

Meningite a *Streptococcus Pneumoniae* Revisão Casuística de 6 Anos Hospital de S. Francisco Xavier A propósito da resistência à penicilina e ao cefotaxime

PEDRO FLORES^a, ANA SERRÃO NETO^a, EDUARDA NEVES SOUSA^a, FILOMENA MARTINS^b
FERNANDO NORONHA^a, MV VAZ PATO^c, JM MARTINS PALMINHA^a

RESUMO

Os autores apresentam a revisão de nove casos de meningite a *Streptococcus pneumoniae* que foram internados no Serviço de Pediatria do Hospital de S. Francisco Xavier (HSFX) de 1990 a 1995. Registaram-se seis casos nos meses de Inverno e os restantes três distribuídos ao longo dos restantes meses. A maioria dos casos (cinco) ocorreu no ano de 1995. Cinco crianças tinham menos de um ano de idade, uma era de raça negra e quatro provinham de famílias de baixo meio socio-económico. Diagnosticou-se patologia crónica subjacente em quatro crianças (fístula de LCR, cardiopatia congénita, otite média aguda de repetição e drepanocitose). Na admissão quatro crianças tiveram convulsões e três encontravam-se em choque séptico. A todas foi administrada uma cefalosporina de terceira geração, tendo esta sido associada a ampicilina numa criança com um mês de idade. Quatro estirpes (três isoladas em 1995 e uma em 1993) apresentavam baixa resistência à penicilina; uma destas, com concentração inibitória mínima (CIM) à penicilina de 1 mg/l, apresentava também CIM para o cefotaxime igual a 1 mg/l. A evolução clínica do doente com meningite causada por esta estirpe foi mais lenta, com apirexia apenas ao nono dia de antibioterapia. Verificaram-se dois óbitos durante o internamento e uma criança ficou com défice neurológico grave.

Palavras-chave: *S. pneumoniae*, resistência, penicilina, cefotaxime.

SUMMARY

We reviewed nine cases of *Streptococcus pneumoniae* meningitis admitted to the Paediatric Department of S. Francisco Xavier Hospital between 1990 and 1995. Six children were admitted during the winter months and the remaining cases occurred throughout the year. The majority of cases (five) occurred in 1995. Five patients were less than one year of age, one was black and four came from low economic background. Four children had chronic illness (LCR fistulae, congenital heart disease, recurrent acute otitis media and drepanocytosis). On admission, four children had seizures and three had shock syndrome. All patients were treated with a third generation cephalosporin, except for the case of the one month old infant in which ampicillin was added. Four strains (three identified in 1995 and one in 1993) had an intermediate resistance to penicillin. One of these had a minimal inhibitory concentration (MIC) for penicillin of 1 mg/l and MIC of 1 mg/l for cefotaxime. This patient maintained fever for nine days after beginning of antibiotherapy. Two children died and one remained with severe neurologic sequelae.

Key-words: *S. pneumoniae*, resistance, penicillin, cefotaxime.

^a HSFX – Serviço de Pediatria

^b HSFX – Serviço de Patologia Clínica

^c Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

Sector de Resistência aos Antibióticos

Entregue para publicação em 24/02/97.

Aceite para publicação em 15/04/97.

Introdução

Em Pediatria, o *Streptococcus pneumoniae* é o agente mais comum de infecção bacteriana na comunidade em crianças com idade inferior a quatro anos. Apesar de atingir mais frequentemente o aparelho respiratório, é no sistema nervoso central (SNC) que a infecção pneumocócica assume maior importância, pela morbidade que causa ⁽¹⁾.

Em Portugal, tem sido descrito como principal agente responsável das meningites a *Neisseria meningitidis*, seguida do *Haemophilus influenzae* e do *Streptococcus pneumoniae* ^(2, 3). Contudo, recentemente, alguns países relatam um aumento das meningites causadas pelo terceiro destes agentes ⁽⁴⁾. Pelo nosso lado, verificámos, no ano de 1995, no Serviço de Pediatria do Hospital de S. Francisco Xavier (HSFX) um aumento do número de internamentos por meningite a *S. pneumoniae*, apresentando, três destas estirpes, resistência à penicilina.

Nos últimos anos tem-se observado, na maior parte dos países, um aumento da resistência dos pneumococos à penicilina. Na Europa, nomeadamente em Espanha ⁽⁵⁾ e países do Leste Europeu (Hungria), têm sido referidas percentagens muito elevadas de resistência, que atingem por vezes cerca de 50% ⁽⁶⁾. Em França registaram-se 32,1% de estirpes resistentes no ano de 1994 e em Portugal, no mesmo ano, foram relatadas 23,5% de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina, tendo 7,6% destas estirpes elevada resistência ⁽⁷⁾. Preocupantes são ainda os resultados de um estudo efectuado nos E.U.A., em Memphis, em que se verificou que 16% dos pneumococos isolados do Líquido cefalo-raquidiano (LCR) eram resistentes à penicilina e cefalosporinas de terceira geração ⁽⁸⁾.

Neste contexto, e embora o número de meningites a *S. pneumoniae* observado no nosso Serviço seja reduzido, pareceu-nos importante divulgar os resultados desta casuística.

Material e Métodos

Foi realizado o estudo retrospectivo dos nove processos clínicos de doentes internados no Serviço de Pediatria do HSFX com o diagnóstico de meningite a *S. pneumoniae*, nos quais o isolamento das estirpes foi efectuado no LCR. Os casos ocorreram entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1995.

Dos processos clínicos foram analisados os seguintes parâmetros: ano e mês de internamento, idade, sexo, raça, classe social (Escala de Graffard adaptada), doença crónica coexistente, antibioterapia (AB) recente (menos de 6 meses), sinais clínicos (febre, presença de convulsões ou sinais focais, alterações hemodinâmicas e diátese hemorrágica), AB efectuada, resultado do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) e da determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIMs mg/l), evolução clínica na enfermaria (apirexia e alterações neurológicas), morbidade e mortalidade.

A determinação das CIMs foi efectuada no Sector de Resistência aos Antibióticos do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. De acordo com as concentrações críticas foram definidas a sensibilidade, resistência baixa e resistência elevada, como é apresentado no Quadro I ^(7,9).

QUADRO I

Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM)

A resistência do <i>S. pneumoniae</i> à penicilina e ao cefotaxime é definida da seguinte forma:		
PENICILINA		
Sensível		CIM ≤ 0.06 mg/l
Resistência baixa		0.1 ≤ CIM ≤ 1 mg/l
Resistência elevada		CIM ≥ 2.0 mg/l
CEFOTAXIME		
Sensível		CIM ≤ 0.25 mg/l
Resistência baixa		0.5 ≤ CIM ≤ 1 mg/l
Resistência elevada		CIM ≥ 2.0 mg/l

Resultados

Entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1995 foram internados nove doentes com meningite a pneumococo, tendo-se observado uma maior incidência em 1995 (cinco casos) relativamente aos anos anteriores: 1991 (dois casos); 1993 e 1994 (um caso em cada ano). Os internamentos ocorreram em Dezembro (quatro casos), Março e Maio (dois casos, respectivamente) e Setembro (um caso).

Cinco crianças (55,6%) tinham menos de um ano, duas tinham 2 anos e as duas restantes 5 e 11 anos, respectivamente. A maioria das crianças era do sexo masculino (7/9), sendo oito de raça caucasiana e uma de raça negra. Houve um domínio da classe IV de Graffard (quatro casos) seguida da classe III com três casos, estando os dois restantes na classe II. Tinham patologia crónica coexistente quatro crianças: cardiopatia congénita, otite média aguda (OMA) de repetição, fístula de LCR pós traumatismo craniano e drepanocitose (diagnosticada durante o internamento). Apenas uma criança tinha feito AB há dois meses.

Em relação às manifestações clínicas na admissão, todas as crianças tinham febre, das quais cinco com menos de 24 horas de evolução, três com 48 e uma com 72 horas. Foram observadas convulsões em quatro crianças, duas das quais focais. Três crianças foram internadas com critérios de choque séptico e nenhuma tinha sinais de diátese hemorrágica.

A AB iniciada no Serviço de Urgência foi a seguinte: cefotaxime – sete doentes; ceftriaxone – um doente; ampicilina associada a cefotaxime – um doente com um mês de idade.

A determinação da susceptibilidade aos antibióticos efectuada pelo método de TSA demonstrou a presença de quatro estirpes resistentes à penicilina: uma no ano de 1993 e três no ano de 1995. Destas, uma era simultaneamente resistente ao cefotaxime. Três destas quatro crianças tinham idade inferior a 3 anos, uma era de raça negra, duas enquadravam-se na classe IV de Graffard, três tinham patologia crónica (cardiopatía congénita, OMA de repetição, drepanocitose) e uma tinha feito AB recente.

Em duas estirpes isoladas em 1995 foi confirmada a resistência pela determinação das CIMs. Uma delas apresentava CIM à penicilina igual a 0,1 mg/l, sendo sensível ao ceftriaxone e cefotaxime (CIM=0,64 mg/l). Ao contrário, a outra estirpe era mais resistente, apresentando CIMs à penicilina, ceftriaxone e cefotaxime de 1 mg/l. Estas duas estirpes foram classificadas por serotipia pertencendo, respectivamente, aos serotipos 23F e 9V.

De referir que o *S. pneumoniae* com CIM=1 mg/l à penicilina, ceftriaxone e cefotaxime foi isolado numa criança de 5 anos com OMA de repetição até ao ano anterior, altura em que lhe foram colocados tubos de ventilação. Esta criança não tinha feito AB nos seis meses precedentes. Na admissão foi medicada com cefotaxime. No internamento, a febre manteve-se durante nove dias, se bem que a evolução clínica dos aspectos neurológico e hemodinâmico tinha sido boa. A persistência de febre levou à realização de tomografia computadorizada cranio-encefálica (TAC-CE) ao sétimo dia, a qual não revelou alterações.

A outra criança, de onde se isolou a estirpe de baixa resistência (CIM=0,1mg/l à penicilina, sensível à cefota-

xime e de serotipo 23F), tinha 2 anos de idade, era de raça negra e foi-lhe diagnosticada drepanocitose no decorrer do internamento. A evolução clínica desta criança foi favorável, com apirexia às 48 horas de terapêutica.

Nas outras duas crianças em que se demonstrou resistência à penicilina por TSA, a evolução clínica foi menos favorável: ambas se encontravam em choque séptico na admissão, tendo uma sido transferida para uma Unidade de Cuidados Intensivos e a outra falecido ao quinto dia de internamento.

Nos cinco doentes cujo agente era sensível à penicilina, a evolução durante o internamento foi a seguinte: dois ficaram apiréticos às 48 horas e um às 72 horas de AB; a criança de um mês de idade teve um curso prolongado, com convulsões focais e generalizadas de difícil controle e apirexia apenas ao fim de 20 dias de AB múltipla (ampicilina, cefotaxime, penicilina, cloranfenicol); a quinta criança morreu ao terceiro dia de internamento em choque séptico.

Quanto à morbidade, apenas o doente de um mês de idade ficou com sequelas neurológicas: hemiparésia direita, estrabismo divergente e atraso psicomotor profundo. Nenhum dos outros doentes ficou com défice auditivo avaliado mais de 6 meses após a meningite. Ocorreram dois óbitos, em crianças com critérios de choque séptico na admissão. O TSA revelava resistência à penicilina numa estirpe e sensibilidade na outra.

O quadro 2 resume os dados recolhidos dos processos clínicos estudados.

QUADRO II

Meningites pneumocócicas: resumo dos dados colhidos dos processos clínicos

CASO N.º	ANO	MÊS	IDADE	RAÇA	GRAFFARD	D. CRÓNICA	AB recente	FEBRE	CHOQUE	CONVULSÕES	AB	TSA	CIM (mg/l)	SEROTIPO	DESTINO	SEQUELAS
1	1991	12	11m	B	IV			48 h	+	+	CRO	P ^s , CRO ^s			Óbito	
2	1991	12	5m	B	IV			24 h			CTX	P ^s , CTX ^s			Alta	
3	1993	12	2A	B	III	Card cong		24 h	+	+	CTX	P ^R , CTX ^s			Transferido	
4	1994	12	1m	B	III			48 h		+	CTX/AM	P ^s , CTX ^s			Alta	Paral. cerebral
5	1995	3	5m	B	III			48 h			CTX	P ^s , CTX ^s			Alta	
6	1995	3	6m	B	IV		+	72 h	+	+	CTX	P ^R , CTX ^s			Óbito	
7	1995	5	5A	B	II	OMA repet		24 h			CTX	P ^R , CTX ^R	P=1;CTX=1	9V	Alta	
8	1995	5	2A	N	IV	Drepanocitose		24 h			CTX	P ^R , CTX ^s	P=0,1;CTX=0,64	23F	Alta	
9	1995	9	11A	B	II			24 h			CTX	P ^s , CTX ^s			Alta	

ABREVIATURAS

AM: Ampicilina
 CTX: Cefotaxime
 P: Penicilina
 R: Resistente
 S: Sensível

Restantes abreviaturas: ver texto

Discussão

No estudo da casuística que apresentamos, dos nove casos de meningite a *S. pneumoniae*, cinco ocorreram em 1995. De acordo com informações colhidas em outros Serviços de Pediatria de Lisboa, não se verificou maior número de meningites pneumocócicas em 1995. Durante o ano de 1996, no nosso Serviço, apenas tivemos um caso. Embora não encontrando razões para explicar este aumento de incidência, é importante assinalar que as duas estirpes resistentes eram dos serotipos 23F e 9V, os mais frequentes nas estirpes resistentes isoladas em Portugal^(7,9). As estirpes 23F isoladas no nosso país, partilham o mesmo perfil "pulsed field gel electrophoresis" (PFGE) característico de um clone multirresistente do serotipo 23F originário de Espanha e também detectado nos E.U.A., França e África do Sul⁽⁹⁾. Do mesmo modo, as estirpes resistentes do serotipo 9V apresentam-se relacionadas com os clones genotípicos detectados em França^(10,11). A disseminação destes clones, que estão francamente implantados em Portugal, pode ser responsável pela predominância em 1995 destas meningites a *S. pneumoniae*. Por outro lado, dois dos doentes admitidos em 1995 tinham factores predisponentes para meningite a pneumococos (OMA de repetição e fistula de LCR) e um terceiro tinha maior risco de infecção a pneumococo (drepanocitose)⁽¹⁾. Estes factores foram coincidentes com o maior número de internamentos no ano de 1995.

Quanto à maior frequência nos meses de Inverno, maior incidência abaixo de 1 ano de idade, manifestações clínicas, morbidade e mortalidade, os nossos dados são semelhantes aos publicados⁽¹⁾, embora o facto de se tratar de uma pequena casuística não nos permita tirar ilações estatísticas.

O TSA identificou quatro pneumococos resistentes à penicilina, mas as CIMs efectuadas em dois destes agentes demonstram apenas valores de resistência baixa. O TSA é o ensaio de rotina efectuado em placas de Petri com meio de agar adequado no qual se inocula a estirpe bacteriana e se dispõem discos contendo uma concentração determinada de antibiótico. O halo de inibição do disco é traduzido a partir de tabelas em categorias: sensível, intermédio e resistente. Estas categorias foram definidas a partir das chamadas concentrações críticas resultantes de diversos estudos, entre os quais a farmacocinética do antibiótico e a compilação de informação resultante do sucesso ou falência terapêutica. Contudo, a quantificação das resistências deve ser feita através da determinação das CIMs, método em que a estirpe é submetida ao antibiótico em diluições progressivamente crescentes, registando-se a concentração mínima *in vitro* que inibe o crescimento bacteriano⁽¹²⁾.

A análise dos nossos resultados demonstrou que o conhecimento exacto da CIM é indispensável sempre que se está em presença de uma estirpe resistente no TSA. O pneumococo com resistência à penicilina (CIM=1 mg/l) e ao cefotaxime (CIM=1 mg/l) foi isolado numa criança cuja evolução clínica foi favorável mas lenta, com apirexia apenas ao nono dia de AB. A boa evolução neurológica e hemodinâmica, bem como a normalidade da TAC-CE, permitiu uma atitude expectante neste caso. Porém, devemos estar alertados para o facto de estarem descritas falências terapêuticas com o cefotaxime, mesmo em casos de resistência baixa (CIM=1 mg/l)^(12,13). A importância desta situação é realçada pelo facto de o cefotaxime ser o antibiótico de primeira escolha na terapêutica empírica das meningites na maioria dos centros pediátricos. As categorias definidas pelo TSA não são pois suficientes para o clínico optar por uma terapêutica judiciosa. Estirpes com uma CIM de 0,1, 0,5 ou 2 mg/l terão terapêuticas diferentes, porque a eficácia dos antibióticos no LCR exige que se atinjam as concentrações bactericidas iguais ou superiores a 8 vezes a CIM^(10,12,13). A determinação das CIMs é uma técnica que pode oferecer alguma dificuldade de execução em laboratórios de rotina e está normalmente confinada a laboratórios de referência, nomeadamente o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge em Lisboa. Contudo, esperamos dispôr em breve de técnicas alternativas mais simples, suficientemente padronizadas e cujos resultados serão referidos em CIMs.

Nos doentes cuja evolução clínica não seja rapidamente favorável, é recomendável efectuar uma punção lombar às 48 horas de AB e juntar vancomicina nos casos de meningite pneumocócica, até se dispôr do TSA^(12,13,15). Em Portugal, é referido o alarmante aparecimento de resistência simultânea ao cefotaxime, em 41,3% das estirpes com elevada resistência à penicilina (CIM>2 mg/l), isoladas maioritariamente em doentes adultos⁽⁷⁾. Estes dados reforçam a obrigação de admitir a hipótese de resistência bacteriana, com a consequente necessidade de repetir punção lombar e rever a AB.

Nos nossos doentes, encontramos os seguintes factores de risco para a resistência pneumocócica: raça negra, idade inferior a 3 anos, classe socio-económica baixa e AB com *B*-lactâmico 2 meses antes do internamento. Nas estirpes isoladas os factores de risco eram os serotipos 9V e 23F^(16,17). No pneumococo, a resistência à penicilina não envolve a produção de *B*-lactamases. O *Streptococcus pneumoniae* possui 6 proteínas de membrana envolvidas na síntese de peptidoglicano, principal componente da parede celular desta bactéria. Estas proteínas possuem uma certa afinidade para a penicilina (e outros antibióticos *B*-lactâmicos), sendo denominadas proteínas de ligação à penicilina ("penicillin-binding proteins" - PBPs). A peni-

cilina, ao ligar-se às PBPs, compete como substrato natural, inibindo a síntese do peptidoglicano, com consequente inibição do crescimento bacteriano, e possível morte e lise celular. O mecanismo de resistência à penicilina e às cefalosporinas resulta da alteração das PBPs, com diminuição da afinidade a esses antibióticos. Todas as resistências identificadas até à data são mediadas cromossomicamente e resultam da troca de material genético com outras bactérias. Os genes das estirpes resistentes são mosaicos resultantes da troca da DNA entre pneumococos e outras espécies do género *Streptococcus* (12,18).

Quanto às repercussões da resistência sobre a mortalidade, o número de casos não nos permite tirar conclusões. Contudo, dos dois óbitos ocorridos, apenas numa das crianças tinha sido isolado um pneumococo resistente e, de acordo com a bibliografia, a virulência deste agente não é modificada pela aquisição de resistências (12, 15, 17).

Para terminar, parece-nos necessário dinamizar a vigilância da sensibilidade dos pneumococos isolados nas crianças através da realização de estudos multicêntricos, atendendo ao pequeno número de agentes isolados em exames culturais neste grupo etário.

BIBLIOGRAFIA

1. Todd J. Pneumococcal infections. In Nelson Textbook of Pediatrics.. 15 th Edition. WB Saunders, 1996: 760-761.
2. Miranda C, Carrilho EM, Aguiar J et al. Meningites e septicemias em Pediatria. *Rev Port Pediatr*, 1992; 23: 95-101.
3. Cunha F, Carvalho L. Meningites na criança. In Temas de Pediatria Vol 2 (Patologia Infecciosa). Monografia Beecham, 1993: 169-185.
4. Pato MVV. Comunicação pessoal do Sector de Resistência aos Antibióticos do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Lisboa.
5. Fenoll A, Bourgon CM, Muñoz R et al. Serotype and antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis*, 1991; 13: 56-60.
6. Marton A, Gulyas M, Muñoz R et al. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis*, 1991; 163: 542-548.
7. Carvalho C, Louro D, Vaz Pato MV e grupo multicêntrico. Estudo multicêntrico de vigilância da resistência aos antibióticos em 938 estirpes de *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Port D Infecç*, 1996: 29-37.
8. Leggiadro RJ. Drug resistant *Streptococcus pneumoniae*: a growing concern. APUA newsletter, Spring 1994; 12 (1): 1-3.
9. Vaz Pato MV, Carvalho CB, Tomaz A and Multicentric group. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Portugal. A multicentric study between 1989 and 1993. *Microbial Drug Resistance*, 1995; 1 (1): 59-69.
10. Geslin P, Fremaux A, Sissia G. Étude de 64 méningites de l'enfant à *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline. Réseau national de surveillance des infections pneumococciques (1987-1994). *Méd Mal Infec*, 1994; 24 Spécial: 986-997.
11. Geslin P. Beta lactamines et pneumococques multi-résistants isolés en France (1984-1994). *Med et Hyg*, 1995; 53: 2111-8.
12. Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. *Pediatr Clin N Am*, 1995; 42: 519-35.
13. John CC. Treatment failure with use of a third generation cephalosporin for penicillin pneumococcal meningitis. Case report and review. *Clin Infect Dis*, 1994; 18: 188-93.
14. Kleiman MB, Weinberg GA, Reynolds JK et al. Meningitis with betalactam-resistant *Streptococcus pneumoniae*, the need for early repeat lumbar puncture. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12: 782-784.
15. Low DE, Azevedo J, McGeer A. Impact of penicillin resistant pneumococci on clinical practice. APUA Newsletter, 1995; 13 (3): 1-4.
16. Tan TQ, Mason EO, Kaplan SL. Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children: a retrospective case-control study. *Pediatrics*, 1993; 92 (6): 761-767.
17. Nava JM, Morera MA, Fontanals D et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. A population-based study. *Clin Infect Dis*, 1994; 19: 884-90.
18. Jacoby GA. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. *Clin Infect Dis*, 1994; 18: 951-7.

Correspondência: Pedro Flores
Hospital S. Francisco Xavier
Serviço de Pediatria
Est. Fonte Alto Duque
1400 Lisboa