **Clin. Infect. Dis.**, **26**:1355-1361, 1998.
46. KISKA, D.L.; KERR, A.; JONES, M.C.; CHAZOTTE, N.N.; ESKRIDGE, B.; MILLER, S.; JORDAN, M.; SHEAFFER, C.; GILLIGAN, P.H. Comparison of Antimicrobial Susceptibility Methods for Detection of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. **J. Clin. Microbiol.** **33**:229-232, 1995.
47. KO, A.; REIS, J.; COPPOLA, S.; GOUVEIA, E. CORDEIRO, S.; LOBO, T.; PINHEIRO, R.; SALGADO, K.; DOURADO, C.; TAVARES-NETO, J.; ROCHA, H.;

- REIS, M.; JOHNSON, W.; RILEY, L. Clonally related penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 from cases of meningitis in Salvador, Brazil. **Clin. Infect. Dis.**, **30**:78-86, 2000.
48. KOEDEL, U.; SCHELD, W. M.; PFISTER H-W. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. **Lancet Infect. Dis.**, **2**:721-736, 2002.
49. KRYSAN, D.J.; KEMPER, A.R. Claims of equivalence in randomized controlled trials of the treatment of bacterial meningitis in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **21**:753-757, 2002.
50. LEGGIADRO, R. J.; BARRET, F. F.; CHESNEY, P.J.; DAVIS, Y.; TENOVER, F. C. Invasive pneumococcal with high level penicillin and cephalosporin resistance at a mid-south children's hospital. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **13**:320-322, 1994.
51. LEVIN, A.S.S.; TEIXEIRA, L.M.; SESSEGOLO, J.F.; BARONE, A.A. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobials in São Paulo, Brazil: clinical features and serotypes. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **38**:187-192, 1996.
52. LEVIN, A.S.S.; SESSEGOLO, J.F.; TEIXEIRA, L.M.; BARONE, A.A. Factors associated with penicillin-nonsusceptible pneumococcal infections in Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, **36**:807-813, 2003.
53. LUCENA, R.; GOMES, I.; CARDOSO, E.; GOES, J.; NUNES, L.; CARDOSO, A.; RODRIGUES, B.; SOUZA, M.; NOVAES, M. A.; MELO, A. Aspectos Clínicos e Laboratoriais de meningite piogênica em lactentes. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **60**:281-284, 2002
54. LUTSAR, I.; McCracken, G. H.; FRIEDLAND I. R. Antibiotic Pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. **Clin. Infect. Dis.**, **27**:1117-1129, 1998.
55. MARQUES, H.H.S.; YAMAMOTO, M.; SAKANE, P.T.; CAIAFFA-FILHO, H.H.; MENDES, C.M.F. Relatively penicillin-resistant pneumococcal meningitis in a brazilian infant. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **7**:433-434, 1988.
56. MELI, D.N.; CHRISTEN, S.; LEIB, S. L.; TAUBER, M. G. Current concepts in the pathogenesis of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, **15**:253-257, 2002.

57. MENDES, C.; MARIN, M.E.; QUIÑONES, F.; SIFUENTES-OSORNIO, J.; SILLER, C.C.; CASTANHEIRA, M.; ZOCCOLI, C.M.; LÓPEZ, H.; SÚCARI, A.; ROSSI, F.; ANGULO, G.B.; SEGURA, A.J.A.; STARLING, C.; MIMICA, I.; FELMINGHAM D. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Latin America: results from the PROTEKT Surveillance study (1999-2000). **Braz. J. Infect. Dis.**, 7:44-61, 2003.
58. MUSER, D.M. Streptococcus pneumoniae. In: MANDELL, G.L.; BENNETT ; J.E.; DOUGLAS, R.D. **Principles and practice of infectious diseases**. 5th.ed. Pennsylvania, USA: Churchill Livingstone, v.2, p. 2128-2147, 2000.
59. MUSER, D. M.; BARTLETT, J. G.; DOERN, G. V. A Fresh look at the definition of susceptibility of Streptococcus pneumoniae to β -Lactam antibiotics. **Arch. Intern. Med.**, 161:2538-2544, 2001.
60. NARAQI, S.; KIRKPATRICK, G. P.; KABINS, S. Relapsing pneumococcal meningitis: Isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin G. **J. Pediatr.**, 85:671-673, 1974.
61. NATIONAL Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th informational. Approved standard M100-S11. Wayne, PA; NCCLS, 2001. Supplement
62. OBARO, S.K.; MONTEIL, M.A; HENDERSON, D.C. The pneumococcal problem. **BMJ**, 312:1521-1525, 1996.
63. PALLARES, R.; GUDIOL, F.; LIÑARES, J.; ARIZA, J.; RUFÍ, G.; MURGUI, L.; DORCA, J.; VILADRICH, P. F. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. **N. Engl. J. Med.**, 317:18-22, 1987.
64. PALLARES, R.; LIÑARES, J.; VADILLO, M.; CABELLOS, C.; MANRESA, F.; VILADRICH, P. F.; MARTIN, R.; GUDIOL, F. Resistence to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. **N. Engl. J. Med.**, 333:474-480, 1995.
65. PHILIPS, I. Reevaluation of antibiotic breakpoints. **Clin. Infect. Dis.**, 33:S230-S232, 2001.

66. REY, L.C.; WOLF, B.; MOREIRA, J.L.B.; VERHOEF J.; FARHAT, C.K. Nasopharyngeal isolates of *S. pneumoniae* from healthy carriers and children with pneumonia: colonization rates and antimicrobial susceptibility. **J. Pediatr.** **78**:105-112, 2002.
67. REY, L.C.; WOLF, B.; MOREIRA, J.L.B.; MILATOVIC, D.; VERHOEF J.; FARHAT, C.K. Antimicrobial susceptibility and serotypes of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children with pneumonia and in children attending day-care centres in Fortaleza, Brazil. **Int. J. Antimicrob. Agents**, **20**:86-92, 2002.
68. ROSENBERG, D. H.; ARLING, P.A. Penicillin in the treatment of meningitis. **JAMA**, **125**:1011-1016, 1944.
69. RUTALA, W. A.; WEBER, D.J. *Streptococcus pneumoniae* Infections: microbiology, epidemiology, treatment and prevention. Disponível em: http://www.medscape.com/viewprogram/2281_pnt> Acesso em 23 abr. 2003.
70. SACHO, H.; KLUGMAN, K.P.; KOORNHOF, H. J.; RUFF, P. Community-acquired pneumonia in an adult due to a multiply-resistant pneumococcus. **J. Infect.** **14**:188-189, 1987.
71. SADER, H. S.; GALES, A. C.; GRANACHER, T. D.; PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; SENTRY Study Group. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates in Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-98). **Braz. J. Infect. Dis.**, **4**:245-254, 2000.
72. SCHENTAG, J. J.; GILLILAND, K. K.; PALADINO, J. A. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? **Clin. Infect. Dis.**, **32**: S39-S46, 2001. Supplmento 1.
73. SCHWARTZ, M. N.; DODGE, P. R. Bacterial meningitis: a review of selected aspects: I General clinical features: Special problems and unusual meningeal reactions mimicking bacterial meningitis. **N. Engl. J. Med.**, **272**:779-787, 1965.
74. SEPPALÄ, H.; KLAUDDA, T.; VUOPIO-VARKILA, J. et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. **N. Engl. J. Med.**, **337**:441-446, 1997.

75. SLOAS, M. M.; BARRETT, F. F.; CHESNEY, P. J.; ENGLISH, B. K.; HILL, B. C.; TENOVER, F. C.; LEGGIADRO, R. J. Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **11**:662-666, 1992.
76. SPECTOR, R. Advances in understanding the pharmacology of agents used to treat bacterial meningitis. **Pharmacology**, **41**:113-118, 1990.
77. STEINBERG, T.; RACHMEL, A.; SAMRA, Z.; ASHKENAZI, S. Penicillin resistant Pneumococcal Meningitis in Israel. **Isr. J. Med. Sci.**, **33**:757-759, 1997.
78. SYROGIANNOPOULOS, G. A.; GRIVEA, I. N.; DAVIES, T. A.; KATOPODIS, G. D.; APPELBAUM, P. C.; BERATIS, N. G. Antimicrobial Use and colonization with Erythromycin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greece during the first 2 Years of Life. **Clin. Infect. Dis.**, **31**:887-893, 2000.
79. TAN, T.Q.; SCHUTZE, G. E.; MASON JUNIOR, E. O.; KAPLAN, S. L. Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. **Antimicrob. Agents Chemother.**, **38**:918-923, 1994.
80. TAUBER, M. G.; SANDE, M. A. Principles in the treatment of bacterial meningitis. **Am. J. Med.**, **20**:224-330, 1984a.
81. TAUBER, M. G.; SANDE, M. A. The impact of penicillin on the treatment of meningitis. **JAMA**, **251**:1877-1880, 1984b.
82. TÄUBER, M. G.; ZAK, O.; SCHELD, W. M.; HENGSTLER, B.; SANDE, M. A. The posantibiotic effect in the treatment of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in rabbits. **J. Infect. Dis.**, **149**:575-583, 1984c.
83. TÄUBER, M. G.; KUNZ, S.; ZAK, O.; SANDE, M. A. Influence of Antibiotic Dose, Dosing Interval, and Duration of Therapy on Outcome in Experimental Pneumococcal Meningitis in Rabbits. **Antimicrob. Agents Chemother.**, **33**:418-423, 1989
84. TEIXEIRA, L. M.; ANDRADE, J. R.C.; LOURENÇO, N. J. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Microbiol.**, **19**:93-99, 1988.
85. TEIXEIRA, L.M.; CARVALHO, M.D.; CASTINEIRAS, T.M.P.P.; FRANCALANZZA, S.A.P.; LEVIN, A.S.S.; FACKLAM, R.R. Serotyping distribution and antimicrobial

resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Brazil (1992-1996). **Adv. Exp. Etiol. Biol.** **418**:269-271, 1997.

86. TILLET, W.S.; CAMBIER, M. J.; McCORMACK, J.E. The treatment of lobar pneumonia and pneumococcal empyema with penicillin. **Bull. N. Y. Acad. Sci.**, **20**:142-178, 1944.

87. TUNKEL, A. R.; WISPELWEY B.; SCHELD M. Bacterial meningitis: recent advances in pathophysiology and treatment. **Ann. Intern. Med.**, **112**:610-623, 1990.

~~TURNIDGE, J. D. The pharmacodynamics of β -Lactams. **Clin. Infect. Dis.**, **27**:10-22, 1998.~~

~~VILADRICH, P. F.; GUDIOL, F.; LIÑARES, J.; RUI, G.; ARIZA, J.; PALLARES, R. Characteristics and antibiotic therapy of adult meningitis due to penicillin resistant pneumococci. **Am. J. Med.**, **84**:839-846, 1988.~~

~~VILADRICH, P.F.; CABELLOS, C.; PALLARES, R.; TUBAU, F.; MARTINEZ-LAGASA J.; LIÑARES, J.; GUDIOL, F. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to streptococcus pneumoniae with decreased susceptibilities to broad spectrum cephalosporins. **Antimicrob. Agents Chemother.**, **40**:218-220, 1996.~~

~~VOGELMAN, B.; GUDMUNDSSON, S.; LEGGETT, J.; TURNIDGE, J.; EBERT, S.; CRAIG, W.A. Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. **J. Infect. Dis.**, **158**:831-847, 1988.~~

~~WATSON, D. A.; MUSER, D. M.; JACOBSON, J.W.; VERHOEF, J. A Brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. **Clin. Infect. Dis.**, **17**:913-924, 1993.~~

~~WHITBY, L. E. H. Chemotherapy of pneumococcal and other infections with 2-((aminobenzenesulphonamido) pyridine. **Lancet**, **1**:1210-1212, 1938.~~

ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO

Hospital Couto Maia/Secretaria da Saúde do Estado da Bahia

Consentimento para Investigação Clínica: Página I

Título do Projeto: Estudo de Meningite Bacteriana no Hospital Couto Maia.

Paciente: _____ No. na Pesquisa: _____

Introdução:

As informações que se seguem descrevem o estudo e seu papel como participante. O entrevistador responderá todas as perguntas que você tiver sobre este questionário ou sobre o estudo. Por favor, ouça com atenção e não hesite em perguntar sobre a informação que está sendo fornecida.

Objetivo do Estudo:

Você está sendo convidado a participar de um estudo que estamos realizando no Hospital Couto Maia sobre meningite bacteriana. A meningite é uma inflamação que ocorre no cérebro, é uma doença grave que acomete principalmente crianças, mas pode ocorrer em qualquer idade.

O objetivo do nosso estudo é conhecer mais as bactérias que causam meningite, estudando como elas são transmitidas; quais são os fatores que fazem com que algumas pessoas apresentem um quadro mais grave que outras; porque algumas crianças parecem ter no sangue uma defesa (anticorpos) contra a bactéria e como elas adquiriram esta defesa. Obtendo estas informações teremos condições, no futuro, de implantar medidas para diminuir o número de pessoas com meningite.

Você está sendo convidado(a) a participar porque você tem meningite bacteriana confirmada por exames ou porque com certeza você não tem esta doença. Todo estudo científico deste tipo precisa comparar pessoas que tem a doença com pessoas que não tem; só assim, saberemos o que é realmente importante para a doença e o que é apenas coincidência.

Procedimento:

Se você voluntariamente decidir participar deste estudo após ter lido este formulário de consentimento, o investigador lhe fará perguntas sobre o local onde você mora, sua ocupação (trabalho) e sua história médica e lerá seu prontuário médico para obter os resultados de seus exames no hospital.

Sigilo:

As perguntas feitas durante a entrevista ou as informações do seu prontuário médico ou dos seus exames serão confidenciais e apenas você e o investigador terão acesso a elas. Você não será identificado (a) em qualquer relatório ou publicação resultante deste estudo.

Participação voluntária:

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar. Você não precisa responder a qualquer pergunta durante a entrevista. Sua recusa em participar no estudo ou em parte do mesmo, não afetará seu cuidado futuro de nenhuma forma, nem prejudicará suas relações como Hospital Couto Maia no

Hospital Couto Maia/Secretaria da Saúde de Estado da Bahia

Consentimento para Investigação Clínica: Página 2

Título do Projeto: Estado de Meningite Bacteriana no Hospital Couto Maia.

Paciente: _____ No. na Pesquisa: _____

presente ou no futuro. Uma cópia deste formulário lhe será dada e você pode ficar com ela. Você não será responsável por nenhuma despesa relacionada a este estudo.

Com quem contatar:

Se você tiver qualquer pergunta futura sobre sua participação neste estudo você pode contatar a Dra. Cibele Dourado pelo telefone: (071) 312-0084. Caso você tenha alguma pergunta no que se refere a você como indivíduo pesquisado, por favor entre em contato com Dr. Edilson Sacramento, Presidente da Comissão de Ética do Hospital Couto Maia, pelo telefone (071) 312-0084. Tanto Dra. Cibele quanto Dr. Edilson podem ainda ser contatados no Hospital Couto Maia cujo endereço é Rua São Francisco, s/a, Monte Serrat, no. 40, CEP 40.425-001, Salvador, Bahia.

Consentimento:

Eu ouvi e entendi este formulário de consentimento. Minhas dúvidas foram respondidas. Eu voluntariamente consinto em participar deste estudo.

Assinatura do paciente

Data

Hora



Impressão dactiloscópica do paciente

Eu ouvi e entendi este formulário de consentimento. Minhas dúvidas foram respondidas. Eu voluntariamente consinto que o paciente do qual eu sou pai ou mãe ou guardião legal participe deste estudo.

Assinatura do pai ou mãe ou guardião legal

Data

Hora



Impressão dactiloscópica do pai ou mãe ou guardião legal

Assinatura da testemunha

Data

Hora

Assinatura do Investigador

Data

Hora

ANEXO I - QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

ESTUDO DE MENINGITE PNEUMOCÓCICA

I. Identificação do Paciente

1. Número de identificação do estudo :
2. Número de Registro ou PA:
3. Se pte foi de outro hospital, qual ? _____
4. Data de admissão: _____/_____/____
5. Nome: _____
6. Entrevista: 1=entrevista 2=revisão prontuário 3=prontuário PA
7. Paciente ou Responsável consentiu a participação?: 1=Sim; 0= Não; 8=NSA; 9=NS.

II. Identificação Microbiológica do HCM.

1. Coloração de gram positiva para diplococcus gram + (1=s, 0=n):
2. Cultura de líquor positiva para *S. pneumoniae*
3. Hemocultura foi positiva para *S. pneumoniae* (1=s, 0=n):
4. Dados do Líquor:
- a. Prejudicada (1=s, 0=n):
- b. Contagem de leucócitos:
- c. Predominância (>75%) de PMNs (1=s, 0=n):
- d. Glicose (mg/dl):
- e. Proteína (mg/dl):

III. Dados Demográficos

- 1a. Idade em anos (se <1ano, coloque 0):
- b. Se <2 anos, idade do paciente em meses:
- c. Se <1 mês, idade do paciente em dias:
2. Sexo (1=M, 0=F):
3. Procedência
- Endereço do paciente:
- 3a Rua _____
- 3b. Bairro: _____ 3e. Cidade: _____

IV. Começo dos Sintomas

- | Sintomas | 1=Sim/0=Não | Começo(Dias antes do HCM) |
|--------------------------|--------------------------|--|
| 1. Quando começou doença | | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 2. Febre | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 3. Dor de cabeça | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 4. Confusão mental | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 5. Sonolência | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 6. Inconsciente | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 7. Convulsões | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 8. Rigidez de nuca | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| 9. Náusea / vômito | <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |

V. Fontes da Infecção de Meningite:

Evidencia? _____

1= Pneumonia; 2 = Otite Média; 3 = Sinusite; 4 = Sepse ou Bacteremia; 5= Endocardite; 6 = Abscesso; 7 = T.C. E. ou fratura craniana; 8 = I.V.A.S; 0 = Não identificado; 99 = Não Sabe; 10= outra

VI. Antecedentes Médicos:

1. Doenças Anteriores

- a. Qual? _____
- b. Alcoolismo _____
- c. Meningite anterior Quantos Episódios ? _____ Data Último: _____
- d. Imunodeficiência Qual _____

VII. Historia de Hospitalizações Anteriores:

1. Foi internado de 0 a 3 dias antes de iniciar sintomas de meningite?
Motivo: _____
- 2a. Hospit. antes dessa doença, por mais de 24 h no último mês :
Onde ? _____ Dias?
- b. Hospit. entre 2 a 3 meses atrás (1=s, 0=n, 9=ns) :
Onde? _____ Dias?
- c. Hospit. entre 4 e 6 meses atrás (1=s, 0=n, 8=nsa, 9=ns):
Onde ? _____ Dias?
- d. Hospit. nos últimos 6 meses (1=s, 0=n, 8=nsa, 9=ns):
Onde? _____ Dias?

VIII. Antibióticos

1. Paciente usou antibióticos (1=s, 0=n):

< 1 mês Entre 1 e 3 meses Entre 3 e 6 meses Últimos 6 meses

Qto tempo atrás	Antibiótico	Período	Onde recebeu

5. Usou β -lactâmicos nos últimos 6 meses
6. Usou Bactrim ou similares últimos 6 meses?

IX. Informação Epidemiológica:

1. Naturalidade: (1=Salvador, 0=interior, 8=outros estados, 9=Não sabe)

Local de nascim.:

1.1. Cidade.: _____ 2. Hosp.: _____

3. Foi amamentado <2 anos (1=s, 0=n, 8=nsa, 9=ns)
Quanto tempo ? _____ LM exclusivo _____ meses
LM + outros alimentos _____ meses

4. Ocupação: _____

5. Paciente está trabalhando (>20 horas/semana) (1=sim, 0=não, 8=nsa, 9=ns):

6. O paciente está estudando (1=sim, 0=não, 8=nsa, 9=ns):

7. O paciente vai para creche:

8. Onde o paciente fica durante o dia: _____
9. Horas que fica fora de casa (1= < 8 h, 2 =8 a 12 h, 3=13 a 15 h, 4=> 16 h, 9=ns):
10. Quantas pessoas moram na casa: (não inclua o paciente)
11. Quantos cômodos tem a casa:
12. Viagens nos últimos 3 meses (1=s, 0=n, 9=ns) Paciente Contactante Onde
- a. Viagem para fora da cidade da residência
- b. Se mora no interior, viagem a Salvador:
- c. Viagem para fora do estado _____

XI. Informação Laboratorial e clínica na Admissão

1. Hematócrito ,
2. Contagem inicial de leucócitos (em milhares): ,
3. Leucograma diferencial a. Segmentados: %
b. Bastões: %
4. Qual dia de hospitalização o Hemograma inicial foi feito:
5. Sinais neurológicos focais:
- 5.1 Qual _____
6. Se < 2 anos, comprimento , Percentil
7. Consciente na admissão? (≥2 anos)
- 7.1. Sensório do paciente: (≥2 anos)
- 1=Alerta , orientado e capaz de obedecer comandos; 5= Irresponsivo;
2= Alerta, não bem orientado ou capaz de obedecer comandos; 8= Não se aplica;
3= Letárgico mas acordado; 9= Não sabe;
4= Acordado apenas à estimulação dolorosa vigorosa;
8. Se criança <2 anos sensório do paciente
- (1=alerta/irritável; 2= sonolento/letárgico; 3= comatoso; 8=nsa; 9=ns)

XII. Tratamento do Paciente

1. Esquema inicial incluiu (1=s, 0=n): a. penicilina ou ampicilina
b. cloranfenicol
c. Rocefim (ceftriaxona)
d. ceftazidima
2. Para os casos que não começou com o Rocefim, foi incluída depois
3. Foi tratada com esteroide IV (1=s, 0=n, 9=ns)
4. quantos dias: dias
5. que dia começou DIH

XIII. Evolução Clínica: Alta FINAL

1. Data da alta: ____/____/____
2. Tipo de alta:
- 1 = curado 2=transferido 3=outro diagnostico 4 = óbito 9=ns
3. Dias internados no HCM:
4. Dias internados no UTI do HCM:
5. Convulsões durante internamento (1=s,0=n, 8=nsa, 9=ns):
6. Evoluiu com sinais neurológicos focais (1=s, 0=n, 9=ns):
- 6.1 Qual _____
7. Deficit neurológico na alta:
- 0 = não tem 1= perda auditiva 2=deficit motor 3 = alt. Nervos cranianos
4 = ataxia 5 = alteração estado mental

ANEXO III - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz



Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz
Rua Waldemar Falcão, 121, CEP: 40295-001
Tel.: (071) 356 8785 Fax: (071) 356 4292
E-mail: sherlock@server01.cpqgm.fiocruz.br
Salvador - Bahia - Brasil

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS DO CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ

PARECER Nº 0038

Protocolo: 0038

Projeto de Pesquisa: "Epidemiologia Molecular das Meningites Bacterianas em Salvador/Bahia".

Pesquisador Responsável: Dr. Albert Ko

Instituição ou Departamento: CPqGM

Considerações: Foram atendidas e esclarecidas todas as pendências referentes aos aspectos éticos do Projeto "Epidemiologia Molecular das Meningites Bacterianas em Salvador/Bahia".

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32/04/97), com base na Resolução 196/96, julga favorável o projeto supracitado.

Salvador, 30 de novembro de 1998


Dr. Italo A. Sherlock
Coordenador do CEP-CPqGM/FIOCRUZ

**CONSELHO REGIONAL DE MADICINA DO ESTADO DA BAHIA
COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL COUTO MAIA**

Salvador 08 de novembro de 1998
Of. Nº

Prezado Dr. Mitermayer

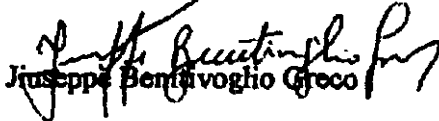
A Comissão de Ética Médica do Hospital Couto Maia após analisar o Projeto de Pesquisa intitulado; "Epidemiologia molecular das Meningites Bacterianas em Salvador". Achou - o de alta relevância e, por não ferir nenhum capítulo do Código de Ética Médica, Declaração de Helsinque e a Declaração Universal do Direitos do Homem aprova o referido projeto para sua realização no Hospital Couto Maia.

A Comissão de Ética Médica do Hospital Couto Maia esta a disposição da referida equipe do projeto para qualquer orientação e esclarecimento.

Atenciosamente



Edilson Sacramento da Silva



Giuseppe Benavoglio Greco



Everaldo Benedito da Silva Costa

Ilmº Sr.
Dr. Mitermayer Galvão dos Reis
Nesta