



ARTIGO DE REVISÃO

Pneumococo resistente à penicilina: implicações práticas***Penicillin-resistant pneumococcus: Practical implications***

Orlando C. Mantese*

Resumo

Objetivo: Rever aspectos epidemiológicos, laboratoriais e clínicos do pneumococo resistente à penicilina e considerar o impacto, no manuseio atual das principais infecções, frente ao crescente aumento da resistência desse patógeno às drogas.

Métodos: Revisão bibliográfica dos últimos dez anos, pelo sistema MEDLINE e busca direta. Foram citados apenas os artigos considerados relevantes para o objetivo atual.

Resultados e conclusões: O *Streptococcus pneumoniae* é um agente importante em otite média, pneumonia e meningite, em crianças. A evolução clínica da infecção pneumocócica é influenciada por diversos fatores, tais como a idade e o estado de saúde de base do paciente, a topografia e a severidade da infecção e a adequação do tratamento instituído. A penicilina G foi uniformemente eficaz contra o pneumococo até há três décadas, quando surgiram os primeiros relatos de cepas invasivas resistentes à penicilina. Nos últimos dez anos, ocorreu uma ampla disseminação dessas cepas, que têm demonstrado, paralelamente ao aumento gradativo do nível de resistência à penicilina, um aumento da resistência a outros β lactâmicos e demais antimicrobianos.

Este artigo apresenta uma revisão sucinta dos mecanismos genéticos e fenotípicos da resistência do pneumococo aos antibióticos β lactâmicos, dos testes bacteriológicos disponíveis para a determinação do padrão de sensibilidade *in vitro* do pneumococo aos antimicrobianos e, por fim, da participação do patógeno na otite média aguda, na pneumonia comunitária/bacteremia e na meningite. Novas orientações no tratamento empírico da meningite têm sido recomendadas, referentes a taxas de ocorrência e nível de resistência do pneumococo aos β lactâmicos e presença nos hospedeiros de fatores de “risco”, tais como indivíduos com doenças imunodepressoras ou que freqüentemente consumam antibióticos. O rápido aumento na prevalência de cepas resistentes às drogas enfatiza a importância do emprego criterioso de antibióticos e o desenvolvimento de vacinas conjugadas, capazes de prevenir as infecções invasivas e reduzir as taxas de portador, mesmo em crianças abaixo dos dois anos.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S74-S90: pneumococo, Streptococcus pneumoniae, penicilina, otite média aguda, pneumonia, bacteremia, meningite.

Abstract

Objective: To review epidemiological, laboratorial and clinical aspects of the penicillin-resistant pneumococcus, and to consider the impact of the rapidly increasing drug-resistance on the management of the main infections caused by these pathogens.

Methods: Bibliographic review covering the last ten years, using both Medline system and direct research.

Results and conclusions: The *Streptococcus pneumoniae* is an important agent in acute otitis media, pneumonia and meningitis in children. The clinical evaluation of the pneumococcal infections depends on the age and health condition of the patient, site and severity of the infection and the adequacy of the treatment. Penicillin was uniformly effective against *pneumococcus* until three decades ago, when the first reports of clinical resistance were published. Since then, there has been a rapidly increasing in the level and rates of resistance to penicillin, which parallels to others β lactams and antimicrobials.

This paper includes a succinct review of the genetic and phenotypic mechanisms of the resistance to penicillin, the available bacteriologic tests for determination of *in vitro* susceptibility to antimicrobials and finally the importance of the pneumococcus in acute otitis media, pneumonia/bacteremia and meningitis. There has been new empirical therapeutic regimens recommended for meningitis, according to the community rates and levels of resistance to β lactams and to the presence of certain underlying conditions among the patients, such as immunodepressant diseases and frequent antibiotic consumption. The rapidly increasing prevalence of drug-resistant strains emphasizes the importance of judicious antibiotic use and the development of a conjugate vaccine, effective to prevent invasive infections and to reduce the rate of carriage of the *pneumococcus*, even among infants.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75 (Supl.1): S74-S90: pneumococcus, Streptococcus pneumoniae, penicillin, acute otitis media, pneumonia, bacteremia, meningitis.

Epidemiologia

Os aspectos epidemiológicos da doença pneumocócica variam de um país a outro e ao longo do tempo, o que determina a necessidade de avaliações locais periódicas

* Prof. Adjunto de Pediatria da Universidade Federal de Uberlândia. Mestre em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

para o estabelecimento de estratégias de manuseio e controle. Os dados epidemiológicos acerca das infecções pneumocócicas são relativamente escassos, obtidos de estudos realizados em algumas regiões do mundo e daí extrapoladas para as demais^{1,2}.

O pneumococo é provavelmente o agente mais comum de otite média aguda (OMA) e uma causa freqüente de pneumonia, sinusite e meningite em crianças^{1,3}. Causa também episódios de bacteremia, muitos dos quais sem foco evidente, e ocasionalmente, uma série de outras doenças^{1,3}.

A evolução clínica da infecção pneumocócica é influenciada por diversos fatores, como idade e estado de saúde de base do paciente, topografia, extensão e severidade da infecção e adequação do tratamento instituído². Não é possível distinguir clinicamente a infecção causada pelo pneumococo resistente à penicilina (*PRP*) daquela causada pelo pneumococo sensível à penicilina (*PSP*), pois a resistência ao antibiótico não está associada ao aumento da virulência intrínseca^{4,5}.

Desde a liberação da penicilina para uso clínico, no início da década de 40, até meados dos anos 60, os únicos relatos de *PRP* referiam-se às cepas laboratoriais induzidas a modificações genéticas sucessivas, por exposição a doses subletais do antibiótico^{2,6,7}. De fato, com o advento da penicilina, houve um grande impacto na letalidade das doenças pneumocócicas invasivas, tais como a pneumonia e a meningite^{6,8}. Até então, as cepas invasivas de pneumococo eram uniformemente sensíveis à penicilina¹.

Os primeiros relatos de *PRP*, obtidos de espécimes clínicos, são provenientes da Austrália e Papua-Nova Guiné, em 1965 e 1967^{1,6,9}. Dez anos mais tarde, foram detectadas, na África do Sul, cepas com resistência múltipla (definida como resistência simultânea a três ou mais diferentes grupos de antibióticos)^{1,6,9}. Os estudos epidemiológicos iniciais demonstraram a circulação dos pneumococos resistentes a partir de crianças hospitalizadas, que rapidamente tornaram-se portadoras em nasofaringe, para os indivíduos da comunidade^{1,10}. Um padrão diferente de disseminação foi observado posteriormente em outras regiões do mundo, nas quais as cepas resistentes apareceram inicialmente na comunidade^{1,10}.

A análise do perfil genético e das características fenotípicas, tais como o sorotipo e a sensibilidade *in vitro* aos antibióticos, sugere que os *PRP* surgiram em diferentes regiões do mundo, independentemente; todavia a disseminação de clones de uma mesma cepa em diferentes continentes tem sido demonstrada, o que confere um caráter mundial ao problema^{1,9}.

Atualmente, o *PRP* é encontrado em praticamente todos os continentes, e taxas de ocorrência acima de 40%, entre as cepas obtidas de amostras clínicas, são relatadas em Israel, África do Sul, Japão, Coreia do Sul, Tailândia, Vietnã, Papua-Nova Guiné, Espanha, França, Romênia e Hungria⁸⁻¹¹. Entretanto, mesmo nesses países há intensas diferenças em relação à região geográfica, à estação do

ano (maiores taxas obtidas durante os meses de inverno, nas regiões de clima temperado)¹², à idade e condição de saúde do hospedeiro (maior incidência em crianças abaixo de seis anos e em idosos)¹¹, à natureza da amostra analisada (cepas *PRP* são mais facilmente encontradas em esfregaços de nasofaringe, de catarro expectorado e de fluido do ouvido médio do que em amostras do trato respiratório inferior e, mais ainda, do que em amostras de sangue ou líquido)⁴, ao tipo de infecção pneumocócica (existem maiores chances do *PRP* ser detectado colonizando a nasofaringe do que causando otite média aguda ou, mais ainda, causando doenças invasivas, como pneumonia, bacteremia ou meningite)^{11,13} e a outros fatores epidemiológicos. Assim, algumas cifras publicadas podem estar excessivamente elevadas, por terem sido obtidas em grupos de indivíduos particularmente susceptíveis durante surtos epidêmicos. Porém, independentemente desses fatores, parece haver uma tendência ao aumento da incidência do *PRP*, nas localidades onde sua presença já foi constatada. Segundo o último levantamento nacional, realizado nos EUA, durante o ano de 1996, aproximadamente metade dos pneumococos recuperados de espécimes clínicos é resistente à penicilina¹⁴.

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado, em países com elevadas taxas comunitárias de *PRP*, uma correlação entre a recuperação do *PRP* e o consumo de antimicrobianos ou a exposição a indivíduos altamente colonizados^{2,8,10,11,13}. Em relação aos adultos, as crianças possuem maiores taxas de prevalência de *PRP*, particularmente aquelas com idade inferior a dois anos, que freqüentam creches e que recebem antimicrobianos com freqüência^{8,10,11,13,14}. Tipicamente, essas crianças apresentam otite média aguda refratária ou de repetição e são submetidas a séries de tratamento ou profilaxia com antibióticos^{11,14,15}. A presença de doença de base imunossupressora, que predispõe à infecção pneumocócica, pode expor o paciente a índices elevados de colonização ou infecção por *PRP*, em comunidades em que eles são prevalentes. Dentre os adultos, as maiores cifras de colonização por *PRP* são encontradas nos idosos institucionalizados (casas de saúde, asilos, hospitais, prisões), que recebem antibióticos freqüentemente². Além de constituir um fator predisponente à colonização e à infecção individual por *PRP*, o consumo elevado de antibióticos (principalmente β lactâmicos) tem sido relacionado também às taxas comunitárias de *PRP*¹⁶. Apesar da interação complexa desses dois parâmetros, a correlação positiva entre o consumo de antibióticos e a freqüência de *PRP* parece justificar valores discrepantes em países geograficamente próximos, como Espanha e França com altas taxas e Itália e Alemanha com baixas taxas¹⁶.

O aumento da ocorrência de resistência à penicilina entre os pneumococos é acompanhada pelo aumento de freqüência e intensidade da resistência a outros antimicrobianos, β lactâmicos ou não². Assim, paralelamente ao aumento da freqüência do *PRP*, tem ocorrido um aumento

da proporção de cepas altamente resistentes à penicilina e um aumento de frequência e intensidade da resistência às cefalosporinas, aos macrolídeos, à tetraciclina, à clindamicina, ao cloranfenicol e ao cotrimoxazol.

A distribuição de sorotipos dentre os *PRP* mostra alguma variação geográfica, mas na maioria dos relatos os sorotipos "infantis" (6, 14, 19 e 23) são os mais frequentemente recuperados¹. Supõe-se que, ao colonizarem mais precocemente as crianças e permanecerem por mais tempo em nasofaringe, essas cepas estariam expostas por mais tempo à pressão seletiva dos antibióticos^{1,16}.

Segundo o estudo de vigilância das infecções pneumocócicas invasivas na América Latina (Projeto SIREVA, OPAS), publicado recentemente¹⁷, a taxa de ocorrência de *PRP* no continente é de 24,9%, incluindo 16,7% de resistência intermediária (concentração inibitória mínima (CIM) de 0,1 a 1,0 µg/ml) e 8,2% de resistência plena (CIM \geq 2,0 µg/ml). Durante o período aproximado de quatro anos, de 1993 a 1996, foram analisadas 1649 cepas invasivas recuperadas de sangue, líquido ou outro fluido orgânico de crianças com idade inferior a cinco anos com diagnóstico primário de pneumonia (50,4% dos casos), meningite (32,5%), sepse ou bacteremia (11,2%) e outros (5,8%). O programa abrangeu mais de 70 hospitais em seis países (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México e Uruguai). Foi possível detectar um aumento da frequência das cepas de *PRP* de 20,6% em 1994 para 29,6% em 1995. No Brasil, as taxas de *PRP* em três grandes centros foram de 25,1% em São Paulo, de 18,3% em Recife e de 4,3% em Belo Horizonte¹⁸. Das 283 cepas testadas, num total de 360 cepas invasivas, 20% apresentaram resistência intermediária e 1,4% resistência plena¹⁷. Dessas, três eram do sorotipo 14 e duas, de sorotipo 23¹⁸. Houve um predomínio de *PRP* nas crianças com menos de dois anos, quando comparadas com as de três a seis anos¹⁸.

A análise do surgimento e da disseminação do *PRP* nessas últimas duas décadas permite destacar alguns pontos²:

- uma vez detectado na comunidade, o *PRP* pode aumentar rapidamente a prevalência, com o aparecimento de cepas com resistência intermediária precedendo as com resistência plena;
- a resistência à penicilina ocorre paralelamente com a resistência às cefalosporinas (mecanismo semelhante) e, de certa forma, aos demais antimicrobianos;
- a pressão ambiental seletiva parece ser importante para o desenvolvimento e manutenção do *PRP*.

Mecanismo de resistência

Os antibióticos β lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems e inibidores de β lactamases) atuam nos pneumococos através da ligação com proteínas ligadoras de penicilina (PLP), que são enzimas catalisadoras da síntese da parede celular da bactéria¹. As PLP "major" são denominadas 1a, 1b, 2a, 2b, 2x e 3, e cada uma delas é

codificada por um determinante genético distinto⁷. A resistência do pneumococo aos β lactâmicos desenvolve-se pela alteração das PLPs, particularmente as do grupo PLP1 e PLP2, o que resulta em uma diminuição da afinidade dessas enzimas a esses antibióticos^{1,7,19,21}. Como o processo de diminuição da sensibilidade envolve alterações cumulativas nas PLPs, há diferentes graus de resistência entre os pneumococos, expressa *in vitro*, pela elevação da CIM²⁰. Como nem todos β lactâmicos apresentam a mesma afinidade pelas diversas PLPs, as alterações nas diferentes enzimas acarretam diferentes padrões de sensibilidade a esses antibióticos^{1,2,19,21}. Por exemplo, a amoxicilina, a ceftriaxona, a cefotaxima e os carbapenems (imipenem e meropenem) podem ser ativos contra cepas de *PRP*, com resistência intermediária, ou mesmo com resistência plena à penicilina².

Toda alteração de síntese de PLP no pneumococo é mediada cromossomicamente⁷. Essas alterações são decorrentes provavelmente de mutações sucessivas no código genético e/ou de substituição de segmentos do cromossomo, por fragmentos provenientes de outras espécies de estreptococos (processo de transformação)^{7,10,20}. Nesse contexto é necessário distinguir três etapas: aquisição do traço genético de resistência, transferência dos genes entre diferentes cepas (transferência horizontal) e expansão clonal de determinadas cepas resistentes (transferência vertical dos genes)²⁰.

A capacidade do pneumococo para gerar mutantes resistentes à penicilina já foi demonstrada em laboratório, ao se submeter gerações sucessivas da bactéria à concentrações subletais da droga^{2,6,7}. Na natureza, cepas de *PRP* surgiram provavelmente em decorrência da pressão ambiental do antibiótico e da competição com outras bactérias no trato respiratório superior do hospedeiro⁷. Supõe-se que as alterações cromossômicas, uma vez estabelecidas, sejam estáveis e possam ser mantidas, mesmo após a retirada da pressão seletiva do β lactâmico^{7,20}. Entretanto, já foi documentada a reversão do processo, através da restrição do consumo de β lactâmicos na comunidade¹⁵. Um pneumococo recém transformado apresenta vantagens em um ambiente altamente exposto à penicilina e é capaz de colonizar e eventualmente infectar o hospedeiro e seus contatos íntimos, propiciando assim uma expansão clonal²⁰.

A análise do material genético responsável pelo perfil das PLPs e do sorotipo do pneumococo (determinado pelo antígeno polissacarídeo capsular), em cepas de *PRP*, obtidas em várias regiões do mundo, permite identificar pelo menos dois cenários distintos⁷:

- um grande número de cepas cuja resistência à penicilina é intermediária, com alguma variedade de sorotipos e baixa incidência de resistência a múltiplos antimicrobianos. A teoria mais aceita para explicar tal diversidade consiste na transferência de material genético entre diferentes cepas de pneumococos ou entre diferentes espécies de estreptococos (da flora oral do hospedeiro);

- um número restrito de cepas cuja resistência é elevada, com estreita variedade de sorotipos (quase exclusivamente os sorotipos 6,14,19 e 23) e alta freqüência de resistência múltipla. De fato, em algumas situações epidemiológicas, é possível reconhecer um padrão genético pouco variável entre cepas do mesmo sorotipo e com o mesmo perfil de resistência aos antimicrobianos, rastreadas em diferentes continentes.

Assim, o mesmo padrão genético de pneumococos multirresistentes do sorotipo 6 B e 23 F, originados provavelmente da Espanha, já foi detectado em cepas invasivas em outros países^{7,9}.

A resistência do pneumococo às cefalosporinas manifesta-se também de modo gradativo, em decorrência de alterações cromossômicas sucessivas²⁰. Como os genes que codificam a resistência às cefalosporinas estão situados em locus cromossômicos próximos, há uma chance maior de serem transportados conjuntamente (no processo de transformação genética), o que pode resultar em uma disseminação epidemiologicamente mais rápida das cepas cefalosporino-resistentes em relação às penicilino-resistentes²⁰. A maioria dos pneumococos resistentes às cefalosporinas é simultaneamente resistente à penicilina, pois as alterações características da resistência às cefalosporinas determinam diminuição da sensibilidade à penicilina^{20,21}. Entretanto, já foram descritas cepas mais intensamente resistentes à ceftriaxona do que à penicilina, nas quais são detectadas discretas alterações na PLP²².

A resistência aos outros antimicrobianos, apesar de ocorrer de modo paralelo com a resistência à penicilina, decorre de outros mecanismos^{2,10}. Para muitas drogas, a aquisição do material genético depende principalmente do processo de conjugação de elementos extracromossômicos. Por exemplo, o transposon TN1545, já detectado em pneumococos multirresistentes, contém genes determinantes da resistência à eritromicina (que se estende aos demais macrolídeos), à tetraciclina e ao cloranfenicol^{7,10}. A resistência aos macrolídeos decorre principalmente da modificação do sítio de ligação no ribossomo ou de um sistema de efluxo da droga^{2,10}. A resistência do tipo M caracteriza-se pela resistência cruzada apenas com os demais macrolídeos do grupo (mais comumente detectada nos EUA)^{2,10}, e a do tipo MLS_B apresenta resistência extensiva à clindamicina (comumente encontrada em países da Europa)². Nenhuma delas pode ser compensada pelo aumento da dose da droga^{10,23}. A resistência do pneumococo ao cotrimoxazol é determinada pela alteração da afinidade da enzima ligadora da droga e, ao cloranfenicol, pela produção de uma enzima inativadora^{2,10}. Entretanto, algumas cepas de PRP parecem ser destituídas de suas autolisinas, o que pode comprometer o efeito bactericida do cloranfenicol. Essas cepas demonstram sensibilidade *in vitro* ao cloranfenicol (método da difusão em disco), contudo, devido à pobre capacidade bactericida, podem contribuir para o fracasso terapêutico *in vivo*^{8,24}.

Os pneumococos resistentes a esses antimicrobianos são mais comumente detectados entre os PRP do que entre os PSP. Nesse sentido, são bastante ilustrativos os resultados de um estudo multicêntrico realizado nos EUA e em países da Europa, de 1992 a 1994, para avaliação do padrão de sensibilidade dos patógenos responsáveis por pneumonia adquirida na comunidade²⁵. Dentre as cepas de PRP, com resistência plena, as taxas de resistência à eritromicina, à doxiciclina, ao cloranfenicol e ao cotrimoxazol foram de 52,1%, 61,9%, 59,3% e 97,4%, respectivamente. Entre os PSP, esses valores caíram para 7,4%, 10,4%, 3,9% e 20,1% respectivamente. Naturalmente, as diferenças entre um país e outro foram também observadas²⁵.

No Brasil, a resistência à eritromicina, à tetraciclina, ao cloranfenicol e ao cotrimoxazol tem sido relatada em valores aproximados de 6%, 44%, 2,0% a 7,0% e 30% a 63% respectivamente^{26,27}.

Diagnóstico

Historicamente, a resistência aos antimicrobianos era determinada pela ausência de resposta clínica à administração do medicamento. Atualmente métodos laboratoriais podem prever essa resposta clínica, ao testar *in vitro* a sensibilidade da bactéria aos antimicrobianos e ao dosar as concentrações da droga no soro e em outros fluidos do hospedeiro. Dois dos parâmetros daí extrapolados, utilizados para avaliação da resposta clínica ao tratamento, são a concentração inibitória mínima (CIM), que é a menor concentração necessária para inibir o crescimento visível da bactéria e a concentração bactericida mínima (CBM), que consiste na menor concentração do antibiótico capaz de matar a bactéria^{28,29}.

Dentre os métodos laboratoriais disponíveis para avaliação da sensibilidade do pneumococo aos antimicrobianos, os mais comumente utilizados são difusão em disco, determinação da CIM por diluição em ágar, microdiluição em tubos ou microdiluição em placa e E teste^{28,29}. Os métodos rápidos automatizados são dispendiosos e ocasionalmente imprecisos²⁸.

Difusão em disco

O diâmetro do halo de inibição do crescimento da bactéria ao redor do disco de antibiótico na placa de ágar, é relacionado à susceptibilidade à droga e correlaciona-se inversamente com a CIM. Entretanto, o resultado desse teste é apenas qualitativo, expresso como sensível ou resistente^{28,29}.

O método de difusão em disco pode ser empregado para a determinação do padrão de sensibilidade do pneumococo a uma série de antimicrobianos, mas é particularmente útil como método de triagem para testar a sensibilidade à penicilina. Com essa finalidade, podem ser utilizados discos contendo 1 µg de oxacilina, 5 µg de meticilina (halo de inibição ao redor do disco, com

diâmetro ≥ 25 mm caracteriza as cepas sensíveis à penicilina) ou 6 μ g (10 u) de penicilina (halo com diâmetro ≥ 45 mm caracteriza as cepas sensíveis)²⁸. Os discos de oxacilina são os mais comumente empregados por serem mais estáveis e apresentarem melhor correlação entre seus resultados e valores de CIM. Em muitas localidades são os únicos comercialmente disponíveis²⁸.

Toda cepa de pneumococo que cresce na placa de ágar, constituindo um halo ≥ 20 mm ao redor do disco com 1 μ g de oxacilina, é considerada sensível à penicilina; caso contrário (halo < 20 mm), é considerada resistente²⁸. Contudo, esse critério não permite distinguir as cepas com resistência plena daquelas com resistência intermediária à penicilina. Estima-se que halos com diâmetro < 10 mm indiquem claramente resistência e que, nos valores entre 10 e 20 mm, estejam situadas as cepas com resistência intermediária e mesmo algumas com sensibilidade limítrofe à penicilina (CIM de 0,06 μ g/ml)²⁸. Portanto esse método de triagem é mais sensível (raras cepas de fato resistentes são classificadas como sensíveis) do que específico (6% a 40% das cepas de fato sensíveis podem ser dadas como resistentes à penicilina).

Determinação da concentração inibitória mínima

A diluição em ágar é o método tradicional e o mais trabalhoso para determinação da CIM^{28,29}. Requer o preparo de placas de ágar contendo concentrações definidas do antibiótico em cada placa, o que permite o teste simultâneo de várias cepas por placa. Contudo, o número de placas pode ser exageradamente alto, considerando as diversas concentrações de cada um dos diversos antimicrobianos a seres testados²⁸.

A macrodiluição em tubo consiste num método bastante eficaz, apesar de também trabalhoso^{28,29}. Cada cepa do pneumococo deve ser testada numa série mínima de oito tubos por antimicrobiano, contendo diluições seriadas ao 1/2. A microdiluição em placa consiste na miniaturização do método de diluição em tubos²⁹. É realizada em placas contendo 96 poços, o que permite testar simultaneamente, na mesma placa, de seis a 12 antimicrobianos (oito diluições seriadas ao 1/2). O método é vantajoso pela facilidade do preparo do material, pela rapidez e facilidade de execução do teste e pelo alto rendimento (muitas cepas testadas contra um grande número de drogas simultaneamente); contudo o custo elevado pode ser um fator limitante. Assim como na diluição em tubos, o resultado é fornecido pela avaliação visual da turvação nos tubos ou nos poços da placa. A menor concentração da droga, capaz de inibir o crescimento visível da bactéria, corresponde à CIM. Infelizmente, o resultado deverá coincidir com a concentração do antibiótico em uma das oito diluições seriadas e nunca com valores intermediários.

E teste

Este método, padronizado recentemente para testar a sensibilidade do pneumococo aos antimicrobianos, apre-

senta vantagens pela conveniência operacional (rapidez e simplicidade de execução); porém, seu custo é ainda elevado, o que impede sua difusão em países em desenvolvimento²⁹. O E teste emprega fitas delgadas, que contêm ao longo de sua extensão um gradiente de concentrações da droga a ser testada. Na face superior há anotações para leitura dos valores das concentrações e, na face inferior, que deve ser voltada para a superfície do ágar, há o antibiótico impregnado. Após período de incubação de 20 a 24 horas, os valores da CIM são aferidos nos pontos em que o crescimento da bactéria intercepta o bordo da fita. Podem ser utilizadas até cinco a seis fitas em uma mesma placa de tamanho médio, o que confere alto rendimento ao teste²⁹. Para o pneumococo há em geral uma boa correlação entre os resultados obtidos pelo E teste e pelos métodos de diluição; entretanto, os valores fornecidos pelo E teste são eventualmente mais baixos, pois nas fitas o gradiente de concentração do antibiótico é menor do que nas diluições ao 1/2 dos tubos ou placas³⁰. Por esse motivo, os valores "intermediários" obtidos pelo E teste devem ser "arredondados" para cima, para coincidir com os valores das diluições seriadas. Por exemplo, o valor de CIM de 1,50 μ g/ml (E teste) deve ser arredondado para 2,0 μ g/ml ou de 0,3 μ g/ml (E teste), para 0,5 μ g/ml³⁰.

Os resultados dos testes de sensibilidade devem ser adequadamente interpretados. Os níveis de concentração do antibiótico (CIM) ou o diâmetro dos halos adotados para categorização das cepas em sensíveis ou resistentes são fruto da análise de três tipos de dados: comparações de diferentes valores de CIM *versus* diâmetro dos halos, níveis do antibiótico no soro e nos fluidos orgânicos e, finalmente, resultados de ensaios clínicos que empregam a droga a ser testada para o tratamento da doença em questão²⁹.

Tabela 1 - Interpretação da sensibilidade do pneumococo, segundo a concentração inibitória mínima (CIM), em μ g/ml

Antimicrobiano	Sensível	RI*	RP**
Penicilina G	$\leq 0,06$	0,1 - 1,0	$\geq 2,0$
Amoxicilina	$\leq 0,5$	1,0	$\geq 2,0$
Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefuroxima, Cefepima	$\leq 0,5$	1,0	$\geq 2,0$
Imipenem	$\leq 0,12$	0,25 - 0,50	$\geq 1,0$
Meropenem	$\leq 0,12$	$\geq 0,25$	—
Rifampicina	$\leq 1,0$	2,0	$\geq 4,0$
Vancomicina	$\leq 1,0$	—	—
Cloranfenicol	$\leq 4,0$	—	$\geq 8,0$
Clindamicina	$\leq 0,25$	0,5	$\geq 1,0$
Eritromicina	$\leq 0,25$	0,5	$\geq 1,0$
Cotrimoxazol	$\leq 9,5/0,5$	19/1-38/2	$\geq 76/4$

* RI = resistência intermediária.

** RP = resistência plena.

Adaptado das referências 6, 30 e 33.

A caracterização *in vitro* do pneumococo como sensível a um antibiótico implica em que o tratamento com a posologia habitual seja capaz de erradicar o agente *in vivo*²⁹. Entretanto, a relevância clínica da CIM no limite da resistência intermediária (CIM da penicilina de 1,0 µg/ml) precisa ser interpretada com cautela, particularmente nas infecções em topografias em que a penetração do antibiótico seja menor. Por exemplo, podem ocorrer falhas terapêuticas com o emprego de ceftriaxona em meningite pneumocócica, se a cepa (resistente à penicilina) não for completamente sensível a essa cefalosporina (CIM ≤ 0,25 µg/ml)³¹. Por outro lado, a penicilina em posologia habitual é capaz de tratar com sucesso uma doença pneumocócica invasiva (excluída a meningite), mesmo quando provocada por cepa resistente *in vitro*, com CIM de 2,0 µg/ml³¹.

Vários fatores influenciam os critérios de indicação dos testes de sensibilidade *in vitro* para os pneumococos, mas, em comunidades que apresentam taxas elevadas ou crescentes de resistência aos antibióticos, é aconselhável testar todas as cepas recuperadas de espécimes clínicos^{28,29}. Após a identificação do agente em cultura (tempo não inferior a 12 a 18 horas), é realizado o teste de triagem com disco de oxacilina (resultado em 16 a 18 horas) e as cepas que apresentam halo ≥ 20 mm são consideradas sensíveis à penicilina e por extensão aos demais β lactâmicos^{28,29}. As cepas com halo < 20 mm são, até prova em contrário, resistentes à penicilina e devem ser submetidas, na seqüência, às provas adicionais. As drogas contra as quais o pneumococo deve ser testado dependem da relevância clínica e do interesse epidemiológico em rastrear o perfil de resistência na comunidade. Assim, para cepas recuperadas do ouvido médio, é aconselhável testar a penicilina (oxacilina para difusão em disco e penicilina G para determinação da CIM), a amoxicilina, a cefuroxima, a ceftriaxona, a eritromicina, a clindamicina e o cotrimoxazol (difusão em disco ou determinação da CIM). Para as cepas invasivas, a vancomicina, os carbapenems, o clo-ranfenicol e a rifampicina (em casos de meningite) devem também ser testados^{28,29}.

Os resultados laboratoriais não estarão disponíveis ao clínico antes de 36 a 48 horas. Com o objetivo de abreviar esse período, pelo menos frente à doença severa (meningite, por exemplo), é possível, em uma mesma placa de ágar, semeada diretamente com líquido purulento (etiologia pneumocócica provável, pelo aspecto ao Gram ou pelo teste imunológico rápido), aplicar simultaneamente o disco de oxacilina e as fitas de penicilina e ceftriaxona. As informações estarão disponíveis em 18 a 24 horas (resultados provisórios com até oito a nove horas); todavia, por não ser padronizado, esse procedimento poderá exigir confirmação posterior dos resultados^{28,32}.

Manuseio

Indivíduos infectados, tratados com antimicrobianos inadequados apresentam risco maior de desenvolver complicações e evoluir com seqüelas ou morte, particularmen-

te quando portadores de doenças de base debilitantes ou imunossupressoras. Há também uma maior chance de disseminação do microorganismo diante da incapacidade de sua erradicação rápida e segura.

É preciso considerar que o tratamento inicial para a maioria das infecções pneumocócicas permanece empírico quanto à etiologia e ao padrão de sensibilidade às drogas e não há unanimidade acerca do manuseio das infecções causadas por PRP. As estratégias propostas baseiam-se em levantamentos de sensibilidade *in vitro*, em modelos animais, em relato de casos e em ensaios clínicos; todavia, as estratégias devem ser respaldadas pelos indicadores epidemiológicos, tais como, a freqüência e a intensidade da resistência do pneumococo na comunidade. Os levantamentos comunitários são melhor interpretados, quando expostos de modo estratificado, em pneumococos recuperados de esfregaço de nasofaringe, de fluido de ouvido médio ou de fluidos “estéreis” (cepas invasivas) nas diversas faixas de idade. Ainda assim, não há consenso em como extrair recomendações terapêuticas individuais a partir dos índices populacionais e não é possível definir com segurança a partir de que taxa, a ocorrência de PRP deverá modificar uma conduta empírica para o manuseio clínico de uma determinada doença.

Finalmente é necessário ressaltar que, nos pneumococos, a resistência aos antibióticos não confere aumento da virulência intrínseca e que tem sido impossível distinguir os PRP dos PSP, ao analisar a gravidade inicial da doença⁴.

Otite média aguda

Para avaliação da importância do PRP no manuseio de crianças com otite média aguda (OMA), é necessário rever alguns dados disponíveis acerca da participação do agente na forma aguda e refratária da doença, de sua evolução natural (taxas de cura espontânea) e de parâmetros laboratoriais das drogas empregadas no tratamento.

As bactérias mais comumente recuperadas de crianças com OMA são o pneumococo (cerca de 30% a 40% dos casos), o *Haemophilus influenzae* (em 20% a 30% dos casos, sendo 90% deles não tipáveis e 10% do tipo b) e a *Moraxella catarrhalis* (cerca de 10% a 15% dos casos)³³. Atualmente, 20% a 35% dos *H. influenzae* e aproximadamente 90% das *M. catarrhalis* são produtores de β lactamase³³.

Historicamente, o tratamento antimicrobiano adequado tem sido eficaz para a prevenção de complicações supurativas tanto locais, como a mastoidite e a otite média crônica, quanto à distância, como a bacteremia e a meningite³⁴. De fato, a maioria das crianças tratadas apresenta desaparecimento ou melhora dos sinais e sintomas em 48 a 72 horas^{15,34}. A taxa de cura clínica, quando avaliada após sete a dez dias de tratamento, aproxima-se de 80% a 95%¹⁵. Admite-se que o antimicrobiano deva ser ativo *in vitro*, contra os principais patógenos, para o tratamento ser considerado “a priori” adequado.

A cura espontânea da OMA ocorre em 60% a 80% das crianças, mas apenas cerca de 20% daquelas com etiologia pneumocócica depuram o agente espontaneamente³⁵. Essa cifra provavelmente independe da sensibilidade da bactéria à penicilina, já que as cepas resistentes não apresentam virulência intrínseca aumentada⁴.

Inúmeros relatos de pacientes com OMA tem demonstrado o aumento da participação do *PRP* tanto em forma aguda (com avaliação bacteriológica pré-tratamento) quanto refratária (com avaliação bacteriológica durante e após o tratamento) da doença^{33,36}. Estudos realizados nos anos 80 indicam que a maioria das falhas terapêuticas não eram causadas por patógenos resistentes ao antimicrobiano prescrito^{30,34}. Entretanto, avaliações mais recentes, durante a década de 90, tem demonstrado a participação expressiva de cepas de *PRP*, em casos de OMA refratária (definida como falha clínica com 48 a 72 horas de tratamento, ou como recaída, diante do reaparecimento das manifestações clínicas até o quarto dia após a suspensão do tratamento)³⁷⁻⁴⁰. De fato, o *PRP* tem sido duas a três vezes mais freqüentemente detectado em crianças com OMA refratária do que naquelas com OMA ainda não submetida ao tratamento³⁷.

Atualmente nos EUA, cerca de 10% a 40% das cepas de pneumococo recuperadas em fluido do ouvido médio de crianças com OMA são resistentes à penicilina (em geral, 1/2 a 2/3 com resistência intermediária)^{13,41}. Dentre os pacientes com OMA refratária ou recorrente (recidiva além do quarto dia após o término do último tratamento), essas cifras podem superar os 80%^{13,14}.

Em países como Espanha²³, França⁴², Israel³⁰, África do Sul e Hungria, as taxas de ocorrência de *PRP* entre os pneumococos que causam OMA são de 40% a 70%⁴³ e, quando considerados os casos com OMA refratária ou recidivante, os valores atingem os 80% a 90%^{13,14}. Em muitos relatos, a cultura do fluido do ouvido médio resultou negativa em 1/3 a 1/2 das crianças com OMA refratária, o que sugere a intervenção de outros fatores na manutenção do processo inflamatório e/ou a presença de agentes não detectados pelo métodos laboratoriais habituais⁴⁴. Por outro lado, nem sempre a falha terapêutica (clínica e bacteriológica) decorre da inadequação do antibiótico, pois em alguns casos refratários, o agente recuperado no ouvido médio é sensível à droga prescrita, o que sugere a participação de outros fatores na depuração do agente (drenagem da secreção pela tuba auditiva e mecanismos imunes)³⁵. Contudo, o benefício da erradicação do patógeno (particularmente do pneumococo) do ouvido médio foi demonstrado por DAGAN et al., em 1996³⁷, ao detectarem uma cifra expressiva (64%) de crianças com falha clínica (manutenção dos sinais e sintomas) quando não havia cura bacteriológica (cultura do fluido do ouvido médio positiva no quarto ou quinto dia de tratamento). Dentre as crianças que erradicaram o pneumococo, apenas 19% tiveram falha clínica. Portanto, o objetivo do tratamento consiste na erradicação do

agente, e estudos comprovam que quando há concordância entre a sensibilidade *in vitro* e o antibiótico empregado, a taxa de cura pode ultrapassar os 90%¹³.

Um perfil de crianças particularmente susceptível à infecção por cepas *PRP* tem sido identificado em vários estudos³³. Tipicamente, são lactentes de baixa idade (menos de 18 ou 24 meses), hóspedes em creches e consumidores assíduos de antimicrobianos (particularmente β lactâmicos)^{36,38,45,46}. Coincidentemente, esse é o perfil de risco para OMA de repetição, e, nessas crianças, as falhas terapêuticas podem estar relacionadas não somente ao maior risco de infecção pelo *PRP*, mas também à presença de fatores adicionais próprios da idade (características imunológicas e disfunção tubária) e do ambiente (confinamento de indivíduos altamente colonizados)³⁸.

Tradicionalmente, a indicação de um antimicrobiano é baseada em parâmetros farmacocinéticos (como a posologia, absorção, distribuição, eliminação e toxicidade), farmacodinâmicos (efeito sobre o microorganismo) e farmacêuticos (apresentação, sabor, custo), além de resultados em ensaios clínicos e experiência clínica e acumulada⁴⁷.

Segundo o mecanismo pelo qual os antibióticos causam a morte bacteriana, eles podem ser classificados nos que exercem o efeito dependente da concentração ou dependente do tempo⁴⁷. Os β lactâmicos, alguns macrolídeos e provavelmente o cotrimoxazol exercem o efeito bactericida de modo tempo dependente, no qual o determinante da eficácia clínica consiste na duração do tempo em que a concentração da droga no local da infecção excede a CIM⁴⁷. Idealmente, a concentração da droga deve superar a CIM durante todo o tempo de tratamento; contudo estudos *in vitro* e em modelos animais têm demonstrado que a cura bacteriológica pode ser obtida com duração de tempo variável, dependendo do modelo analisado^{47,49}.

Baseando-se nas determinações de nível sérico e local da droga e na CIM dos patógenos, CRAIG & ANDES, 1996⁴⁸, formularam um modelo matemático capaz de prever a eficácia clínica de vários β lactâmicos, macrolídeos e cotrimoxazol no tratamento de OMA. Esse modelo mostrou-se válido ao ser aplicado a uma série de pacientes cujos dados estão disponíveis na literatura. Os autores concluíram que a cura bacteriológica máxima, de 100%, era obtida quando a concentração sérica do antimicrobiano excedia a CIM do patógeno por pelo menos 60% a 70% do intervalo entre as doses; ou então, quando a concentração da droga no fluido do ouvido médio excedia a CIM do patógeno em pelo menos dez vezes. Taxas menores de cura bacteriológica, de 80% a 85%, eram alcançadas quando a concentração sérica da droga superava a CIM em 40% a 50% do intervalo das doses, ou quando a concentração local do antibiótico excedia a CIM do patógeno em pelo menos três a seis vezes⁴⁸.

Segundo esse modelo teórico, quase todas as drogas analisadas foram eficazes para o tratamento de OMA

causada pelo *PSP* ($CIM \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$): amoxicilina, ceftriaxona, cotrimoxazol, claritromicina, eritromicina, cefprozil, cefuroxima e cefpodoxima⁴⁸. Frente aos *PRP*, os antibióticos mais eficazes foram a ceftriaxona e a amoxicilina⁴⁸. O cefprozil, a cefuroxima e a cefpodoxima apresentaram eficácia apenas no limite contra as cepas com resistência intermediária (CIM de 0,1 a 1,0 $\mu\text{g/ml}$) e ausente, contra as plenamente resistentes ($CIM \geq 2,0 \mu\text{g/ml}$)⁴⁸.

O melhor desempenho contra *H. influenzae* foi obtido por ceftriaxona, amoxicilina-clavulanato, cotrimoxazol, cefixima, cefpodoxima e, contra *M. catarrhalis*, por ceftriaxona, amoxicilina-clavulanato, cotrimoxazol, claritromicina, eritromicina, cefixima e cefprozil⁴⁸.

Em um levantamento recentemente publicado, com mais de 4.400 cepas de pneumococo recuperadas de amostras clínicas, em mais de 90 laboratórios nos EUA, durante os anos de 1996-1997, foram detectadas taxas de *PRP* de 36%, incluindo 23% com resistência intermediária e 13% com resistência plena⁴⁹. Considerando a CIM de diferentes antimicrobianos para o pneumococo e as respectivas concentrações obtidas em fluido do ouvido médio, KAPLAN & MASON, 1998⁴⁹, aplicaram o modelo teórico de concentração no ouvido médio/ CIM e concluíram que, para o tratamento da OMA causada por *PSP* ($CIM \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$), as drogas mais eficazes (valores superiores a seis) foram a ceftriaxona, a amoxicilina, a azitromicina, a eritromicina, a claritromicina, a cefuroxima, o cefprozil e a cefpodoxima. Para as cepas de pneumococo com resistência intermediária (CIM de 0,1 a 1,0 $\mu\text{g/ml}$), as opções válidas foram a ceftriaxona e a amoxicilina. Em bases teóricas, a eficácia clínica da amoxicilina seria dificilmente antecipada para cepas com resistência plena ($CIM \geq 2,0 \mu\text{g/ml}$), mesmo quando empregada em dose elevada (45 mg/kg, ao invés dos 15 mg/kg habituais), pois os níveis de 2,0 a 9,0 $\mu\text{g/ml}$ no ouvido médio poderiam não ser suficientes para erradicar pneumococos cuja CIM para amoxicilina superasse os 2 $\mu\text{g/ml}$. Nesse modelo analisado, apenas a ceftriaxona (dose de 50 mg/kg) apresentou concentração em ouvido médio (35 $\mu\text{g/ml}$) capaz de superar com segurança a sua própria CIM (2,0 $\mu\text{g/ml}$), detectada em cepas com resistência total à penicilina ($CIM \geq 2,0 \mu\text{g/ml}$)⁴⁹.

É importante salientar que as conclusões baseadas nesses modelos teóricos devem ser consideradas provisórias na dependência das alterações das CIM dos patógenos envolvidos. Também é ignorada a participação dos mecanismos de defesa do hospedeiro imunocompetente no combate às infecções.

Numerosos relatos de casos e ensaios terapêuticos têm documentado a evolução clínica e bacteriológica de crianças com OMA causada por *PRP*⁴⁹. Na maioria das vezes, a resistência do pneumococo à penicilina é intermediária e poucas são as cepas com resistência plena, o que impede uma conclusão definitiva acerca de seu manuseio. Dentre os esquemas terapêuticos avaliados, a amoxicilina, a

amoxicilina-clavulanato, a cefuroxima, o cefprozil, a cefpodoxima e a ceftriaxona foram eficazes para a maioria dos pacientes⁴⁹. O cefaclor e a cefixima apresentaram eficácia clínica inferior⁴⁹. Em crianças com OMA refratária, a ceftriaxona foi empregada por períodos de três a sete dias, tendo promovido taxas de cura acima de 80% (algumas das cepas possuíam resistência plena à penicilina)⁴⁹. Com o objetivo de aumentar a eficácia bacteriológica da amoxicilina no tratamento da OMA causada pelo *PRP*, tem sido proposto o aumento da posologia como estratégia para elevar a concentração da droga no ouvido médio⁴⁹. De fato, com a dose de 35 ou 45 mg/kg, SEIKEL et al., 1998⁵⁰, demonstraram, em crianças com OMA, que o nível de amoxicilina no ouvido médio eleva-se o suficiente para predizer, em bases teóricas, a eficácia no tratamento de 2/3 dos episódios causados por pneumococo com resistência intermediária e de 1/3 das cepas com resistência plena à penicilina. O aumento da posologia habitual de 45 mg/kg/dia, 8/8 hs, para 75 a 90 mg/kg/dia, 8/8 hs, tem sido proposto, particularmente nas crianças com OMA que apresentam co-infecção viral⁵¹. Nesses casos há diminuição da penetração da droga no ouvido médio, e a concentração local pode ser insuficiente para erradicar cepas resistentes à penicilina⁵¹.

Apesar da escassez de ensaios clínicos comparativos, a análise em conjunto desses dados permite extrapolar que a posologia aumentada da amoxicilina, de 70 a 90 mg/kg/dia, em intervalos de oito ou 12 horas (particularmente quando há coinfeção viral), é mais eficaz do que a posologia habitual de 40 a 45 mg/kg/dia, 8/8 hs, para tratar OMA causada por pneumococos resistentes à penicilina (mesmo cepas com CIM tão elevada quanto 4,0 $\mu\text{g/ml}$ poderiam ser teoricamente erradicadas)^{33,52}. Com o aumento gradativo da CIM da amoxicilina para o pneumococo, é provável que a dose habitual de 15 mg/kg a cada 8 horas seja cada vez mais ineficaz, permitindo que as cepas com maior resistência à droga, mesmo que suprimidas, permaneçam viáveis no ouvido médio. O recrudescimento desses pneumococos pode explicar as menores taxas de cura bacteriológica obtidas em ensaios terapêuticos com a dose habitual, quando a avaliação é realizada semanas após o término do tratamento³³.

A associação de amoxicilina-clavulanato é disponível no comércio em proporção de 4:1 e sua posologia máxima recomendada é de 45 mg/kg/dia. Quando esse composto é empregado, doses maiores de amoxicilina são obtidas pela suplementação com dose adicional de amoxicilina, o que evita o aumento intolerável das reações gastrointestinais decorrentes do clavulanato¹⁴. Produtos ainda sob investigação, contendo amoxicilina-clavulanato em proporções de 7:1 e 14:1, têm demonstrado, em ensaios com crianças com OMA, tolerância e eficácia comparável ao esquema habitual, quando empregados em posologia de 45mg/kg/dia, 12/12 hs, ou de 90 mg/kg/dia, 12/12 hs, por dez dias consecutivos^{53,54}.

Não há unanimidade à respeito do manuseio da OMA em crianças, exceto que cada região ou país deve conside-

rar seu melhor esquema e reavaliá-lo periodicamente^{14,33} Ao concluir pelo aumento da participação do *PRP* em caso de OMA^{14,41} e admitir que, dentre os casos refratários, há uma correlação entre a falta de sensibilidade da cepa ao antimicrobiano empregado e a sua permanência no ouvido médio^{30,37-40}, torna-se evidente a necessidade de reformular algumas orientações. No passado recente, diante de um caso de OMA refratária, não havia recomendação para modificação do esquema terapêutico ou, no máximo, recomendação para a cobertura de agentes produtores de β lactamase (*H. influenzae* e *N. catarrhalis*)⁴⁴.

Atualmente, a amoxicilina persiste como droga de escolha para tratamento empírico inicial de OMA em crianças^{14,33,35}. A posologia recomendada é de 45 mg/kg/dia, VO, 8/8 hs, pelo período de dez a 14 dias, para as crianças com OMA severa (febre elevada, toxemia, supuração do ouvido médio) ou para aquelas consideradas “de risco” para infecção pelo *PRP* e desenvolvimento de formas refratárias (idade < 2 anos, permanência em creche, episódios frequentes de OMA e uso de antibióticos nos últimos três meses). Nos demais pacientes, a duração do tratamento pode ser de sete a dez dias^{14,33}.

Teoricamente, a amoxicilina é pouco ativa contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produtores de β lactamase, mas esses patógenos apresentam elevadas taxas de resolução espontânea e baixo potencial para desenvolver complicações supurativas¹³. Crianças com alergia severa à amoxicilina podem ser tratadas com uma das drogas de segunda linha, como um dos novos macrolídeos ou o cotrimoxazol. A ceftriaxona, na dose única de 50 mg/kg, IM, pode ser empregada como droga de primeira linha em crianças impossibilitadas de receber tratamento por via oral (vômitos, por exemplo)^{33,36}.

Em casos de falha clínica, definida como permanência dos sinais e sintomas por 48 a 72 horas, é recomendável investigar a etiologia e eventualmente adequar o esquema terapêutico empírico para cobertura de *PRP* e bactérias produtoras de β lactamase^{33,36}. As melhores opções incluem o emprego de doses elevadas de amoxicilina (80 a 90 mg/kg/dia, a cada oito ou 12 horas) ou a amoxicilina-clavulanato, especialmente quando complementada com amoxicilina para totalizar a dose de 80 a 90 mg/kg/dia¹⁴. A ceftriaxona, na dose de 50mg/kg aplicada IM, uma vez ao dia, pelo período mínimo de três dias, é altamente eficaz para o tratamento de OMA refratária ou recidivante, mas deve ser resguardada para situações em que seja absolutamente necessária^{14,33,55}.

Existem vários diferentes esquemas que devem ser mantidos alternativos, sob pena de acrescentar custo e risco, sem o benefício do aumento de eficácia. Esses esquemas alternativos empíricos podem ser orientados pelas taxas de resistência *in vitro* dos principais patógenos identificadas nos levantamentos regionais, pela potência antimicrobiana intrínseca das drogas contra os patógenos sensíveis e, finalmente, pela experiência clínica acumulada.

A cefuroxima (30 mg/kg/dia, VO, 12/12 hs) e a cefpodoxima (8 mg/kg/dia, VO, 12/12 hs), apesar de ativas contra *H. influenzae*, são menos eficazes contra os pneumococos, particularmente quando o nível de resistência à penicilina supera a CIM de 0,5 μ g/ml^{15,33}. O cefprozil (30 mg/kg/dia, VO, 12/12 hs) é menos ativo que a cefuroxima e a cefpodoxima contra o *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produtores de β lactamase e ainda menos ativo que a amoxicilina no combate aos *PRP*^{15,33}. O cefaclor e a cefixima são ativos contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, mas não são opções seguras para o tratamento de infecções por *PRP*^{15,33,49}. Alguns desses antibióticos apresentam taxas de cura semelhantes às da amoxicilina, em ensaios clínicos, no tratamento empírico de forma aguda e não complicada da otite média. Em alguns estudos foi possível estabelecer inequivocamente a correlação entre a falta de resposta clínica e a presença na secreção do ouvido médio, do pneumococo resistente à cefalosporina prescrita^{37,42}. Apesar da ausência de estudos que comprovam definitivamente a inferioridade dessas cefalosporinas no manuseio de OMA refratária (causada muitas vezes pelo *PRP*), é aconselhável empregá-las com cautela.

Dentre os novos macrolídeos, a claritromicina (10 a 25 mg/kg/dia, VO, 12/12 hs) apresenta a melhor ação *in vitro* contra o pneumococo, mesmo entre as cepas *PRP*; contudo, a resistência a um dos macrolídeos estende-se aos demais e não é compensada pelo aumento da dose. A azitromicina (10 mg/kg, VO, 1 vez e 5 mg/kg/dia, nos quatro dias seguintes), apesar de mais ativa *in vitro* contra o *H. influenzae*, tem demonstrado falhas bacteriológicas, atribuídas ao baixo nível extra-celular que alcança no ouvido médio. De fato, há documentação de falha terapêutica com azitromicina e claritromicina, em crianças com diagnóstico primário de OMA, que desenvolveram meningite e/ou sepse, na vigência do tratamento⁵⁶. Não parece haver participação importante desses novos macrolídeos no manuseio da OMA refratária, pois as maiores taxas de resistência a essas drogas ocorrem exatamente entre os *PRP*, que têm sido identificados como causa crescente de falha terapêutica nessa doença^{15,33}. Em muitas localidades, o emprego dos macrolídeos tem sido acompanhado do rápido desenvolvimento de resistência, entre os pneumococos³⁰.

A clindamicina (40 mg/kg/dia, VO a cada seis a oito horas) é ativa contra cepas de *PRP* e, dependendo do mecanismo de resistência, também ativa contra pneumococos resistentes aos macrolídeos. Como não atua sobre *H. influenzae* e *M. catarrhalis*, há duas possibilidades para seu emprego: isoladamente, quando o paciente já recebeu tratamento adequado por pelo menos três dias para esses agentes; ou em associação com drogas eficazes contra estes patógenos^{15,33}.

Em resumo, crianças com episódio de OMA podem receber amoxicilina na dose habitual, por sete a 14 dias; diante da falha terapêutica, a dose da amoxicilina pode ser aumentada ou o esquema substituído por amoxicilina-

clavulanato ou por uma cefalosporina oral (cefuroxima, cefpodoxima ou cefprozil) ou pela ceftriaxona. Em situações especiais a clindamicina, isoladamente ou em associação, pode ser empregada.

Finalmente, crianças sob quimioprofilaxia com amoxicilina (20 mg/kg em uma dose diária) podem ser empiricamente tratadas de eventuais episódios de recidiva de OMA, com doses elevadas de amoxicilina (ou amoxicilina-clavulanato) ou com uma cefalosporina, como a cefuroxima ou a ceftriaxona⁵⁷.

Bacteremia e pneumonia

O pneumococo é responsável por cerca de 1/3 das pneumonias comunitárias, em crianças⁵⁸⁻⁶⁰. Entre os adultos, excluídas as formas atípica e hospitalar da doença, o pneumococo pode ser detectado em cerca de 50% a 60% das pneumonias agudas adquiridas na comunidade e tratadas em hospital, na dependência do método diagnóstico utilizado⁶¹.

A importância da participação do *PRP* na pneumonia comunitária de adultos pode ser avaliada pelos resultados do estudo realizado em centros médicos da Europa e dos EUA (Projeto ALEXANDER), durante o período de 1992 a 1994²⁵. Dentre 2829 cepas de pneumococos recuperadas em cultura, cerca de 12% apresentam resistência intermediária e 15%, resistência plena à penicilina. O valor médio da taxa de ocorrência de pneumococo com resistência plena foi maior nos países europeus (16%) do que nos EUA (7%). O Programa Multinacional de Vigilância Antimicrobiana (SENTRY) analisou mais de 1000 cepas invasivas, obtidas exclusivamente do trato respiratório inferior de pacientes hospitalizados com pneumonia, no ano de 1997¹⁹. Nos EUA foi detectada a presença de 43,8% de *PRP* (27,8% com resistência intermediária) e no Canadá, 30,2% (21,8% com resistência intermediária e 8,4% com resistência total).

Na América Latina, o programa de vigilância de infecções pneumocócicas do Projeto SIREVA, OPAS monitoriza, entre outros parâmetros, o padrão de sensibilidade de cepas invasivas de pneumococo em crianças com menos de cinco anos¹⁷. Dentre 1.649 amostras coletadas (1.635 testadas), foram detectadas 408 (24,9%) *PRP*, incluindo 274 (16,7%) com resistência intermediária e 134 (8,2%) com resistência plena. O diagnóstico primário mais comumente citado foi a pneumonia (cerca de 50% dos casos). No Brasil, das 77 cepas invasivas de *PRP*, 5,2% apresentaram resistência múltipla¹⁸. A resistência à cefotaxima foi detectada em 5,2%, à eritromicina em 3,8% e ao cotrimoxazol em 94,8%¹⁸.

Os métodos diagnósticos disponíveis não são suficientes para determinar a etiologia em mais da metade das crianças hospitalizadas com pneumonia. Quando o patógeno é recuperado em cultura (do sangue ou do líquido pleural), sua identificação e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos não estarão disponíveis ao clínico antes de 48 a 72 horas. Assim, o tratamento de crianças com

pneumonia é, em geral, empírico e baseado em aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos^{2,10,61}.

Na era pré-antibiótica, mais de 70% dos pacientes hospitalizados com pneumonia pneumocócica bacterêmica morriam⁸. Com o advento da penicilina, a mortalidade caiu para menos de 2% entre as crianças e adultos jovens⁸ e para 20% a 40% entre idosos acima de 65 anos⁶. Portanto, a despeito do tratamento antimicrobiano adequado, há pacientes que morrem. De fato, a taxa de morte parece não estar relacionada com a sensibilidade *in vitro* do pneumococo à penicilina, pois níveis sérico e pulmonar da maioria dos β lactâmicos empregados no tratamento são suficientes para a erradicação das cepas com resistência intermediária, ou mesmo total, à penicilina⁶¹. A resposta clínica parece estar relacionada mais à condição de base do paciente e à extensão e gravidade da doença, do que à resistência *in vitro* do pneumococo à penicilina; contudo, essa conclusão não pode ser estendida com segurança para as infecções causadas por cepas plenamente resistentes, particularmente aquelas com CIM $\geq 4,0 \mu\text{g/ml}$ ^{8,49,61}.

A penicilina cristalina, a cefuroxima, a ceftriaxona e a cefotaxima empregadas em doses habituais promovem pico sérico $> 2,0 \mu\text{g/ml}$, por muitas horas⁴⁹. Considerando parâmetros laboratoriais, como a relação do nível sérico do antibiótico com a CIM ou o tempo entre as doses em que o nível sérico supera a CIM, é possível prever a eficácia dessas drogas no tratamento de infecções extrameningeas causadas por pneumococos com resistência intermediária à penicilina⁴⁹. Apesar do relato do sucesso da ampicilina (100 mg/kg/dia) no tratamento de criança hospitalizada com pneumonia causada por cepa altamente resistente (CIM de até 4,0 $\mu\text{g/ml}$), a recomendação para o emprego da penicilina ou ampicilina, nesses casos, ainda não está bem fundamentada^{14,61,62}.

A maioria dos relatos de resposta terapêutica de paciente com pneumonia causada por *PRP* é constituída de uma série de casos, muitas vezes analisados retrospectivamente⁴⁹. Os parâmetros clínicos utilizados para caracterizar sucesso ou falha terapêutica são diversos e, em geral, incluem a duração da internação ou da febre e a evolução para complicação e morte⁴⁹. A erradicação da bactéria da corrente sanguínea ou do trato respiratório inferior, apesar de constituir parâmetro bem mais objetivo, não é disponível para a maioria dos indivíduos com pneumonia⁴⁹.

Há três grandes estudos prospectivos que comparam, em indivíduos hospitalizados, o tratamento da pneumonia pneumocócica com o padrão da resistência *in vitro* do agente à penicilina^{2,49}. No seu único estudo realizado com crianças, FRIEDLAND, 1995⁶², concluiu ao final, que as infecções pneumocócicas invasivas não meningeas, mesmo quando causadas por cepas com resistência intermediária à penicilina, podem ser adequadamente tratadas com penicilina cristalina (100.000 u/kg/dia, EV a cada seis horas) ou ampicilina (100 mg/kg/dia, EV, 6/6 hs). SILVERSTEIN et al., 1995⁵, ao analisarem retrospectivamente

te 922 crianças hospitalizadas com bacteremia por pneumococo, concluíram também que as infecções invasivas (exceto meningite), causadas por cepas resistentes à penicilina, particularmente com CIM $\leq 2,0 \mu\text{g/ml}$, podem ser manuseadas com sucesso com β lactâmicos.

Em adultos hospitalizados com pneumonia pneumocócica (a maioria com bacteremia associada), o sucesso terapêutico não tem sido inteiramente condicionado à sensibilidade do agente ao antibiótico empregado (em geral um β lactâmico)^{49,63}. A penicilina cristalina, na dose de 150.000 a 200.000 u/kg/dia, é eficaz para o tratamento de pneumococos com CIM $\leq 2,0 \mu\text{g/ml}$; entretanto, para cepas com níveis mais elevados de resistência (CIM $> 4,0 \mu\text{g/ml}$), esquemas alternativos são aconselháveis^{14,49}.

Quando analisados em conjunto, esses dados permitem recomendar, atualmente, a penicilina cristalina ou a ampicilina no tratamento inicial de crianças hospitalizadas com pneumonia, cuja etiologia provável ou estabelecida é o pneumococo^{3,10,14,32,49}. As doses recomendadas oscilam de 100.000 a 400.000 u/kg/dia, EV, a cada quatro ou seis horas para a penicilina e de 100 mg/kg/dia, EV, 6/6 hs, para a ampicilina^{2,32,49}. Se o paciente apresentar evolução clínica satisfatória e o antibiograma (de eventual cultura positiva) demonstrar sensibilidade do pneumococo à penicilina, o esquema empírico inicial deverá ser mantido. Se o patógeno for resistente à penicilina, ainda assim o esquema poderá ser mantido (e novas culturas providenciadas), desde que a evolução clínica esteja favorável. Todavia, o tratamento inicial deverá ser alterado, se possível de acordo com o antibiograma, mediante falha clínica e bacteriológica (persistência de hemocultura positiva após 48 a 72 horas de tratamento, particularmente com cepa resistente à penicilina). O pneumococo recuperado em cultura, cuja CIM da penicilina é $\geq 4,0 \mu\text{g/ml}$, deverá ser prudentemente submetido a um esquema alternativo assim que identificado^{10,49,62}.

As drogas consideradas de segunda linha, para o tratamento alternativo, são a cefuroxima (100 a 150 mg/kg/dia, EV, 8/8 hs), a cefotaxima (150 a 225 mg/kg/dia, a cada seis ou oito horas), a ceftriaxona (100 mg/kg/dia, IM ou EV, a cada 12 ou 24 horas), a clindamicina (40 mg/kg/dia, EV, a cada seis ou oito horas), o cloranfenicol (75 a 100 mg/kg/dia, EV, 6/6 horas), o imipenem (60 mg/kg/dia, EV, 6/6 horas), o meropenem (60 mg/kg/dia, EV, 8/8 horas) e a vancomicina (40 a 60 mg/kg/dia, EV, 6/6 horas)^{32,49}. A clindamicina e o cloranfenicol devem ser reservados para crianças impossibilitadas de receber um β lactâmico (alergia major, p. exemplo) e empregadas, sempre que possível, de acordo com o antibiograma³².

A ceftriaxona determina nível sérico e pleural suficientemente elevados para predizer em bases teóricas o sucesso terapêutico, mesmo nos empiemas pneumocócicos, desde que a CIM da ceftriaxona seja $\leq 4,0 \mu\text{g/ml}$ ^{2,49}. Para cepas com maior nível de resistência, é recomendável um carbapenem ou a vancomicina⁴⁹. Com o objetivo de preservar seu valor estratégico na meningite pneumocóci-

ca e nas infecções causadas pelos estafilococos multi-resistentes e enterococos², o uso da vancomicina no tratamento da infecção pneumocócica invasiva (excluída a meningite) deve ser restrito a duas situações específicas: primeiro, a vancomicina pode ser incluída no esquema empírico de indivíduos severamente acometidos, que apresentam doença de base imunodepressora e que possuem riscos adicionais de aquisição de infecção por pneumococo resistente aos antibióticos (idade inferior a dois anos ou superior a 65 anos, exposição freqüente aos antimicrobianos e confinamento em ambientes com elevada circulação do pneumococo); segundo, a vancomicina pode ser prescrita mediante a documentação em cultura de cepa invasiva resistente simultaneamente à penicilina (cuja CIM exceda $4,0 \mu\text{g/ml}$) e à ceftriaxona (cuja CIM exceda $4,0 \mu\text{g/ml}$)³².

O esquema alternativo, quando adotado, deverá ser abandonado em favor do esquema clássico, com penicilina ou ampicilina, sempre que o paciente apresentar evolução clínica favorável, e, simultaneamente, o pneumococo recuperado em cultura demonstrar sensibilidade *in vitro* à penicilina⁴⁹.

As drogas para uso oral podem ser empregadas desde o início, para o tratamento domiciliar de casos com menor gravidade ou para a complementação do tratamento parenteral de crianças hospitalizadas⁴⁹. Os antimicrobianos disponíveis para uso oral são a amoxicilina (com ou sem clavulanato), a cefuroxima, a cefpodoxima, o cefprozil, a azitromicina, a claritromicina, a eritromicina (para crianças com idade acima dos cinco anos, devido ao espectro de ação), a clindamicina, o cloranfenicol e o cotrimoxazol. Dentre elas, a amoxicilina é a droga mais eficaz *in vitro* contra cepas penicilino-sensíveis (CIM $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$) e moderadamente resistentes (CIM de 0,1 a $1,0 \mu\text{g/ml}$), apesar de a resistência à penicilina implicar em um aumento da CIM (e diminuição da sensibilidade) da amoxicilina⁶¹.

Muitas cefalosporinas orais são ativas contra o *PSP*, tais como, a cefalexina, o cefadroxil, a cefuroxima, o cefprozil e a cefpodoxima, mas, para as cepas moderadamente resistentes à penicilinas (e sensíveis às cefalosporinas), as que demonstram maior atividade *in vitro* são a cefpodoxima, a cefuroxima e o cefprozil^{14,61}.

Os macrolídeos devem ser empregados com cautela em pacientes oriundos de comunidades com elevadas taxas de resistência do pneumococo à penicilina e à eritromicina. Cifras de $> 50\%$ de resistência a eritromicina têm sido relatadas entre as cepas invasivas¹¹. Diante das altas taxas de resistência, o cotrimoxazol não deve ser utilizado no tratamento empírico de pneumonia em crianças.

Os programas da OMS para o combate à mortalidade infantil, nos países sub-desenvolvidos e em desenvolvimento, recomendam, para as formas leves de pneumonia, o tratamento domiciliar com cotrimoxazol ou amoxicilina⁵⁸. Eventualmente, sob supervisão médica, pode ser empregada a penicilina procaína. Para as formas mais

severas, são recomendadas a hospitalização e o tratamento empírico com penicilina cristalina (formas moderadas) ou com cloranfenicol associado à penicilina cristalina (formas severas). Com o surgimento de pneumococos resistentes aos antibióticos, em muitos desses países, é possível que estas recomendações sejam reavaliadas. De fato, a superioridade da amoxicilina frente ao cotrimoxazol, no tratamento empírico de crianças com pneumonias, já foi documentada no Paquistão^{22,58}.

A duração do tratamento depende da categoria da pneumonia, do resultado de eventuais culturas de controle e do estado de saúde de base do paciente. Para indivíduos imunocompetentes que evoluem sem complicação, o tratamento deve estender-se por três a cinco dias após o desaparecimento da febre. Em geral, o período total é de sete a dez dias.

A participação do pneumococo na pneumonia hospitalar e na pneumonia de neonatos é pouco expressiva e relatada apenas ocasionalmente.

Meningite

A meningite em crianças, após o período neonatal, é causada, na maioria das vezes, por *H. influenzae* b, pneumococo ou meningococo, e os esquemas propostos para o tratamento empírico devem oferecer cobertura simultânea para esses três agentes^{21,65}.

O tratamento empírico ideal para meningite purulenta ainda não está estabelecido, mas deve variar segundo a idade, a imunização prévia, o estado imune de base, a avaliação laboratorial inicial e, finalmente, segundo a geografia, na dependência da frequência de patógenos resistentes aos antimicrobianos disponíveis. A emergência de *PRP* tem induzido modificações no manuseio empírico inicial de crianças com meningite purulenta, particularmente naquelas vacinadas contra o *H. influenzae* b²¹.

Quando analisados em conjunto, os resultados de três levantamentos realizados no Brasil e publicados recentemente, mostram, entre as cepas invasivas de pneumococo, taxas de resistência à penicilina de 9,8% (8,9% com resistência intermediária e 0,9%, com total)²⁷, 21,4% (20% com resistência intermediária e 1,4%, com total)¹⁸ e 26,9% (17,9% com resistência intermediária e 8,9%, com resistência total)²⁶. Naturalmente, é preciso ressaltar a enorme diferença regional, de 25,1%, no município de São Paulo, para 18,3%, em Recife, e 4,3%, em Belo Horizonte¹⁸. Também, ao considerar os pneumococos resistentes à penicilina, há um predomínio em crianças com menos de dois anos de idade¹⁸.

Na década de 70 surgiram os primeiros relatos de falha terapêutica da penicilina cristalina em meningite causada por *PRP*⁵³. O nível líquórico de 1,0 $\mu\text{g/ml}$ promovido pela posologia habitual não era suficiente para erradicar os pneumococos com CIM de 0,1 a 1,0 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁹. Na década seguinte a cefotaxima e a ceftriaxona passaram a ser recomendadas para o manuseio empírico inicial de menin-

gite purulenta em crianças e para o tratamento de meningite comprovadamente pneumocócica⁴⁹. Apesar do aumento da ocorrência de *PRP*, a raridade de cepas resistentes às cefalosporinas garantia a eficácia bacteriológica dessas drogas, mesmo para pneumococos com CIM da penicilina acima de 2,0 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁹.

Entretanto, nos últimos dez anos, têm sido relatadas falhas terapêuticas com cefotaxima ou ceftriaxona no tratamento da meningite pneumocócica, relacionadas à resistência *in vitro* às cefalosporinas. Os primeiros casos, provenientes da Espanha, EUA e França, foram atribuídos à infecção por cepas penicilino e cefalosporino-resistentes, com CIM da ceftriaxona $\geq 2,0 \mu\text{g/ml}$ ⁴⁹.

A cefotaxima e a ceftriaxona continuam sendo excelentes opções para o tratamento empírico de meningite em crianças, graças à atividade intrínseca contra os patógenos mais comuns, à estabilidade às β lactamases (12,4% dos *H. influenzae* b recuperados de crianças com meningite em nosso meio são produtores de β lactamase)⁶⁵, à elevada concentração líquórica alcançada com a posologia habitual e à experiência clínica acumulada²¹. Entretanto, cepas de pneumococos com CIM da cefalosporina $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ podem não ser erradicadas do líquido, com doses habituais de cefotaxima ou ceftriaxona^{31,62,66}. Embora a resistência à penicilina seja um prenúncio da resistência às cefalosporinas, há de fato cepas de pneumococos mais resistentes às cefalosporinas de terceira geração do que à penicilina³³. Portanto, nos casos de meningite, é fundamental a determinação da sensibilidade do pneumococo à cefalosporina. É importante ressaltar que, mesmo sobre cepas altamente resistentes (CIM de 2,0 a 4,0 $\mu\text{g/ml}$), observa-se um efeito sinérgico *in vitro*, com a associação da ceftriaxona (ou cefotaxima) com a vancomicina²¹.

O emprego de doses elevadas de cefotaxima (300 mg/kg/dia, ao invés de 200 a 225 mg/kg/dia, EV, a cada seis ou oito horas) aumenta teoricamente a chance de cura da meningite causada por pneumococo com CIM de 1,0 a 2,0 $\mu\text{g/ml}$; contudo, cepas com CIM da cefalosporina $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ podem, ainda assim, não ser erradicadas do líquido quando o antibiótico é utilizado isoladamente^{66,67}. O esquema de duas doses, uma de 50 mg/kg a cada 12 horas, é preferível ao da dose única diária, de 100 mg/kg, se a ceftriaxona for empregada para o tratamento de meningite causada por *PRP*^{32,68}.

O cloranfenicol, outrora considerado droga de escolha para o tratamento de meningite pneumocócica em pacientes alérgicos à penicilina, apresenta, além de boa atividade *in vitro* contra pneumococos sensíveis, uma excelente penetração líquórica²¹. Entretanto, em uma série de crianças com meningite causada por *PRP* (e sensível ao cloranfenicol), a eficácia clínica do cloranfenicol foi significativamente inferior, quando comparada à da penicilina, no tratamento de crianças com meningite causada por *PSP*²⁴. Foram relatadas falhas terapêuticas do cloranfenicol no tratamento de meningite provocada por cepas sensíveis *in vitro* ao antibiótico, mas que demonstraram CBM ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) superior à CIM ($< 4,0 \mu\text{g/ml}$), o que

compromete o efeito bactericida da droga²⁴. Esse antibiótico, portanto, pode ser considerado no tratamento de meningite causada por *PRP*, quando o paciente não puder receber um β lactâmico (alergia major, por exemplo), desde que a CBM seja comprovadamente $\leq 4,0 \mu\text{g/ml}$ ^{21,32}. Todavia, nessa eventualidade, a associação da vancomicina com a rifampicina é preferencialmente indicada^{21,32}. Em nosso meio, o cloranfenicol (na posologia de 75 a 100 mg/kg/dia, EV, 6/6 h) tem sido empregado particularmente em duas situações: em meningite por *PSP* (e sensível ao cloranfenicol), em indivíduos alérgicos aos β lactâmicos; e associado à ampicilina, no esquema empírico de meningite purulenta em crianças até cinco anos, quando a ceftriaxona (ou cefotaxima) não está disponível⁶⁵. A resistência ao cloranfenicol é relatada entre nós, em taxas relativamente baixas, de 05,2%²⁶ a 2,0%²⁷, dentre as cepas invasivas de pneumococos, mas em 12,7% entre os *H. influenzae* recuperados do líquido de crianças com meningite⁶⁵.

Não há documentação de pneumococo resistente à vancomicina até o momento²¹. Mesmo cepas resistentes à penicilina ($\text{CIM} \leq 2,0 \mu\text{g/ml}$) apresentam consistentemente CIM à vancomicina $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ ²¹. A vancomicina, quando empregada no tratamento da meningite pneumocócica, deve estar sempre associada à ceftriaxona (ou à cefotaxima) ou à rifampicina, independentemente da resistência da cepa à cefalosporina, e em dose nunca inferior a 60 mg/kg/dia, EV, 6/6 hs (dose máxima diária de 2 g)^{21,32,49,64}.

O meropenem demonstra excelente atividade *in vitro* contra os principais patógenos responsáveis por meningite em crianças, incluídos o *H. influenzae* b produtor de β lactamase e o *PRP*²¹. Possui excelente penetração líquórica e, em relação ao imipenem, apresenta as vantagens de maior ação *in vitro* contra *PRP*, de resistência à hidrólise enzimática (dispensa a combinação com um inibidor da peptidase) e de menor potencial epileptogênico²¹. O meropenem, (na posologia de 120 mg/kg/dia, EV, 8/8h) por esses motivos, deve substituir o imipenem no arsenal terapêutico alternativo da meningite bacteriana³². Estudos em crianças confirmam a segurança e a eficácia do meropenem no tratamento da meningite bacteriana, causada pelos três principais patógenos; contudo, a eficácia contra pneumococos resistentes à penicilina e à cefalosporina está para ser melhor demonstrada⁶⁹.

A rifampicina apresenta excelente penetração líquórica e razoável atividade *in vitro* contra o pneumococo, mesmo quando resistente à penicilina^{21,32,70}. A resistência do pneumococo à rifampicina é em geral baixa, exceto em comunidades em que o consumo da droga é elevado (para tratamento da tuberculose, por exemplo)²¹. Poderá ser eventualmente acrescentada ao esquema de tratamento de meningite causada por *PRP*, na dose de 10 mg/kg, VO, a cada 12 h, associada à ceftriaxona e/ou à vancomicina, mediante o retardo da esterilização do líquido ou frente à recuperação de cepa altamente resistente à cefalosporina ($\text{CIM} \geq 2,0 \mu\text{g/ml}$)^{32,49}.

Outros compostos, em diferentes etapas de investigação clínica, com potencial para o tratamento de meningite causada por *PRP* são a cefepima, a cefepiroma, a trovafloxacin e a quinupristina/dalfopristina^{21,49}.

O emprego de corticóides em crianças com meningite pneumocócica, apesar de controverso, tem sido considerado³. A despeito da detecção da diminuição da concentração líquórica da vancomicina, quando associada à dexametasona, em modelos animais de meningite pneumocócica^{71,72}, não há evidências de que a dexametasona reduza os níveis líquóricos da vancomicina ou da cefotaxima em crianças com meningite causada por pneumococos^{73,74}. Portanto, para o nível atual de resistência do pneumococo, não há comprovação clínica de que a dexametasona comprometa a eficácia terapêutica desses antibióticos, por diminuir as concentrações líquóricas^{21,32,66,67,73}.

Em resumo, não há consenso no manuseio da meningite bacteriana em crianças, e vários fatores interferem na escolha do melhor esquema terapêutico. Em nosso meio, a ceftriaxona ou a cefotaxima têm sido recomendadas para o tratamento empírico inicial da meningite purulenta em crianças, fora do período neonatal⁶⁵. Quando não disponível, a associação da ampicilina com cloranfenicol pode ser empregada em crianças com até cinco anos de idade e, a partir daí, a penicilina ou a ampicilina⁶⁵.

Diante da suspeita de etiologia pneumocócica, proporcionada pelo resultado do Gram ou da aglutinação do látex, no líquido, a ceftriaxona (ou a cefotaxima) representa a melhor opção, pelo menos nos pacientes oriundos de comunidades com elevada frequência de *PRP* (como ocorre no município de São Paulo). A associação empírica com vancomicina é aconselhável se a taxa de ocorrência de pneumococos resistentes à cefalosporina na comunidade for $\geq 5\%$ ^{21,66}. Pacientes com alergia severa aos β lactâmicos deverão receber vancomicina associada à rifampicina.

Quando disponíveis, os resultado de cultura e sensibilidade *in vitro* orientam as eventuais modificações no esquema empírico inicial. O pneumococo sensível à penicilina ($\text{CIM} \leq 0,06 \mu\text{g/ml}$) deve ser tratado com penicilina cristalina (250.000 a 400.000u/kg/dia, EV, a cada 4 ou 6 h) ou com ampicilina (200 a 300 mg/kg/dia EV, 6/6 h)²¹. A conduta frente a cepas *PRP* ($\text{CIM} \geq 0,1 \mu\text{g/ml}$) depende da sensibilidade do patógeno à cefalosporina: quando sensível ($\text{CIM} \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$), o tratamento poderá ser mantido apenas com a ceftriaxona ou a cefotaxima e, quando resistente ($\text{CIM} \geq 1,0 \mu\text{g/ml}$), é necessário associar a vancomicina^{21,49}. A adição de rifampicina ao esquema pode estar justificada frente à identificação de uma cepa altamente resistente à ceftriaxona ($\text{CIM} \geq 2,0 \mu\text{g/ml}$) e/ou frente ao retardo na esterilização do líquido²¹.

Todo paciente com meningite por *PRP* deverá ser submetido à punção líquórica de controle 24 a 48 horas após o início do tratamento, particularmente quando a doença é causada por cepa resistente à ceftriaxona, quando a dexametasona é empregada ou quando a evolução clínica

é de algum modo não favorável^{21,32,49}. Nesses casos, é também aconselhável realizar um exame líquórico de alta, 24 a 48 horas após a interrupção dos antibióticos^{21,32,49}.

A duração do tratamento antimicrobiano nos casos não complicados não deve ser inferior a dez dias. Independentemente da etiologia, as crianças vítimas de meningite bacteriana devem ser seguidas pelo período mínimo de seis a 12 meses, para detecção de seqüelas neurológicas e auditivas.

Tabela 2 - Tratamento da meningite pneumocócica, segundo a sensibilidade aos antibióticos

CIM* Penicilina ($\mu\text{g/ml}$)	CIM* ceftriaxona ou cefotaxima ($\mu\text{g/ml}$)	Antibiótico
$\leq 0,06$	$\leq 0,5$	Penicilina ou Ampicilina ou Ceftriaxona**
$\geq 0,1$	$\leq 0,5$	Ceftriaxona*** ou Cefotaxima****
	1,0	Ceftriaxona*** ou Cefotaxima***** e Vancomicina
	$\geq 2,0$	Ceftriaxona*** ou Cefotaxima***** e Vancomicina e Rifampicina

*Concentração inibitória mínima

** Ceftriaxona: 100 mg/kg/dia, EV, 1x/dia

***Ceftriaxona: 100 mg/kg/dia, EV, 12/12h

****Cefotaxima: 200 a 225 mg/kg/dia, EV, a cada 6 ou 8h

*****Cefotaxima: 300 mg/kg/dia, EV, a cada 6 ou 8h

Adaptado de Kaplan e Mason (1998)⁵³

Profilaxia

Tão importante quanto o estabelecimento de novas medidas terapêuticas para o manuseio das infecções causadas pelo PRP, são a formulação de programas de prevenção, com amplo alcance comunitário, e a manutenção da vigilância epidemiológica das doenças pneumocócicas invasivas, com o objetivo de rastrear o agente na comunidade. Os programas devem visar a prevenção do surgimento de cepas resistentes às drogas, através do emprego criterioso de antimicrobianos; a prevenção da disseminação de cepas resistentes entre indivíduos susceptíveis; e a proteção contra doenças invasivas, em indivíduos de "alto risco", através da vacinação.

As infecções respiratórias estão entre as doenças infantis mais comuns^{8,15}, e o emprego criterioso de antibióticos implica inicialmente no estabelecimento de um diagnóstico etiológico presuntivo acurado, pois a maioria dessas infecções possui etiologia não bacteriana^{8,15}. As infecções comprovadamente pneumocócicas devem ser tratadas preferencialmente com os esquemas clássicos, sempre que a cepa for sensível à penicilina¹. Drogas mais recentes, em geral mais dispendiosas e nem sempre mais eficazes, devem ser evitadas e preservadas para situações de absoluta necessidade.

A detecção de um ou mais casos de doença invasiva provocada por PRP, num ambiente hospitalar ou na comunidade, deve suscitar dos profissionais de saúde, um planejamento para a identificação de eventuais novos casos e o bloqueio da disseminação.

Finalmente, a proteção individual pode ser implementada com a utilização da vacina pneumocócica atualmente disponível, capaz de prevenir formas invasivas da doença em indivíduos de "risco", alvos das recomendações da vacinação^{3,8}. Infelizmente, nas crianças com menos de dois anos de idade, que são particularmente susceptíveis às infecções pneumocócicas, essa vacina não confere proteção³. Há a expectativa de que vacinas conjugadas (polisacarídeos capsulares-proteína carreadora), ora em fase avançada de investigação clínica, sejam eficazes na prevenção de doenças invasivas e na redução do estado de portador em nasofaringe^{3,8,15}.

Referências bibliográficas

1. Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer Jr. EA. Vaccine. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.527-63.
2. Campbell Jr. GD, Silberman R. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1998; 26:1188-95.
3. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Red Book - Report of the Committee on Infectious Diseases. 24ª ed., Illinois: Elk Grove Village; 1997. p.410-9, 620-2.
4. Barnett ED, Klein JO. O problema da bactéria resistente no tratamento da otite média aguda. In: Schreiber JR, Goldman DA. Clínicas Pediátricas da América do Norte. Rio de Janeiro: Interlivros; 1995. p.499-507.
5. Silverstein M, Bachur R, Harper MB. Clinical implications of penicillin and ceftriaxone resistance among children with pneumococcal bacteremia. Pediatr Infect Dis J 1999;18:35-41.
6. Austrian R. Confronting drug-resistant pneumococci. Ann Intern Med 1994;121:807-9.
7. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 1997; 24:S85-88.

8. Butler JC, Dowell SF, Breiman RF. Epidemiology of emerging pneumococcal drug resistance: implications for treatment and prevention. *Vaccine* 1998;16:1693-7.
9. Appelbaum PC. Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:932-9.
10. Schreiber JR, Jacobs MR. Pneumococos resistentes a anti-bióticos. In: Schreiber JR, Goldman DA. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*. Rio de Janeiro: Interlivros 1995; p.509-26.
11. Jacobs MR. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: an overview and update. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:947-52.
12. Yagupsky P, Porat N, Fraser D, Prajgod F, Merires M, Mcgee L et al. Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. *J Infect Dis* 1998;177:1003-12.
13. McCracken Jr GH. Treatment of acute otitis media in an era of increasing microbial resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:576-9.
14. Poole MD. Implications of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* for otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:953-6.
15. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media-principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:165-71.
16. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative study. *J Antimicrobial Chemother* 1996;38:117-32.
17. Kertesz DA, Di Fabio JL, Brandileone MCC, Castañeda E, Echániz-Aviles G, Heitmann I et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization surveillance study. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1355-61.
18. Brandileone MCC, Vieira VSD, Casagrande ST, Zanella RC, Guerra MLLS, Bokermann S et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. *Microbial Drug Resistance* 1997;3:141-6.
19. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998; 27:764-70.
20. Maiden MCJ. Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria. *Clin Infect Dis* 1998; 27:S12-20.
21. Bradley JS, Scheld M. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. *Clin Infect Dis* 1997; 24:S213-21.
22. Klugman KP. The clinical relevance of in-vitro resistance to penicillin, ampicillin, amoxicillin and alternative agents for the treatment of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J Antimicrobial Chemother* 1996;38:133-40.
23. Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:94-7.
24. Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet*;339:405-8.
25. Gruneberg RN, Felmingham D. Results of the ALEX-ANDER Project: a continuing, multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community - acquired lower respiratory tract bacterial pathogen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:169-81.
26. Sessegolo JF, Levin AS, Levy CE, Asensi M, Facklam RR, Teixeira LM. Distribution of serotypes and antimicrobial response of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Brazil from 1988-1992. *J Clin Microbiol* 1994;32:906-11.
27. Berezin EN, Carvalho ES, Casagrande S, Brandileone MC, Mimica I, Farhat CK. *Streptococcus pneumoniae* penicillin-nonsusceptible strains in invasive infections in São Paulo, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1051-2.
28. Appelbaum PC. Antibiotic-resistant pneumococci-facts and fictions. *J Chemother* 1994;6(Suppl 4):7-16.
29. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 1998; 26:973-80.
30. Leibovitz E, Raiz S, Piglansky, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM et al. Resistance pattern of middle ear fluid isolated in acute otitis media recently treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:463-9.
31. Friedland IR, Shelton S, Paris N, Rinderknecht S, Ehrett S, Krisher K et al. Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:196-200.
32. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997;99:289-99.
33. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher D et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance- a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9.
34. Cohen R, Rocque F, Boucherat M, Doit C, Bingen E, Geslin P. Treatment failure in otitis media: an analysis. *J Chemother* 1994;6(Suppl 4):17-22.
35. McCracken Jr GH. Considerations in selecting an antibiotic for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1054-7.
36. Faden H, Duffy L, Boeve M. Otitis media: back to basis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1105-13.
37. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, Lang R, Goshen S, Greenberg D et al. Impaired bacteriology response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:980-5.
38. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA, Tyler RD, Smith A, Keegan E, Chartrand AS. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:751-9.
39. Goldbart A, Yagupsky P, Markus N, Fraser D, Dagan R. Prevalence of antimicrobial resistance among pneumococcal isolates from children with otitis media in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:521-3.

40. Gehano P, N'guyen L, Derriennic M, Pichon F, Goehrs JM, Berche P. Pathogens isolated during treatment failures in otitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:885-90.
41. Jacobs MR. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:940-3.
42. Gehano P, Lenoir G, Berche P. In vivo correlates for *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in acute otitis media. *Antimicrobial Agents Chemother* 1995;39:271-2.
43. Hoberman A, Paradise JL, Block S, Burch DJ, Jacobs MR, Balanescu MI. Efficacy of amoxicillin/clavulanate for acute otitis media: relation to *Streptococcus pneumoniae* susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:955-62.
44. Pichichero ME, Pichichero CL. Persistent acute otitis media: I. Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:178-83.
45. Pichichero ME, McLinn S, Aronovitz G, Fiodes R, Blumer J, Nelson K et al. Cefprozil treatment of persistent and recurrent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:471-8.
46. Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF, Lipman HB, Schwartz B, Appelton MA et al. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis, Tennessee. *J Pediatr* 1996;128:757-64.
47. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and man. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
48. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:944-8.
49. Kaplan SL, Mason Jr EO. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin microbiol reviews* 1998;11:628-44.
50. Seikel K, Shelton S, McCracken Jr GH. Middle ear fluid concentrations of amoxicillin after large dosages in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:969-70.
51. Canafax DM, Yuan Z, Chonmaitree T, Deka K, Husslie HQ, Giebink S. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:149-56.
52. Reed MD. The clinical pharmacology of amoxicillin and clavulanic acid. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:957-62.
53. Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ, Valinski WA, Hedrick JA, Aronovitz GH et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin®) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:463-70.
54. Bottenfield GW, Burch DJ, Hedrick JA, Schaten R, Rowinski CA, Davies JT. Safety and tolerability of a new formulation (90 mg/kg/day divided every 12 h) of amoxicillin/clavulanate (Augmentin®) in the empiric treatment of pediatric acute otitis media caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:963-8.
55. Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Greenberg D, Yagupsky P, Press J et al. Bacteriologic efficacy of a three-day intramuscular ceftriaxone regimen in responsive acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1126-31.
56. Jackson MA, Burry VF, Olson LC, Duthie SE. Break-through sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1049-51.
57. Klein JO. Protecting the therapeutic advantages of antimicrobial agents used for otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1054-7.
58. Shann F. Management of pneumonia in children in developing countries. *Clin Infect Dis* 1995;21:S218-25.
59. Shann F. Etiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:247-52.
60. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Caribelli C, McCoig C et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
61. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File Jr TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-38.
62. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:885-90.
63. Pallares R, Linãres J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
64. Ahmed A. A critical evaluation of vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:895-903.
65. Farhat CK. Meningites bacterianas purulentas. In: Farhat CK, Carvalho ES, Carvalho LHFR, Succi RCM. *Infectologia Pediãtrica*. 2ª ed. Atheneu;1999.p.89-103.
66. Friedland IR, Klugman KP. Cerebrospinal fluid bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with meningitis treated with high-dosage cefotaxime. *Antimicrobial Agents Chemother* 1997;41:1888-91.
67. Doit C, Barre J, Cohen R, Bonacorsi S, Bourrillon A, Bingen EH. Bactericidal activity against intermediately resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis treated with high doses of cefotaxime and vancomycin. *Antimicrobial Agents Chemother* 1997;41:2050-2.
68. Lutsar I, Ahmed A, Friedland IR, Trujillo M, Webbel L, Olsen K et al. Pharmacodynamics and bactericidal activity of ceftriaxone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1997;41:2414-17.
69. Klugman KP, Dagan R. Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1995;39:1140-46.
70. Lutsar I, McCracken Jr GH, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998;27:117-29.
71. Paris M, Hickey SM, Usher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken Jr GH. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1994;38:1320-24.
72. Cabellos C, Martinez-Lacasa J, Martos A, Tubau F, Fernandez A, Viladrich PF et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1995;39:2158-60.

73. Iugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrobial Agents Chemother* 1995;39:1988-92.
74. Gaillard JL, Abadie V, Cheron G, Lacaille F, Mahut B, Silly C et al. Concentrations of ceftriaxone in cerebrospinal fluid of children with meningitis receiving dexametazone therapy. *Antimicrobial Agents Chemother* 1994;38:1209-10.

Endereço para correspondência:
Dr. Orlando Cesar Mantese
Avenida Pará, 1979
Uberlândia - MG - CEP 38405-382.
Fone/Fax: (34) 232 2736.