

Susceptibilidade antimicrobiana de *Neisseria meningitidis* isoladas de casos de meningites no Brasil, 2006 a 2008

Antimicrobial susceptibility of *Neisseria meningitidis* isolated from meningitis cases in Brazil, 2006 to 2008

Maria Cecília Outeiro Gorla, Maria Cristina de Cunto Brandileone

Setor de Bactérias Piogênicas e Toxigênicas. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

No Brasil, *Neisseria meningitidis* é o principal agente etiológico das meningites bacterianas. Apesar da eficácia dos antimicrobianos, apresenta uma alta letalidade, que tem se mantido nos últimos oito anos, em média, de 20% na sua forma clínica de meningite, chegando a 40% nas meningococemias¹. O diagnóstico precoce e a introdução imediata da antibioticoterapia são de fundamental importância para diminuir a letalidade da doença.

A penicilina G (ou ampicilina) permanece ainda o antibiótico indicado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da doença meningocócica (DM) no País; entretanto, desde 1985 vem sendo descrito em vários países o surgimento de cepas de meningococo com sensibilidade diminuída (resistência intermediária – Pen^I) à penicilina, atingindo hoje porcentagens como 4% nos Estados Unidos, 23% na Suécia, 30% na França e 70% na Turquia^{2,3}.

Na prática clínica, tendo em vista o caráter empírico do tratamento das meningites bacterianas e os altos níveis de resistência do *S. pneumoniae* à penicilina (cerca de 30% no Brasil), as cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona e a cefotaxima, são os antibióticos de eleição no tratamento. Essas drogas apresentam excelente atividade contra as bactérias que causam meningite, com poucos efeitos adversos, e, assim, têm sido usadas com sucesso no tratamento dos casos pediátricos de meningite meningocócica⁴.

Até o momento, não se tem relato de susceptibilidade diminuída do meningococo à ceftriaxona; entretanto, a descrição de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à cefixima,

também uma cefalosporina de terceira geração, associada a alterações do gene *pen A*, mesmo mecanismo de resistência do meningococo à penicilina, alerta para a possibilidade dessa resistência se estender ao meningococo no futuro². O gene *pen A* codifica as PBP2, que são proteínas envolvidas na síntese da parede celular bacteriana e nas quais a penicilina é capaz de se ligar, impedindo assim a ação dessas proteínas na síntese da parede celular. Alterações no gene *pen A* resultam em diminuição da afinidade das PBP2 à penicilina e ao seu derivado ampicilina⁵, constituindo-se um mecanismo de resistência bacteriana.

O cloranfenicol, um substituto efetivo para os pacientes alérgicos à penicilina, deixou de ser usado em muitos países pela descrição de efeitos tóxicos, entre os quais o mais grave é a aplasia da medula óssea⁶. Altos níveis de resistência do meningococo ao cloranfenicol têm sido descritos no Vietnã e na França⁷.

A rifampicina para contatos íntimos dos casos índices de doença meningocócica é efetiva na prevenção de casos secundários, erradicando o meningococo da nasofaringe por até 6 a 10 semanas após o tratamento, sendo a droga de escolha na quimioprofilaxia⁴. No Brasil, a rifampicina tem sido a droga recomendada para quimioprofilaxia mesmo em gestantes⁸. A ceftriaxona e a ciprofloxacina (fluoroquinolona de segunda geração) também são agentes apropriados para a quimioprofilaxia, embora não recomendados como rotina⁹, pela possibilidade de seleção de cepas resistentes^{10,11}.

A resistência do meningococo à rifampicina é raramente reportada¹⁰, mas é preocupante pois pode levar à falência da quimioprofilaxia e,

portanto, deve ser prontamente identificada. A resistência do meningococo à ciprofloxacina tem sido relatada em muitos países, incluindo casos de meningococo sorogrupo A em Delhi, na Índia¹², causando grande preocupação pelo seu potencial altamente epidêmico, e casos de meningococo sorogrupo B em Minnesota e Dakota, nos Estados Unidos¹³, reforçando a preocupação pela falta de vacina contra o sorogrupo B.

O Instituto Adolfo Lutz (IAL) – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) –, como Laboratório de Referência Nacional para Meningites Bacterianas, recebe cepas de meningococo isoladas de casos de meningites de todo território nacional, para caracterização fenotípica completa, perfazendo uma média anual de 660 cepas nos últimos anos.

Com o objetivo de descrever o perfil fenotípico de susceptibilidade das cepas de meningococo isoladas no Brasil, analisamos, por amostragem, segundo metodologia do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)^{14,15} e pontos de corte do European Monitoring Group on Meningococci (EMGM)¹¹, 1.096 cepas (55%) recebidas no período de 2006 a 2008. As cepas foram analisadas frente aos antimicrobianos: ciprofloxacina (CIP), cloranfenicol (CLO), ceftriaxona (CRO), penicilina (PEN), ampicilina (AMP) e rifampicina (RIF). Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

O padrão de susceptibilidade das cepas de *N. meningitidis* à penicilina tem se mantido constante, apresentando, no período analisado, uma média de 13,1% de Pen^I ao ano, situando-se entre os índices médios observados em outros países. Apesar da preocupação gerada por esses níveis de resistência intermediária, a implicação clínica dessa diminuição de susceptibilidade ainda é incerta; há somente dois casos descritos na literatura de falência de tratamento associados com cepas de meningococo apresentando susceptibilidade diminuída à penicilina¹⁰.

O perfil de susceptibilidade à ampicilina (um derivado semissintético da penicilina) acompanhou o perfil de susceptibilidade das cepas à penicilina, pois valores de CIM elevados para ambas estão associados à presença de alterações nas PBP2. Os dados de Pen^I do ano de 2008 podem assinalar uma tendência que deve ser monitorada, pois a *Neisseria meningitidis* é um patógeno naturalmente transformável e hábil em adquirir resistência aos antibióticos como resultado de recombinação intragênica horizontal. O aumento da resistência à penicilina pode, ainda, estar associado com a diminuição de susceptibilidade às cefalosporinas^{2,8,10}.

Não foram observadas, nesse período, cepas resistentes à ciprofloxacina, ao cloranfenicol e à ceftriaxona. Observou-se apenas uma cepa (0,4%) de meningococo resistente à rifampicina, estando de acordo com o reportado na

Tabela 1. Distribuição, por ano, das cepas de *Neisseria meningitidis* com resistência ou resistência intermediária aos antimicrobianos.

Antimicrobianos	Ano		
	2006	2007	2008
CIP – R	0 %	0%	0%
CLO – R	0 %	0%	0%
CRO – R	0 %	0%	0%
PEN – I	13,5 %	10,3%	15,1%
AMP – I	13,4%	10,3%	15,1%
RIF – R	0,4%	0%	0%

R – Resistência I – Resistência intermediária – Valores de corte segundo European Monitoring Group on Meningococci (EMGM)

literatura mundial e à sua indicação, pelo Ministério da Saúde, como antibiótico de eleição para quimioprofilaxia no Brasil.

A vigilância contínua da resistência antimicrobiana do meningococo permite a detecção

precoce das mudanças no seu perfil de susceptibilidade, auxiliando nas tomadas de decisões quanto às recomendações para o tratamento e quimioprofilaxia da doença pelas autoridades de saúde pública.

Referências bibliográficas

1. Centro de Vigilância Epidemiológica - CVE. Coordenadoria de Controle de Doenças - CCD. Secretaria de Estado da Saúde da Saúde - SES. São Paulo: CVE [acesso em 16 outubro 2008]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/dm9004_cfeta.htm.
2. Taha MK, Vázquez JA, Hong E, Bennett DE, Bertrand S, Bukovski S, et al. Target gene sequencing to characterize the penicillin G susceptibility of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2784-92.
3. Plessis du M, Gottberg A von, Cohen C, Gouveia L, Klugman KP. Group for Enteric Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). *J Clin Microbiol*. 2008;3208-14.
4. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell GL, Bennedet JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2228-41.
5. Jorgensen JH, Crawford AS, Fiebelkorn KR. Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. *J Clin Microbiol*. 2005;3162-71.
6. Alavi JB. Aplastic anemia associated with intravenous chloramphenicol. *Am J Hematol*. 1983;15:375-9.
7. Galimand M, Gerbaud G, Guibourdeche M, Riou JY, Courvalin P. High-level chloramphenicol resistance in *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 1998;339:868-74.
8. Carvalhanas TRMP, Pellini ACG, Gorla MCO. Infecção meningocócica. In: Lopes AC, editor. Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca; 2006. v.3,3996-4015.
9. Faria SM, Farhat CK. Meningites bacterianas - diagnóstico e conduta. *J Pediatr*. 1999; 75 (Supl 1):S46-S56.
10. Vázquez JA. The resistance of *Neisseria meningitidis* to the antimicrobial agents: an issue still in evolution. *Rev Med Microbiol*. 2001;12(1):39-45.
11. Vázquez JA. Resistance testing of meningococci: the recommendations of the European Monitoring Group on Meningococci. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:97-100.
12. Wu HM, Harcourt BH, Hatcher CP, Wei SC, Novak RT, Wang X, et al. Emergence of ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* in North America. *N Engl J Med*. 2009;360:886-92.
13. Singhal S, Purnapatre KP, Kalia V, Dube S, Nair D, Deb M, et al. Ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1614-16.
14. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard - seventh informational supplement. In: CLSI document M7-A7. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.
15. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: eighteenth informational supplement. In: CLSI document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

Correspondência/Correspondence to:

Maria Cecília Outeiro Gorla
Seção de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz
Av. Dr. Arnaldo, 351 - 9º andar
CEP: 01246-902 - São Paulo/SP - Brasil
Tel.: 55 11 3068-2971 - E-mail: mcgorla@ial.sp.gov.br