



## ANÁLISE DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM PACIENTES COM MENINGITE BACTERIANA DE UM HOSPITAL DO EXTREMO SUL CATARINENSE

*Analysis of antimicrobial resistance in patients with bacterial meningitis at a hospital in the Extreme South of Santa Catarina*

**Mariângela**

**Mendes Recco\***

Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.  
mariangelamrecco@hotmail.com



**Natasha Guglielmi dos Santos**

Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.  
natashaguglielmids@outlook.com



**Guilherme Bianchini**

Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.  
gui.b\_@hotmail.com



\*Autor correspondente

**RESUMO:** A meningite bacteriana é uma infecção grave caracterizada pela inflamação das meninges após invasão bacteriana no líquido cefalorraquidiano (LCR), necessitando de diagnóstico e tratamento rápido. O presente estudo, teve como objetivo avaliar o perfil de resistência antimicrobiana em pacientes diagnosticados com meningite bacteriana atendidos em um hospital do extremo sul catarinense, por meio da análise de antibiogramas do banco de dados do hospital, entre janeiro de 2014 a dezembro de 2013. Tratou-se de um estudo observacional do tipo transversal com base na análise de 10 prontuários. O resultado obtido foi que o antibiótico Ceftriaxona foi o mais utilizado nos tratamentos, enquanto a Eritromicina foi o que apresentou maior taxa de resistência. A bactéria mais prevalente foi a *Staphylococcus coagulase negativa*. Concluiu-se que o antibiograma é essencial para orientar a escolha terapêutica adequada, especialmente frente ao crescimento da resistência bacteriana, e que seu uso deve ser incentivado nos protocolos clínicos para casos suspeitos dessa doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Meningite bacteriana; resistência; antibiograma.

**ABSTRACT:** Bacterial meningitis is a serious infection characterized by inflammation of the meninges following bacterial invasion of the cerebrospinal fluid (CSF), requiring rapid diagnosis and treatment. The present study aimed to evaluate the antimicrobial resistance profile in patients diagnosed with bacterial meningitis treated at a hospital in the extreme south of Santa Catarina, through the analysis of antibiograms from the hospital's database, between January 2014 and December 2023. This was an observational cross-sectional study based on the analysis of 10 medical records. The results showed that Ceftriaxone was the most commonly used antibiotic in treatments, while Erythromycin presented the highest resistance rate. The most prevalent bacterium was *Staphylococcus coagulase-negative*. It was concluded that the antibiogram is essential for guiding appropriate therapeutic choices, especially in light of increasing bacterial resistance, and its use should be encouraged in clinical protocols for suspect cases of this disease.

**KEYWORDS:** Bacterial meningitis; resistance; antibiogram.

DOI: <https://doi.org/10.18616/inova.v16i2.9155>

Recebido: 08/09/2024

Aprovado: 01/12/2024



## INTRODUÇÃO

### Meningite

As meninges são as membranas sobrepostas que envolvem o parênquima do sistema nervoso central (SNC) e localizam-se entre o cérebro e o crânio, diferenciando-se em três camadas, dura-máter, aracnóide e pia-máter e são responsáveis por fornecer uma barreira de proteção, onde há células imunes, servindo como uma interface que está em contato com a periferia<sup>1-2</sup>. A inflamação das meninges é denominada meningite, na maioria dos casos é identificada por um aumento anormal de células brancas presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR) tendo um predomínio de neutrófilos, possuindo sinais e sintomas clínicos específicos para cada caso, apresentando-se de forma aguda<sup>3</sup>. Nessa inflamação podem haver fatores infecciosos ou não, sendo os não infecciosos desencadeados por substâncias químicas ou tumores e os infecciosos, na maioria dos casos, por bactérias e vírus<sup>4</sup>. Ela pode acometer pacientes de todas as idades, levando em consideração as estações do ano, histórico de exposição e de infecções respiratórias ou gastrointestinais, podendo apresentar uma correlação com essa doença<sup>5</sup>. Desse modo, algumas populações são consideradas grupos de riscos, são eles, neonatos com menos de uma semana de vida, prematuros, doenças maternas e adultos ou idosos com hemoglobina abaixo de 10,7 mg/dL e contagem sérica elevada de glóbulos brancos<sup>6</sup>.

Em relação à sintomatologia, o mais comum entre todas as faixas etárias é febre e rigidez na nuca, já outros sintomas como abaulamento da fontanela anterior e cefaléia estão ausentes na maior parte das crianças com menos de 2 anos de idade<sup>7</sup>. No entanto, em pacientes adultos e idosos, podem ser considerados sinais clássicos, acompanhados também de fotofobia e alteração do estado mental<sup>8</sup>. Outros sinais específicos são o Sinal de Kernig, associado a dor ao flexionar o joelho por completo e Sinal de Brudzinski responsável por causar uma flexão involuntária da perna<sup>8</sup>. O diagnóstico padrão ouro é realizado através de culturas do LCR, porém, essa técnica demanda tempo e também possui sensibilidade diminuída caso já tenha começado o tratamento. Dessa forma, há outras opções diagnósticas mais rápidas, como, reação de cadeia em polimerase (PCR), aglutinação pelo látex, bacterioscopia direta e exame quimiocitológico do líquido<sup>9</sup>. Como complemento para auxiliar na diferenciação das meningites, utiliza-se a análise quimiocitológico do LCR, onde se for a bacteriana pode-se encontrar: leucocitose (geralmente com aumento de polimorfonucleares), hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia<sup>10</sup>. O aumento dos polimorfonucleares é explicado pois quando a infecção é de

origem bacteriana ocorre o aumento desse tipo de leucócito<sup>10</sup>. Já a hiperproteínoorraquia pode ocorrer devido ao aumento da permeabilidade da Barreira Hematoencefálica (BHE) por um aumento de polimorfonucleares que ocorre no início da infecção, afetando assim a sua função de proteção<sup>11</sup>. Já a hipoglicorraquia ocorre, pois as bactérias presentes no líquido consomem a glicose, em crianças é efetivo para diferenciar a meningite bacteriana da viral, porém em adultos os resultados devem ser comparados com a glicemia<sup>12</sup>.

### *Meningite bacteriana*

A meningite bacteriana é definida como uma doença que é resultado de uma invasão ocasionada por uma bactéria que consegue alcançar o LCR<sup>5</sup>. Os grupos etários mais vulneráveis para esse tipo de meningite são crianças menores de 5 anos, idosos e imunossuprimidos<sup>6</sup>. As principais bactérias causadoras da meningite bacteriana são *Neisseria meningitidis* (Gram-negativa), *Streptococcus pneumoniae* (Gram-positiva) e *Haemophilus influenzae* (Gram-negativa)<sup>13</sup>.

Já em neonatos, a bactéria mais frequente é a *Streptococcus agalactiae* (Gram-positiva), podendo ocorrer por transmissão perinatal, no parto, ou pós-natal, no hospital<sup>14</sup>. Em casos de transmissão perinatal, as gestantes podem receber antibióticos específicos, para evitar o contágio do recém-nascido<sup>14</sup>. Essa infecção está comumente associada a partos que tenham contato com o canal vaginal visto que é uma bactéria que coloniza essa região<sup>14</sup>. Dessa forma, entre a 35ª e a 37ª da gestação é recomendado que se realize o teste de Camp que consiste em pesquisar *Streptococcus* do grupo B<sup>15</sup>. As portas de entrada mais frequentes para adquirir a meningite bacteriana são através de vias respiratórias e gotículas de secreção do nariz e da garganta<sup>16</sup>.

Uma das bactérias encontradas frequentemente em infecções ocorridas em ambientes hospitalares é a *Staphylococcus epidermidis*, ela está comumente associada à falha da higienização apropriada das mãos dos profissionais de saúde e uso de fômites que podem estar com bactérias<sup>17</sup>. Essa classe tem capacidade de formar biofilme, que consiste em um mecanismo de resistência, o qual permite sua adesão por maiores períodos em superfícies<sup>18</sup>. Os recém-nascidos também são afetados por essa classe de bactéria, sendo uma das principais causadoras de sepsé neonatal, mesmo sendo uma bactéria comensal para o ser humano estando

presente na pele e mucosas, ela é considerada oportunista, portanto, os recém-nascidos apresentam uma maior sensibilidade a elas devido ao sistema imunológico imaturo<sup>19</sup>.

O diagnóstico da meningite bacteriana é feito, principalmente, através da coloração de Gram, sendo baseada na metodologia da diferença de composição da parede celular das bactérias, sendo classificadas em Gram-positivo e Gram-negativo<sup>20</sup>.

### *Fisiopatologia*

O mecanismo de ação da meningite bacteriana possui início com uma colonização na região da nasofaringe por uma bactéria, seguido de uma invasão e uma bacteremia, em seguida, ocorre a chegada dele ao SNC<sup>21</sup>. Assim, ocorre uma intensa resposta inflamatória na membrana subaracnóideia, induzida através da liberação de fatores de virulência bacteriana que através de fímbrias ou pili aderem-se às paredes do trato respiratório superior, seguido pelo transporte no interior de um vacúolo fagocítico por células nasofaríngeas<sup>22</sup>. Esses processos podem desencadear citocinas inflamatórias, responsáveis pelas principais características fisiopatológicas, como edema cerebral, aumento da pressão intracraniana e alteração do fluxo sanguíneo cerebral<sup>22</sup>.

### *Diagnóstico, tratamento e prevenção*

O diagnóstico da meningite bacteriana é realizado após o levantamento de suspeita, dessa forma, solicita-se exames com as amostras biológicas de sangue e LCR<sup>22</sup>. O hemograma não sugere a etiologia da meningite, mas é comum haver neutrofilia, causada em maior parte por cocos Gram-positivos, porém, cocos Gram-negativos e o cocobacilo *Haemophilus influenzae*, também podem causar, assim como, desvio à esquerda<sup>23</sup>. Os principais exames realizados são quimiocitológico do LCR que contempla contagem de leucócitos e seus subgrupos (neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos), glicose, proteína e Gram, cultura e reação em cadeia da polimerase (qPCR)<sup>23</sup>.

A análise quimiocitológica do líquido pode auxiliar na diferenciação dos tipos de meningite, em todos ocorre a pleocitose<sup>24</sup>. Na bacteriana é comum encontrar predomínio de neutrófilos, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia, na viral, geralmente há o predomínio de linfócitos, podendo também aumentar os neutrófilos, hiperproteinorraquia e os níveis de glicorraquia

permanecem normais<sup>24</sup>. Na tuberculosa também é comum haver linfocitose, podendo aumentar neutrófilos, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia bem acentuada<sup>24</sup>. Na fúngica, geralmente há linfocitose, hiperproteinorraquia e glicorraquia normal ou baixa<sup>24</sup>. Esses padrões são os que costumam aparecer, porém, não são regra<sup>24</sup>. Os dados estão dispostos na tabela abaixo<sup>24</sup>.

**Tabela 1.** Padrões do quimiocitológico do líquido em diferentes meningites

	<b>M. Bacteriana</b>	<b>M. Viral</b>	<b>M. Tuberculosa</b>	<b>M. Fúngica</b>
<b>Leucócitos</b>	Aumentados	Aumentados	Aumentados	Aumentados
<b>Leucócitos prevalentes</b>	Neutrofilia	Linfocitose (pode aumentar neutrófilos)	Linfocitose (pode aumentar neutrófilos)	Linfocitose
<b>Proteínas</b>	Aumentadas	Aumentadas	Aumentadas	Aumentadas
<b>Glicose</b>	Diminuída	Normal	Diminuída	Diminuída ou normal

Fonte: Ministério da Saúde, 2010.

Para a identificação do tratamento individualizado mais adequado é indicado a realização do antibiograma, que consiste em identificar o antibiótico mais adequado para cada caso<sup>25</sup>. Eles são utilizados para comparar a resistência e a ação de mais de um antibiótico em uma mesma patologia desenvolvida em um organismo, o resultado aparece de forma visível e de maneira circular na placa em que se realiza o teste, indicando qual antibiótico apresenta maior resistência para cada indivíduo<sup>25</sup>. O medicamento Ceftriaxona e o Dexametasona são considerados medicamentos de 1ª escolha e devem ser administrados em casos de suspeita de meningite bacteriana ainda não especificada<sup>26-28</sup>. A escolha do antibiótico Ceftriaxona, que é uma cefalosporina de terceira geração, é justificada devido a suas concentrações atingirem o líquido de forma adequada, por isso é considerada um dos principais tratamentos efetivos e também atua inibindo a síntese da parede microbiana, possuindo um grande espectro de ação contra bactérias Gram-negativas<sup>27-29</sup>. Já o glicocorticoide dexametasona é responsável por reduzir a inflamação meníngea<sup>30-32</sup>. Esse medicamento é utilizado por alguns médicos pois atua diminuindo a inflamação meníngea e assim pode potencializar o efeito do antibiótico quando utilizado em conjunto<sup>33</sup>. Para prevenção recomenda-se a vacinação contra os patógenos que

mais causam essa doença e também deve-se evitar o contato com pessoas próximas com suspeita ou confirmação de infecção por meningite<sup>33</sup>.

O tratamento específico é iniciado após os resultados de exames de imagem ou análise do líquido obtido por punção lombar serem liberados, tendo em vista que o início tardio do tratamento pode aumentar o risco de agravamento da doença<sup>28</sup>. As vacinas disponíveis para meningite bacteriana são vacina meningocócica C que oferece proteção contra o sorotipo C, vacina pneumocócica 10-valente protegendo contra a meningite causada pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* e outras infecções causadas por ele; pentavalente para a meningite pela bactéria *Haemophilus influenzae* sorotipo B e Meningocócica ACWY protegendo contra os sorotipos A, C W e Y, realizadas de acordo com a faixa etária contida no calendário do SUS<sup>9</sup>. A imunodeficiência resulta em uma falha no sistema imunológico, sendo caracterizado como a ausência de células, como linfócitos, fagócitos e o sistema complemento<sup>34</sup>. A vacinação se apresenta como uma forma de prevenção contra micro-organismos patogênicos, portanto, a vacinação é uma medida eficaz para reduzir a morbidade e mortalidade<sup>35</sup>. De uma maneira geral, as vacinas de bactéria e vírus mortos são seguras para serem aplicadas em imunossuprimidos, enquanto a que possui vírus ou bactéria atenuados são contra-indicadas<sup>35</sup>.

### *Epidemiologia*

No Brasil entre os anos de 2007 e 2020 foram contabilizados 393.941 casos de suspeita de meningite de todas as etiologias, sendo 265.644 confirmados<sup>36</sup>. Sucedendo por ordem de frequência, tem-se em primeiro lugar a meningite viral com 121.955 casos, seguido da meningite bacteriana com 87.993 casos, onde destas houveram, 26.436 de meningite pneumocócica, 4.916 de meningite tuberculosa e 1.708 de meningite por *H. influenzae*<sup>36</sup>. Já no estado de Santa Catarina no ano de 2019 houve a confirmação de 970 casos de meningite de todas as etiologias no estado, seguido de 379 em 2020, 358 em 2021 e 573 em 2022<sup>37</sup>. Os casos de 2020 a 2022 reduziram significativamente, essa diminuição pode se dar pela subnotificação dos casos de meningite durante a pandemia COVID-19<sup>38</sup>. E também pode ser explicado pelo uso de máscaras, isolamento social e aumento dos cuidados de higiene visto que é uma bactéria transmitida por gotículas e secreções e está associada a infecções das vias respiratórias, assim houve a diminuição da circulação das bactérias causadoras de meningite<sup>39</sup>.

## Resistência a antibióticos

A persistência e resistência de um antibiótico é caracterizada pelos fenótipos mais resistentes que surgem a partir de mutações, sendo esses, capazes de sobreviver em células de bactérias quando expostas a determinado antibiótico<sup>40</sup>. No entanto, a resistência é caracterizada de acordo com os genes potentes com melhor capacidade a adversidade do ambiente, assim não são destruídos pela seleção natural e são repassados às outras células, porém, há fatores que podem influenciar fortemente nessa seleção natural, sendo esses ambientais ou comportamentais<sup>40</sup>. Como exemplos de mecanismos de resistência tem-se mutação espontânea de DNA ou a partir de transformação e transferência de plasmídeos<sup>41</sup>. Esses processos ocorrem através de estruturas como: plasmídeos, transposons e bacteriófagos<sup>42</sup>. Para a verificação da resistência bacteriana é utilizado o método de disco de difusão que possui como princípio, na difusão através do ágar, de um antimicrobiano colocado em um papel filtro<sup>40</sup>. A partir dessa difusão, observa-se um halo no papel de inibição do crescimento bacteriano, cujo diâmetro é inversamente proporcional à concentração mínima inibitória<sup>40</sup>.

A partir do ano de 2020 onde declarou-se pandemia do COVID-19 aconteceu um aumento do uso indiscriminado de antibióticos, esses eram utilizados como tratamento e profilaxia para a doença sem embasamento científico<sup>43</sup>. Isso contribuiu para um aumento da resistência bacteriana, que pode ser explicada pela capacidade das seguintes gerações das bactérias resistirem à forma de ação dos fármacos<sup>44</sup>.

A resistência a antibióticos é de extrema importância para ser identificada o quanto antes, já que essas técnicas microbiológicas têm uma importância ao representarem uma alternativa na identificação de organismos resistentes e, após a realização, possibilita a busca de antibióticos adequados para cada terapia<sup>40</sup>.

A justificativa do estudo consistiu em identificar quais escolhas terapêuticas foram utilizadas e quais exames foram realizados para identificação das bactérias a partir de prontuários de pacientes com antibiogramas. Assim verificou-se quais bactérias desenvolvem maior resistência quando comparadas a outras expostas ao mesmo antibiótico, visto que essas informações permitem que o uso seja realizado de forma racional e responsável, evitando o uso inadequado que pode acarretar em aumento da resistência.

Como objetivo geral tinha-se de avaliar a resistência antimicrobiana em pacientes com meningite bacteriana de um hospital do extremo sul catarinense através dos antibiogramas compreendidos entre 01/01/2014 à 31/12/2023. Já os específicos constituíam-se em verificar os antibióticos mais utilizados em tratamentos de meningite bacteriana, avaliar os antibióticos com maior perfil de resistência bacteriana e apresentar as bactérias mais encontradas em meningite bacteriana.

## **MÉTODOS**

O estudo caracteriza-se como observacional do tipo transversal. A coleta foi realizada no banco de dados de um hospital localizado no extremo sul catarinense e contemplou os prontuários armazenados de 01/01/2014 à 31/12/2023. Foram usados dados de caráter qualitativo e quantitativo e considerou-se os prontuários de ambos os sexos, faixas etárias, cor, grau de escolaridade e classe econômica dos pacientes.

As variáveis do estudo constaram com a realização de antibiogramas, a escolha terapêutica nos casos de meningite bacteriana e pacientes que apresentam imunossupressão ou mais de uma patologia associada. As dependentes foram o número de prontuários no período de 10 anos (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 e 2023), a realização de antibiograma, pacientes que apresentavam imunossupressão e pacientes que apresentavam meningite conjugada com outra patologia. Já as independentes foram os sexos, a faixa etária, cor, grau de escolaridade e classe econômica.

Foram incluídos no estudo as informações, como laudos e antibiogramas, sobre meningite bacteriana obtida do hospital no período de 01/01/2014 à 31/12/2023 e, excluídos prontuários que não estejam nos anos do período de estudo e pacientes com meningite bacteriana diagnosticada que não realizaram o antibiograma, os dados coletados foram analisados em formato de planilhas. As variáveis quantitativas (incidência, idade, número de leucócitos, polimorfonucleares, proteínas e glicose no LCR) e qualitativas (resistência antimicrobiana, bactérias encontradas, antibióticos utilizados, alterações no hemograma e sinais meníngeos), foram expressas por meio de gráficos gerados no software Excel.

Os resultados obtidos através dessas análises permitiram a obtenção da informação sobre o desenvolvimento da doença e da resistência a antibióticos utilizados para o tratamento da

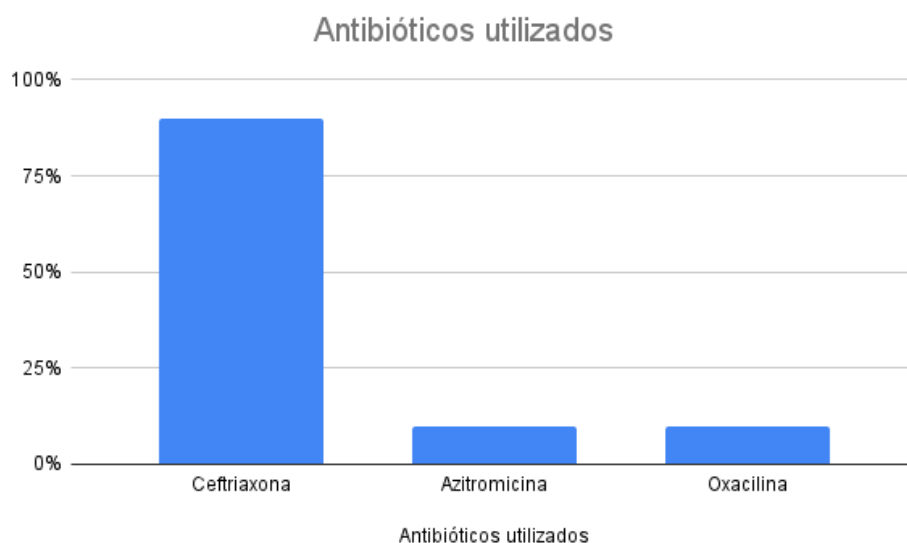
meningite bacteriana em pacientes do hospital de uma cidade do extremo sul de Santa Catarina. Tendo em vista que foi utilizado dados pessoais, torna-se um dever que esses dados fossem armazenados de forma sigilosa. Ainda se ressalta que os dados foram vistos exclusivamente pelos autores da pesquisa com assinatura do termo de confidencialidade por eles, ademais, todos os aspectos da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD) foram cumpridos de forma rigorosa. O seguinte estudo possui a carta de aceite do hospital e foi submetido ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos (CEP) sob o número de protocolo 6.563.418.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a autorização ética do hospital para coleta de dados, foram selecionados pacientes compreendidos entre janeiro de 2014 e dezembro de 2023, houveram 66 casos se tratando da infecção de meningite viral e bacteriana, porém destes, 10 pacientes atendiam aos critérios de ser de origem bacteriana e ter realizado o antibiograma.

### Antibióticos mais utilizados no tratamento

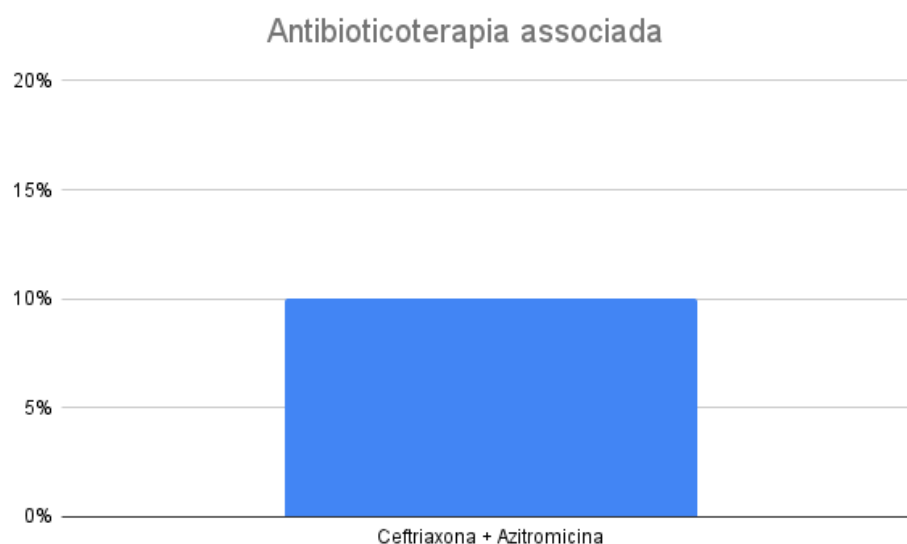
**Figura 1.** Antibióticos utilizados



Fonte: As autoras, 2024.

De acordo com a literatura a antibioticoterapia de 1ª escolha utilizada em casos de meningite bacteriana onde a bactéria ainda não foi especificada é a Ceftriaxona, condizente assim, com a literatura abordada<sup>26-28</sup>. Já a azitromicina e a oxacilina podem ter sido introduzidas por conduta médica ou alergia dos pacientes a algum componente das formulações. Ressalta-se ainda, que a oxacilina foi utilizada durante o tratamento do recém-nascido. Assim, são classificados como uma outra alternativa também eficiente quando relacionados ao tratamento de meningite bacteriana.

**Figura 2.** Associação dos antibióticos

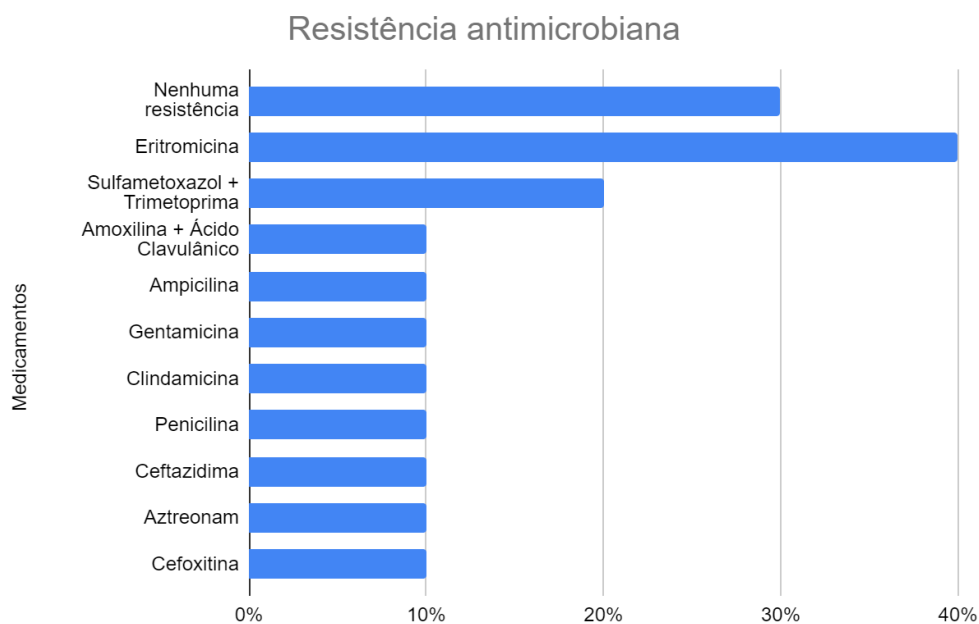


Fonte: As autoras, 2024.

Houve apenas um paciente que realizou o tratamento com mais de um antibiótico, pois no prontuário constava a evolução do tratamento e nesse paciente ocorreu falta de sucesso com apenas o de 1ª escolha do médico. Notou-se que a Ceftriaxona estava presente, estando de acordo com a literatura já que ele é considerado a antibioticoterapia de 1ª escolha já que atua na parede microbiana<sup>26-28</sup>.

### Antibióticos com maior perfil de resistência bacteriana

Figura 3. Resistência antimicrobiana

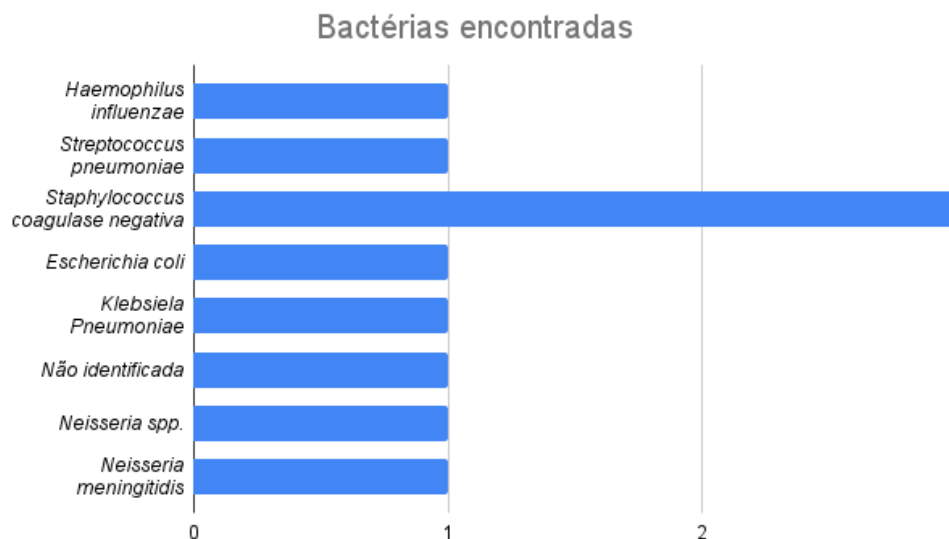


Fonte: As autoras, 2024.

Esses dados foram obtidos através da realização do antibiograma, este apenas era realizado quando os pacientes não obtinham sucesso com a antibioticoterapia inicial, sendo assim necessário a análise de quais antibióticos a bactéria possui ou não resistência. Com esses dados foi possível identificar que o antibiótico que mais obteve resistência no presente estudo foi a Eritromicina, isso pode se dar por mutações que podem ocorrer nas bactérias ao longo dos anos<sup>40</sup>. Já os outros resultados apresentaram resistência variável de acordo com a singularidade de cada organismo. Visto isso, ressalta-se a importância da realização do antibiograma para um tratamento de sucesso e específico para cada paciente.

## Bactérias mais encontradas

Figura 4. Bactérias encontradas no LCR



Fonte: As autoras, 2024.

Os dados obtidos após a realização da cultura no líquido foi de que a bactéria de maior predominância foi *Staphylococcus coagulase negativa*, revelando-se em 30% dos pacientes internados em ambiente hospitalar, anteriormente já citado na literatura<sup>17</sup>. Para a diferenciação específica deste subgrupo são necessários outros testes, os quais não foram realizados. O paciente que não teve a bactéria identificada foi o recém-nascido, pois iniciou-se o tratamento no momento do nascimento.

Abaixo está disposto o resultado da coleta de dados em forma de tabela onde estão os 10 pacientes, a bactéria isolada e o resultado da resistência e sensibilidade do antibiograma. O medicamento que apresentou mais resistência pelas bactérias foi a Eritromicina, cujo mecanismo de ação se dá por meio da inibição da síntese proteica acompanhado do sulfametoxazol + trimetoprima que atuam no sistema enzimático das bactérias<sup>45-46</sup>. Já os medicamentos que as bactérias apresentaram mais sensibilidade foram Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Tetraciclina, Ceftriaxona, Penicilina e Sulfametoxazol+Trimetoprima. Nos dois primeiros pacientes devido a presença da mesma bactéria, ambos apresentaram a mesma resistência e sensibilidade. Já o terceiro, mesmo que também infectado pela mesma bactéria apresentou resistência a mais antibióticos e sensibilidade a menos, isso explicado na literatura

pela alta taxa de mutação das bactérias<sup>40</sup>. Os pacientes 4 e 5 foram infectados pela *Neisseria*, ou seja, foram diagnosticados com meningite meningocócica, que é uma das formas mais graves da meningite bacteriana por possuir alta taxa de mortalidade e sequelas, dessa forma, sendo de grande importância o diagnóstico precoce, os dois paciente apresentaram baixa taxa de resistência e sensibilidade<sup>47</sup>. O paciente 6 apresentou alto número de resistência à antibióticos comumente usados no tratamento de outras patologias relacionadas à *Escherichia coli*. O paciente 7 apresentou baixa taxa de resistência e sensibilidade. O paciente 8 não apresentou nenhuma resistência, enquanto sua sensibilidade teve um alto número de antibióticos, o que indica um provável novo fenótipo bacteriano. O paciente 9 apresentou baixa taxa de resistência e alta sensibilidade. Já o paciente 10, sendo o recém-nascido, que não realizou a bacterioscopia, não apresentava resistência no prontuário e foi sensível à oxacilina.

**Tabela 2.** Bactérias X resistência antimicrobiana X sensibilidade microbiana

PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5
<b>BACTÉRIAS</b>				
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Neisseria spp</i>
<b>RESISTÊNCIA</b>				
Eritromicina	Eritromicina	Clindamicina, Eritromicina, Penicilina e Sulfametoxazol+Trimetroprima	Não apresentou resistência antimicrobiana	Cefoxitina
<b>SENSIBILIDADE</b>				
Amicacina, Ciprofloxacina, Clindamicina, Cloranfenicol, Gentamicina, Levofloxacina, Oxacilina, Penicilina, Sulfametoxazol+Trimetroprima,	Amicacina, Ciprofloxacina, Clindamicina, Cloranfenicol, Gentamicina, Levofloxacina, Oxacilina, Penicilina, Sulfametoxazol+Trimetroprima,	Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Gentamicina, Oxacilina e Tetraciclina	Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Penicilina e Tetraciclina	Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Imipenem, Meropenem e Sulfametoxazol+Trimetroprima

Tetraciclina e Vancomicina	Tetraciclina e Vancomicina			
----------------------------	----------------------------	--	--	--

Fonte: As autoras, 2024.

**Tabela 3.** Bactérias X resistência antimicrobiana X sensibilidade microbiana

PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10
<b>BACTÉRIAS</b>				
<i>Escherichia Coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Não identificado
<b>RESISTÊNCIA</b>				
Amoxicilina, Ácido Clavulânico, Ampicilina, Gentamicina	Ceftazidima e Aztreonam	Não apresentou resistência antimicrobiana	Eritromicina, Sulfametoxazol +Trimetroprima	Não apresentou resistência antimicrobiana
<b>SENSIBILIDADE</b>				
Cefazolina, Cefepime, Cefoxitina, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Fosfomicina, Nitrofurantoína e Sulfametoxazol +Trimetroprima	Ertapenem, Meropenem e Imepenem	Ampicilina, Ampicilina+ Sulbac, Cefepime, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Imipenem, Meropenem,	Cefepime, Ceftazidime, Ceftriaxona, Clindamicina, Cloranfenicol, Levofloxacina, Meropenem, Penicilina, Tetraciclina e Vancomicina	Oxacilina

		Penicilina, Piperacilina+ Tazobactam, Sulfametoxazol +Trimetoprima e Tetraciclina		
--	--	--	--	--

Fonte: As autoras, 2024.

Já nas tabelas abaixo, estão os 10 pacientes, a bactéria isolada e o medicamento utilizado no tratamento. Dessa forma, pode-se analisar que a bactéria mais frequente foi o *Staphylococcus coagulase negativa* e o medicamento foi o Ceftriaxona, tanto para uso individual, quanto para uso em conjunto com outro, isso devido ao seu sucesso terapêutico e sua afinidade por bactérias Gram-negativas, tendo em vista, que apenas o *Streptococcus pneumoniae* é classificado como Gram-positiva, assim relacionado com a literatura já apresentada<sup>26-28</sup>. Seu mecanismo de ação é relacionado à diferença das paredes celulares bacterianas, diretamente ligado à quantidade de peptidoglicano ali presente<sup>26-28</sup>. A Azitromicina é um antibiótico que atua na inibição da síntese proteica, no entanto, é menos utilizado já que não é específica para bactérias Gram-negativas, as principais causadoras da meningite<sup>48</sup>. O paciente 10 era um recém-nascido, como o tratamento precisava ter início imediato, não foi realizado a bacterioscopia, porém, no antibiograma ele apresentou sensibilidade a Oxacilina, portanto, foi utilizado esse antibiótico, cujo mecanismo de ação é inibição da síntese da parede celular<sup>49</sup>.

**Tabela 4.** Bactérias X antibióticos de escolha

PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5
<b>BACTÉRIAS</b>				
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Neisseria spp</i>
<b>ANTIBIÓTICOS DE ESCOLHA</b>				
Ceftriaxona	Ceftriaxona	Ceftriaxona	Ceftriaxona	Ceftriaxona

Fonte: As autoras, 2024.

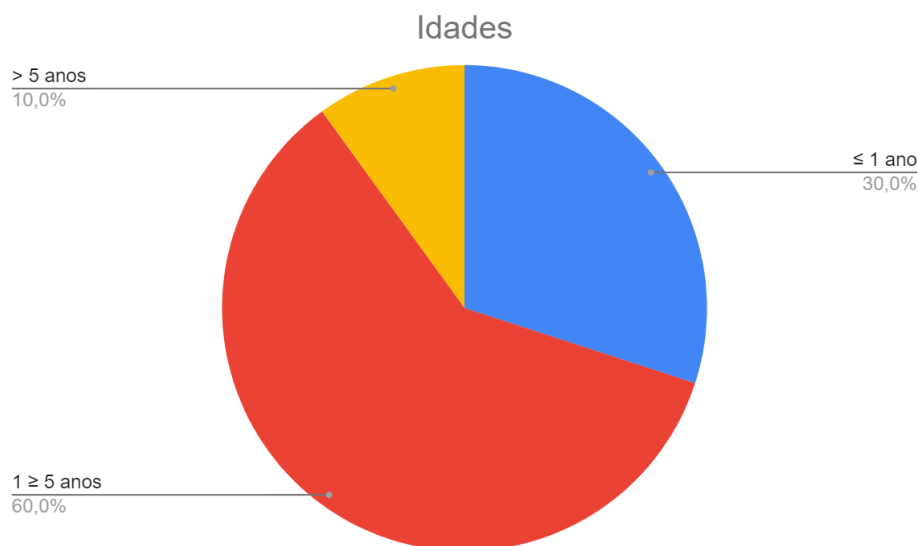
**Tabela 5.** Bactérias X antibióticos de escolha

PACIENTE 6	PACIENTE 7	PACIENTE 8	PACIENTE 9	PACIENTE 10
<b>BACTÉRIAS</b>				
<i>Escherichia Coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Não identificado
<b>ANTIBIÓTICOS DE ESCOLHA</b>				
Ceftriaxona	Ceftriaxona e Azitromicina	Ceftriaxona	Ceftriaxona	Oxacilina

Fonte: As autoras, 2024.

### Achados clínicos e laboratoriais adicionais

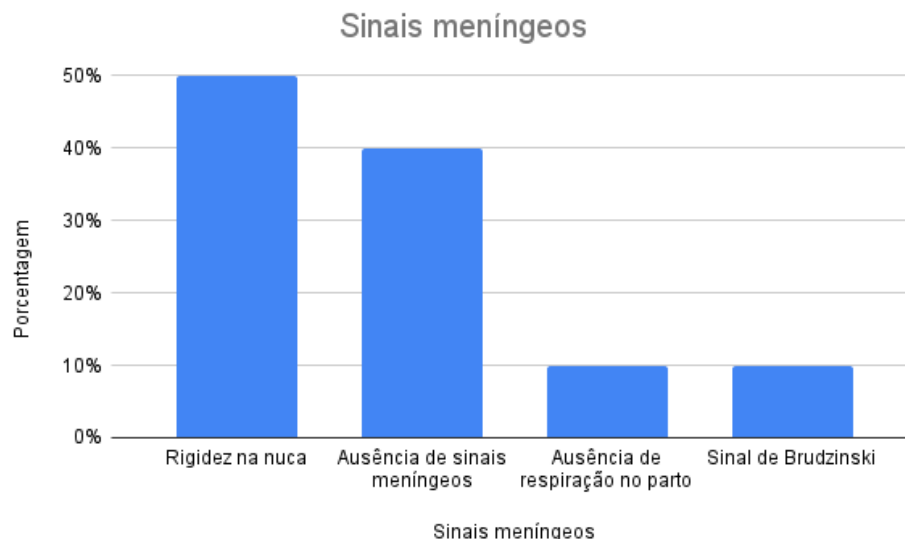
**Figura 5.** Relação de idades



Fonte: As autoras, 2024.

O trabalho não possui ênfase na meningite bacteriana em crianças, porém, como descrito na literatura, esse é o público mais afetado pela doença<sup>6</sup>. Assim, durante a coleta de dados notou-se que os pacientes que estavam dentro dos critérios de inclusão do trabalho eram todas crianças abaixo de 10 anos de idade, sendo que a maior parte possuía de 1 à 5 anos.

**Figura 6.** Sinais meníngeos presentes nos pacientes



Fonte: As autoras, 2024.

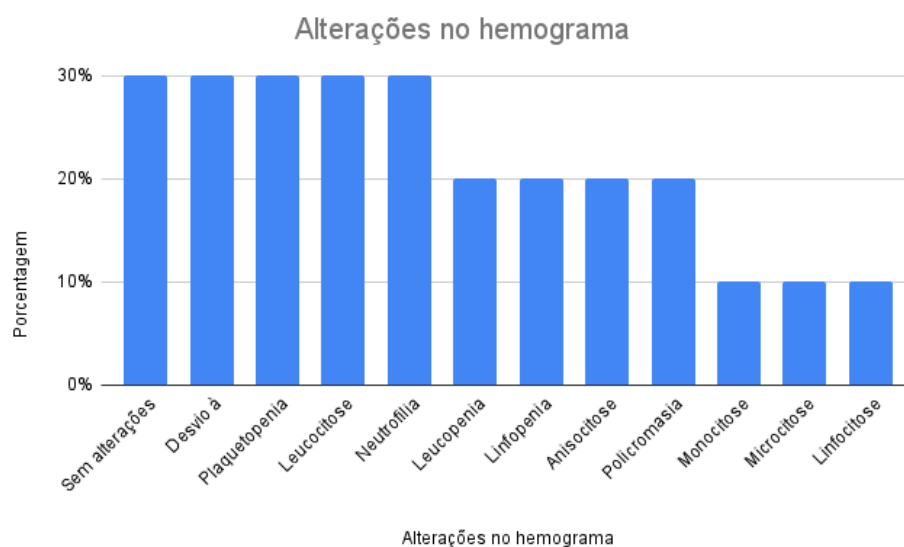
Dos pacientes analisados, 50% apresentou o principal sinal meníngeo já descrito, rigidez na nuca; geralmente esse sinal já era descrito durante o momento da realização da ficha de anamnese, já os outros eram descritos na evolução. Em um dos casos, durante o parto relatou-se a falta de respiração de um recém-nascido, em seguida, ele foi diagnosticado com meningite bacteriana, nesse paciente não foi realizado o teste para saber qual bactéria o infectou, porém, na literatura é descrito que a bactéria mais comum de transmitir tal doença para neonatos é *Streptococcus agalactiae*<sup>14</sup>.

Há um teste que é indicado realizar no pré-natal, onde a coleta é obrigatoriamente realizada entre a 35<sup>a</sup> e 37<sup>a</sup> semanas de gestação para verificar a presença de infecção por essa bactéria, pois um dos meios de transmissão é durante o parto vaginal já um dos locais em que elas colonizam é esse canal<sup>15</sup>. Se a gestante positivar, pode ser administrado um antibiótico durante o parto para evitar a transmissão ao bebê, tal dado não constava na ficha do recém-nascido.

Um paciente apresentou o Sinal de Brudzinski, que é definido como uma flexão involuntária do membro inferior, esse sinal frequentemente é avaliado em ambiente hospitalar<sup>8</sup>. Desses 10 pacientes, 4 não apresentaram nenhum sinal meníngeo, porém relataram sintomas inespecíficos dificultando o diagnóstico inicial, alguns pacientes também relataram a presença de sinais em

conjunto com outros. Já outro paciente, foi o único que apresentou dois sinais meníngeos associados, sendo eles, rigidez na nuca e Sinal de Brudzinski.

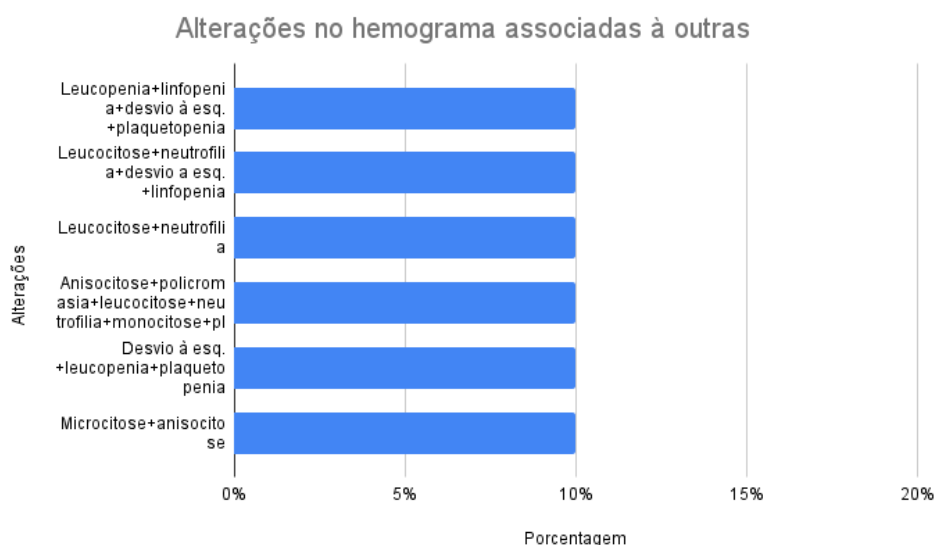
**Figura 7.** Alterações no hemograma



Fonte: As autoras, 2024.

Alguns pacientes apresentaram alterações no hemograma, sendo que de todos, apenas um teve essa variante de forma isolada, o restante manifestou mais de uma associada (Figura 4). Sendo das alterações, as mais frequentes foram: desvio à esquerda, plaquetopenia, leucocitose e neutrofilia, enfatizando que quando houve leucocitose, sempre se teve a neutrofilia adjunta, por essas participarem da primeira linha de defesa do organismo (Figura 4). Assim, esses dados condizem com a literatura abordada, onde prediz que um hemograma com características de suspeita de infecção por meningite bacteriana é comum haver leucocitose com aumento de neutrófilos e desvio à esquerda<sup>6,20</sup>.

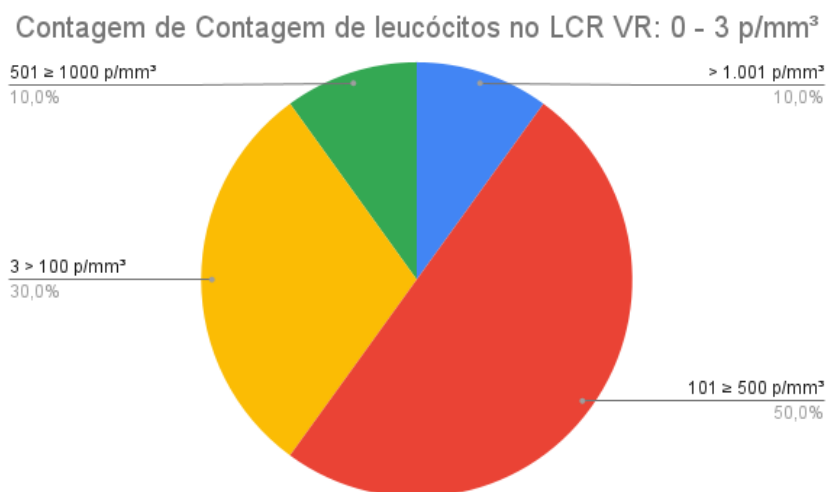
**Figura 8.** Alterações no Hemograma associadas à outras



Fonte: As autoras, 2024.

Tendo em vista que a meningite bacteriana é uma doença que acarreta em diversas alterações sendo que uma delas é o hemograma, dos 10 pacientes, 6 apresentaram mais de uma alteração no exame. Essas alterações ocorrem inicialmente devido a um desequilíbrio do sistema imune ao combate da infecção bacteriana.

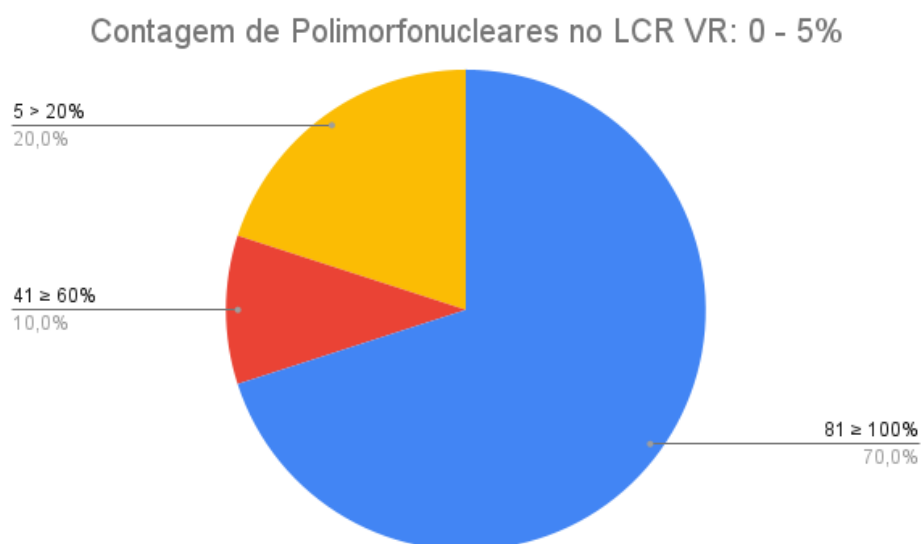
**Figura 9.** Contagem de leucócitos no LCR



Fonte: As autoras, 2024.

Como já relatado na literatura quando a meningite é bacteriana, é frequente encontrar leucocitose no exame quimiocitológico do líquido<sup>6</sup>. No presente estudo, todos os pacientes apresentaram tal alteração, sendo que a contagem que predominou foi entre 101 e 500 p/mm<sup>3</sup>, tendo em vista que o valor de referência utilizado pelo laboratório do hospital em que os dados foram coletados é de 0 à 3 p/mm<sup>3</sup>. Os leucócitos são as células de defesa que se dividem em alguns grupos onde cada um fica responsável, principalmente, pela defesa de algum tipo de invasor ao corpo humano<sup>10</sup>.

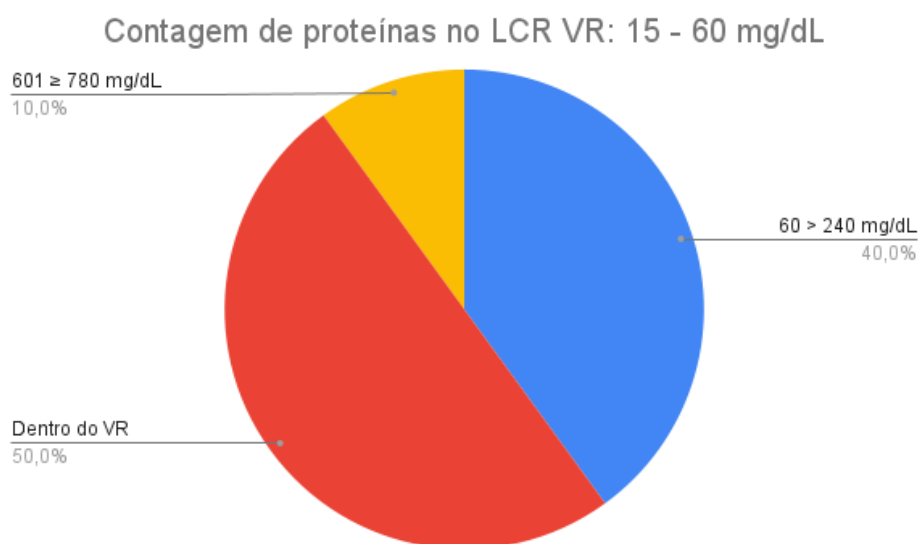
**Figura 10.** Contagem de polimorfonucleares no LCR



Fonte: As autoras, 2024.

Ainda em relação com a literatura, os polimorfonucleares (neutrófilos) quando estão em contagem elevada também são indicativos de meningite bacteriana, assim, apresentaram-se alterados em todos os pacientes, onde a contagem que foi mais frequente foi entre 81 e 100%. Os neutrófilos são um grupo dos leucócitos que são responsáveis pelo sistema imune inato e estão comumente associados à defesa contra bactérias, fazendo parte da primeira linha de defesa<sup>10</sup>.

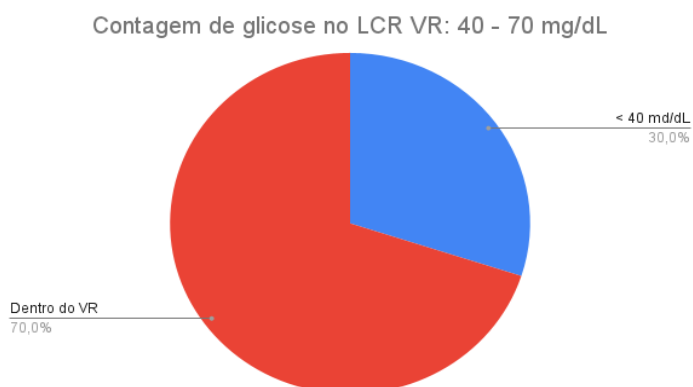
**Figura 11.** Contagem de proteínas no LCR



Fonte: As autoras, 2024.

Como uma das alterações também encontradas é a hiperproteínoorraquia, que seria o aumento da contagem de proteínas no líquido, de todos os pacientes, metade deles estavam dentro do valor de referência e a outra metade apresentou alteração, esse número elevado pode indicar diversas patologias, entre elas a meningite bacteriana. Como já abordado no início do estudo se dá a partir do aumento da permeabilidade na Barreira Hematoencefálica (BHE) pelo aumento de neutrófilos no início da infecção, levando a alterações no transporte de moléculas afetando a sua função de proteção<sup>11</sup>.

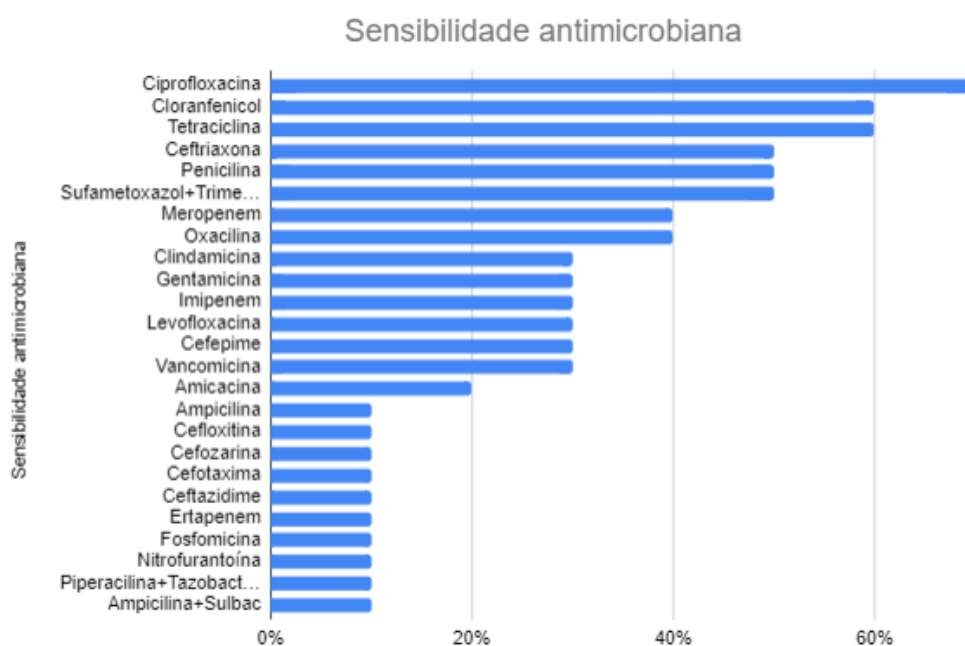
**Figura 12.** Contagem de glicose no LCR



Fonte: As autoras, 2024.

Segundo a literatura, quando há infecção bacteriana que causa meningite há hipoglicorraquia, diminuição de glicose no líquido<sup>12</sup>. É um valor comumente utilizado para auxiliar na diferenciação da meningite bacteriana da viral, já que na segunda o nível de glicorraquia permanece normal, devido à não presença de bactérias<sup>12</sup>. No presente estudo, 30% dos pacientes estavam com essa alteração, sendo que os outros estavam dentro do valor de referência do laboratório do hospital (40 à 70 mg/dL), podendo ser uma infecção recente no momento da realização da coleta do líquido, não apresentando ainda tal alteração.

**Figura 13.** Sensibilidade antimicrobiana



Fonte: As autoras, 2024.

A partir desse gráfico verificou-se quais medicamentos apresentaram mais sensibilidade, destacam-se: Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Tetraciclina, Ceftriaxona, Penicilina e Sulfametoxazol+Trimetroprima. Esses dados apontam que o Ciprofloxacina obteve sensibilidade em mais pacientes quando comparado com o Ceftriaxona, medicamento que apresenta mais sucesso terapêutico em geral, isso pois o Ceftriaxona é geralmente indicado como tratamento de primeira escolha antes do antibiograma estar pronto por ter alta taxa de sucesso nos tratamentos de infecções dessa classe, dessa forma, se o paciente apresentou

melhora, a antibioticoterapia é mantida<sup>26-28</sup>. A partir desses resultados, pode-se realizar a escolha do medicamento ideal para cada caso específico.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo permitiu analisar o perfil de resistência antimicrobiana em pacientes com meningite bacteriana atendidos em um hospital do extremo sul catarinense. Observou-se que o Ceftriaxona foi o antibiótico mais utilizado nos tratamentos, enquanto o Eritromicina apresentou o maior índice de resistência. A bactéria mais prevalente foi a *Staphylococcus coagulase negativa*, provavelmente relacionada a contaminação hospitalar. Além disso, foi possível identificar as alterações laboratoriais compatíveis com meningite bacteriana, como leucocitose, neutrofilia, desvio à esquerda e alterações no líquido.

A análise dos prontuários evidenciou a importância da realização do antibiograma para escolha terapêutica mais adequada, especialmente diante do aumento da resistência bacteriana. Ressalta-se, contudo, que nem todos os pacientes com meningite bacteriana realizaram o exame, o que se configurou como uma limitação do estudo. Diante dos resultados, destaca-se a necessidade de protocolos hospitalares que incentivem o uso sistemático do antibiograma em casos suspeitos, contribuindo para um tratamento mais eficaz e racional.

## **REFERÊNCIAS**

1. Rua R, McGavern DB. Advances in Meningeal Immunity. Trends Mol Med. 2018 Jun;24(6):542-559.
2. Dasgupta K, Jeong J. Developmental biology of the meninges. Genesis. 2019 Feb;57(5). [Nota: Wiley Online Library é a plataforma; o periódico original desta edição é o *Genesis*].
3. Putz K, Hayani K, Zar FA. Meningitis. Prim Care. 2013 Sep;40(3):707-726.
4. Teixeira AB, Cavalcante JCV, Moreno ÍC, et al. Meningite bacteriana: uma atualização. Rev Bras Anal Clin. 2018 Mai-Nov.
5. Thomas KE, Hasbun Rodrigo, Jekel James, et al. The Diagnostic Accuracy of Kernig's Sign, Brudzinski's Sign, and Nuchal Rigidity in Adults with Suspected Meningitis. Clin Infect Dis. 2002 Jul;35(1):46-52.
6. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. Pediatr Infect Dis J. 2003 Oct;22(10):889-895.
7. Norris MR, Danis PG, Gardner TD. Aseptic meningitis in the newborn and young infant. Am Fam Physician. 1999 May;59(10):2761-2770.
8. Sigurdardóttir B, Björnsson ÓM, Jónsdóttir KE, et al. Acute Bacterial Meningitis in Adults. JAMA Intern Med. 1997 Feb;157(4):425-430.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Meningite. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

10. Popeline V, Boulware DR, Bahr NC. Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. *Biomark Med.* 2020 Apr;14(6):459-479.
11. Biou D, Benoist JF, Nguyen-Thi C, et al. Cerebrospinal fluid protein concentrations in children: age-related values in patients without disorders of the central nervous system. *Clin Chem.* 2000 Mar;46(3):399-403.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica das Meningites no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 out.
13. Strasinger SK, Di Lorenzo MS. *Urinalysis and Body Fluids.* 5th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2008.
14. Tesini BL. Meningite bacteriana em recém-nascidos. Manual MSD versão para profissionais de saúde. 2022 Dez.
15. Pogere A, Zoccoli CM, Tobouti NR, et al. Prevalência da colonização pelo estreptococo do grupo B em gestantes atendidas em ambulatório de pré-natal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005 Apr;27(4).
16. Brasil. Ministério da Saúde. Meningite. Biblioteca Virtual em Saúde. 2022 ago.
17. Andrade CR, Filho ARG, Costa ACM, et al. Identificação de Bactérias Causadoras de Infecção Hospitalar Utilizando Fenotipagem Clássica. *Braz J Dev.* 2021 Jun;7(6):5446-5463.
18. Oliveira W, Silva P, Silva R, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis infections implants. *J Hosp Infect.* 2018 Feb;98(2):111-117.
19. Yadav AK, Wilson CG, Prasad PL, et al. Polymerase chain reaction in rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Pediatr.* 2005 Jul;42(7):681-685.
20. Adams E. Studies in Gram Staining. *Stain Technol.* 1975 Jul;50(4):227-231. [Nota: Taylor & Francis é a editora; o periódico original é o antigo *Stain Technology*].
21. Tunkel AR, Scheld MW. Pathogenesis and Pathophysiology of Bacterial Meningitis. *Annu Rev Med.* 1993 Feb;44:103-120.
22. Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae. *Rev Infect Dis.* 1991 Jan-Feb;13:22-33.
23. Failace R, Fernandes F. Hemograma: manual de interpretação [Internet]. Porto Alegre: Artmed; 2015 [citado p. 248-252]. ISBN: 9788582712290.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 out.
25. Joshi S. Hospital antibiogram: a necessity. *Indian J Med Microbiol.* 2010 Oct-Dec;28(4):277-280.
26. Costa DL, Barbosa MDO, Barbosa MTO. Colelitíase associada ao uso de ceftriaxona. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005 Dez;38(6).
27. Mount HR, Boyle SD. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2017 Sep;96(5):314-322.
28. Silva TFA, Filho MAA, Brito MRMB, et al. Mecanismo de ação, efeitos farmacológicos e reações adversas da ceftriaxona: uma revisão da literatura. *Rev Eletrônica Farm.* 2014;11(3):48-57.
29. Scheld WM, Dacey RG, Winn HR, et al. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis. Alterations with penicillin and methylprednisolone. *J Clin Invest.* 1980 Aug;66(2):243-253.
30. Täuber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis.* 1985 Mar;151(3):528-534.
31. Levin ASS, Dias MBGS, Oliveira MS, et al. Guia de Utilização de Anti-infecciosos e Recomendações Para a Prevenção de Infecções Hospitalares. 5a ed. São Paulo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012-2014. p. 45-46.

32. Vaillant AAJ, Qurie A. Immunodeficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jun [citado 2023 Set 4]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500027/>
33. Bernardo WM, Aires FT, Sá FP. Eficácia da associação de dexametasona à antibioticoterapia em pacientes pediátricos com meningite bacteriana. *Rev Assoc Med Bras.* 2012 Jun;58(3).
34. Luz KR, Souza DCC, Ciconelli RM. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas auto-imunes. *Rev Bras Reumatol.* 2007 Apr;47(2).
35. Brasil. Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
36. Rio Grande do Sul. Secretaria de Estado da Saúde. Informe epidemiológico nº 08/2023. Porto Alegre: Secretaria de Estado da Saúde; 2023.
37. Eisenreich W, Rudel T, Heesemann J, et al. Link Between Antibiotic Persistence and Antibiotic Resistance in Bacterial Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul;12.
38. Lima LLS, Lessa LKC, Pol-Fachin L, et al. Epidemiological profile of meningitis in Brazil during the period from 2018 to 2022. *Braz J Health Rev.* 2024 Jan-Feb;7(1):2632-2644.
39. Rio Grande do Sul. Governo do Estado do Rio Grande do Sul. Informe epidemiológico nº 09/2023. Porto Alegre: Secretaria da Saúde; 2023.
40. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966 Apr;45(4):493-496.
41. Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS, et al. A new resistance gene, *linB*, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Apr;43(4):925-929.
42. Amabis JM, Martho GR. *Biologia das populações.* Vol. 3. São Paulo: Moderna; 1997.
43. Silva LOP, Alves EA, Nogueira JMR. Consequências do uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia de COVID-19. *Braz J Dev.* 2022 Feb;8(2).
44. Mazola H, Vieira RLA, Santos LBD, et al. Resistência bacteriana devido ao uso indiscriminado de antibióticos na pandemia da COVID-19. *Rev Foco.* 2023 Ago;16(8).
45. Glasser DB, Baum J. *Antibacterial Agents.* In: *Infections of the Eye.* Vol. 2. Boston: Little, Brown and Company; 1996. p. 207-231.
46. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectiva para a descoberta de novos agentes. *Quim Nova.* 2010;33(3).
47. Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Doença meningocócica e meningite. *J Pediatr (Rio J).* 2007 maio;83(2).
48. Pereira IA, Soares LC, Coelho SMO, et al. Suscetibilidade à azitromicina de agentes bacterianos isolados de processos infecciosos em diferentes sítios de animais de companhia. *Cienc Rural.* 2009 Jun;39(3). [Nota: Corrigido o nome do periódico indexado da UFSM].
49. Mimica MJ, Mendes CMF. Diagnóstico laboratorial da resistência à oxacilina em *Staphylococcus aureus*. *J Bras Patol Med Lab.* 2007 Dez;43(6).