

# Atividade antimicrobiana *in vitro* da cefpiroma em comparação com outros beta-lactâmicos de amplo espectro contra 804 amostras clínicas de nove hospitais brasileiros

H.S. SADER<sup>1</sup>, C.M.F. MENDES<sup>2</sup>, A. MONTELLI<sup>3</sup>, J. SAMPAIO<sup>4</sup>, A.J.A. SEGURA<sup>5</sup>, G.L.F. KESSELRING<sup>6</sup>, L. COSTA<sup>7</sup>, J.E.F. RIBEIRO<sup>8</sup>, E.MAMIZUKA<sup>9</sup>, I. MIMIÇA<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP; <sup>2</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; <sup>3</sup>Universidade Estadual Paulista - UNESP, Botucatu, SP; <sup>4</sup>Laboratório Lâmina, Rio de Janeiro, RJ; <sup>5</sup>Hospital de Base de Brasília, Brasília, DF; <sup>6</sup>Médico-Consultor Científico, São Paulo, SP; <sup>7</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR; <sup>8</sup>Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG; <sup>9</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP; <sup>10</sup>Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP.

**RESUMO - OBJETIVO.** Avaliar a atividade *in vitro* da cefalosporina de quarta geração, cefpiroma em comparação com ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima e imipenem em um estudo multicêntrico envolvendo nove hospitais de seis cidades em quatro estados.

**MATERIAL E MÉTODOS.** Foram estudadas 804 amostras clínicas isoladas em pacientes internados em unidades de terapia intensiva ou unidades de oncohematologia. As amostras foram coletadas no período de junho a novembro de 1995, isto é, antes da cefpiroma estar disponível comercialmente no Brasil, e testadas através do método de microdiluição em placas conforme descrito pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Todas as amostras resistentes à cefpiroma foram retestadas utilizando-se o E-test.

**RESULTADOS.** Contra as amostras de enterobactérias (n= 344), a cefpiroma apresentou atividade de 2 a 32 vezes superior àquela apresentada pelas cefalosporinas de terceira geração (CTGs) e semelhante àquela apresentada pelo imipenem. As porcentagens de enterobactérias sensíveis foram: 88% para a cefpiroma, 69% para as CTGs e 96% para o imipenem. O espectro de ação da cefpiroma foi maior ou igual ao do imipenem contra as espécies *Citrobacter freundii*, *E. aerogenes*, *Morganella morganii* e *Serratia marcescens*.

Contra *Acinetobacter* sp. (n=77), a cefpiroma foi ligeiramente mais ativa que a ceftazidima, porém as porcentagens de resistência foram muito altas para esses compostos (84% e 88% respectivamente). As atividades da cefpiroma, ceftazidima e imipenem foram semelhantes contra *Pseudomonas aeruginosa* (n=128), com MIC50/porcentagem de sensibilidade de 8/59%, 8/62% e 4/62% respectivamente. Contra bactérias aeróbias gram-positivas, a cefpiroma foi de 4 a 16 vezes mais ativa que as CTGs. Contra *S. epidermidis* e outras espécies de estafilococos coagulase-negativos a cefpiroma foi ligeiramente superior ao imipenem, porém, contra as outras espécies de bactérias gram-positivas avaliadas, o imipenem apresentou atividade um pouco superior.

**CONCLUSÃO:** Os resultados desse estudo sugerem que, no Brasil, a cefpiroma apresenta espectro de ação superior ao das CTGs contra bactérias gram-negativas (*Enterobacteriaceae* e não-fermentadores) e gram-positivas e semelhante ao do imipenem contra algumas espécies de enterobactérias e contra *P. aeruginosa*.

**UNITERMOS:** Cefpiroma. Atividade *in vitro*. Cefalosporinas. Sensibilidade a antimicrobianos. Bactérias hospitalares. Unidades de terapia intensiva.

## INTRODUÇÃO

Uma vez que a produção de  $\beta$ -lactamases é o mecanismo mais importante e prevalente de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos em bactérias gram-negativas, o desenvolvimento de novas drogas tem sido direcionado para o desenho de compostos mais estáveis à hidrólise por essas enzimas. As  $\beta$ -lactamases cromossômicas da Classe I (Rich-

mond - Sykes tipo I, Bush grupo 1) representam as  $\beta$ -lactamases mais importantes produzidas por bactérias gram-negativas<sup>1,2</sup>. Essas enzimas são provavelmente produzidas por todas as bactérias gram-negativas, porém o modo de produção varia nas diferentes espécies, afetando a expressão fenotípica ou clínica da resistência<sup>3</sup>. *Escherichia coli* e *Klebsiella* sp. conseguem produzir apenas quantidades pequenas de enzimas e a produção

não parece ser afetada pelo uso ou presença de  $\beta$ -lactâmicos, ou seja, não é induzível. Em outras espécies como *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia* sp., *Providencia* sp., *Morganella* sp. e *Pseudomonas* sp., essas  $\beta$ -lactamases também são normalmente produzidas em pequenas quantidades. Porém a produção pode aumentar significativamente (frequentemente 100 a 1.000 vezes) quando os organismos são expostos a alguns  $\beta$ -lactâmicos. Além disso, essas espécies podem apresentar mutações (taxas variam dependendo da espécie) que levam a produção de grandes quantidades de  $\beta$ -lactamases da Classe I de maneira constitutiva, tornando a amostra resistente aos  $\beta$ -lactâmicos mais estáveis, inclusive CTGs. A seleção de clones mutantes tem sido descrita após uso demasiado ou mesmo adequado de certas cefalosporinas tanto nível hospitalar, quanto comunitário<sup>3-5</sup>.

As  $\beta$ -lactamases de espectro ampliado (ESBL) representam outro grupo de  $\beta$ -lactamases clinicamente importantes produzidas por enterobactérias<sup>4,5</sup>. As ESBLs são mediadas por genes plasmidiais, não induzíveis, e conferem resistência às CTGs, como cefotaxima e ceftazidima, e ao aztreonam. Essas enzimas são classificadas como grupo 2b' de Bush<sup>1</sup> e foram primeiramente descritas em *Klebsiella* sp., porém já foram demonstradas em *E. coli* e *Proteus* sp.<sup>6</sup>. O grau de resistência que essas enzimas conferem pode variar consideravelmente de um  $\beta$ -lactâmico para outro e essa resistência é dificilmente detectada pelos métodos tradicionais de testes de sensibilidade aos antimicrobianos<sup>7</sup>.

A cefpiroma é uma nova cefalosporina, que devido ao seu amplo espectro de ação foi classificada como uma cefalosporina de quarta geração<sup>8</sup>. Sua estrutura molecular é semelhante àquela das CTGs, porém foram incluídas algumas modificações nas moléculas que propiciam uma maior estabilidade à hidrólise pelas  $\beta$ -lactamases, principalmente aquelas da Classe I, e maior permeabilidade pela membrana externa de bactérias gram-negativas<sup>9,10</sup>. Estudos multicêntricos internacionais têm mostrado que esse composto apresenta maior atividade contra enterobactérias que as CTGs<sup>11-13</sup>. Sua atividade contra *Pseudomonas* sp. é semelhante àquela demonstrada pela ceftazidima, podendo variar de um hospital para outro, enquanto que sua atividade contra cocos gram-positivos é semelhante àquela apresentada pelas cefalosporinas de primeira geração, que são as cefalosporinas mais ativas contra esse grupo de bactérias<sup>13,14</sup>. O objetivo do presente estudo foi avaliar o espectro de ação da cefpiroma em comparação com outros  $\beta$ -lactâmicos de amplo espectro, inclusive

carbapenens. Apesar de estudos semelhantes já terem sido realizados em outros países, é importante a avaliação de amostras bacterianas isoladas em nosso país, uma vez que existe variação importante na prevalência de microrganismos produtores de diferentes  $\beta$ -lactamases nos diferentes locais.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliadas 804 amostras clínicas isoladas somente em unidades de terapia intensiva (UTIs) e em unidades de oncohematologia de nove hospitais do Brasil, no período de junho a novembro de 1995. Essas unidades foram selecionadas pelo fato de apresentar taxas altas de infecções por bactérias multirresistentes, para as quais novas opções de tratamento podem ser necessárias. Foram avaliadas amostras dos seguintes hospitais: Hospital São Paulo (100 amostras), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-USP (100 amostras) Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (101 amostras), Hospital das Clínicas de Botucatu (100 amostras), Laboratório Lâmina (102 amostras de vários hospitais do Rio de Janeiro), Hospital de Base de Brasília (100 amostras), Universidade Federal do Paraná (72 amostras), Hospital Universitário da USP (40 amostras) e Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (89 amostras).

Foram avaliadas 570 amostras clínicas de bactérias gram-negativas, sendo 349 enterobactérias e 221 não-fermentadoras e 234 amostras clínicas de bactérias gram-positivas. A distribuição das amostras foi a seguinte: *Citrobacter freundii* (11 amostras), *Enterobacter aerogenes* (27 amostras), *E. cloacae* (44 amostras), *Enterobacter* sp. (24 amostras), *E. coli* (79 amostras), *K. pneumoniae* (96 amostras), *Klebsiella* sp. (15 amostras), *Morganella morganii* (10 amostras), *Proteus* sp. (18 amostras), *Serratia marcescens* (20 amostras), outras enterobactérias (5 amostras), *Pseudomonas aeruginosa* (128 amostras), *Acinetobacter* sp. (77 amostras), outras bactérias não-fermentadoras (16 amostras), *S. aureus* (141 amostras), *S. epidermidis* (11 amostras), estafilococos coagulase negativo (17 amostras), *Streptococcus* sp. (15 amostras), *Enterococcus faecalis* (40 amostras), e outras bactérias gram-positivas (10 amostras).

As amostras foram testadas através do método de microdiluição em placa utilizando o Sistema Sensitrite (Sensitrite Ltda, Inglaterra) e a metodologia preconizada pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)<sup>15</sup>. Foi avaliada a concentração inibitória mínima (CIM) para os seguintes antimicrobianos: cefpiroma e

**Tabela 1 - Atividade *in vitro* dos 5β - lactâmicos avaliados contra enterobactérias**

Organismo (n)	Antimicrobiano	MICs(ug/ml)		Porcentagem suscetível <sup>a</sup> (%)
		MIC50	MIC90	
<i>Citrobacter freundii</i> (11)	Cefpiroma	0,25	1	100
	Caftazidima	1	16	82
	Ceftriaxona	1	8	91
	Cefotaxima	1	8	91
	Imipenem	0,25	1	100
<i>Enterobacter aerogenes</i> (27)	Cefpiroma	≤0,06	8	93
	Caftazidima	0,5	64	74
	Ceftriaxona	0,25	64	67
	Cefotaxima	0,25	>64	67
	Imipenem	0,5	2	92
<i>Enterobacter cloacae</i> (44)	Cefpiroma	0,5	8	90
	Ceftazidima	8	>64	50
	Ceftriaxona	8	>64	52
	Cefotaxima	16	>64	50
	Imipenem	0,5	2	98
<i>Enterobacter sp.</i> (24)	Cefpiroma	2	>64	71
	Ceftazidima	16	>64	46
	Ceftriaxona	32	>64	33
	Cefotaxima	32	>64	33
	Imipenem	1	4	92
<i>Escherichia coli</i> (79)	Cefpiroma	≤0,06	2	92
	Ceftazidima	0,25	8	60
	Ceftriaxona	≤0,06	8	90
	Cefotaxima	0,12	16	86
	Imipenem	0,12	1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (96)	Cefpiroma	2	32	78
	Caftazidima	8	>64	53
	Ceftriaxona	8	>64	57
	Cefotaxima	8	>64	58
	Imipenem	0,25	2	93
<i>Klebsiella sp.</i> (15) <sup>b</sup>	Cefpiroma	1	>64	87
	Caftazidima	8	64	67
	Ceftriaxona	4	>64	67
	Cefotaxima	1	64	80
	Imipenem	0,25	2	93
<i>Morganella morganii</i> (10)	Cefpiroma	≤0,06	8	90
	Ceftazidima	0,12	2	90
	Ceftriaxona	≤0,06	4	100
	Cefotaxima	0,12	2	90
	Imipenem	1	4	90
<i>Proteus sp.</i> (18)	Cefpiroma	0,12	1	90
	Ceftazidima	0,12	0,25	94
	Ceftriaxona	≤0,06	0,25	94
	Cefotaxima	≤0,06	0,25	94
	Imipenem	1	4	100
<i>Serratia marcescens</i> (20) <sup>d</sup>	Cefpiroma	0,12	1	100
	Ceftazidim	0,5	16	85
	Ceftriaxona	0,25	16	85
	Cefotaxima	0,5	32	80
	Imipenem	0,5	4	90
Outras enterobactérias (5) <sup>d</sup>	Cefpiroma	0,25	1	100
	Ceftazidima	1	1	100
	Ceftriaxona	0,12	1	100
	Cefotaxima	0,25	1	100
	Imipenem	0,25	1	100

<sup>a</sup> Suscetibilidade definida como MIC ug/ml:≤8 para as cefalosporinas e ≤ 4 para o Imipenem.

<sup>b</sup> Incluindo *Klebsiella oxytoca* (11 amostras), *Klebsilla sp.* (4 amostras).

<sup>c</sup> Incluindo *Proteus mirabilis* (11 amostras) e *P. vulgaris* (7 amostras).

<sup>d</sup> Incluindo *Kluyera sp.* (1 amostra), *Providencia alcalifaciens* (1 amostra), *Salmonella enteritidis* (2 amostras), *Serratia liquefaciens* (1 amostra).

cefotaxima (Hoechst Marion Roussel), ceftazidima (Glaxo Wellcome Inc.), ceftriaxona (Roche), Imipenem (Merck Sharp & Dowel).

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados do estudo encontram-se resumidos nas tabelas 1 a 4. A concentração de antimicrobiano capaz de inibir 50% das amostras (MIC50) nos mostra a potência do antimicrobiano contra uma determinada espécie (ou grupo de espécies), pois não sofre a influência de cepas mutantes que tenham desenvolvido resistência, exceto, é claro, quando mais de 50% das amostras forem mutantes resistentes. A concentração capaz de inibir 90% das amostras (MIC90), por outro lado, nos mostra o grau de resistência desenvolvido pela espécie avaliada, enquanto que a porcentagem de amostras sensíveis nos mostra o espectro do antimicrobiano contra uma determinada espécie (ou grupo de espécies).

Contra enterobactérias (n=349, tabela 1) a cefpiroma apresentou atividade de 2 a 32 vezes superior àquela apresentada pelas CTGs e similar àquela apresentada pelo imipenem. A porcentagem de enterobactérias sensíveis à cefpiroma, CTGs (ceftazidima, cefotaxima e ceftriaxona apresentaram valores idênticos) e à imipenem foram, respectivamente: 88%, 69% e 96%. A cefpiroma apresentou espectro de ação maior ou igual àquela apresentado pelo imipenem contra as seguintes espécies: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii* e *Serratia marcescens*. Contra essas espécies, a cefpiroma apresentou potência e espectro bastante superiores às cefalosporinas de terceira geração

Os resultados da avaliação desses β-lactâmicos para as bactérias gram-negativas não-fermentadoras mostraram resultados muito interessantes (tabela 2). *Pseudomonas aeruginosa* representa uma importante causa de infecções nas unidades escolhidas para se coletar amostras para o estudo (UTI e oncohematologia). Além de alta frequência, essas infecções por *P. aeruginosa* apresentam alta taxa de mortalidade. Em muitos hospitais, as CTGs com atividade anti-pseudomonas (como ceftazidima por exemplo) são os antimicrobianos mais utilizados para tratamento empírico (antes do antibiograma) de infecções graves causadas por *P. aeruginosa*, sendo que o imipenem é reservado para amostras sensíveis somente a esse antimicrobiano. No presente estudo, esses dois β-lactâmicos (ceftazidima e imipenem) apresentaram espectro de ação idênticos para *P. aeruginosa* (62% de amostras sensíveis), o qual foi muito semelhante

Tabela 2 – Atividade *in vitro* dos 5  $\beta$ -lactâmicos avaliados contra bactérias não-fermentadoras

Organismo (n)	Antimicrobiano	MICs( $\mu$ g/ml)		Porcentagem suscetível <sup>a</sup> (%)
		MIC50	MIC90	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (128)	Cefpiroma	8	64	59
	Ceftazidima	8	64	62
	Ceftriaxona	64	>64	13
	Cefotaxima	64	>64	9
	Imipenem	4	16	62
<i>Acinetobacter</i> sp. (77) <sup>b</sup>	Cefpiroma	32	>64	26
	Ceftazidima	64	>64	22
	Ceftriaxona	>64	>64	18
	Cefotaxima	>64	>64	20
	Imipenem	1	16	86
Outras bactérias não fermentadoras (16) <sup>c</sup>	Cefpiroma	32	>64	25
	Ceftazidima	8	>64	56
	Ceftriaxona	>64	>64	19
	Cefotaxima	>64	>64	19
	Imipenem	16	>64	31

<sup>a</sup> Suscetibilidade definida como MIC  $\mu$ g/ml:  $\leq 8$  para as cefalosporinas e  $< 4$  para o Imipenem  
<sup>b</sup> Incluindo *A. baumannii* (54 amostras), *A. calcoaceticus* (19 amostras) e *Acinetobacter* sp. (4 amostras)  
<sup>c</sup> Incluindo *Pseudomonas stutzeri* (1 amostra), *P. fluorescens* (1 amostra), *P. cepacia* (2 amostras), *P. alcaligenes* (1 amostra), *P. putida* (1 amostra), *Xanthomonas maltophilia* (7 amostras) e *Flavobacterium meningosepticum* (2 amostras)

àquele apresentado pela cefpiroma (59%), mostrando que esses três  $\beta$ -lactâmicos possam apresentar papéis muito semelhantes na terapêutica empírica de infecções graves onde há suspeita de *P. aeruginosa*.

O outro achado interessante com relação às bactérias gram-negativas não-fermentadoras foi a baixa sensibilidade das amostras de *Acinetobacter* sp. A frequência com que amostras de *A. baumannii* (que representam a maioria das amostras de *Acinetobacter* sp. estudadas) tem aumentado rapidamente nos últimos anos nos grandes hospitais brasileiros<sup>16</sup>. No presente estudo nenhuma cefalosporinas avaliada apresentou boa atividade contra esses microrganismos e a porcentagem de resistência à imipenem também foi relativamente alta (14%).

Contra bactérias gram-positivas a superioridade da cefpiroma em relação as CTGs foi mais evidente (tabela 3). A análise dos resultados obtidos com as amostras de estafilococos fica prejudicada pelo fato destas não terem sido testadas para oxacilina. A subdivisão das amostras de cada espécie em resistentes ou sensíveis à oxacilina seria importante, pois sabemos que amostras de estafilococos resistentes à oxacilina devem ser consideradas resistentes a todos os  $\beta$ -lactâmicos, inclusive às cefalosporinas de amplo espectro e aos carbapenems<sup>15</sup>. De toda maneira, a cefpiroma apresentou

Tabela 3 – Atividade *in vitro* dos 5  $\beta$ -lactâmicos avaliados contra bactérias gram-positivas

Organismo (n)	Antimicrobiano	MICs( $\mu$ g/ml)		Porcentagem suscetível <sup>a</sup> (%)
		MIC50	MIC90	
<i>Staphylococcus aureus</i> (141)	Cefpiroma	8	64	52
	Ceftazidima	32	>64	34
	Ceftriaxona	32	>64	41
	Cefotaxima	32	>64	45
	Imipenem	1	64	61
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (11)	Cefpiroma	1	16	73
	Ceftazidima	64	>64	36
	Ceftriaxona	32	>64	45
	Cefotaxima	16	>64	45
	Imipenem	1	32	73
Estafilococos coagulase- negativos (17)	Cefpiroma	0,5	8	94
	Ceftazidima	8	>64	53
	Ceftriaxona	8	64	53
	Cefotaxima	8	>64	65
	Imipenem	0,12	32	88
<i>Streptococcus</i> sp. (15) <sup>b</sup>	Cefpiroma	0,5	>64	80
	Ceftazidima	2	>64	73
	Ceftriaxona	2	>64	73
	Ceftriaxona	4	>64	73
	Imipenem	0,5	8	87
<i>Enterococcus faecalis</i> (40)	Cefpiroma	8	>64	60
	Ceftazidima	>64	>64	3
	Ceftriaxona	>64	>64	10
	Cefotaxima	>64	>64	10
	Imipenem	2	4	90
Outras bactérias gram-positivas (10) <sup>c</sup>	Cefpiroma	32	>64	40
	Ceftazidima	>64	>64	0
	Ceftriaxona	>64	>64	20
	Cefotaxima	>64	>64	20
	Imipenem	2	8	80

<sup>a</sup> Suscetibilidade definida com MIC  $\mu$ g/ml:  $\leq 8$  para as cefalosporinas e  $\leq 4$  para o Imipenem  
<sup>b</sup> Incluindo *Streptococcus pneumoniae* (4 amostras), *S. viridans* (3 amostras), *estreptococos* do grupo D não-enterococo (2 amostras), *S. agalactiae* (1 amostra), *S. bovis* (1 amostra), *S. pyogenes* (1 amostra) e *Streptococcus* sp. (3 amostras).  
<sup>c</sup> Incluindo *Enterococcus* sp. (6 amostras), *E. avium* (1 amostra), *E. hirae* (1 amostra) e *Leuconostoc dextranicus* (2 amostras).

atividade superior àquela apresentada pelas CTGs contra amostras de estafilococos, especialmente estafilococos coagulase negativos.

Contra *E. faecalis* também observamos uma importante superioridade da cefpiroma em relação às CTGs (tabela 3), especialmente em relação à ceftazidima, que é muito utilizada na terapêutica empírica de pacientes granulocitopênicos febris. Vários estudos têm mostrado que o uso de antimicrobianos de amplo espectro com fraca atividade contra enterococos representa um fator importante para o desenvolvimento de superinfecções por esse microrganismo. Isto pode ser explicado pelo fato destes antimicrobianos eliminarem grande parte das bactérias gram-negativas da flora intestinal, propiciando a proliferação dos enterococos, principalmente quando CTGs são utilizadas em associação com aminoglicosídeos. A adição de

**Tabela 4 – Atividade *in vitro* dos 5 β-lactâmicos avaliados contra bactérias gram-negativas e gram-positivas**

Organismo (n)	Antimicrobiano	MICs (µg/ml)		Porcentagem suscetível <sup>a</sup> (%)
		MIC50	MIC90	
Bactérias gram-positivas (570)	Cefpiroma	2	64	71
	Ceftazidima	4	>64	61
	Ceftriaxona	16	>64	49
	Cefotaxima	16	>64	48
	Imipenem	1	16	86
Bactérias gram-positivas (234)	Cefpiroma	8	>64	58
	Ceftazidima	64	>64	31
	Ceftriaxona	64	>64	37
	Cefotaxima	32	>64	41
	Imipenem	1	64	71
Total (804)	Cefpiroma	4	64	67
	Ceftazidima	8	>64	52
	Ceftriaxona	16	>64	45
	Cefotaxima	16	>64	46
	Imipenem	1	16	85

<sup>a</sup> Suscetibilidade definida como MIC µg/ml: ≤8 para as cefalosporinas e <4 para o Imipenem

vancomicina ao esquema terapêutico, também muito comum na terapêutica empírica do paciente granulocitopênico febril, pode levar a seleção de enterococos resistentes à vancomicina (ERV). Esse processo de seleção de ERV foi documentado em vários hospitais americanos<sup>17,18</sup>. Já existem vários relatos na literatura, tanto de casos esporádicos quanto de surtos causados por ERV, sendo que muitas cepas são resistentes a todos os antimicrobianos disponíveis comercialmente<sup>17-19</sup>. Além de outras medidas de controle e prevenção, muitos hospitais fizeram alterações no esquema de terapêutica empírica, substituindo a CTG por outro β-lactâmico com maior atividade contra enterococos com o intuito de dificultar a seleção de cepas de enterococos multirresistentes. Porém, é importante ressaltar que as cefalosporinas, mesmo as de quarta geração, não devem ser utilizadas no tratamento de infecções enterocócicas. A utilização da cefpiroma na terapêutica empírica do paciente granulocitopênico febril diminuiria apenas a chance de superinfecção por esse patógeno<sup>14,17</sup>. Além de ter maior ação contra enterococos a droga escolhida deve preservar a flora de anaeróbios, que desempenha papel importante nesses pacientes. Dessa maneira, a cefpiroma parece preencher os requisitos necessários para ser incluída no esquema de terapêutica empírica do paciente granulocitopênico febril. Além de apresentar excelente atividade contra amostras de enterobactérias e *P. aeruginosa*, sua atividade contra estafilococos e enterococos é superior àquela apresentada pelas CTGs e sua atividade contra bactérias anaeróbias é fraca, preservando essa flora<sup>11-14</sup>.

Em resumo, a avaliação da atividade *in vitro* da cefpiroma contra amostras bacterianas isoladas em UTIs e unidades de oncohematologia de vários hospitais do Brasil, mostrou que essa nova cefalosporina possui atividade maior ou igual (dependendo da espécie) àquela apresentada pelas CTGs e muitas vezes semelhante àquela apresentada pelo carbapenem imipenem, podendo representar uma excelente opção terapêutica para o tratamento de muitas infecções graves que ocorrem nessas unidades. Os nossos resultados também mostraram que o seu espectro de ação pode dificultar o desenvolvimento de superinfecções que tem se tornado importantes nas unidades onde foram coletadas amostras para o estudo, favorecendo assim a sua utilização em situações onde há necessidade de terapêutica empírica de amplo espectro. Acreditamos que esse antimicrobiano trará contribuição importante para o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes. Porém, é importante que o médico assistente reconheça as situações específicas onde esta droga está indicada. O intuito de estudos como este é ajudar a reconhecer as situações onde novos antimicrobianos estão indicados e as situações onde os antimicrobianos mais antigos permanecem como tratamento de primeira escolha. É importante ressaltar que o uso indiscriminado ou inadequado de novos antimicrobianos pode favorecer o aumento mais rápido da taxa de resistência, não somente ao antimicrobiano em questão como também aos antimicrobianos relacionados estruturalmente, dificultando ainda mais o combate às bactérias hospitalares multirresistentes.

**AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem Carmen Oplustil (HC-FMUSP), Fernando A. Silva (Brasília), Geraldo A. Oliveira (FCF-USP) e Waleska V. L. Farias (UNIFESP-EPM) pela valiosa contribuição na realização dos testes laboratoriais. Este estudo recebeu auxílio financeiro da Hoechst Marion Russel do Brasil.

**SUMMARY**

**Antimicrobial activity of Cefpirome compared to other broad-spectrum Beta-Lactam drugs against 804 clinical isolates from 9 Brazilian hospitals**

*OBJECTIVE.* To evaluate the *in vitro* activity of the fourth-generation cephalosporin cefpirome in comparison to that of ceftazidime, ceftriaxone, cefotaxime and imipenem in a multicenter study involving nine hospitals from six cities (four States).

**MATERIAL AND METHOD.** A total of 804 isolates from patients hospitalized in either intensive care units or Oncology/Hematology units was evaluated. The isolates were collected between June and November of 1995, i.e. before cefpirome became commercially available in Brazil, and susceptibility tested by broth microdilution following the NCCLS procedures. All isolates resistant to cefpirome were retested by E-test.

**RESULTS.** Against Enterobacteriaceae (n=344), cefpirome demonstrated an activity 2 to 32-fold higher than that of the third-generation cephalosporins (TGCs) and similar to that of imipenem. The percentages of Enterobacteriaceae susceptible were: 88%, 69% and 96% for cefpirome, TGCs and imipenem, respectively. The cefpirome spectrum was greater or equal than that of imipenem against *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii* and *Serratia marcescens*. Against *Acinetobacter sp.* (n=77), cefpirome was slightly more active than ceftazidime; however, the percentages of isolates resistant to these compounds were high (84% and 88%, respectively). The activities of cefpirome, ceftazidime and imipenem were very similar against *P. aeruginosa* isolates (n=128), with MIC<sub>50</sub>(mg/ml)/percent susceptible of 8/59%, 8/62% and 4/62% respectively. Against aerobic gram-positive bacteria, the cefpirome activity was 4 to 16-fold higher than that of TGCs but 2 to 8-fold lower than that of imipenem.

**CONCLUSION.** The results suggest that, in Brazil, cefpirome has a spectrum of activity which is higher than that of the TGCs against aerobic gram-negative (Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae) and gram-positive bacteria and similar to that of imipenem against some Enterobacteriaceae species and *P. aeruginosa*. [Rev Ass Med Brasil 1998; 44(4): 283-8.]

**KEY WORDS:** Cefpirome. In vitro activity. Cephalosporins. Antimicrobial susceptibility. Nosocomial bacteria. Intensive care unit.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bush K. Characterization of  $\beta$ -lactamases: groups 1, 2a, 2b, and 2b'. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 264-70.
- Richmond MH, Sykes RB. The  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. *Adv Microbial Physiol* 1973; 9: 31-88.
- Aronoff SC, Shlaes DM. Factors that influence the evolution of  $\beta$ -lactam resistance in  $\beta$ -lactamase-inducible strains of *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 1987; 155: 936-41.
- Livermore DM. Mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Scand J Infect Dis* 1991; 78(Supplement): 7-16.
- Sanders CC.  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1.089-99.
- Mariotte S, Nordmann P, Niclas MH. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Proteus mirabilis*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 33: 925-35.
- Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby GA. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 691-96.
- Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. Churchill Livingstone Inc., 1995; p.247-64.
- Hancock RE, Bellido F. Factors involved in the enhanced efficacy against gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29(Supp A): 1-6.
- Nikaido H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and  $\beta$ -lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxyimino substituents. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 34: 337-42.
- Jones RN, Thornsberry C, Barry AL. In vitro evaluation of HR-810, a new wide spectrum aminothiazolyl alpha-methoxyimino cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 710-18.
- Jones RN, Pfaller MA, Allen SD, Gerlach EH, Fuchs PC, Aldridge KE. Antimicrobial activity of cefpirome. An update compared to five third-generation cephalosporins against nearly 6,000 recent clinical isolates from five medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14: 361-64.
- Sader HS & Jones RN. In vitro antimicrobial activity of cefpirome against ceftazidime-resistant isolates from two multicenter studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 675-79.
- Sader HS & Jones RN. Cefalosporinas: Quatro gerações de evolução estrutural. *Rev Assoc Méd Brasil* 1995; 41: 144-50.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Approved Standard, M7-A3. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically*. 3rd ed. Villanova, PA, 1993.
- Gales AC, Sader HS, Sinto S, Santos OP, Mendes CF. In vitro activity of ampicillin-sulbactam against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains. *J Chemother* 1996; 8: 416-9.
- Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DI, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, Wenzel RP. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1.126-33.
- Jones RN, Sader HS, Erwin ME and the Enterococcus Study Group. Emerging multiply resistant enterococci (MRE) among clinical isolates: prevalence data from 97 medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21: 85-93.
- Sader HS, Pfaller MA, Tenover FC, Hollis RJ, Jones RN. Evaluation and characterization of multiresistant *Enterococcus faecium* from twelve U. S. medical centers. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2.840-42.