

ANTIBIÓTICOS PARA PREVENÇÃO DA INFEÇÃO MENINGOCÓCICA

ANTIBIOTICS FOR PREVENTING MENINGOCOCCAL INFECTIONS



Joana Amaral¹, Ricardo M Fernandes^{2,3,4}, Fernanda Rodrigues^{1,5}

1. Unidade de Infecçologia e Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
2. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Lisboa
3. Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
4. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa
5. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Acta Pediatr Port 2015;46:74-77

INTRODUÇÃO

A doença meningocócica é causada pela *Neisseria meningitidis*, um diplococo Gram negativo aeróbio, revestido por uma cápsula polissacarídea, que geralmente se apresenta em pares.¹ O homem é o único reservatório conhecido. A colonização orofaríngea por esta bactéria varia com a idade: é baixa na criança, está presente em 20-25% dos adolescentes e adultos jovens e em surtos epidémicos pode colonizar 95% dos indivíduos.^{1,2} A transmissão ocorre por via respiratória, exigindo contacto direto e próximo, aumentando em situações de aglomerados populacionais, como em instalações militares, prisões, eventos desportivos, dormitórios, entre outros.¹ A doença meningocócica é endémica em muitos países industrializados, podendo ocorrer epidemias ou surtos. Estão descritos 13 serogrupos dos quais cinco (A, B, C, Y, W135) causam a quase totalidade dos casos de doença invasiva. O serogrupo B foi responsável por 69-87,5% dos casos registados na Europa nos últimos anos.³

O quadro clínico pode iniciar-se por sintomatologia inespecífica como febre, arrepios, vómitos e diarreia. O exantema petequial e/ou purpúrico está quase sempre presente, podendo numa fase inicial ser macular. A evolução para quadros graves de sépsis e/ou meningite pode ser muito rápida. A doença está associada a mortalidade importante (5-14%) e a sequelas a longo prazo em 11-19%.⁴

A quimioprofilaxia tem como objetivo reduzir o risco de doença invasiva através da erradicação do meningococo nos portadores saudáveis. Os grupos que assumem principal importância neste contexto são indivíduos com contacto próximo com pessoas com doença meningocócica na primeira semana após deteção do caso, sobretudo membros do agregado familiar (risco absoluto de contrair a doença de 1/300 até 30 dias após o caso índice)¹ e populações com taxas de colonização elevadas tais como militares.

A rifampicina tem sido o fármaco de escolha para esta quimioprofilaxia, estando licenciado para tal. No entanto, os seus efeitos adversos, contraindicações (p.

ex. gravidez e doença hepática), interferência com a contraceção oral e referência ao desenvolvimento de resistências, podem limitar a sua utilização. Outros antibióticos têm também sido utilizados, como a ciprofloxacina e ceftriaxone. Assim, é importante uma revisão que estabeleça qual a melhor opção.

OBJETIVOS

Neste “Cochrane Corner” apresentamos e comentamos os resultados da revisão Cochrane cujo objetivo principal foi analisar a evidência relativa à eficácia, segurança e aquisição de resistências na profilaxia com diferentes antibióticos para erradicação do meningococo e prevenção de casos secundários em contactos próximos e em populações com taxas elevadas de colonização.¹

MÉTODOS

Esta revisão sistemática identificou e incluiu ensaios clínicos aleatorizados e controlados em contactos próximos e/ou populações com taxas elevadas de colonização (crianças ou adultos), que compararam diferentes antibióticos entre si, antibióticos contra placebo ou nenhuma intervenção. Definiram-se como *outcomes* primários a mortalidade e a ocorrência de infeção meningocócica. Os *outcomes* secundários selecionados *a priori* incluíram a ocorrência de efeitos adversos, a proporção de culturas negativas no final do estudo, a ocorrência de recolonização e o aparecimento de estirpes resistentes.

A revisão usou metodologia padrão para revisões Cochrane, incluindo pesquisa sistemática de estudos (atualizada em junho de 2013), avaliação do risco de viés dos ensaios por dois revisores independentes e metanálise de efeitos fixos ou aleatórios usando o risco relativo (RR) como medida de efeito para variáveis dicotómicas. Os resultados são apresentados com intervalos de confiança a 95% (IC95%).

RESULTADOS

Foram incluídos 24 ensaios clínicos (6885 participantes), 19 dos quais com aleatorização de participantes individuais e cinco com aleatorização de grupos de participantes (ou seja, lares ou unidades militares). Dezoito estudos incluíram indivíduos saudáveis em populações com taxas elevadas de colonização e seis incluíram contactos próximos de doentes com infeção meningocócica. Em cinco estudos foram incluídas crianças e num deles foi o único grupo etário avaliado. Quinze estudos compararam um dos seguintes antibióticos contra placebo: rifampicina, cefalexina, minociclina, ciprofloxacina, ampicilina, penicilina G e os fármacos não comercializados coumermicina A1 e Sch 29-482. Onze destes 15 estudos compararam antibióticos entre si.

Quanto aos *outcomes* primários, apenas um estudo que comparou rifampicina com ceftriaxone e ciprofloxacina registou mortes durante o período de tempo considerado, mas estas não tinham relação com doença meningocócica ou com o tratamento. Em cinco estudos, foi fornecida informação acerca da ocorrência de doença meningocócica, registando-se apenas um caso em dois estudos: um diagnosticado antes do início da profilaxia e o outro ocorrido 12 semanas após profilaxia com rifampicina, num indivíduo que era portador. Assim, a eficácia para prevenção de doença não pôde ser avaliada diretamente.

Os principais resultados relativos às comparações contra placebo para a erradicação do meningococo em diferen-

tes tempos de seguimento estão sumarizados na Tabela 1. Ao fim de uma semana de seguimento, a ciprofloxacina, rifampicina, minociclina e penicilina mostraram-se mais eficazes que o placebo. Em comparações diretas, não houve diferenças estatisticamente significativas para este *outcome* entre a administração de rifampicina e ciprofloxacina (RR 0,34; IC95% 0,11 a 1,02), apesar de a estimativa de efeito favorecer a rifampicina; também não houve diferenças entre rifampicina e ceftriaxone (RR 3,71; IC95% 0,73 a 18,86). Entre a primeira e a segunda semanas de seguimento, a ciprofloxacina, a rifampicina e a penicilina mostraram-se mais eficazes na erradicação em comparação com o placebo. O mesmo não se observou para a minociclina. Na comparação de antibióticos entre si, a rifampicina mostrou maior eficácia que a ciprofloxacina, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (RR 0,31; IC95% 0,09 a 1,11). Apenas um estudo apresentou menor eficácia da rifampicina comparativamente ao ceftriaxone (RR 5,93; IC95% 1,22 a 28,68).

Dos estudos analisados, seis apresentaram resultados no seguimento superior a duas semanas. A rifampicina foi mais eficaz que o placebo no fim da segunda e quarta semanas, não tendo existido diferenças significativas na comparação entre a penicilina e o placebo no fim do mesmo período. Outros antibióticos foram analisados a longo prazo, por comparação com a rifampicina, mas apenas o estudo com sulfadiazina revelou diferenças estatísticas significativas ao fim de duas e sete semanas, favorecendo a rifampicina (RR 0,45; IC95% 0,25 a 0,80).

Tabela 1. Resultados da quimioprofilaxia na erradicação do meningococo em indivíduos com contacto próximo em diferentes tempos de seguimento (comparações com placebo)

Comparação	Erradicação na 1ª semana		Erradicação entre a 1ª e 2ª semanas		Erradicação após 2ª semana	
Rifampicina vs placebo	Ensaio: 6 Participantes: 755	RR (IC95%) 0,17 (0,13-0,24)	Ensaio: 5 Participantes: 495	RR (IC95%) 0,20 (0,14-0,29)	Ensaio: 3 Participantes: 311	RR (IC95%) 0,25 (0,16-0,37)
Ciprofloxacina vs placebo	Ensaio: 3 Participantes: 197	RR (IC95%) 0,04 (0,01-0,12)	Ensaio: 1 Participantes: 42	RR (IC95%) 0,03 (0,00-0,42)	—	
Penicilina vs placebo	Ensaio: 2 Participantes: 386	RR (IC95%) 0,47 (0,24-0,94)	Ensaio: 2 Participantes: 386	RR (IC95%) 0,63 (0,51-0,79)	Ensaio: 2 Participantes: 386	RR (IC95%) 0,95 (0,53-1,68)
Minociclina vs placebo	Ensaio: 3 Participantes: 464	RR (IC95%) 0,28 (0,21-0,37)	Ensaio: 2 Participantes: 382	RR (IC95%) 0,37 (0,10-1,31)	—	

IC95%, intervalo de confiança a 95%; RR, risco relativo.

Relativamente a recolonização, os dados eram limitados, não permitindo a análise. Na avaliação do desenvolvimento de resistências após profilaxia, a rifampicina foi o único antibiótico para o qual estas surgiram.

Como efeitos adversos foram registados náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, cefaleias, tonturas, exantema e dor no local da injeção, sendo ligeiros a moderados. Um estudo que comparou rifampicina a ceftriaxone mostrou um aumento do risco de efeitos adversos com rifampicina (RR 1,39; IC95% 1,10 a 1,75).

CONCLUSÕES

Esta revisão não permite dispor de evidência direta do papel da profilaxia na prevenção da doença meningocócica. Sendo a erradicação da *Neisseria meningitidis* uma forma de reduzir o risco de doença meningocócica, os resultados dos estudos avaliados sugerem que a rifampicina, ceftriaxone e ciprofloxacina são a medida mais efetiva na prevenção imediata da doença, com poucos efeitos adversos, devendo cada uma destas opções ser considerada individualmente. O desenvolvimento de resistências à rifampicina após profilaxia com este antibiótico foi observado em alguns estudos.

COMENTÁRIOS

A doença meningocócica é rara em Portugal e a grande maioria dos casos é esporádica; contudo, o risco de mortalidade e sequelas graves realça a importância das medidas de prevenção, assumindo-se que a erradicação da bactéria reduz o risco de infeção. Para prevenir um caso, estima-se que será necessário administrar profilaxia a aproximadamente 200 indivíduos.⁵ A presente revisão abordou as opções de quimioprofilaxia existentes, considerando o tempo de seguimento.

A rifampicina faz parte recomendações de profilaxia da doença meningocócica existentes a nível mundial.⁵⁻⁷ A ciprofloxacina e ceftriaxone são igualmente opções previstas, embora menos usadas, no primeiro caso face às preocupações de segurança na criança (em particular efeitos adversos osteoarticulares) e na grávida, e no segundo por implicar administração endovenosa ou intramuscular. De referir que o uso de quinolonas em idade pediátrica tem sido progressivamente considerado para indicações específicas, sujeito a criteriosa avaliação risco / benefício.⁸ A dose profilática da rifampicina é de 5 mg/kg (até 1 mês de idade) ou 10 mg/kg (acima de 1 mês de idade) de 12 em 12 horas durante dois dias, enquanto a ciprofloxacina e ceftriaxone são administra-

dos numa dose única, o que poderá melhorar a adesão à profilaxia.⁹ Ao contrário da rifampicina, nenhum destes dois antibióticos demonstrou em ensaios o desenvolvimento de resistências após tratamento.

É importante destacar que a profilaxia tem indicação apenas em situações definidas, existindo alguma variabilidade na definição de “contacto próximo” entre várias normas de recomendação nacionais e internacionais.⁵⁻⁷ A Direção-Geral da Saúde ressalva que esta definição deve ajustar-se de acordo com a avaliação específica feita pela autoridade de saúde, com base nas características da população afetada.¹⁰ Independentemente desta definição, a quimioprofilaxia deve ter início idealmente nas primeiras 24 horas após o contacto próximo, verificando-se que esta intervenção se torna pouco eficaz passados 14 dias.⁶ O caso índice, antes da alta, tem indicação para fazer quimioprofilaxia, caso a antibioticoterapia prescrita não tenha incluído uma cefalosporina de terceira geração.⁷ Além destas atitudes terapêuticas, o profissional de saúde deverá cumprir todas as medidas de precaução, nomeadamente garantir o isolamento do doente e recorrer à utilização de equipamento de proteção individual adequado.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA

Joana Catarina Barroso Amaral
joanacbamara@gmail.com

Recebido: 02/01/2015

Aceite: 06/01/2015

REFERÊNCIAS

1. Zalmanovici TA, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013; 10:CD004785.
2. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:853-861.
3. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Clauss H, Stefanelli P, *et al.* Predicted strain coverage of a meningococcal multi-component vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13:416-425.
4. Pace D, Pollard A. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012;30S:B3-9.
5. Ramsay M, Campbell H, Ladhani S, Gorringer A, Greenwood B, Kacmarski E, *et al.* Guidelines for public health management of meningococcal disease in the UK. Health Protection Agency Meningococcus and Haemophilus Forum, 2012.
6. Cohn A, MacNeil J, Clark T, Ortega-Sanchez I, Briere E, Meisner H, *et al.* Prevention and control of meningococcal disease. recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 2013;62;1-28.
7. Meningites agudas bacterianas. Sociedade Portuguesa de Pediatria - Secção de Infecçiology Pediátrica e Secção de Cuidados Intensivos Pediátricos, 2013. http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_SPP/Meningites_Agudas_Bacterianas_Protocolo.pdf. Consultado em 10 de janeiro de 2015.
8. Bradley J, Jackson M, Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011;128:e1034-1045.
9. Dworzack D, Sanders C, Horowitz E, Allais J, Sookpranee M, Sanders W, *et al.* Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1740-1741.
10. Meningites. Normas de Procedimento. Sistema de Alerta e Resposta Apropriada. Direção Geral de Saúde - Divisão de Doenças Transmissíveis, 1999.