

# Duração da Terapêutica Antibiótica na Meningite Bacteriana



## Duration of Antibiotic Therapy in Bacterial Meningitis

P. Ricardo PEREIRA<sup>1</sup>, Fernando BORGES<sup>2</sup>, Kamal MANSINHO<sup>2</sup>  
*Acta Med Port* 2013 Jan-Feb;26(1):43-50

### RESUMO

A questão do tempo de antibioterapia na meningite bacteriana é um assunto controverso. Os esquemas de antibioterapia têm variado ao longo do tempo bem como os critérios usados para a determinação da sua duração ideal. Os autores efectuaram uma revisão histórica sobre esta questão e, concomitantemente, reuniram a evidência de estudos recentes sobre esta temática, salientando alguns aspectos a ter em consideração na interpretação dos resultados, particularmente o desenho dos estudos e as inerentes questões demográficas e epidemiológicas. A investigação sobre esta questão, com resultados estatisticamente significativos, é relativamente recente sendo que a maior parte do conhecimento obtido é sobretudo baseado na experiência adquirida ao longo dos tempos. O paradigma da investigação actual, no que diz respeito à antibioterapia nas situações de meningite bacteriana, gira sobretudo em torno da dicotomia: *esquemas de curta duração versus esquemas de longa duração*. No entanto, os estudos existentes até ao momento não permitiram responder com clareza a esta dúvida, pelo menos de modo pleno. Assim sendo, apesar de haver evidência de que esquemas de curta duração são eficazes em alguns doentes, a sua utilização em doentes graves ou com co-morbilidades associadas poderá ser questionável.

**Palavras-chave:** Meningite Bacteriana; Antibacterianos; Revisão.

### ABSTRACT

The duration of antibiotic therapy in bacterial meningitis is a controversial issue. Antibiotic regimens have changed over time along with the criteria used to determine the ideal antibiotic therapy duration. The authors aim to make an historical overview on this matter and simultaneously add the evidence of recent studies, pointing out some issues in results interpretation, namely, their design and the associated demographic and epidemiological questions. Clinical assays on this subject, with statistically significant results, are quite recent. Most of the scientific knowledge has been acquired empirically through the times. The actual investigation paradigm, in what concerns to antibiotic therapy in bacterial meningitis, lays on the dichotomy: "short *versus* long duration regimens". Nevertheless, so far, the existing studies have not completely cleared this doubt. Thus, despite some evidence suggests that short duration antibiotic regimens are effective for some patients, in patients with severe disease presentations or with other morbidities its use may be questioned.

**Keywords:** Anti-Bacterial Agents; Meningitis; Bacterial/drug therapy; Review.

### INTRODUÇÃO

A meningite bacteriana (MB) é uma emergência médica. Perante um doente que se apresente com febre, alteração do estado de consciência, cefaleia e/ou sinais meníngeos este diagnóstico deve ser sempre equacionado.<sup>1</sup> A história natural da MB encerrava um prognóstico reservado, com uma mortalidade muito elevada. No entanto, o advento da antibioterapia alterou-a de forma significativa.<sup>2,3</sup> Não obstante, a percentagem de doentes que sobrevive com sequelas é ainda considerável.<sup>4</sup> A etiologia da MB varia de acordo com a idade (Tabela 1) e com a presença de co-morbilidades.<sup>5</sup>

Nos recém-nascidos (menos de 1 mês de idade) as etiologias mais frequentes são os *Streptococcus* do grupo B e os bacilos gram-negativos. Nas crianças mais velhas e nos adultos, os agentes mais frequentemente encontrados são o *H. influenzae*, a *N. meningitidis* e o *S. pneumoniae*. Nos doentes mais velhos (mais de 50 anos), além do pneumococo e do meningococo, a *L. monocytogenes* é também uma etiologia comum. A Tabela 2 mostra as etiologias a ter em consideração na presença de alguns factores de risco/co-morbilidades.<sup>5</sup>

Nos últimos anos, a epidemiologia da MB alterou-se, especialmente após a introdução da vacinação contra alguns agentes nos programas nacionais de vacinação de vários países, nomeadamente, contra o *H. influenzae* tipo b e a *N. meningitidis*.<sup>6-8</sup>

Ao longo do tempo foram usados vários esquemas de antibioterapia na MB,<sup>9</sup> alguns dos quais associados a terapias adjuvantes, designadamente, a corticoterapia.<sup>10</sup> Apesar de tudo, são escassos os estudos com particular ênfase na duração da terapêutica antibiótica na MB e os que existem não permitem tirar conclusões definitivas.<sup>11-31</sup> Embora o número de antibióticos eficazes tenha aumentado, não existe consenso quanto à duração ideal do tratamento.<sup>9,32-35</sup> Antes da emissão de guias de orientação<sup>32-35</sup> sobre esta temática eram diversos os esquemas de antibioterapia usados. A Tabela 3 mostra a multiplicidade de esquemas temporais de antibioterapia propostos para as três principais etiologias da meningite bacteriana (*H. influenzae*, a *N. meningitidis* e o *S. pneumoniae*) e que no cômputo geral respondem por cerca de ¾ das meningites agudas bacterianas da comunidade.<sup>9</sup> A dimensão da variedade dos

1. Serviço de Medicina Interna. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos, Portugal.

2. Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical. Hospital Egas Moniz (CHLO). Lisboa, Portugal.

Recebido: 26 de Julho de 2012 - Aceite: 18 de Janeiro de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

esquemas propostos rivalizava com a dimensão da perplexidade que estes causavam no clínico que se defrontava com a necessidade de escolher a duração mais apropriada para um doente específico.

**Evolução da terapêutica antibiótica na MB:** O início da terapêutica antimicrobiana da MB remonta ao início do século XX altura em que Jochmann e Wassermann usaram pela primeira vez soro antimeningocócico administrado por via intratecal.<sup>36</sup> De facto, já nesta época havia a noção de que a barreira hemato-encefálica era um obstáculo à penetração dos fármacos a nível do sistema nervoso central, sendo que a administração intratecal obviava esse problema. Flexner, um autor contemporâneo dos anteriores, recomendava a administração intravenosa e intratecal pelo menos durante quatro dias ou até ao desaparecimento dos diplococos gram-negativos no exame directo do líquido, com melhoria considerável da sobrevivência. Em doentes maus respondedores a terapia poderia ser prolongada por semanas.<sup>36,37</sup> Nas décadas de 30 e 40, surgiram os primeiros antibióticos propriamente ditos, as sulfonamidas e a penicilina.<sup>38,39</sup> Com eles surgiram alguns critérios empíricos, sem qualquer validação científica, que definiam o limite temporal para a administração da antibioterapia. A avaliação clínica do doente com particular atenção para o tempo de apirexia e o exame neurológico, a esterilização do líquido, a normalização dos parâmetros citoquímicos do líquido, a dose cumulativa dos antibióticos ou unicamente o critério temporal *per se* eram os factores tidos em linha de conta para a decisão de terminar a antibioterapia.<sup>9</sup> Nesta época o enfoque da terapia da meningite não era a duração da terapêutica, mas sim a possibilidade de alterar de forma significativa a evolução de uma doença sem terapêuticas eficazes até então. Nas décadas de 50 e 60, o número de antibióticos disponíveis no armamentário terapêutico cresceu com o desenvolvimento da estreptomina,<sup>40</sup> do cloranfenicol<sup>41</sup> e da ampicilina.<sup>42,43</sup> Consequentemente, as variações dos esquemas antibióticos multiplicaram-se de igual modo. Do ponto de vista conceptual começaram a surgir duas correntes dicotómicas. Se por um lado alguns autores, apontando a gravidade da doença e a reduzida penetração dos antibióticos a nível do sistema nervoso central,

advogavam a necessidade de esquemas de antibioterapia de longa duração, outros havia que eram apologistas de esquemas tão curtos quanto dois dias de terapêutica ou até mesmo de uma única toma de antibiótico.<sup>9</sup>

Na década de 60, um autor canadiano, procurou de certo modo uniformizar a duração da terapêutica antibiótica criando um conjunto de critérios que ficaram conhecidos como critérios de Wehrle.<sup>44,45</sup> Segundo Wehrle, a antibioterapia deveria ser suspensa apenas quando um doente cumprisse os seguintes critérios.<sup>45</sup>

- Período mínimo de apirexia de cinco dias;
- Desaparecimento dos sinais meníngeos;
- Estudo do líquido com: normalização dos valores de glicose, celularidade < 30 cel / mm<sup>3</sup>, proteinorraquia *quase normal*, ausência de bactérias visíveis na coloração Gram e culturas negativas.

Estes critérios, sem validação científica, davam particular relevância às alterações do líquido e a sua utilização prolongava consideravelmente a duração do tratamento antibiótico. A vigência destes critérios foi, contudo, efémera.<sup>9</sup> Vários estudos surgiram ulteriormente cujas conclusões vieram pôr em causa estes postulados.<sup>46-51</sup> Assim sendo, nem a presença de febre, nem a persistência de pleocitose ou de glicorraquias baixas seriam indicativos de falência terapêutica. Num estudo ( $n = 60$ ) sobre MB curadas, apenas 8% dos doentes cumpriam os critérios na altura em que o antibiótico era parado.<sup>52</sup> A repetição da punção lombar (PL) no fim da terapêutica não prediz a eficácia do tratamento, nem é útil para comparação caso surja febre subsequentemente.<sup>51</sup> Alguns autores evocavam também que a erradicação do microrganismo ocorria nas fases precoces da antibioterapia e que o recrudescimento da febre se devia a infecções nosocomiais ou a sequelas neurológicas.<sup>47</sup>

De certo modo o saber cumulado ao longo de décadas bem como o resultado de estudos observacionais levaram à criação da regra dos 7 – 10 - 14 dias. A numerologia na Infecçiology nunca foi estudada e aplica-se, não só à terapêutica antibiótica da meningite, como também à de qualquer outra infecção.<sup>9</sup> A utilização destes limites temporais prende-se, certamente, como facto de o nosso quotidiano se basear na unidade temporal de sete dias (uma semana) e, por isso, nos ser conveniente. Além disso, o número

Tabela 1 – Etiologia da MB de acordo com o escalão etário.

Escalão Etário	Etiologias frequentes
Recém-nascidos (< 1 mês)	<i>Streptococcus</i> do grupo B; <i>Escherichia coli</i> , outros bacilos Gram-negativos; ocasionalmente <i>Listeria monocytogenes</i> .
1 mês – 3 meses	<i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Streptococcus</i> do grupo B.
3 meses – 5 anos	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> .
> 50 anos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> .

10 corresponde à base do sistema decimal e, deste modo, é também inteligível a sua utilização na prática clínica. Estes pressupostos poderão fazer sentido para o clínico mas do ponto de vista bacteriológico e imunológico, certamente que, o ciclo de vida das bactérias e a sua interacção com o organismo infectado não se rege por estas contingências. Esta regra preconizava sete dias de terapêutica para o meningococo, 10 dias para o *H. influenzae* e 10 - 14 dias para o pneumococo.<sup>9</sup> Esta norma teve a vantagem não só de standardizar a terapêutica como também de definir diferenças entre a duração da antibioterapia consoante o agente etiológico.

**Esquemas de curta-duração – o que diz a evidência?** Hoje vive-se na era da medicina baseada na evidência e apesar da maior parte do conhecimento médico ter sido adquirido com base na experiência, há cada vez mais a necessidade de justificar a prática clínica com base em ensaios cientificamente validados. Relativamente à temática da duração da terapêutica antibiótica na MB, a partir da década de 80, começaram a surgir alguns estudos.<sup>11-31</sup> O paradigma da investigação neste campo girava em torno da comparação entre os esquemas de curta e os de longa duração. O objectivo principal era comprovar a eficácia de esquemas de antibioterapia mais curtos e que têm, do ponto de vista teórico, a vantagem de permitirem menos efeitos adversos, menos dias de hospitalização, menor taxa de complicações relacionadas com a hospitalização e, consequentemente, diminuição dos custos. Se para os países desenvolvidos a redução do tempo de tratamento permite melhorar a qualidade de vida dos doentes proporcionando, inclusive, a possibilidade de completar tratamento em ambulatório após um período inicial de internamento; para os países em desenvolvimento a redução do número de dias de hospitalização permite uma maior rentabilização da escassez de estruturas e de recursos de saúde, possibilitando assim o tratamento de um maior número de doentes, sobretudo durante epidemias.

Efectivamente, a eficácia de esquemas de curta duração está demonstrada em vários trabalhos embora envolvendo um número reduzido de doentes.<sup>25-31,53</sup> Pequenos

ensaios randomizados mostraram a eficácia de regimes de tratamento de 4-7 dias.<sup>30,31,53</sup> Particularmente, em casos de meningite meningocócica, para a qual estão disponíveis mais estudos, esquemas de 4 - 5 dias de terapêutica serão suficientes.<sup>28-29</sup> Um estudo<sup>26</sup> randomizado, prospectivo, de não-inferioridade comparou a eficácia de uma única toma de ceftriaxone relativamente a uma única toma de cloranfenicol (tratamento preconizado pela Organização Mundial de Saúde para os países em desenvolvimento durante epidemias de meningite meningocócica). Este estudo provou a não inferioridade do ceftriaxone relativamente ao cloranfenicol, cuja produção, pelo seu baixo custo, poderá ser brevemente descontinuada pela indústria farmacêutica. No entanto, este estudo demonstrou, com significado estatístico, que a presença de alteração do estado de consciência à admissão, bem como a presença de outras co-morbilidades (relacionadas ou não com a meningite) estavam associadas a falência terapêutica às 72h o que implicaria prolongamento da terapêutica por mais quatro dias com ceftriaxone.<sup>26</sup> Apesar da maioria dos estudos ser realizada em doentes pediátricos, existe um estudo retrospectivo neozelandês ( $n = 88$ ), que mostrou que o tratamento com três dias de benzilpenicilina era também eficaz no tratamento de meningite meningocócica em doentes com mais de 15 anos.<sup>14</sup>

Uma meta-análise de 2009,<sup>12</sup> procurou reunir a evidência existente. Esta meta-análise analisou cinco ensaios randomizados, abertos, sobre meningites bacterianas agudas da comunidade com origem em diferentes continentes (dois da Europa; um da América do Norte; um da América Latina e um da Ásia). O estudo envolvia um total de 426 crianças com idades compreendidas entre as três semanas e os 16 anos de idade, sendo que cada estudo continha no mínimo 52 doentes e no máximo 119. O objectivo deste trabalho era comparar a eficácia de esquemas de curta duração (4 - 7 dias) e de longa duração (7 - 14 dias). Os esquemas apresentavam duração variável entre os estudos sendo que era condição *sine qua non* que os esquemas de longa duração fossem pelo menos dois dias mais longos que os esquemas de curta duração correspondentes. Neste estudo, o resultado avaliado primariamente foi o

Tabela 2 – Etiologia da MB tendo em conta a presença de co-morbilidades.

Co-morbilidades	Etiologias frequentes
Traumatismos cranianos fechados	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Asplenia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Défice de complemento	<i>Neisseria meningitidis</i>
Neurocirurgia	<i>Staphylococcus aureus</i>
Infecções associadas a <i>Shunts</i>	<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativos e bacilos Gram-negativos
Alcoolismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> e bacilos Gram-negativos; <i>Listeria monocytogenes</i>
Imunodeficiências	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>

Tabela 3 – Esquemas de duração de antibioterapia.

<b>Meningococo</b>
7 dias
Pelo menos até 5 - 7 dias após apirexia
10 - 14 dias
Mínimo de 7 - 10 dias e apirexia durante 5 dias
Pelo menos uma semana após apirexia com esterilização do líquido
<b>H. influenzae tipo b</b>
10 dias
Pelo menos até 5 - 7 dias após apirexia
Mínimo de 10 dias, com 7 dias de apirexia
Esterilização do líquido, apirexia e ausência de evidência de infecção durante 3 - 5 dias
Uma semana após apirexia com esterilização do líquido
<b>Pneumococo</b>
14 dias
10 - 14 dias e normalização dos parâmetros do líquido
Pelo menos 10 dias
Pelo menos 10 dias, com 3 dias de apirexia
Pelo menos uma semana após apirexia com esterilização do líquido

sucesso terapêutico definido como a recuperação completa ou melhoria substancial dos sinais e sintomas de meningite. Relativamente ao sucesso terapêutico, não se verificaram diferenças entre os grupos tratados com esquemas de curta e de longa duração. Relativamente a outros resultados avaliados secundariamente, embora a sua avaliação não tivesse sido alvo de análise em todos os cinco estudos, verificou-se que também não havia diferenças significativamente estatísticas no que concerne à ocorrência de efeitos adversos totais, de infecções nosocomiais e de sequelas auditivas e neurológicas a longo prazo. No que diz respeito à análise da persistência das alterações citoquímicas do líquido, efectuada em apenas um estudo ( $n = 52$ ), constatou-se que estas estavam presentes em cinco doentes que realizaram esquemas de curta-duração e em apenas um doente tratado com esquema mais longo. Efectivamente, esquemas de curta duração permitiram uma redução do número de dias de internamento e relativamente à análise da mortalidade intra-hospitalar esta meta-análise registou apenas dois óbitos. Contudo, este estudo é alvo de várias críticas. A meta-análise envolveu apenas estudos em crianças o que constitui um entrave na generalização dos resultados para todos os escalões etários. Por outro lado, os esquemas de antibioterapia apresentavam duração variável entre os diferentes estudos. Além disto, os critérios de inclusão e exclusão eram diversos bem com os processos de randomização e os critérios usados para a avaliação do

sucesso terapêutico o que constitui um viés considerável a ter em conta na interpretação dos resultados. Um outro viés importante é o viés de selecção que está claramente presente nos ensaios desta meta-análise. Registou-se um número de óbitos muito reduzido (apenas dois óbitos), quando na literatura sobre meningite bacteriana está descrita uma taxa de mortalidade que varia entre os 8 - 20%.<sup>54</sup> A validação dos resultados para outros países é questionável dadas as naturais diferenças na epidemiologia da MB. Uma grande parte dos casos de meningite eram secundários a H. influenzae tipo b, no entanto, esta etiologia passou a ser muito pouco frequente nos países onde existem programas de vacinação contra este agente<sup>8</sup>, como é o caso de Portugal. Uma questão particularmente importante é a análise dos resultados por agente etiológico, mas que este estudo, pela reduzida dimensão da amostra, não permitiu. Um outro assunto relevante, que esta meta-análise também não esclareceu, é a terapia adjuvante com dexametasona e o seu impacto na duração da meningite bacteriana, dado que, teoricamente, a corticoterapia diminui a penetração do antibiótico no líquido.<sup>10</sup> Assim, os autores deste estudo concluíram que em doentes pediátricos, sem factores de mau prognóstico e que mostram uma melhoria inicial rápida, pode ser considerado um esquema de curta duração. Contudo, a falta de evidência deve levar à adopção de esquemas de tratamento conservadores nomeadamente em doentes mais graves.

Tabela 4 – Guias de orientação para a duração (em dias) da antibioterapia na MB.

	NICE 2010	EFNS 2008	IDSA 2004
Meningite purulenta sem agente identificado		10 – 14	
<i>S. pneumoniae</i>	14	10 – 14	10 - 14
<i>N. meningitidis</i>	7	5 – 7	7
<i>H. influenzae</i>	10	7 – 14	7
<i>L. monocytogenes</i>	21	21	> = 21
Pseudomonas e bacilos Gram-negativos	21	21 – 28	21
<i>S. agalactiae</i>	14		14 - 21

Tabela 5 – Critérios de exclusão referidos em alguns estudos.

Alteração importante do estado de consciência (coma) à admissão
Choque séptico
Uso de antibioterapia nos dias anteriores
Agravamento do valor da escala de Glasgow durante o tratamento
Crises convulsivas persistentes
Febre persistente
Antecedentes neurocirúrgicos
Antecedentes de epilepsia, paralisia infantil e doenças neurológicas degenerativas
Imunodeficiências associadas (VIH)

Para responder à necessidade de ensaios randomizados com maior número de doentes Molyneux et al,<sup>11</sup> desenvolveram um estudo multicêntrico (realizado em vários hospitais do Egito, Malawi, Vietnam, Paquistão e Bangladesh), randomizado, com dupla-ocultação e controlado com placebo. O objectivo foi comparar cinco dias *versus* 10 dias de terapêutica com ceftriaxone, em crianças com idades compreendidas entre dois meses e 12 anos, com meningite purulenta causada por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b e *N. meningitidis*. Este ensaio randomizou 1027 doentes que, após levantada a suspeita de meningite bacteriana, eram tratados empiricamente com ceftriaxone durante cinco dias. Findo esse período eram aleatoriamente seleccionados para receber placebo ou ceftriaxone durante mais cinco dias. De salientar que neste estudo eram excluídos doentes que à admissão apresentassem os

seguintes critérios: menos de dois meses de idade ou peso < 3 Kg; antecedentes neurocirúrgicos; epilepsia, paralisia cerebral, doenças neurológicas degenerativas; fracturas cranianas; imunodeficiências incluindo infecção por VIH sintomática; infecções virais activas; hipersensibilidade às cefalosporinas; doença cardíaca congénita cianótica e uso de antibióticos nas 24 h prévias. Mais ainda, na altura de randomização (aos cinco dias) eram excluídos do estudo os doentes que evidenciavam meningite por outros agentes, persistência de culturas de líquor positivas 48 - 72 h depois da admissão, abscesso cerebral piogénico, empiema subdural, trombose venosa e infecções concomitantes que necessitassem de outros antibióticos. Este estudo, que tinha como objectivo primário analisar a falência bacteriológica, mostrou que não houve falências em nenhum dos braços. Quanto aos *outcomes* secundários, também não

houve diferenças estatisticamente significativas, relativamente ao número de mortes, sequelas visuais, auditivas e neurológicas. No grupo de crianças com meningite pneumocócica a sobrevivência com sequelas foi mais frequente no grupo tratado com 10 dias, no entanto este resultado não apresentou significância estatística ( $p = 0,59$ ). De facto, relativamente às sequelas, este estudo não demonstrou diferenças entre os diferentes agentes etiológicos incluídos. Relativamente à administração de dexametasona, verificou-se que, apesar de variações no seu modo de administração entre diferentes centros envolvidos no ensaio, a sua utilização não alterou o resultado final independentemente do facto de o doente ter feito um esquema curto ou longo de antibioterapia.

Em suma, este estudo possibilitou concluir que não é necessário prolongar tratamento em crianças (> 2 meses) com meningite purulenta nas quais a situação clínica esteja estável ou em melhoria ao quinto dia de tratamento. Quer a morte quer as sequelas neurológicas são consequência dos danos isquémicos e inflamatórios que atingem o seu auge antes do início da terapia antibiótica ou na sua fase precoce.<sup>55</sup> O diagnóstico precoce e a administração atempada de antibióticos são, provavelmente, mais importantes na redução da morbidade e mortalidade do que um esquema de antibioterapia prolongado.<sup>56</sup> A dimensão da amostra não permitiu, contudo, uma análise dos resultados por agente causal.<sup>11</sup>

**Considerações finais:** A Tabela 4 pretende resumir os guias de orientação relativamente à duração da terapêutica antibiótica na MB emitidas por diferentes sociedades (NICE – National Health System britânico; EFNS – European Federation of Neurological Societies; IDSA – Infectious Diseases Society of America).<sup>33-35</sup>

O que se depreende da sua análise é que as recomendações para cada agente etiológico são relativamente homogêneas. No entanto, apesar do grau de recomendação que as acompanha ser favorável à sua utilização, o nível de recomendação de cada uma delas é baixo. Isto significa que são maioritariamente baseadas na opinião de peritos e pouco sustentadas por estudos científicos randomizados. Daqui se deduz que a duração do tratamento da MB é baseada em recomendações que carecem de evidência e são ainda baseadas na experiência.

A meningite é uma doença com maior incidência na idade pediátrica e com maior expressão nos países em desenvolvimento. Isto faz com que a maior parte dos estudos, com possibilidade de gerar conclusões definitivas sobre esta entidade, seja precisamente feita em crianças e nos países mais desfavorecidos. Esta questão levanta problemas de generalização dos resultados pela natural diferença epidemiológica entre esses países e os países desenvolvidos. O *H. influenzae* tipo b, por exemplo, apresenta uma prevalência reduzida nos países desenvolvidos onde existem programas de vacinação que contemplam vacinas contra este bacilo gram-negativo. Por outro lado, a realidade da resistência aos  $\beta$ -Lactâmicos, particularmente, a

resistência do pneumococo ao ceftriaxone não é tida em conta já que nesses países a frequência deste tipo de estirpes é praticamente nula.<sup>57</sup> O desenho dos estudos, bem como a sua dimensão não permitiram, até ao momento, obter conclusões relativamente aos diferentes agentes etiológicos e qual a duração ideal de antibioterapia para cada um deles. Além disso, alguns estudos contemplam apenas um grupo restrito de etiologias de meningite bacteriana, impossibilitando a extrapolação dos resultados para outras bactérias. É de particular relevância sublinhar que a grande maioria dos estudos apresenta critérios de exclusão que podem condicionar vieses importantes na interpretação dos resultados dos mesmos. Genericamente, doentes com formas de apresentação com critérios de gravidade ou com co-morbilidades importantes são frequentemente excluídos dos estudos. A Tabela 5 sumariza os critérios de exclusão contemplados em alguns estudos.<sup>11,12,15,26</sup>

Assim, a exclusão de doentes com estas características dos estudos não permite concluir se para estes doentes, em particular, existe benefício em prolongar a antibioterapia ou se pelo contrário esquemas de curta duração são igualmente eficazes.

Uma outra questão importante é o papel da repetição da punção lombar na MB para a definição da duração da antibioterapia. Relativamente a esta dúvida, vários estudos demonstraram a ausência da sua utilidade,<sup>49-51</sup> salvo algumas exceções, nomeadamente, as meningites por gram-negativos e as meningites com má resposta às 48 horas de tratamento apesar de antibioterapia apropriada, especialmente se causada por pneumococo resistente a penicilina ou às cefalosporinas.<sup>34</sup>

A maior parte dos estudos comparativos utiliza ceftriaxone.<sup>11,15,21-28,30,58</sup> Este antibiótico apresenta ótimas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, atinge altas concentrações no líquido, atravessando facilmente a barreira hemato-encefálica possibilitando uma rápida esterilização do líquido cefalorraquidiano.<sup>58,59</sup> Por isso, a extrapolação de conclusões relativamente aos esquemas de curta duração para outros antibióticos deve ser efectuada com cautela.

## CONCLUSÃO

Neste momento, o que a evidência permite concluir é que em crianças que se apresentem com MB e sem factores de gravidade ou co-morbilidades associadas poderão ser usados esquemas de antibioterapia de curta duração. Nos outros casos a duração de antibioterapia deverá ser adequada individualmente.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

- Tunkel AR, Van De Beek D, Scheld WM. Acute Meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.p1189–229.
- Swartz MN, Dodge PR. Bacterial meningitis: a review of selected aspects. 1. General clinical features, special problems and unusual meningeal reactions mimicking bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 1965;272:779-87.
- Carithers HA. The first use of an antibiotic in America. *Am J Dis Child*.1974;128:207-11.
- Souza SF, Costa Mda C, Paim JS, Natividade MS, Pereira SM, Andrade AM, et al. Bacterial meningitis and living conditions. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45:323-8.
- Overturf GD. Bacterial Meningitis. In: Bope E, Kellerman R, editors. *Conn's Current Therapy* 2012. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2011.p.66-9.
- Sahni V, Naus M, Hoang L, Tyrrell GJ, Martin I, Patrick DM. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in British Columbia following implementation of an infant immunization program: increases in herd immunity and replacement disease. *Can J Public Health*. 2012;103:29-33.
- Ampofo K, Pavia AT, Chris S, Hersh AL, Bender JM, Blaschke AJ, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease at a tertiary children's hospital through the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era: a case for continuous surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:228-34.
- Zanella RC, Bokermann S, Andrade AL, Flannery B, Brandileone MC. Changes in serotype distribution of *Haemophilus influenzae meningitis* isolates identified through laboratory-based surveillance following routine childhood vaccination against *H. influenzae type b* in Brazil. *Vaccine*. 2011;29:8937-42.
- Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:2-9.
- Tunkel AR, Scheld WM. Corticosteroids for everyone with meningitis? *N Engl J Med*. 2002;347:1613–5.
- Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, Huu KT, Azam M, Bhutta ZA, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet*. 2011;377:1837-45.
- Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child*. 2009;94:607-14.
- Rubinstein E. Short antibiotic treatment courses or how short is short? *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(Suppl 1):S76-9.
- Briggs S, Ellis-Pegler R, Roberts S, Thomas M, Woodhouse A. Short course intravenous benzylpenicillin treatment of adults with meningococcal disease. *Intern Med J*. 2004;34:383-7.
- Singhi P, Kaushal M, Singhi S, Ray P. Seven days vs. 10 days ceftriaxone therapy in bacterial meningitis. *J Trop Pediatr*. 2002;48:273-9.
- Quinet B. Duration of the treatment of meningitis except in the neonatal period. *Pediatrics*. 1993;48:11-6.
- Astruc J, Taillebois L, Rodière M, Peskine F. Reduction of antibiotic treatment of bacterial meningitis in children. Value of C-reactive protein monitoring. *Arch Fr Pediatr*. 1990;47:637-40.
- Gold R. Duration of meningitis therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:457-8.
- Kirby WM, Turck M, Fleming PC, Hamburger M, Louria DB, Nelsen JD. Round table: optimal duration of antibiotic therapy in severe bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1967;7:183-202
- Tessier JM, Scheld WM. Principles in antimicrobial therapy. In: Roos KL, Tunkel AR, editors. *Handbook of Clinical Neurology 3<sup>rd</sup> series*. New York: Elsevier; 2010.p.18-29.
- Lin TY, Chrane DF, Nelson JD, McCracken GH Jr. Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days' treatment for bacterial meningitis. *JAMA*. 1985;253:3559–63.
- Kavaliotis J, Manios SG, Kansouzidou A, Danielidis V. Treatment of childhood bacterial meningitis with ceftriaxone once daily: open, prospective, randomized, comparative study of short-course versus standard-length therapy. *Chemotherapy*. 1989;35:296–303.
- Martin E, Hohl P, Guggi T, Kayser FH, Fernex M. Short course single daily ceftriaxone monotherapy for acute bacterial meningitis in children: results of a Swiss multicenter study. Part I: Clinical results. *Infection*. 1990;18:70–7.
- Roine I, Ledermann W, Foncea LM, Banfi A, Cohen J, Peltola H. Randomized trial of four versus seven days of ceftriaxone treatment for bacterial meningitis in children with rapid initial recovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:219–22.
- Singhi P, Kaushal M, Singhi S, Ray P. Seven days versus 10 days ceftriaxone therapy in bacterial meningitis. *J Trop Pediatr*. 2002;48:273–9.
- Nathan N, Borel T, Djibo A, Evans D, Djibo S, Corty JF, et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet*. 2005;366:308–13.
- El Marhoum FK, Noun M, Chakib A, Zahraoui M, Himmich H. Ceftriaxone versus penicillin G in the short-term treatment of meningococcal meningitis in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12:766–8.
- Auvergnat JC, Le Tallec JY, Marchou B, Massip P, Carrière JP, Armengaud M. Shortened antibiotic therapy of meningococcal meningitis: 5-day administration of ceftriaxone. *Pathol Biol*. 1988;36:735–7.
- Viladrich PF, Pallares R, Ariza J, Rufi G, Gudiol F. Four days of penicillin therapy for meningococcal meningitis. *Arch Intern Med*. 1986;146:2380–2.
- Scholz H, Hofmann T, Noack R, Edwards DJ, Stoeckel K. Prospective comparison of ceftriaxone and cefotaxime for the short-term treatment of bacterial meningitis in children. *Chemotherapy*. 1998;44:142–7.
- Lutsar I, Gontmacher A, Narska M, Rüütel V, Topman M, Ilves P, et al. Five days of antibacterial therapy for bacterial meningitis in children? *Infection*. 1995;23:113–8.
- O'Neill P. How long to treat bacterial meningitis. *Lancet*. 1993;341:530.
- Chaudhuria A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008.15:649–59.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004. 39:1267–84.
- Visintin C, Muggleston MA, Fields EJ, Jacklin P, Murphy MS, Pollard AJ, et al. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c3209.
- Flexner S. Experimental cerebrospinal meningitis and its serum treatment. *JAMA*. 1906;47:500-6.
- Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. *J Exp Med*. 1913;17:553-76.
- Applebaum E, Nelson J. Sulfadiazine and its sodium compound in treatment of meningococcal meningitis and meningococcemia. *Am J Med Sci*. 1944;209:492-506.
- Rosenberg DH, Arling PA. Penicillin in the treatment of meningitis. *JAMA*. 1944;125:1011-6.
- Ehrlich J, Bartz QR, Smith RM, Joslyn DA. Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete. *Science*. 1947;106:417-9.
- Prather GW, Smith MH. Chloramphenicol in the treatment of *Haemophilus influenzae meningitis*. *JAMA*. 1950;143:1405-6.
- Thrupp LD, Leedom JM, Ivler D, Wehrle PF, Brown JF, Mathies AW, et al. *Influenzae meningitis: a controlled study of treatment with ampicillin*. *Postgrad Med J*. 1964;40 (Suppl):119-26.
- Ivler D, Thrupp LD, Leedom JM, Wehrle PF, Portnoy B. Ampicillin in the treatment of acute bacterial meningitis. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy – 1963*. Washington: American Society for Microbiology; 1964. p.335-45.
- Wehrle PF, Mathies AW, Jr, Leedom JM. The critically ill child: management of acute bacterial meningitis. *Pediatrics*. 1969;44:991-8.
- Wehrle PF. Bacterial meningitis. In: Top FH, editor. *Communicable and infectious disease*. 6<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby; 1968.
- Balatas RC, Levin S, Nelson KE, Gotoff SP. Secondary and prolonged fevers in bacterial meningitis. *J Pediatr*. 1970;77:957-64.
- Lipiridou O, Lazraridou S, Manios S. Recurrent and persistent fever in bacterial meningitis with adequate to antimicrobial therapy. *Scand J Infect Dis*. 1973;5:23-7.
- Chartrand SA, Cho CT. Persistent pleocytosis in bacterial meningitis. *J Pediatr*. 1976;88:424-6.
- Jacob J, Kaplan RA. Bacterial meningitis: limitations of repeated lumbar puncture. *Am J Dis Child*. 1977;131:46-8.
- Connolly KD. Lumbar punctures, meningitis, and persisting pleocytosis. *Arch Dis Child*. 1979;54:792-3.

- ARTIGO DE REVISÃO
51. Durack DT, Spanos A. End-of-treatment spinal tap in bacterial meningitis: is it worthwhile? JAMA. 1982;248:75-8.
  52. Wilson HD, Haltalin KC. Ampicillin in Haemophilus influenza meningitis: clinicopharmacologic evaluation of intramuscular versus intravenous administration. Am J Dis Child. 1975;129:208-15.
  53. Jadavji T, Biggar WD, Gold R, Prober CG. Sequelae of acute bacterial meningitis in children treated for seven days. Pediatrics. 1986;78:21-5.
  54. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 1993;12:389-94.
  55. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 1993;6:118-36.
  56. Lepur D, Barsić B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. Infection. 2007;35:225-31.
  57. Van De Beek D, Brouwer MC. No difference between short-course and long-course antibiotics for bacterial meningitis in children, but available evidence limited. Evid Based Med. 2010;15:6-7.
  58. Bradley JS, Farhat C, Stamboulian D, Branchini OG, Debbag R, Compogiannis LS. Ceftriaxone therapy of bacterial meningitis: cerebrospinal fluid concentrations and bactericidal activity after intramuscular injection in children treated with dexamethasone. Pediatr Infect Dis J. 1994;13:724-8.
  59. Crosswell JM, Nicholson WR, Lennon DR. Rapid sterilisation of cerebrospinal fluid in meningococcal meningitis: Implications for treatment duration. J Paediatr Child Health. 2006;42:170-173. Erratum in: J Paediatr Child Health. 2006;42:829.