

EFICÁCIA DO MOXALACTAM NO TRATAMENTO DE MENINGITES PURULENTAS CAUSADAS POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* E *NEISSERIA MENINGITIDIS*

HAGAMENON R. DA SILVA, YARA ARAGÃO COSTA, LUIZ CARLOS S. SANTOS,
EVERALDO COSTA, JOHN FREEDMAN, STEPHEN HOFFMAN,
MICHAEL SCHELD, MERLE SAND & HEONIR ROCHA

Foi avaliada a eficácia do Moxalactam no tratamento de meningites em crianças, causadas por H. influenzae (27 casos) e N. meningitidis (6 casos). Dos 33 doentes tratados na dose de 100mg/kg de peso (dose de ataque) e 50mg de 12/12 horas por via venosa, 32 curaram-se. A tolerância ao produto foi muito boa, havendo alterações transitórias de transaminases e fosfatase alcalina; em um caso, houve hematoma pós-apendectomia, provavelmente relacionado ao uso deste antibiótico. Os níveis séricos e líquóricos do produto foram elevados; as concentrações no líquido excederam de muito à concentração bactericida mínima dos germes infectantes. O Moxalactam se mostrou seguro e eficaz como terapia primária da meningite causada por H. influenzae e N. meningitidis em crianças.

Moxalactam, um antibiótico oxa-beta-lactâmico semelhante às cefalosporinas, tem se mostrado muito eficaz "in vitro" contra bactérias gram negativas, incluindo-se entre elas o *H. influenzae* e *N. meningitidis* — patógenos comuns de meningites — assim como da maioria de enterobactérias (Mason et al., 1980; Yoshida et al., 1980). Este antibiótico apresenta duas características importantes que o credenciam para o uso bem sucedido no tratamento de meningites bacterianas: a) difunde-se bem para o líquido, em casos de inflamação das meninges, de acordo com resultados experimentais e clínicos (Osion et al., 1981; Schaad et al., 1981; Kaplan et al., 1981); b) é ativo "in vitro", contra raças de *H. influenzae* produtores de beta-lactamase, resistentes à ampicilina (Mason et al., 1980). Não surpreende, portanto, que este antibiótico já esteja sendo indicado como o tratamento de escolha para meningites por bacilos gram negativos no adulto (Rahal & Simberkoff, 1982).

Levando-se em conta estas características farmacológicas e clínicas, resolvemos proceder a uma investigação da eficácia do Moxalactam em meningites causadas por *H. influenzae* e *N. meningitidis* em crianças, sobretudo levando-se em conta a emergência de *H. influenzae* resistente a ambos os antibióticos do tratamento convencional, ampicilina e cloranfenicol (Kenny, Isburg & Michaels, 1980; MacMahon et al., 1982; Simasethien, Duanzmani & Eccheveria, 1980), assim como a conhecida toxicidade do cloranfenicol (Wallerstein et al., 1969; Weiss, Glasko & Weston, 1960; Wallenstein & Snyder, 1952).

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção de pacientes — Todos os 33 pacientes incluídos no estudo apresentaram as seguintes características: 1) idade variando de 2 meses a 15 anos; 2) quadro clínico de

meningite aguda; 3) líquido revelando mais 1.000 polimorfonucleares/mm³, mais de 60mg/dl de proteínas e bactérias gram negativas ao esfregaço do sedimento (cocos ou bacilos). Foram excluídos pacientes com história de alergia a penicilinas ou cefalosporinas, pacientes que vinham em uso de antibióticos que suprimiam as manifestações laboratoriais e clínicas da doença, e casos de meningite recorrente.

Avaliação clínica – Todos os pacientes foram examinados diariamente no curso do estudo, com particular atenção para a temperatura, sinais de irritação meníngea, estado mental, convulsão, presença de achados neurológicos focais e outros dados físicos (otite, artrite, lesões cutâneas).

Avaliação laboratorial – Determinação de hemoglobina, hematócrito, leucograma, exame sumário de urina, transaminases (GOT e GPT), fosfatase alcalina, bilirrubinas, uréia, sódio e potássio foi feita no início e no fim do tratamento. Foram feitas pelo menos três punções lombares: uma punção diagnóstica, à admissão, outra no segundo ou terceiro dia da admissão, e uma no último dia do tratamento, todas elas para estudo de proteínas, células, glicose, presença de bactérias, assim como para determinação de níveis do Moxalactam.

Tratamento – O Moxalactam foi ministrado na dose de ataque de 100mg/kg de peso, e 50mg/kg cada 6 horas como dose de manutenção. Dos 33 pacientes tratados, 22 receberam 6 a 24 horas de outro antibiótico antes ou concomitante ao Moxalactam (na maioria uma dose única de ampicilina), três receberam antibióticos por 48 horas e dois por mais de 48 horas. Quando o antibiótico foi usado antes do início do tratamento, o líquido, à admissão, ainda revelava a infecção purulenta e a presença do agente causal.

Estudos bacteriológicos – Bactérias isoladas dos casos de meningites e identificados bacteriologicamente, foram submetidas a teste de sensibilidade “in vitro” pelo método da diluição em tubos, com inóculo de 10⁵ em caldo de Muller-Hinton (ou caldo infuso de coração). A diluição de Moxalactam variou de 0,032 a 32mcg/ml, e o procedimento obedeceu a método tradicional (Bennett et al., 1966). As raças de *H. influenzae* disponíveis foram submetidas à determinação de atividade beta-lactamásica, através método colorimétrico rápido usando discos de cefalosporina cromogênica (Padac, Bioche, Behring).

Determinação de níveis de antibióticos – Amostras de soro e líquido foram obtidas de todos os doentes em dias diferentes, e a períodos variados da aplicação do antibiótico. As concentrações do antibiótico foram determinadas pelo método de diluição no agar tripticase soja (BBL), usando como bactéria de prova uma espécie de Providência nº 263 (Eli Lilly & Co), resistente à ampicilina. Todas as amostras foram testadas em duplicata.

RESULTADOS

Eficácia do Moxalactam – Dos 33 doentes tratados, 32 curaram-se com o uso do Moxalactam. Houve 27 casos de meningite por *H. influenzae*, com 26 casos curados e 6 casos de *N. meningitidis*, todos curados (Tabela I).

A média de idade dos pacientes com meningite por *H. influenzae* foi 1,5 anos (variando de 4 meses a 6 anos); para os casos de *N. meningitidis* a média foi de 7,5 anos (variação de 2,5 a 9,75 anos). O único caso de óbito ocorreu num paciente com meningite por *H. influenzae*, depois de 6 dias de tratamento, quando a bactéria já tinha desaparecido do líquido, e o número de leucócitos por ml tinha declinado de 10.000/mm³ na admissão para 180/mm³ após cinco dias de tratamento, com melhora de glicose (de < 20mg% para 50mg%) e da proteína líquórica (de 400mg% caiu para 100mg%).

De modo geral houve rápida melhora do quadro clínico dos doentes, com desaparecimento dos sinais de irritação meníngea (2,5 dias para os casos de *N. meningitidis* e

TABELA I

Eficácia terapêutica do Moxalactam em meningites purulentas

<i>Microorganismo</i>	<i>N.º de Casos</i>	<i>Resposta Terapêutica</i>	
		<i>Cura (%)</i>	<i>Morte (%)</i>
<i>H. influenzae</i>	27	26	1
<i>N. meningitidis</i>	6	6	
Total	33	32(97,0)	1 (3,0)

5,5 dias para os casos de *H. influenzae*) assim como da febre (5,2 dias nos casos de *N. meningitidis* e 5,6 dias nos de *H. influenzae*). As Figs. 1 e 2 exemplificam a resposta terapêutica de casos de meningite tratados com este antibiótico.

Seqüelas da infecção – Quatro casos evidenciaram seqüelas neurológicas (Tabela II). Um deles, apresentou leve hipertonia generalizada que desapareceu na revisão feita sete semanas depois; outro paciente, que apresentava *H. influenzae* resistente à ampicilina e que não estava respondendo ao tratamento convencional, passando após seis dias a receber Moxalactam, curou-se mas teve alta hospitalar ainda letárgico, sem sinais neurológicos focais, havendo nítida melhora no acompanhamento após oito semanas; o terceiro caso demonstrou paralisia do 7º par craniano, hipertonia generalizada leve; a paralisia do par craniano desapareceu ao exame clínico feito seis semanas depois, mas persistia ainda a leve hipertonia; o último caso, o mais grave deles, já foi admitido em coma profundo e sinais de decorticação; houve melhora acentuada com o tratamento, vindo a ficar alerta, mas teve alta hospitalar ainda com moderada hipertonia e hiper-reflexia.

TABELA II

Seqüelas em pacientes com meningite purulenta tratada com Moxalactam

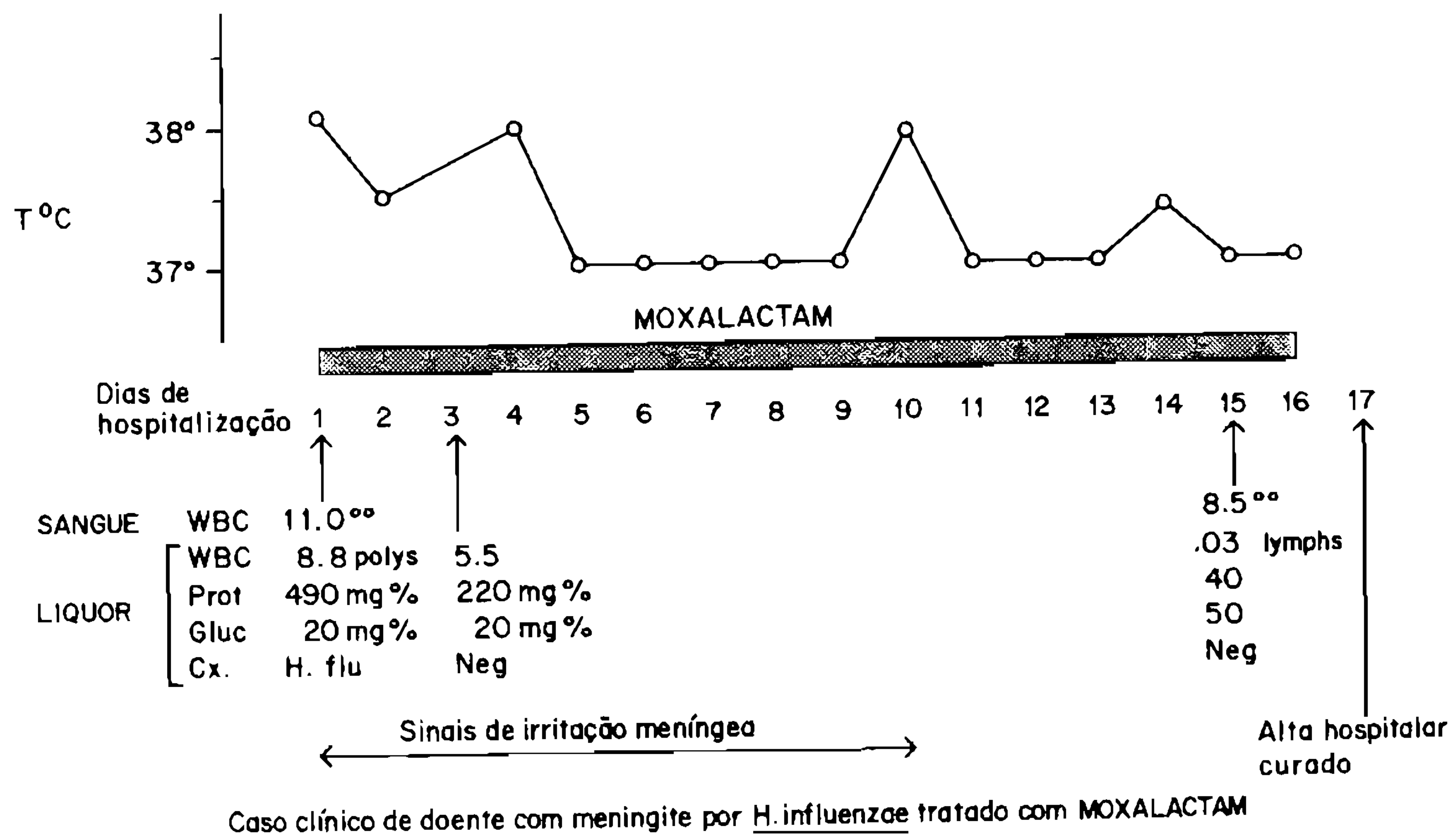
<i>Microorganismo</i>	<i>N.º de Casos</i>	<i>Seqüela</i>	
		<i>Imediata (%)</i>	<i>A Longo Prazo (%)</i>
<i>H. influenzae</i>	27	4 (12,1)	1 (3,0)
<i>N. meningitidis</i>	6	0	0
Total	33	4 (12,1)	1 (3,0)

Tolerância ao tratamento – Foram observadas elevações transitórias de transaminases (GOT e GPT), assim como de fosfatase alcalina em 13 dos 33 pacientes, sem evidência clínica de doença do fígado. Um total de 20, dos 33 pacientes, desenvolveram eosinofilia moderada, evidenciada no fim do tratamento, provavelmente relacionada à parasitose intestinal múltipla em muitos destes casos. É possível que a falta de eosinofilia no leucograma inicial tenha decorrido de severa infecção bacteriana, que resultou em leucocitose na fase inicial, obscurecendo a eosinofilia que despontou na fase de convalescença. Em 14 pacientes houve queda transitória do hematócrito, atribuída mais à hemodiluição e severidade da infecção. Em apenas um paciente houve uma pequena hemorragia (hematoma) intra-abdominal pós-apendectomia, que necessitou de drenagem.

Caso clínico: M.B. 5m. ♂

HPMA - 5 dias de febre, irritabilidade, anorexia; ausência de convulsões e de história de trauma craniano; ausência de manifestações respiratórias ou de ouvido. Não recebeu antibióticos antes da hospitalização.

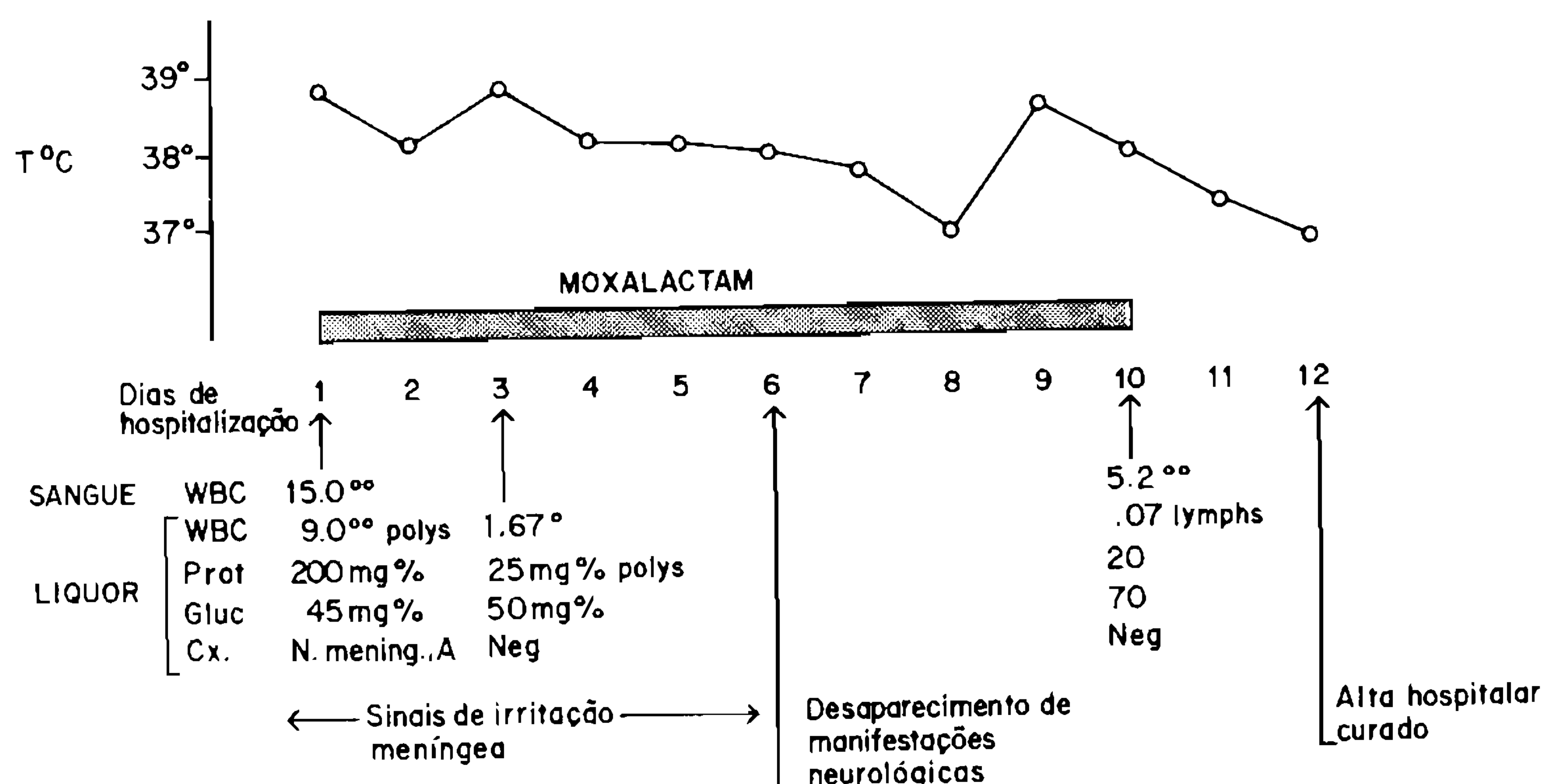
EXAME CLÍNICO - T 38°C, fontanelas abauladas, raros rncos esparsos; oro-faringe e ouvidos sem alterações; irritabilidade, sonolência, rigidez de nuca e sinais de Kerning e Brudzinski.



Caso clínico 9a. ♀

HPMA - Cefaléia intensa nas últimas 24h, febre 39°C, máculas equimóticas difusas, sem convulsões ou manifestações respiratórias; não usou antibióticos antes do Moxa.

EXAME CLÍNICO - T 38°C, erupção macular equimótica disseminada, com petéquias em mucosas; sonolenta, com rigidez de nuca e sinais de Kerning e Brudzinski; hemiparesia E.



Figs. 1 e 2 - Caso clínico de doente com meningite por *H. influenzae* tratado com Moxalactam.

Estudos bacteriológicos - A sensibilidade ao Moxalactam foi testada em 13 raças bacterianas que sobreviveram, 11 *H. influenzae* e *N. meningitidis*. A concentração inibitória mínima (CIM) para os casos de hemófilos foi de 0,03 mcg/ml em duas, 0,06 mcg/ml em cinco, 0,125 mcg/ml em três e 1,0 mcg/ml em uma das raças. No caso de *N. meningitidis*, a CIM foi de < 0,03 mcg/ml.

Níveis séricos e líquóricos do Moxalactam – Os níveis séricos e líquóricos do Moxalactam, nas diversas amostras colhidas, se acham na Tabela III e na Fig. 3. O Moxalactam atingia valores elevados no líquido após duas horas de injeção do produto, alcançando níveis médios de $14,9 \pm 7,0$ mcg/ml, muito acima da CIM das raças de *H. influenzae* e *N. meningitidis* para este antibiótico.

TABELA III

Moxalactam, farmacocinética: níveis séricos e líquóricos (média), a intervalos diferentes da ministração venosa do produto

Origem da Amostra	Tempo de Colheita das Amostras					
	0-1h	1-2h	2-3h	3-4h	4-5h	5-6h
Líquor (Média do Moxa em mcg/ml)	2,58	13,6	7,70	7,26	6,27	2,47
Soro (Média do Moxa em mcg/ml)	75,5	50,7	37,1	35,7	25,1	4,71

Níveis Séricos e Líquóricos do MOXALACTAM, em pacientes com meningite purulenta, a diferentes intervalos de inoculação venosa deste antibiótico.

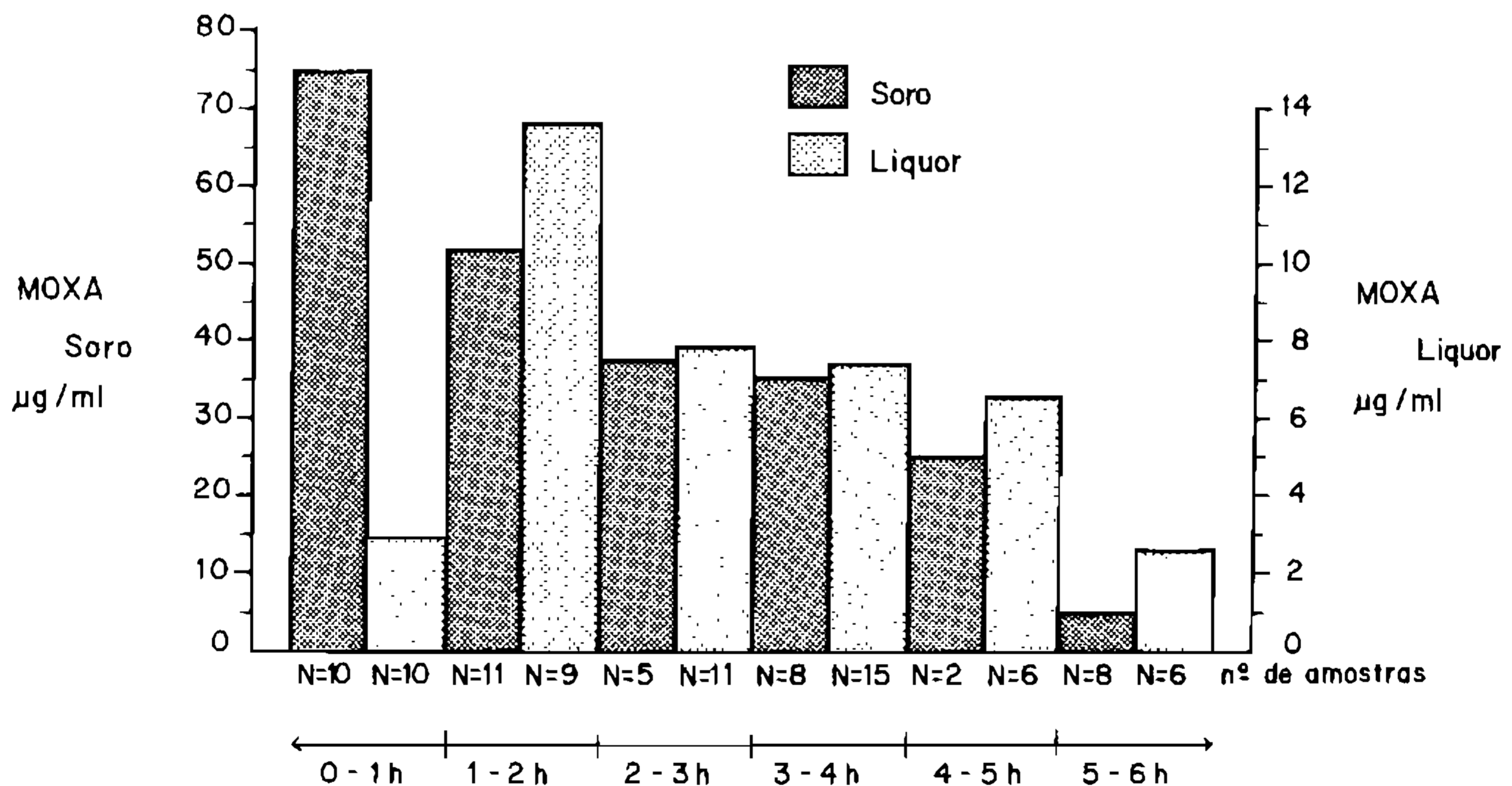


Fig. 3 – Níveis séricos e líquóricos do Moxalactam, em pacientes com meningite purulenta, a diferentes intervalos da inoculação venosa deste antibiótico.

DISCUSSÃO

Foi muito eficaz o Moxalactam no tratamento de meningites purulentas, em crianças, causadas por *N. meningitidis* e *H. influenzae*: de 33 doentes tratados, 32 curaram-se. A mortalidade de apenas 13,0% foi menor que a descrita com a utilização de ampici-

lina e cloranfenicol, mesmo em séries reportando baixa mortalidade (Fleming et al., 1966; Thrupp, 1980; Mathies et al., 1965) particularmente nos casos deste estudo em que se pôde demonstrar bactérias nos esfregaços do líquido após coloração pelo método de Gram, um índice de mau prognóstico porque indicativo de um elevado número de bactérias infectantes (Feldman, 1977). Esta eficácia do Moxalactam não foi surpreendente, porque este antibiótico penetrou muito bem no líquido dos pacientes determinando concentrações 15 vezes superiores à CIM para o *H. influenzae* e mais que 80 vezes para a *N. meningitidis*. Esta atividade no líquido é importante para a cura de meningites produzidas por bactérias do gênero *Haemophilus*, ainda mais porque o Moxalactam, diversamente da ampicilina e do cefamondole, não apresenta efeito do inóculo (Mason et al., 1980) que é caracteristicamente elevado nos casos de meningite por esta bactéria.

Vale ressaltar que está sendo cada vez mais relatado na literatura o encontro de *H. influenzae* resistente à ampicilina, chegando a cerca de 20% das raças de *H. influenzae* tipo b, o sorotipo mais comum em casos de meningite. Também, *H. influenzae* resistente a cloranfenicol tem sido relatado (Rahal & Simberkoff, 1982; Sande, 1981; Mason et al., 1980) e, mais recentemente, raças resistentes à ampicilina e cloranfenicol estão sendo isoladas (MacMahon et al., 1982; Simasethien, Duanzmani & Eccheveria, 1980; Wallerstein et al., 1969). Todos estes fatos ressaltam a necessidade de uma alternativa segura para estes casos que, embora ainda representem uma minoria, implicam em morbidade e mortalidade provavelmente diante de tratamento inadequado. Vale ressaltar que neste estudo, um dos doentes incluídos já se encontrava em tratamento para uma meningite por *H. influenzae* por quatro dias com a associação de ampicilina e cloranfenicol, e, apesar disso, a bactéria foi cultivada no líquido. Tratava-se de *H. influenzae* produtor de beta-lactamase, que foi exterminado com a substituição do tratamento convencional pelo Moxalactam. Outro doente, também com *H. influenzae* resistente à penicilina, vinha em tratamento sem melhora clínica há seis dias, em uso de ampicilina, e curou-se com o uso do Moxalactam. Embora casos isolados, e em que pese não se saber ainda a prevalência de raças de *H. influenzae* produtoras de beta-lactamase em casos de meningites em nosso meio, estes pacientes demonstram a existência do problema, e a necessidade de termos, pelo menos, alternativas terapêuticas para certos casos.

Foi muito boa a tolerância ao Moxalactam no presente estudo. Elevações transitórias de transaminases e fosfatase alcalina não impediram a continuação bem sucedida do tratamento. Em nenhum doente houve icterícia. É possível também que, em alguns casos, a severidade da infecção sistêmica tenha contribuído para a existência de leve hepatite transinfecçiosa, passageira. O único caso de hematoma que se desenvolveu no pós-operatório poderia ter sido conseqüente à baixa de protrombina, mas infelizmente este dado não pôde ser documentado. De qualquer modo, em doentes muito desnutridos e com estado geral muito comprometido, o uso associado ao Moxalactam de vitamina K parenteral, parece justificado.

Sem dúvida o Moxalactam se mostrou, neste estudo, um eficaz agente terapêutico em casos de meningite por *N. meningitidis* e *H. influenzae*. Pelo seu amplo espectro de ação e pelas suas características farmacocinéticas, este antibiótico necessita ser mais observado, como agente terapêutico de meningites em crianças e adultos, particularmente através estudos controlados, para que melhor seja definida sua verdadeira posição no tratamento deste tipo de infecção que, sem dúvida, ainda representa sério problema de saúde em países em desenvolvimento.

SUMMARY

The clinical efficacy and safety of Moxalactam in purulent bacterial meningitis in children caused by *H. influenzae* (27 patients) and *N. meningitidis* (6 patients) was tested in a random uncontrolled study. Clinical response was considered excellent, with cure of 32 of 33 patients. High levels of Moxalactam were achieved in the blood and cerebro-spinal fluid, with concentrations largely exceeding the minimum bacterial con-

centration (MIC) for the infecting organisms. Tolerance was considered good, with only transient increases of transaminases and alkaline phosphatase in some patients; also, one patient developed a wound hematoma possibly related to Moxalactam therapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENNETT, J.V.; BRODIE, J.L.; BENNER, E.J. & KIRBY, W.M., 1966. Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Appl. Microbiol.* 14 :170-177.
- FELDMAN, W.F., 1977. Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in CSF to prognosis in patients with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 296 :433-436.
- FLEMING, P.C.; MURRAY, J.D.; FUJIWARA, M.W.; PRITCHARD, J.S. & McNAUGHTON, G.A., 1966. Ampicillin in the treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1965 :47-52.
- KAPLAN, S.L.; MASON, E.O.; GARCIA, H.; KVERLAND, S.; LOIDELLE, E.M.; ANDERSON, D.C.; MINTZ, A. & GEIGIN, R.D., 1981. Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of moxalactam in children with bacterial meningitis. *J. Pediatr.* 98 :152-157.
- KENNY, J.F.; ISBURG, C.D. & MICHAELS, R.H., 1980. Meningitis due to *H. influenzae* type b resistant to both ampicillin and chloramphenicol. *Pediatrics* 66 :14-16.
- MacMAHON, P.; SILLS, J.; HALL, E. & FITZGERALD, T., 1980. *H. influenzae* type b resistant to both chloramphenicol and ampicillin in Britain. *Br. Med. J.* 1 :1229.
- MATHIES, A.W.; LEEDOM, J.M.; THRUPP, L.D.; IVLER, D.; PORTNOY, B. & WEHRLER, P.F., 1965. Experience with ampicillin in bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1964 :610-617.
- MASON, E.O.; KAPLAN, S.L.; ANDERSON, D.C.; HINDS, D.B. & FEIGIN, R.D., 1980. *In vitro* susceptibility of 104 clinical isolates of *H. influenzae* to moxalactam, ampicillin, chloramphenicol, and ticarcillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17 :470-473.
- OLSON, D.A.; HOEPRICH, P.D.; NOLAN, S.M. & GOLDSTEIN, E., 1981. Successful treatment of Gram-negative bacillary meningitis with moxalactam. *Ann. Intern. Med.* 95 :302-305.
- RAHAL, J.J. & SIMBERKOFF, M.S., 1982. Host defense and antimicrobial therapy in adult Gram-negative bacillary meningitis. *Ann. Intern. Med.* 96 :468-474.
- SANDE, M.A., 1981. Antibiotic therapy of bacterial meningitis: lessons we've learned. *Am. J. Med.* 71 :507-510.
- SCHAAD, U.B.; McCRAKEN, G.H.; THRELKELD, N. & THOMAS, M.L., 1981. Clinical of a new broad-spectrum oxa-beta-lactam antibiotic, moxalactam, in neonates and infants. *J. Pediatr.* 98 :129-136.
- SIMASETHIEN, S.; DUANZMANI, C. & ECCHEVERIA, P., 1980. *Haemophilus influenzae* resistant to ampicillin and chloramphenicol in a orphanage in Thailand. *Lancet* 2 :1214-1217.
- THRUPP, L.D., 1980. Susceptibility testing of antibiotics in liquid media, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lorian, V. (ed.), Baltimore: Williams and Wilkins, p. 95-99.
- WALLENSTEIN, L. & SNYDER, J., 1952. Neurotoxic reaction to chloramphenicol. *Ann. Intern. Med.* 36 :1526-1528.
- WALLERSTEIN, R.O.; CONDIT, P.K.; KASPER, C.K.; BROWN, J.W. & MORRISON, F.R., 1969. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *J.A.M.A.* 208 :2045-2050.
- WEISS, C.F.; GLAZKO, A.J. & WESTON, J.K., 1960. Chloramphenicol in the newborn infant: a physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *N. Engl. J. Med.* 262 :787-794.
- YOSHIDA, T.; MATSUUURA, S.; MAYAMA, M.; KAMEDA, Y. & KUWAHARA, S., 1980. Moxalactam, a novel 1-oxa-beta-lactam with an expanded antibacterial spectrum: laboratory evaluation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17 :302-312.