

MENINGITE PNEUMOCÓCICA

TRATAMENTO PELA PENICILINA ASSOCIADA A SULFAPIRIDINA

J. M. TAQUES BITTENCOURT *

A meningite pneumocócica, dentre as meningites purulentas, tem sido aquela de pior prognóstico. Até 1937, isto é, antes da quimioterapia, a mortalidade era alta, 99% ¹. Sua grande freqüência em nosso meio ensombreira ainda mais o problema, pois em estatística publicada recentemente ² mostramos que ela alcançava 30,2 % do número total das meningites purulentas.

Com o advento da quimioterapia sulfonamídica, a mortalidade deste tipo de meningite baixou de maneira desigual, oscilando, segundo vários autores, de 31 % a 80 %.³ Rhoads, Neal e Hodes, citados por Cairns ⁴, combinando o sôro antipneumocócico com os compostos sulfonamídicos, conseguiram altas percentagens de curas. Já Dowling ⁵, utilizando o mesmo método, não conseguiu resultado análogo pois, em 72 casos, só obteve 4 curas. Essa grande diferença nos resultados talvez seja explicável pelo pequeno número de pacientes tratados, ação diferente dos diversos componentes do grupo das sulfonamidas, idade dos pacientes, via de acesso, virulência e número de germes infectantes. A sulfanilamida tem pouca ação e a mortalidade não se altera com seu emprêgo; a sufapiridina, o sulfatiazol e a sulfadiazina têm maior eficácia, reduzindo a percentagem de insucessos a 60 ou 70 %. Com o uso combinado destes últimos preparados e sôro antipneumocócico, foi possível reduzir a mortalidade em crianças com menos de dois anos de idade a 78%

* Assistente de Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo (Prof. Adherbal Tolosa).

1. Goldstein, H. Z. e Goldstein, H. I. — Review of literature on Pneumococcus meningitis. *Internat. Clin.* 3:155 (setembro) 1927.

2. Bittencourt, J. M. T. — Sulfamidoterapia em neurologia. *Metodologia para seu emprêgo.* *Arq. Neuro-Psiquiat.* 1:139 (setembro) 1943.

3. Steele, C. W. e Gottlieb, J. — Treatment of pneumococcal meningitis with sulfanilamide and sulfapyridine. *Arch. Int. Med.* 68:211 (agosto) 1941.

4. Cairns, H. e col. — Pneumococcal meningitis treated with penicillin. *Lancet* 1:655 (maio, 20) 1944.

5. Dowling, H. L. e col. — *New England J. Med.* 226:1015, 1942, citado por Cairns e col.⁴.

e, em indivíduos com mais de dois anos, a 36%⁶. É digna de registro a grande diferença observada em relação à idade. Com o mesmo tratamento, conseguiu-se reduzir bastante a mortalidade nos pacientes com mais de 2 anos, enquanto pouco se obteve naqueles de menor idade. A via de acesso da infecção tem, também, grande importância quanto ao prognóstico⁷. A meningite pneumocócica originada de uma septicemia nada mais é que uma complicação secundária e, às vezes, terminal de outro foco de infecção. Neste caso a mortalidade tem sido alta: o germe é resistente ao medicamento ou o organismo torna-se inábil para utilizar este último. A meningite pode ocorrer, nestes casos, durante a quimioterapia, sem que haja influência do medicamento sobre a propagação de foco inicial. Quando a infecção se faz por propagação de um foco de infecção fechado, próximo às meninges, a quimioterapia tem maior valor. Ela pode impedir uma invasão ulterior, mas não consegue, comumente, eliminar o foco inicial, que necessita ser tratado cirurgicamente. Melhor ação se obtém na meningite pós-traumática em que o germe, originário das fossas nasais, da garganta e dos seios ósseos da face, penetra nas meninges. Os fatores relacionados com os germes têm grande importância. A intensidade da infecção, dependendo do número de microorganismos infectantes e de sua patogenicidade, é de sumo interesse. Existem amostras de germes mais virulentos, assim como germes resistentes. Esta virulência tem influência direta sobre a reação do tecido, originando aracnoidite adesiva, encefalite e denso exsudato gelatinoso que impede o medicamento de atuar no ponto da infecção. É por isso que se usam, em conjunto, nestes casos graves, as vias lombar, suboccipital e mesmo a ventricular, para conseguir maior difusão do medicamento. Outros fatores, como o estado geral do paciente, a idade muito avançada e o início tardio do tratamento pioram o prognóstico.

Com a descoberta da penicilina, observou-se que o pneumococo era sensível, *in vitro*, a sua ação⁸. Estudos experimentais⁹ demonstraram que a meningite pneumocócica pode ser controlada pela penicilina e que 84 % dos casos tratados evoluíram satisfatoriamente. Estas experiências animavam o seu emprego em casos humanos. Os primeiros doentes tratados⁴ foram bem sucedidos, porém o estudo de maior número de

6. Hodes, H. L. — Sixty cases of pneumococci meningitis treated with sulfonamides. *J. A. M. A.* 121:1324 (abril, 24) 1943.

7. Anderson, T. — Pneumococcal meningitis. *Lancet* 2:652 (novembro, 22) 1941.

8. Abraham, E. P. e col. — Further observations on penicillin. *Lancet* 2:177 (agosto, 16) 1941.

9. Pilcher, C. e Meachan, W. F. — The chemotherapy of intracranial infections. IV - the treatment of pneumococcal meningitis by intrathecal administration of penicillin. *J. Neurosurg.* 1:76 (janeiro) 1944.

casos veio mostrar que a penicilina freia a moléstia, mas não é capaz de sustar completamente a infecção, apesar do tratamento ser enérgico. A mortalidade manteve-se em 67%. Últimamente¹⁰ foram relatados ótimos resultados com o emprêgo combinado de penicilina, sulfadiazina ou sulfapiridina e sôro específico. O emprêgo associado da soroterapia específica é de grande importância. O pneumococo possui cápsula constituída por glícides que protegem seu protoplasma. Esses glícides são diferentes segundo os tipos dum mesmo germe e são êles que dão ao organismo patogênico a especificidade frente aos soros. Os carbo-hidra-ros excretados pelo germe, além de formar a cápsula protetora, difundem-se pelo meio circulante. Nos humores do organismo êles ativam a formação de anticorpos antiglícides que os neutralizam. Esses mesmos anticorpos irão, posteriormente, agir sôbre a cápsula do germe, destruindo-a e deixando a bactéria mais débil. Os soros específicos possuem esses anticorpos antiglícides, decorrendo dêste fato sua ação benéfica. Com esta medicação combinada, somando a ação da soroterapia específica à ação sinérgica das sulfonamidas e da penicilina, a mortalidade caiu para 8,5 %, sendo de 10 % em crianças com menos de dois anos de idade e 0 % em pessoas de maior idade. Esta percentagem foi obtida em um total de 12 casos¹⁰, número ainda insuficiente para julgamento seguro. O tratamento empregado foi o seguinte: a) *sulfonamida* (sulfadiazina ou sulfapiridina) — em crianças, dose inicial de 0,05 grs. de sal sódico diluído em água destilada na concentração de 5% por via venosa, e 0,1 gr. por quilo de pêso por via oral ou gástrica; em seguida, 0,2 grs. por quilo de pêso diariamente, em doses fracionadas cada 4 horas. Os adultos recebiam, no primeiro dia, 3 grs. intravenosamente e 2 a 4 grs. por via oral; subseqüentemente, recebiam 1 gr. cada 4 horas. O teor sangüíneo era determinado diàriamente e as doses manipuladas no intuito de manter a concentração de 6 a 12 mgrs. por 100 cc. no sangue; b) *penicilina* — as crianças pequenas recebiam 5000 a 10000 U. Ox. intratecalmente por dia. Nos 2 ou 3 primeiros dias essa dose era dividida e injetada duas vezes. Nos dias subseqüentes, a dose era reduzida à metade e injetada tôda de uma vez. Recebiam ainda 1500 a 2000 U. Ox. por dia. Crianças crescidas e adultos recebiam 10000 a 20000 U. Ox. por via intratecal e 5000 a 10000 U. Ox. intramuscularmente cada 3 horas dia e noite; c) *sôro* — de coelho, específico para cada tipo de pneumococo, introduzido segundo o método de Hodes, Smith e Ickes; d) *processos cirúrgicos* — drenagem dos focos de infecção o mais precocemente possível; e) *medicações gerais* — como glicose a 5%, solução isotônica de cloreto de sódio, sedativos. Também Dawson

10. Warring, A. J. e Smith, M. H. D. — Combined penicillin and sulfonamide therapy in the treatment of pneumococcal meningitis. J. A. M. A. 126:418 (outubro, 14) 1944.

e Hobby ¹¹, tratando 4 casos, e Barker ¹² puderam, com esta associação, curar seus pacientes.

A especificidade da ação desses medicamentos impondo um diagnóstico etiológico rigoroso, a necessidade de serem ministradas doses suficientes condicionando uma dosagem precisa, a importância do controle terapêutico obrigando a exames sucessivos do líquido cefalorraquidiano, levavam a uma colaboração estreita o clínico e o laboratorista. Autores de grande experiência ⁴ acentuam a necessidade de estreita colaboração entre o clínico e o bacteriologista no tratamento desses casos. O bacteriologista identifica o organismo e seu tipo; êle mede a sensibilidade do organismo à penicilina; as informações que êle presta cada dia sobre o estado líquido cefalorraquidiano (citologia, dosagem das proteínas, teor de penicilina e cultura) são essenciais no ajustamento da dose de penicilina, sua frequência e via de introdução. Se a moléstia não segue curso satisfatório, a atividade da penicilina empregada necessita ser controlada por ensaios biológicos e um último controle deve ser obtido pela dosagem do teor de penicilina no líquido cefalorraquidiano.

Os ótimos resultados obtidos por êste método associado induziram-nos a empregá-lo. Infelizmente, a inexistência do soro antipneumocócico, a impossibilidade de identificar o tipo do germe, medir sua sensibilidade à penicilina e à sulpiridina, assim como dosar o teor de penicilina não permitiram controle completo da terapêutica. Pudemos, contudo, seguir a evolução do caso com exames diários do líquido cefalorraquidiano, dosando o teor sulfonamídico no sangue e no líquido e sua melhoria progressiva pelo aumento gradual da taxa de glicose.

A. L. P., estudante, solteira, com 16 anos de idade, compareceu à consulta de otorrinolaringologia em 2 de abril de 1945.* Sua moléstia datava de um mês, tendo-se iniciado com fortes dores no ouvido esquerdo, que desapareceram depois de poucos dias para dar lugar a forte hemicrânia no mesmo lado: apresentava-se hipertérmica e com vômitos. O exame otológico mostrou sinais de otite média aguda. A região retro-auricular apresentava ligeiro edema. Foi feita paracentese do tímpano por onde, 12 horas depois, começou a drenar grande quantidade de pús. Os vômitos diminuíram mas não desapareceram e a febre, nos quatro dias seguintes, decaiu para subir novamente até 39,2º C, com tipo supurativo. No dia 7 de abril foi operada (mastoidectomia radical). A dura-meninge foi exposta numa extensão de 2,5 cms. aproximadamente, na parte pósterio-superior do antro: apresentava-se fortemente congestionada, fato que se notava, também, na parede óssea próxima. A paciente teve melhoras nas primeiras 24 horas, para depois

11. Dawson, M. H. e Hobby, G. L. — The clinical use of penicillin, observation in one hundred cases. *J. A. M. A.* 124:611, 1944.

12. Barker, L. T. — Gradenigo syndrome complicated by pneumococcal meningitis, recovery after intensive treatment with penicillin and sulfadiazine. *Am. J. Med. Sc.* 206:701 (dezembro) 1943.

* Agradecemos aos Drs. Paulo Pirajá da Silva e Gentil Miranda os dados referentes aos exames clínico e otológico respectivamente.

voltar a apresentar febre de 39° C e grande prostração. No pré-operatório fôra receitado sulfatiazol (3 grs. ao dia).

No dia da operação foi instituída a penicilinoterapia na dose de 20.000 U.Ox cada 3 horas. Esta medicação não melhorou o estado da paciente que, nos dias subseqüentes, foi gradualmente entrando em torpor. No dia 13, surgiram sinais da série meningítica. Nesse dia, uma hemocultura resultou negativa. No dia seguinte foi realizado exame do líquido cefalorraquidiano. A paciente estava em franco torpor, reagindo pouco aos estímulos externos, respondendo às perguntas apenas quando feitas com grande insistência. Queixava-se de forte cefaléia generalizada em todo o crânio e apresentava freqüentes vômitos em jacto. O exame dos aparelhos da vida vegetativa nada mostrou de anormal. Taquicardia de 120 batimentos por minuto. O exame neurológico evidenciou sinais da série meningítica. Nenhuma paralisia ou parestesia; pares cranianos íntegros, inclusive os motores oculares. O líquido cefalorraquidiano era turvo e o exame bacterioscópico evidenciou grande número de pneumococos; exame cultural positivo. Foi instituído o tratamento combinado penicilino-sulfapiridina* nas seguintes doses: 20.000 U.Ox de penicilina por via intramuscular cada 3 horas e 15.000 U.Ox por via intratecal duas vezes ao dia; 1 gr. de sulfapiridina, cada 4 horas, por via oral. Como medicação geral foram feitas transfusões de 150 cc. em dias alternados e, diariamente, extrato hepático e sôro glicosado hipertônico. Suco de frutas açucarado foi administrado por via oral em abundância. Como controle do tratamento foram realizados exames do líquido cefalorraquidiano (quadro 2), diariamente e exames hematológicos (quadro 1) e de urina cada 3 dias; êste último

	16.4.45	19.4.45	23.4.45	28.4.45
Leucócitos (número global)	13870	11280	9570	4700
Contagem específica (%)	—	—	—	—
Mielócitos	1,0	0,5	0,5	0,0
Metamielócitos	1,5	0,0	0,0	0,0
Bastonetes	9,0	3,0	4,0	5,5
Segmentados	76,0	80,5	75,0	55,5
Eosinófilos	0,0	0,0	1,0	2,0
Basófilos	0,0	0,5	11,0	1,5
Monócitos	6,5	6,5	6,5	11,5
Linfócitos	6,0	9,0	12,0	24,5
Observações	Granulações tóxicas. Algumas células de irritação de Türk.	Granulações tóxicas.	Granulações tóxicas.	2800000 hemácias. Hemoglobina 55%. Valor globular 0,98.

Quadro 1 — resultados dos exames hematológicos.

material sempre se conservou dentro dos limites da normalidade. No dia seguinte ao do início dêste tratamento, a temperatura caiu para 37,6° C e permaneceu em 37,4° C nos dois dias posteriores, baixando a 36,8° C no dia 18 para não mais ultrapassar 37° C, a não ser nos dias 26 a 29, quando foi suspensa a medicação. A medicação foi continuada sem interrupção ou decréscimo até o dia 25. No dia 26 foi suspensa a aplicação de penicilina e sulfapiridina, sendo continuada a medicação geral. A paciente ficou em observação até o dia 12 de maio, quando teve alta. Nessa data os exames clínico geral, otológico e neurológico resultaram normais, assim como em 23 de julho, quando foi reexaminada.

* Foi empregado o Dagenan da Cia. Química Rhodia Brasileira.

Data	Local da punção	Caracteres físicos	Citologia				proteínas totais. grs. ‰	globulinas	benjoim	Takata-Ara	glicose grs. ‰	cloretos grs. ‰	sulfapiridina mgrs. por 100 ml.	
			quantitat. por mm ³	qualitativa										
				l.	mm.	gm.								pn.
14.4	L. D.	turvo	incontável	6	0	0	94	0,60	++	00012.22222.22210.0	++ men.	0,11	5,50	0
14.4	S. O. D.	turvo	incontável	7	0	0	93	0,50	++	00001.22222.22210.0	++ men.	0,12	5,50	0,62
15.4	L. D.	turvo	incontável	8	2	0	90	0,50	++	00012.22222.22100.0	++ men.	0,14	5,60	4,22
16.4	L. D.	turvo	843,6	20	5	0	75	0,45	++	00012.22222.21000.0	+ men.	0,18	5,70	5,33
17.4	L. D.	lev. turvo	562,8	32	8	0	60	0,40	++	00001.22222.10000.0	+ mixto	0,29	5,90	5,34
18.4	L. D.	lev. turvo	302,4	46	12	0	42	0,30	++	00000.12221.00000.0	+ mixto	0,34	6,00	5,40
19.4	S. O. D.	lev. turvo	120,0	50	15	0	35	0,20	+	00100.12210.00000.0	+ paren.	0,42	6,30	5,33
20.4	S. O. D.	l. i. retic.	110,0	63	9	3	25	0,25	+	00010.12210.00000.0	+ paren.	0,49	6,40	4,82
21.4	L. D.	l. i. retic.	42,0	66	8	3	23	0,30	++	00001.22222.10000.0	+ paren.	0,52	6,50	4,56
22.4	L. D.	l. i. retic.	44,0	72	7	2	19	0,25	+	00001.22221.00000.0	+ paren.	0,52	6,60	4,67
23.4	L. D.	l. i. retic.	46,0	69	10	1	20	0,25	+	00100.12221.00000.0	+ paren.	0,57	6,90	4,10
24.4	L. D.	l. i. retic.	52,0	64	9	5	22	0,25	+	00100.12222.10000.0	+ paren.	0,54	6,70	3,42
25.4	L. D.	l. i. retic.	50,0	72	9	6	13	0,20	+	00110.12222.10000.0	+ paren.	0,56	6,60	2,56
27.4	L. D.	l. i. retic.	72,0	78	10	2	10	0,20	+	00100.12222.10000.0	+ paren.	0,55	6,80	0
30.4	L. D.	l. i.	68,4	82	12	0	6	0,20	+	01100.12221.00000.0	+ paren.	0,58	6,60	0
3.5	L. D.	l. i.	50,6	90	10	0	0	0,20	+	01210.12210.00000.0	+ par. n.	0,59	6,90	0
23.7	S. O. D.	l. i.	2,8	100	0	0	0	0,10	H	00000.000000.00000.0	H	0,60	7,10	0

Legenda: L. D. = lombar em decúbito lateral; S.O.D. = suboccipital em decúbito lateral; l. i. = liquor límpido e incolor; l. = linfócitos; mm. = médios mononucleares; gm. = grandes mononucleares; pn. = polimorfonucleares neutrófilos. ++ = fortemente positiva; + = positiva; men. = tipo meningítico; paren. = tipo parenquimatoso.

Quadro 2, mostrando as modificações sucessivas do líquido cefalorraquidiano.

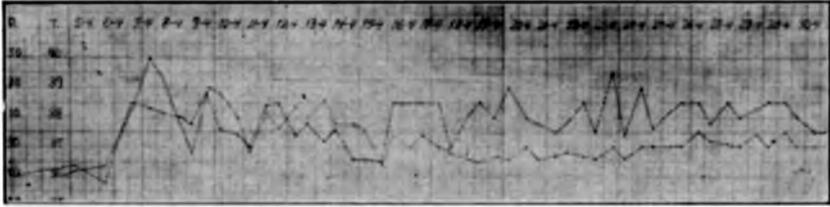


FIG. 1 — Temperatura e pulso durante a penicilino-sulfapiridinoterapia.

COMENTARIOS

Deve ser ressaltado o bom resultado conseguido com a associação medicamentosa proposta por Warring e Smith, mesmo que não tivéssemos usado o soro antipneumocócico. A penicilina e a sulfapiridina são substâncias antibacterianas com diferente mecanismo de ação sobre o germe, porém sinérgicas, o que permite um acréscimo de ação quando combinados. Isso ficou bem patente neste caso, no qual os compostos sulfamídicos e a penicilina usados separadamente foram impotentes contra a infecção ao passo que, associados, puderam, no 4.º dia de tratamento, baixar ao normal a temperatura. O estado geral da paciente acompanhou de maneira constante a normalização da temperatura. No 12º dia de tratamento, quando já há 6 dias o líquido cefaloraquidiano estava aséptico e a temperatura normal, suspendemos toda a medicação específica. Houve pequena elevação térmica por quatro dias que, todavia, não ultrapassou de 37,6°C. Não houve, também, qualquer sinal de intoxicação, apesar da grande dose de sulfapiridina empregada — 0,15 gr. por quilo de peso. Como a penicilina não atravessa a barreira hemoliquórica, é obrigatória a utilização da via intratecal. As punções podem ser feitas por via lombar ou suboccipital. Utilizamos as duas vias sem qualquer reação, fazendo duas injeções por dia. A via ventricular deve ser empregada quando não há pronta melhora clínica ou quando há suspeita de bloqueio da via subaracnóidea.

Não foi possível, por contingências materiais, realizar de maneira completa o controle laboratorial¹³. Não pudemos identificar o tipo do pneumococo nem dosar sua patogenicidade, assim como sua reação à penicilina. Também não pudemos dosar a penicilina no sangue e no líquor.

Por outro lado, pudemos dosar rotineiramente a sulfapiridina no sangue e no líquor e manter a concentração útil. Acompanhamos diariamente a evolução do caso pelos exames liquóricos. O líquido cefalo-

13. Garrod, L. P. — The laboratory control of penicillin treatment. Brit. M. J. 1:528 (abril, 15) 1944.

raquidiano, que era inicialmente turvo, foi-se tornando cada vez mais límpido; no 6º dia, dois dias depois da normalização da temperatura, seu aspecto era normal. Ainda durante sete dias formou-se, no líquido límpido e incolor, fino retículo fibrinoso. Muito mais lenta foi a diminuição do número de células. A citologia, incontável à célula de Nageotte e constituída por polinucleose neutrófila exclusiva nos três primeiros dias de tratamento, foi aos poucos diminuindo e a fórmula alterando-se no sentido do predomínio de linfo-mononucleares que, já no 5º dia de tratamento, iguaram em número os polimorfo-nucleares neutrófilos. No 20º dia, as células ainda de achavam aumentadas em número, porém consistiam exclusivamente em linfo-mononucleares. A taxa de proteínas totais normalizou-se no 10º dia de tratamento, porém as reações de globulinas ainda continuavam positivas no 20.º. Outro fato interessante foi a modificação das reações coloidais que, inicialmente de tipo meningítico, passaram a parenquimatoso no 6.º dia de tratamento e assim permaneceram até o 20.º. A reação de Wassermann sempre foi negativa. Encontramos germes ao exame direto durante os três primeiros dias de tratamento, no fim dos quais o líquido cefalorraquidiano se tornou estéril. Fato que merece atenção é o gradual aumento da taxa de cloretos e glicose acompanhando a melhora clínica da paciente, o que torna essa dosagem de grande importância para o prognóstico. O nosso caso, porém, não confirma integralmente uma das conclusões de Rundlett e colaboradores¹⁴ pela qual a elevação da taxa de glicose precede a melhora clínica e citológica.

RESUMO

E' relatado um caso de meningite pneumocócica pós-otite e mastoidite, tratado com sucesso pela penicilina associada à sulfapiridina. Tanto o composto sulfonamídico como a penicilina isoladamente não tiveram efeito terapêutico satisfatório. A evolução da meningite é estudada por exames diários do líquido cefalorraquidiano.

SUMMARY

The author reports a case of pneumococcic meningitis following otitis and mastoiditis, successfully treated by penicillin associated with sulfapyridine. Neither the sulfonamidic compound nor the penicillin, separately, have been effective. The course of the meningitis was studied by means of daily examinations of the cerebrospinal fluid.

Rua Vitorino Carmillo, 453, casa 6 — S. Paulo.

14. Rundlett, E. e col. — Meningococcic meningitis: prognostic significance of the spinal fluid sugar. *J. A. M. A.* 119:695 (junho, 27) 1942.