

A PENICILINA G NO TRATAMENTO DAS MENINGITES PNEUMOCÓCICAS. SUA IMPORTÂNCIA NO MOMENTO ACTUAL

GERMÃO DO CARMO, JOÃO FARTO E ABREU, JORGE JANZ

Serviço de Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Com o objectivo de apurar na actualidade, a importância da penicilina G no tratamento das meningites pneumocócicas e sempre que possível compará-la com a eficácia clínica de outros medicamentos mais modernos disponíveis para o mesmo fim, nomeadamente as cefalosporinas de 3.^a geração, os autores realizaram o presente trabalho. Estudaram 33 doentes consecutivos com o diagnóstico clínico e laboratorial de meningite pneumocócica internados no Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria em Lisboa, no período compreendido entre 1-1-81 e 31-12-86. Destes doentes 23 eram do sexo masculino e 10 do feminino, com idades entre os 8 e os 80 anos. Todos foram tratados exclusivamente com penicilina G por via e.v. e na dose média de 400.000 U.I./kg/dia e durante um tempo médio de 15 dias. Como resultados finais globais verificou-se que: 28 doentes tiveram alta curados (84,8%), 2 faleceram (6,1%), e os 3 restantes (9,1%) apresentavam sequelas neurológicas no momento da alta hospitalar. Face a estes resultados, que são no mínimo equivalentes com os de outras séries da mesma patologia, mas tratada com os diferentes fármacos mais modernos, os autores defendem que a penicilina G continua a ser o medicamento de eleição para o tratamento das meningites pneumocócicas, salvo as situações de hipersensibilidade comprovada ao fármaco e de pneumococo resistência. Realçam também a significativa diferença do custo do tratamento, muito mais barato com a penicilina.

SUMMARY

Penicillin G in the treatment of pneumococcal meningitis - its actual importance

The authors carried out this work with the purpose both of verifying the present importance of penicillin G in the treatment of pneumococcal meningitis and of comparing it with the clinical effectiveness of other drugs presently available for the same purpose. They studied 33 patients with clinical and laboratorial diagnosis of pneumococcal meningitis and who were admitted to "Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas, Hospital de Santa Maria de Lisboa", during the period from 1-1-81 to 31-12-86. Of these patients 23 were male and 10 female, ranging from 8 to 80 years of age. All of them were treated exclusively with penicillin G, the mean dose being 400.000 I.U. i.v./kg per day and for a mean period of 15 days. The final results were: 28 patients cured (84,8%), 2 deceased (6,1%) and the remaining 3 (9,1%) with neurological sequelae at the time of discharge from the hospital. These numbers seem identical to those in other series with the same pathology and treated with different drugs presently available as an alternative. Bearing in mind these results and considering it is more expensive to use new antibiotics, the authors think they may state that penicillin G is still best for the treatment of pneumococcal meningitis, except in cases of hypersensitivity or penicillin-resistance.

Trabalho adaptado e actualizado a Dezembro de 1986 de um outro, dos mesmos autores, apresentado na Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Antiinfectieuse, em 4/12/86 em Paris e posteriormente publicado na revista *Pathologie Biologique*, em Junho de 1987.

INTRODUÇÃO

A descoberta nos últimos anos de novos medicamentos de indiscutível interesse no tratamento de infecções graves, não deve, em nosso entender, retirar à penicilina G o lugar que efectivamente ocupa na terapêutica de importantes doenças infecciosas como são, por exemplo, as meningites bacterianas agudas.

Entre estas, as de etiologia pneumocócica têm lugar de particular relevo pela sua habitual gravidade, expressa em índices elevados de mortalidade e de sequelas e, por tal motivo, os múltiplos aspectos do seu tratamento assumem uma importância muito especial.

Com o objectivo de tentar esclarecer a posição actual da penicilina G no tratamento desta entidade nosológica, comparando, sempre que possível, a sua eficácia terapêutica com a de outros fármacos actualmente disponíveis para o mesmo fim, os autores realizaram o presente trabalho.

DOENTES, MATERIAL E MÉTODOS

Analisaram-se inicialmente neste estudo, todos os doentes internados entre 1 de Janeiro de 1981 e 31 de Dezembro de 1986 no Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria, em Lisboa, com o diagnóstico de Meningite Pneumocócica (MP), estabelecido na base do exame clínico e do isolamento do *Streptococcus pneumoniae* no Líquido Céfalo Raquidiano (LCR) e/ou em hemoculturas seriadas; num total de 46 doentes. Nos pacientes com história de mais de um episódio de meningite pneumocócica, consideraram-se todos os ocorridos durante o período estudado.

Face ao objectivo acima enunciado, foram ulteriormente estudados apenas os casos dos doentes tratados exclusivamente, em termos de antibioterapia, com penicilina G durante todo o tempo de doença. Estavam nestas condições 33 doentes, dos quais 23 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino, todos com idades superiores a 7 anos, já que é este o limite etário inferior para internamento no nosso Serviço. A dose média de penicilina G foi de 400.000 U.I./Kg/dia por via e.v., durante um período médio de 15 dias.

Consideraram-se curados os doentes que no final do tratamento apresentavam uma normalização dos diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais, e com sequelas neurológicas aqueles que apresentavam alterações, detectadas pelo exame clínico, por E.E.G., ou por outros exames complementares de diagnóstico.

Os resultados obtidos foram estudados pelos métodos estatísticos habitualmente usados para o efeito, baseando-se as conclusões no teste do qui-quadrado e, sempre que possível, no cálculo exacto de probabilidades, com os seguintes níveis de significância:

(-) $p > 0,05$ } ... diferença não significativa
 (+) $0,05 \geq p > 0,01$ }
 (++) $0,01 \geq p > 0,001$ } ... diferença significativa
 (+++) $0,001 \geq p$

RESULTADOS

Relativamente às idades dos doentes, observámos como idades extremas os 8 e os 80 anos, verificando-se que a distribuição dos doentes pelos diferentes grupos etários considerados (décadas) não mostrou variações estatisticamente significativas.

Como já foi referido, dos doentes estudados, 23 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino, o que corresponde a uma incidência na proporção aproximada de 2 para 1, coincidente com o que é habitualmente apontado pelos diferentes autores^{14, 24}.

A distribuição dos casos considerados ao longo dos 6 anos e dos diferentes meses de cada ano, não mostrou nenhuma variação valorizável.

Relativamente à forma de apresentação clínica dos doentes, considerámos dois grupos de diferente gravidade: o dos que se apresentaram em estado de coma nas primeiras 24 horas de doença e o daqueles em que tal não se verificou. Constatámos que ao primeiro grupo pertenciam 11 doentes (10 dos quais do sexo masculino) e ao segundo 22. Estes números comprovam a reconhecida gravidade da MP.

Dado ser clássico atribuir uma importância prognóstica ao tempo mediado entre o início das queixas e a instituição da terapêutica^{21, 24}, fizémos no nosso estudo uma investigação nesse sentido. Observou-se que 13 doentes iniciaram terapêutica nas primeiras 24 horas de doença, 12 no 2.º dia e 8 a partir do 3.º.

Igualmente é tido como factor negativo condicionante da precocidade do diagnóstico e, assim, de certo modo, do prognóstico^{12, 21}, a antibioterapia instituída em ambulatório. Nos nossos doentes verificou-se que apenas 5 tinham sido submetidos a essa medida intempestiva.

O diagnóstico clínico dos pacientes foi feito na base dos dados anamnéticos e da presença de sinais meníngeos e da téttrade sintomática clássica (febre, cefaleias, vômitos e fotofobia), (Quadro I). No que respeita à fotofobia, parece-nos importante realçar que o baixo número de casos verificados se deve seguramente ao facto de, sendo a fotofobia um sintoma e muitos dos doentes estarem em coma ou profundamente obnubilados, não a referirem e/ou não colaborarem na sua averiguação.

QUADRO I Diagnóstico clínico

SINAIS MENÍNGEOS	33	100 %
FEBRE	33	100 %
CEFALEIAS	29	87,9%
VÔMITOS	24	72,7%
FOTOFOBIA	5	15,2%

O diagnóstico etiológico foi conseguido através do isolamento do *S. pneumoniae* no LCR e/ou em hemoculturas seriadas. Em 31 dos 33 doentes, o agente foi isolado no LCR, verificando-se ainda que em 5 destes também se conseguiu simultaneamente em hemoculturas seriadas. Em 2 casos só foi possível o isolamento nas hemoculturas totalizando, assim, 7 isolamentos no sangue periférico.

Considerado como factor importante na eclosão e na gravidade dos quadros da meningite pneumocócica, investigámos nos doentes da nossa série a existência de patologia associada e/ou condicionante^{9, 21, 24}, e verificámos que em 16 existia patologia O.R.L., em 18 história de traumatismo craneo-encefálico anterior, e em 11, anteriores episódios de meningite bacteriana.

No que respeita à terapêutica dos nossos doentes, para lá da antibioterapia que, como dissémos, foi exclusivamente de penicilina G, e.v., na dose média de 400.000 U.I./kg/dia, durante um período médio de 15 dias, várias outras medidas terapêuticas foram tomadas, nomeadamente terapêutica de

suporte, correcção hidro-electrolítica e metabólica, e prevenção e correcção do edema cerebral e hipertensão intracraniana.

De entre essas medidas destacamos que se utilizou o manitol 19 vezes, se fez correcção hidro-electrolítica em 25 doentes e se procedeu a ventilação controlada com ventilador volumétrico Engstrom em 3.

No sentido de verificarmos os resultados obtidos na nossa série, considerámos parâmetros quantificáveis, como são o tempo de internamento, o tempo para a apirexia, as curas, as sequelas e os óbitos.

Relativamente ao tempo de internamento apurou-se que os valores extremos foram de 12 e 96 dias, não tendo sido considerados os óbitos. A permanência hospitalar média foi de 22,5 dias. No entanto, se para além dos óbitos fossem também excluídos 2 casos de doentes com internamentos muito prolongados (65 e 96 dias), o tempo médio seria 19,8 dias.

No que respeita ao tempo para a apirexia, verificou-se que os valores extremos foram 1 e 80 dias, não tendo sido igualmente considerados os óbitos e ainda um doente com graves sequelas neurológicas que foi transferido para o serviço de Neuro-cirurgia e que nunca chegou à apirexia. Quanto ao tempo médio para a apirexia, não considerando de igual modo os doentes antes referidos, foi de 9,1 dias. Se não incluímos também os doentes que foram excluídos na determinação do tempo médio de internamento obtemos um valor de 6,0 dias.

Quanto aos resultados globais, verificámos que dos 33 doentes do nosso estudo, 28 curaram (84,8 %), 2 faleceram (6,1 %) e 3 (9,1 %) tiveram alta com sequelas neurológicas (hidrocefalia + atrofia óptica bilateral num doente, fistula de líquor e epilepsia noutra, e hipoacúsia bilateral num terceiro).

DISCUSSÃO

Da análise do presente estudo parece-nos poder concluir-se que, sem prejuízo de se reconhecer o interesse de algumas das cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima, cefotaxime, ceftriaxone) e eventualmente de algumas das novas quinolonas, no tratamento das meningites pneumocócicas, a penicilina G mantém para o mesmo objectivo um lugar de incontestável primazia.

De facto, tirando as situações de hipersensibilidade comprovada ao fármaco, muito menos frequentes do que se julga^{4, 8, 11} e as situações de pneumococos penicilino-resistentes, não nos parece haver razões absolutas para a não utilização da penicilina G. E o que acabamos de afirmar, aplicável à generalidade dos países, é-o também em relação a Portugal, onde são até ao momento muito poucas as referências a pneumococos penicilino-resistentes⁶. Acresce a estas razões, já por si importantes, o facto de em termos económicos o custo do tratamento clássico "versus" o do tratamento pelos novos medicamentos ser nitidamente mais barato. A título de exemplo podemos adiantar, tal como se observa na tabela seguinte, que em Portugal e com preços do ano de 1986, o tratamento hospitalar de um quadro de MP não complicada, submetido aos cursos terapêuticos habituais para a penicilina G e para os outros antibióticos, é, no mínimo, três vezes mais dispendioso com estes últimos (Quadro II).

Sem pretendermos alongar-nos muito nestes aspectos, parece-nos, contudo, necessário realçar a importante diferença de preço do tratamento, para resultados sobreponíveis, em especial num país de tão débeis recursos económico-financeiros, como é o nosso. E a este propósito, é bom não esquecermos o quanto de carências, de dificuldades, de adiamentos "sine die", devidos aos magros orçamentos que entre nós são destinados à saúde.

QUADRO II Custo do tratamento antibiótico nas meningites pneumocócicas.

Preço nos hospitais de Lisboa em 1986

A. Dose correntemente utilizada (no adulto)

Antibiótico	Dose (por dia)	Duração do tratamento (em dias)	Preço total Esc. Port.
Penicilina G	24 milhões U.	15	9.864\$
Ceftriaxone	2g	7	28.322\$
Ceftazidime	4g	15	97.500\$
Cefotaxime	8g	15	149.760\$

B. Dose máxima

Antibiótico	Dose (por dia)	Duração do tratamento (em dias)	Preço total Esc. Port.
Penicilina G	24 milhões U.	15	9.864\$
Ceftriaxone	4g	10	80.920\$
Ceftazidime	6g	15	146.250\$
Cefotaxime	12g	15	224.640\$

Uma das razões mais frequentemente invocadas em favor do tratamento com as novas cefalosporinas e em especial com o ceftriaxone, é o de uma posologia mais favorável, com uma ou duas administrações diárias³. Sem deixarmos de reconhecer as vantagens que tal facto pode representar, em especial em países do terceiro mundo, com grandes faltas de toda a ordem, nomeadamente de recursos materiais e humanos para a saúde, permitimo-nos adiantar que, no nosso país e nos outros com níveis médico-sanitários e sócio-económicos semelhantes, este aspecto acaba por não ser determinante. E, em contra partida, a administração e.v. repetida de penicilina G, possibilita uma vigilância frequente do doente, porque a tal obriga o pessoal de enfermagem, o que em entidades nosológicas tão graves como são as infecções do S.N.C., tem indiscutível importância.

Mas, se o que acabamos de afirmar nos parece de difícil contestação, já no que respeita à eficácia da terapêutica clássica "versus" a das diferentes alternativas actuais, o problema poderá ser mais difícil e controverso. No entanto, apesar de se ter em atenção a dificuldade em comparar estudos efectuados em condições particularmente distintas de todos os pontos de vista, até de localização geográfica, (características individuais e factores de risco dos doentes, gravidade clínica "ab initio" e patologia associada, condições e recursos materiais e humanos de tratamento, etc., etc.), temos a convicção de que os resultados globais de diferentes séries divulgadas, são em absoluto sobreponíveis aos nossos, quando não, mesmo menos favoráveis^{1-3, 7, 10, 13, 15, 16, 19-23}. E, curiosamente, o único estudo que conhecemos realizado em Portugal, relativo ao tratamento de MP com uma cefalosporina de terceira geração¹⁷, parece-nos não apresentar resultados muito diferentes dos nossos — 6 óbitos em 46 doentes (13,0 %) — muito embora não permita, devido aos pequenos números de efectivos, uma comparação estatisticamente significativa.

A terminar, julgamos de interesse adiantar ainda que, a par de uma antibioterapia adequada, escolhida de preferência em conformidade com as informações anamnésicas, laboratoriais e os dados epidemiológicos gerais e regionais, é de grande importância a lista de todas as outras medidas terapêuticas, desde a correção hidro-electrolítica e metabólica, à prevenção e correção do edema cerebral e das suas temíveis consequências^{18, 21}. A este propósito, parece-nos fundamental referir que num anterior estudo igualmente efectuado no nosso serviço e por um de nós, (G. Carmo e col.)⁵, e que abrangeu um período de 20 anos (1962-1982), com um efectivo de 66 doentes com MP e em condições sobreponíveis às actuais, a taxa de mortalidade encontrada foi de 30,3 % (diferença significativa com a actual, $p=0,0090$), apesar de terem sido utilizados esquemas de terapêutica antibiótica semelhantes aos do presente estudo.

Seguramente, muitos dos bons resultados que têm vindo a ser obtidos no tratamento desta entidade nosológica, dependem das medidas de prevenção e correção acima referidas e, bem assim, do diagnóstico mais rápido e correcto, que possibilita uma terapêutica adequada mais precoce e, deste modo, mais eficaz (39,4 % dos doentes do nosso estudo iniciaram terapêutica nas primeiras 24 horas de doença).

A antibioterapia será pois uma componente importante mas não a única determinante.

BIBLIOGRAFIA

- 1 AUBERTIN J., LENG B., BOGET J.L., LACUT J.Y., LEGALL F. Les méningites purulentes de l'adulte, étude clinique et pronostique à propos de 60 cas. *Bordeaux Méd*, 1972, 5, 2223-2229.
- 2 BERTRAND A., JANBON F., JOURDAN J., MILANE J. — Aspects actuels des méningites purulentes de l'adulte (à propos de 124 cas.) *Méd. Int.* 1973, 8, 273-279.
- 3 CADOZ M., DENIS F., GUERMA T., PRINCE-DAVID M., DIOP-MAR I. — Comparaison bactériologique, pharmacologique et clinique de l'amoxiciline et du ceftriaxone dans 300 méningites purulentes. *Path Biol*, 1982, 30, 522-525.
- 4 CARMO G., As acções adversas dos antibióticos. Aspectos mais relevantes e de interesse na prática clínica. In: *Os antibióticos na prática clínica*. pp 109-132. Lisboa. Infecon. 1984.
- 5 CARMO G., NEVES J., PINTO M., JANZ J. — Meningites pneumocócicas. Revisão de 66 casos do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital Santa Maria. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 1983, 6-1, 31-37.
- 6 CASTELA J., MOTA L., DIAS P.G. — Streptococcus pneumoniae multirresistente. A propósito de um caso de meningite. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 1987, 10-1, 33-38.
- 7 DUREUX J.B., MARTIN J., CANTON Ph., KIFFER B., BARRACHON J., CHABAUT J.C., — Etude statistique de 325 cas de méningites suppurées. *Lyon Méd*, 1972, 228, 531-539.
- 8 GREEN G.R., ROSENBLUM A. — Reporte of the penicilin study group, American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1971, 48, 331.
- 9 HAND W.L., SANFORD J.P. — Posttraumatic bacterial meningitis. *Ann Interne Med*, 1970, 72, 869-874.
- 10 HELWIG H.F. — Cefotaxime monotherapy of bacterial meningitis caused by Gram-positive pathogens. *Infection*, 1985, 13 — Suppl. 1, S 62-S 67
- 11 IDSOE O., GOTHE T., WILCOX R.R., et al. — Nature and extent of penicillin side reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. 1968. *Bull WHO*, 38, 159.
- 12 JARVIS C.W., SAXENA K.M. — Does prior antibiotic treatment hamper the diagnosis of acute bacterial meningitis? An analysis of a series of 135 childhood cases. *Clinic Pediatr*, 1972. 11, 201-204.
- 13 KECMANOVIC M., PAVLOVIC M., DULOVIC O. — Clinical and therapeutical problems encountered in pneumococcal meningitis. In: *Abstracts of the IXth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases*, Munich, July 20-26, 1986. Abstract 850.
- 14 LAFAIX Ch., BEUCLER A. — Epidémiologie des formes graves de l'infection pneumococcique. In: *Journées de l'Hôpital Claude Bernard* 1981, pp. 9-22. Paris. *Librairie Arnette*. 1981.
- 15 LAFAIX Ch., DEBORNE B., GAIGNEUS F. — Méningites purulentes de l'adulte en France. À propos d'une série hospitalaire de 58 cas. *Méd. Afr. Noire*, 1980, 27, 57-63.
- 16 LE BIGOT P., BARON D., GIBERT Cl., MANUEL C., TRÉMOLIÈRES F., VACHON F., VIC-DUPONT V. — Les méningites purulentes graves de l'adulte. D'après l'étude de 150 cas de la Clinique de Réanimation de l'Hôpital Claude Bernard (Paris). *Annales de Médecine Interne*, 1974, 5, 405-413.
- 17 LECOUR H., SEARA A., MIRANDA A., CORDEIRO J. — Cefotaxime in pneumococcal meningitis. *Infection*, 1985, 13 — Suppl. 1, 573-975.
- 18 LIENHART A. — Traitements anti-oedémateux au cours des méningites bactériennes graves. In: *Journées de l'Hôpital Claude Bernard* 1981, pp. 81-90. Paris. *Librairie Arnette*. 1981.
- 19 MANTZ J.M., JAEGLE M.L., JAEGER A., TEMPE J.D., MINCKR. La méningite à pneumocoque (à propos de 42 observations — 1973-1980). *Rev. Prat*, 1981, 31, 2372-2384.
- 20 MUFSON M.A. - Pneumokokken-Infektionen, *JAMA — D I*, 1982, 185-192.
- 21 NANKERVIS G.A. — Bacterial Meningitis. *Med Clin North Am*, 1974, 58, 581-592.
- 22 TAUBER M.G., SANDE M.A. — The impact of penicilin on the treatment of meningitis. *JAMA*, 1984, 251, 1877-1880.
- 23 VACHON F., CARRETTE M.F., GIBERT C., TRÉMOLIÈRES F., AMOUDRY C. — Formes graves de l'infection pneumococcique chez l'adulte. Statistique de la clinique de réanimation médicale à propos de 100 cas observés en trois ans à l'Hôpital Claude Bernard (Paris). *Path Biol*, 1979, 27, 531-535.
- 24 WOLFF M., VACHON F. — Importance des méningites graves à pneumocoques. À propos de 100 cas observés de 1976 à 1981. In: *Journées de l'Hôpital Claude Bernard* 1981, pp. 23-24. Paris. *Librairie Arnette*. 1981.

Pedido de Separatas: Germano do Carmo
Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas
Hospital de Santa Maria
Av. Egas Moniz
1600 LISBOA