

TRATAMENTO DA MENINGITE BACTERIANA COM CEFAMANDOLE

Edgar Marcelino de CARVALHO FILHO (1), Everaldo COSTA (2), Ivo Coelho SILVA (2),
Cacilda Príncipe SILVA (2), Yara Aragão COSTA (2), Oksana KORZENIOWSKI (3),
Merle SANDE (4) e Heonir ROCHA (5)

RESUMO

Trinta doentes com meningite purulenta aguda, com idade de 2 a 50 anos (22 deles com menos de 20 anos) foram tratados com cefamandole, na dose diária de 200 a 250mg por kg de peso, via venosa. O agente etiológico foi a *N. meningitidis* em 15 casos, *H. influenzae* em 6, *St. pneumoniae* em 3, e em 6 doentes, não foi isolado o germe infectante (4 deles haviam feito uso prévio limitado de antibióticos). A resposta ao cefamandole foi boa em 27 dos 30 casos (90%), com rápido desaparecimento dos sinais clínicos e laboratoriais de irritação meníngea. Flebite moderada ou leve foi a reação adversa observada em 4 casos. Dois pacientes desenvolveram artralgia — Em 9 casos, a fosfatase alcalina se elevou discreta e transitoriamente, enquanto que em 5 houve alteração similar da transaminase glutâmica-oxalacética. O cefamandole, pela sua valia nos casos de meningites bacterianas agudas, pode vir a se constituir em alternativa válida em pacientes alérgicos à penicilina ou nos casos de ser o agente causal sensível a este antibiótico e resistente à ampicilina.

INTRODUÇÃO

O cefamandole (7-D mandelamido-3-[1-metil-1 H-Tetrazol-5il]-tio] metil-3-cefem-4 ácido carboxílico) é um novo antibiótico do grupo das cefalosporinas que dá níveis séricos elevados após ministração por via parenteral, além de níveis líquidos semelhantes aos obtidos com a ampicilina, quando testado em modelos experimentais de meningite causada por *Hemophilus influenzae*¹³. A boa atividade "in vitro" deste novo produto contra os principais germes que causam meningite purulenta como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *H. influenzae* já foi bem documentada^{1,10}. Por outro lado, embora a ampicilina continue a desfrutar a preferência no trata-

mento inicial de pacientes com meningite bacteriana aguda, vez por outra o doente a ser tratado é alérgico à penicilina; além disso, tem sido relatado o isolamento de raças de *H. influenzae* produtoras de beta-lactamase⁹. Para estes casos necessária se faz a existência de alternativas terapêuticas, e o cefamandole é ativo contra essas raças ampicilino-resistentes^{1,10}.

O presente estudo relata a eficácia do cefamandole no tratamento de 30 pacientes com meningite purulenta.

MATERIAL E MÉTODOS

Participaram do presente estudo 30 doentes de ambos os sexos, com idade variando de

Trabalho realizado no Hospital Couto Maia e no Hospital Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil.

- (1) Mestre em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia
- (2) Médico do Hospital Couto Maia
- (3) Bolsista do Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Virginia, Charlottesville, VA, U.S.A.
- (4) Professor Associado, Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Virginia, Charlottesville, VA, U.S.A.
- (5) Professor Titular, Departamento de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

2 a 50 anos, e que foram internados no Hospital Couto Maia com o diagnóstico de meningite purulenta aguda no período compreendido entre julho de 1976 até junho de 1977. O diagnóstico de meningite foi feito à base de achados clínicos e através do exame do líquido. O grau de severidade da doença foi classificado como **leve** quando o doente estava lúcido no momento do exame, **moderado** quando o paciente apresentava desorientação ou confusão mental, e **severo** quando era constatada a presença de coma associado ou não a choque. Cefamandole foi usado por via venosa na dose aproximada de 200 a 250 mg/kg de peso corpóreo ao dia, por período variável de 12 a 15 dias, na dependência da evolução da doença. A eficácia da droga e, conseqüentemente, a resposta ao tratamento, foram avaliados em base aos dados clínicos e laboratoriais. Como parâmetros clínicos foram levados em consideração o desaparecimento da febre e dos sinais de irritação meníngea, assim como a melhora do nível de consciência dos doentes. Os dados laboratoriais estavam representados principalmente pelo estudo citológico, bacteriológico e químico do líquido realizado antes do tratamento, e no 4.º e 10.º dias após o início do uso do medicamento.

Cuidadoso acompanhamento clínico e laboratorial foi procedido no sentido de avaliar a resposta terapêutica assim como as reações adversas provocadas pela medicação. Para tanto, os doentes foram também submetidos a determinação de hemoglobina, hematócrito, uréia, creatinina, transaminases (TGO e TGP), fosfatase alcalina, albumina sérica e exame sumário de urina antes e após o tratamento.

Todos os pacientes (ou seus responsáveis diretos) incluídos no estudo consentiram oficialmente, no uso do cefamandole para sua condição infecciosa.

RESULTADOS

A distribuição etária e por sexo dos pacientes que participaram da presente investigação se encontram na Tabela I. Observe-se que 22 dos 30 doentes tinham idade inferior ou igual a 20 anos, sendo 20 do sexo masculino e 10 do sexo feminino.

Onze dos 30 doentes tratados apresentavam menos de 10 anos; foram tratados 20 indivíduos do sexo masculino e 10 do sexo feminino.

TABELA I

Distribuição por idade e sexo de pacientes portadores de meningite tratados com cefamandole

Sexo	Idade (anos)					Total
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	
Masculino	7	8	3	1	1	20
Feminino	4	3	3	0	0	10
Total	11	11	6	1	1	30

A flora bacteriana dos doentes com meningite foi representada por *N. meningitidis* em 15 casos, *H. influenzae* em seis casos, *St. pneumoniae* três casos e, em seis pacientes não foram identificadas bactérias ao exame do líquido embora o quadro citológico e bioquímico fosse indicativo de processo infeccioso bacteriano agudo. Em quatro destes seis casos houve relato de uso prévio recente de antibioticoterapia por período curto (poucas doses de ampicilina, lincomicina, penicilina G ou cloranfenicol). O índice de cura de meningites pu-

TABELA II

Eficácia do cefamandole no tratamento de meningites bacterianas

Agentes etiológicos	Nº de casos	Severidade da apresentação clínica			Seqüela de meningite	Óbito
		Severa	Moderada	Leve		
<i>N. meningitidis</i>	15	7	4	4	2 (diminuição da acuidade auditiva)	0
<i>H. influenzae</i>	6	3	2	1	Diminuição transitória do «tonus» da musculatura do pescoço	1
<i>S. pneumoniae</i>	3	2	—	1		1
Não identificado	6	—	3	3		1
Total	30	12	9	9	2	3

rulentas tratadas com cefamandole, relacionado à flora bacteriana se encontra na Tabela II. De 30 doentes tratados, três faleceram. Um deles morreu antes de completar 24 horas de tratamento e era portador de meningite por pneumococos. Uma criança faleceu no 4.º dia de tratamento com cefamandole quando a citologia e a bioquímica já tinham mostrado melhora do quadro e a bactéria (*H. influenzae*) não foi encontrada mais na investigação bacteriológica (Gram do líquido e cultura). No terceiro caso a bactéria não foi identificada inicialmente e, embora houvesse melhora clínica e laboratorial após o tratamento, o paciente foi re-admitido 7 dias depois da alta queixan-

do-se de cefaléia intensa mas sem sinais de irritação meníngea com líquido límpido apresentando células e proteínas discretamente elevadas. Foi aventada a possibilidade da existência de um processo expansivo intracraniano, mas o doente faleceu antes mesmo de ser utilizada propedêutica mas esclarecedora, não tendo sido realizada autópsia. Dos 27 sobreviventes três (11,1%) tiveram seqüelas representadas por diminuição da acuidade auditiva em dois, e em um, diminuição transitória do "tonus" da musculatura do pescoço. A correlação entre os agentes etiológicos isolados destes casos e alguns dados de evolução da doença se encontra na Tabela III. O desaparecimento dos sinais

TABELA III
Evolução de pacientes portadores de meningites bacterianas tratados com cefamandole

Agentes etiológicos	Nº de casos	Desaparecimento de sinais de irritação meníngea (média em dias)	Líquor normal no 10º dia de tratamento (células, proteínas e glicose)	Duração de hospitalização (média em dias)
<i>N. meningitidis</i>	15	5,1	11	15,8
<i>H. influenzae</i>	6	7,8	3	16,2
<i>S. pneumoniae</i>	3	6,5	2	13,0
Não identificada	6	2,2	4	13,3

clínicos de irritação meníngea e a normalização do quadro líquórico ocorreram mais rapidamente nos pacientes com *N. meningitidis* do que naqueles com infecção por *H. influenzae*. Como esperado, o líquido revelava, de início, grande predominância de polimorfonucleares (mais de 5.000 células/mm³, em média) e estes valores se reduziram acentuadamente do 3.º ao 5.º dia de tratamento, normalizando-se na maioria dos casos, no 10.º dia. Além disso, os elevados valores de proteínas líquóricas antes da terapêutica (mais de 400 mg%, como média), também se normalizaram ao 10.º dia; a glicose, habitualmente baixa (média de 20 mg% na fase de pré-tratamento) se normalizava mais rapidamente, já estando em valores normais, na maioria dos casos, do 3.º ao 5.º dia de tratamento. As reações colaterais observadas com o uso da droga se encontram na Tabela IV. Flebite foi o efeito adverso mais freqüente, tendo ocorrido em 4 dos 30 casos tratados. Este processo inflamatório foi de intensidade leve ou moderada, não havendo necessidade, em nenhum dos casos, de suspensão da droga para recuperação do processo. Artralgia (dois casos) e urticária (um caso) foram

também notadas, neste grupo de estudo. Houve elevação transitória da fosfatase alcalina em nove casos e da transaminase glutâmica oxalacética em cinco. Os outros parâmetros laboratoriais não evidenciaram qualquer alteração.

TABELA IV
Efeitos colaterais no tratamento de meningites purulentas com cefamandole

Tipo de reação	Nº de casos
Flebite	4
Artrite	2
Urticária	1
Total	7

DISCUSSÃO

A meningite bacteriana aguda é uma infecção invariavelmente fatal caso não sejam empregadas medidas terapêuticas imediatas e eficazes. Além da susceptibilidade ao agente antimicrobiano, faz-se necessário que este tenha boa penetração líquórica para que possa

ser utilizado com a necessária segurança. No momento, a penicilina G, a ampicilina e cloranfenicol ocupam posição de destaque como agentes terapêuticos neste campo^{5,11}, embora venha sendo demonstrada a ocorrência de raças de *Haemophilus influenzae* resistentes ao cloranfenicol e à ampicilina^{7,9} e a falência ocasional do tratamento com ampicilina em portadores de meningite por *H. influenzae*^{3,4}.

As cefalosporinas são antibióticos com amplo espectro de ação, utilizados, às vezes, como substitutos das penicilinas em processos infecciosos bacterianos. A utilização de cefalosporinas em meningites tem sido questionada e desencorajada, não só pela falência do tratamento de meningites com cefalotina¹² e cefaloridina², como também devido à demonstração do desenvolvimento de infecção nas meninges no curso de terapêutica com cefalotina^{6,14}. O cefamandole, entretanto, parece oferecer melhores perspectivas neste particular. A penetração líquórica considerada satisfatória¹³ e a sua ação potente contra os agentes mais comumente isolados nas meningites purulentas¹⁰ provavelmente foram os responsáveis pela eficácia deste antibiótico no presente trabalho. A letalidade por nós observada foi de 10%, tendo ocorrido óbito em três de 30 pacientes tratados, índice comparável com os registros na literatura em casuísticas de doentes tratados com outros agentes antibacterianos considerados eficazes⁸. Sequelas foram registradas em três (11,1%) dos 27 pacientes que sobreviveram, achado também similar ao que tem sido registrado na literatura para outros agentes terapêuticos ativos (em torno de 12%). Nenhum dos pacientes dos quais foi isolada *N. meningitidis* faleceu após tratamento com cefamandole. Embora tenha ocorrido morte em um caso de meningite pneumocócica e em outro doente infectado por *H. influenzae*, houve boa resposta em dois pacientes nos quais foi isolada *St. pneumoniae* e em cinco outros com infecção por *H. influenzae*, dados que sugerem a eficácia deste produto terapêutico para estes agentes etiológicos.

A dose de cefamandole utilizada no presente trabalho (200 a 250 mg/kg de peso corporal) ministrada por via venosa de 4 em 4 horas forneceu níveis séricos e líquóricos satisfatórios, devendo ser a dose utilizada em infecções semelhantes. Reações colaterais foram

vistas em sete pacientes, na sua totalidade de leve a moderada intensidade, não sendo necessária em nenhum dos casos, a suspensão da droga. Pequenas e transitórias elevações de fosfatase alcalina e de transaminases foram registradas no curso do estudo. Não houve quadro de icterícia. Cumpre mencionar que alguns pacientes já exibiam aumento de fosfatase alcalina por ocasião do início do tratamento, antes mesmo da aplicação do cefamandole.

Não foi meta deste trabalho comparar a eficácia do cefamandole com outros antibióticos utilizados no tratamento da meningite. Admitimos que esta cefalosporina se mostrou um agente eficaz, podendo ser considerada alternativa da penicilina em pacientes alérgicos a esta droga, ou em pacientes nos quais os germes isolados se mostram resistentes às penicilinas e sensíveis a este antibiótico.

S U M M A R Y

Treatment of bacterial meningitis with cefamandole

A total of 30 patients with acute purulent meningitis were treated with cefamandole. The age of the patients varied from 2 to 50 years (22 patients were less than 20 years of age), and the drug was used intravenously in a dose of 200 to 250 mg/kg of body weight for 12 to 15 days. The infecting agent was *N. meningitidis* in 15, *H. influenzae* in six, *St. pneumoniae* in three and in six patients no microorganism was recovered (four of those had previously received small doses of other antibiotics). Therapeutic response was considered good, with 27 patients cured out of 30 (90%). There was a rapid disappearance of clinical and laboratory signs of meningeal irritation following therapy. Mild or moderate phlebitis was the most common adverse effect, occurring in four out of 30 cases; in nine patients, the alkaline phosphatase showed a slight and transient rise, similarly to the serum glutamic oxalacetic transaminase alterations observed in five. Cefamandole was considered effective in the therapy of acute bacterial meningitis and could be a valid alternative to treat patients allergic to penicillin or in cases in which the etiologic agent, sensitive to cefamandole, showed resistance to ampicillin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FINLAND, M.; GARNER, C.; WILCOX, C. & SABATH, L. D. — Susceptibility of *H. influenzae* and pneumococcus to antibiotic agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 274-287, 1976.
2. FISHER, L. S.; CHOW, A. W.; YOSHIKAWA, T. T. & GUZE, L. B. — Cephalothin and Cephaloridine therapy for bacterial meningitis. *Ann. Int. Med.* 82: 689-693, 1975.
3. GREENE, H. L. — Failure of ampicillin in meningitis. *Lancet* 1: 861, 1968.
4. HALL, B. D. — Failure of ampicillin in meningitis. *Lancet* 1: 1033, 1968.
5. LEVIN, S. & PAINTER, M. B. — Treatment of acute meningococcal infections in adults: reappraisal. *Ann. Int. Med.* 64: 1049-1056, 1966.
6. MANGI, R. J.; KUNDARGI, R. S.; QUINTILIANI, R. & ANDRIOLE, V. T. — Development of meningitis during Cephalothin therapy. *Ann. Int. Med.* 78: 347-351, 1973.
7. MARTEN, A.; KLINGEREN, B. & DESSIMSKROOM, M. — Chloramphenicol resistance in *H. influenzae*. *Lancet* 1: 702, 1976.
8. MATHIES, A. W. J.; LEEDOM, J. M.; THRUPP, L. D.; IVLER, D.; PORTNOY, B. & WEHRLE, P. F. — Experience with ampicillin in bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6:10-6:17, 1965.
9. MCGOWAN, J. E.; TERRY, M. P. & NAHMIAS, A. J. — Susceptibility of *Haemophilus influenzae* isolated from blood and cerebrospinal fluid to ampicillin, chloramphenicol and trimethoprim, sulfamethoxazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9: 137-139, 1976.
10. MEYERS, B. R.; LANG, B. & HIRSHMAN, S. Z. — Cefamandole: Antimicrobial activity in vitro of a new cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8: 737-741, 1975.
11. SCHULKIND, M. L.; ALTEMIER, W. A. & AYOUB, E. M. — A comparison of ampicillin and chloramphenicol therapy in *H. influenzae* meningitis. *Pediatrics* 48: 411-416, 1971.
12. SOUTHERN, P. M. & SANFORD, J. P. — Meningococcal meningitis: suboptimal response to Cephalotin therapy. *New Engl. J. Med.* 280: 1163-1165, 1969.
13. STRAUSBAUGH, L. J.; MANDALERIS, C. P. & SANDE, M. A. — Cefamandole and ampicillin therapy in experimental *H. influenzae* meningitis. (Em publicação).
14. TURNER, C. E. — Meningitis and Cephalotin therapy. *Ann. Int. Med.* 79: 135, 1973.

Recebido para publicação em 16/11/1977.