

ESTUDO DA SUSCETIBILIDADE "IN VITRO" A UM NOVO ANTIMICROBIANO (IMIPENEM) DE PATÓGENOS ISOLADOS DE PACIENTES HOSPITALARES EM VÁRIOS CENTROS

Cid Vieira Franco de GODOY (1), Caio Marcio Figueiredo MENDES (2), Igor MIMIÇA (3), Moema de OLIVEIRA (4), Italo SUASSUNA (5) & Milton de UZEDA (6)

RESUMO

O imipenem é um novo antibiótico Beta lactâmico, carbapenêmico, altamente potente e com amplo espectro de atividade antimicrobiana. Com intuito de comprovar a eficácia "in vitro" deste fármaco em patógenos mais freqüentes em nosso meio, descrevem os autores, os resultados das provas de suscetibilidade por discos e/ou a correspondência por provas de diluição para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) em 1230 cepas compreendendo 41 diferentes espécies bacterianas recém-isoladas, principalmente de pacientes hospitalares em 5 diferentes centros médicos de São Paulo, Rio de Janeiro e Salvador. Nossos resultados preliminares com o antibiótico, em fase final de experimentação clínica e laboratorial, em nosso meio, foram muito promissores, com 96.79% de cepas suscetíveis pela prova do disco (10 µg de imipenem) e 92,31% de correspondência pela determinação do CIM (concentrações de até 4 µg/ml).

Das 9 espécies bacterianas mais freqüentemente isoladas, correspondendo a 1008 (82%) das 1230 cepas de nosso material, as sensibilidades pela prova do disco foram de 99% (*E. coli*), 93% (*Pseudomonas aeruginosa*), 87% (*Staphylococcus aureus*), 100% (*Klebsiella pneumoniae*), 98% (*Klebsiella sp*) e 100% (*Streptococcus faecalis*) com boa correspondência pela determinação do CIM até 8 µg/ml; e 100% para o anaeróbio *Bacteróides sp* (CIM até 4 µg/ml). Ressaltam os autores a eficácia "in vitro" contra patógenos hospitalares que apresentam elevados índices de resistência à grande maioria de antibióticos como o *Pseudomonas aeruginosa* e para anaeróbios, notadamente o *Bacteróides sp*.

UNITERMOS: Antimicrobiano; Imipenem; Infecções hospitalares.

-
- (1) Professor da Disciplina de Patologia Clínica Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe, Laboratório de Investigação Médica de Bacteriologia — HC-FMUSP e Instituto de Medicina Tropical de São Paulo — FMUSP. São Paulo, SP, Brasil.
 - (2) Professor Assistente da Disciplina de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Chefe, Seção de Bacteriologia, Laboratório Central — HC-FMUSP. São Paulo, SP, Brasil.
 - (3) Professor da Disciplina de Microbiologia Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
 - (4) Professora da Disciplina de Microbiologia Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Salvador, Bahia, Brasil.
 - (5) Professor da Disciplina de Microbiologia e Imunologia — Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
 - (6) Professor da Disciplina de Microbiologia — Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Cid Vieira Franco de Godoy, Laboratório de Investigação Médica e Bacteriologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470. CEP 05403 São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O imipenem é um derivado da Tienamicina, um novo antibiótico beta-lactâmico produzido por fermentação pelo microorganismo do solo *Streptomyces cattleya* (KAHAN & col.). A Tienamicina é o primeiro representante de uma nova classe de antibióticos, os carbapenêmicos, com características estruturais únicas que o diferenciam de todos os demais antibióticos beta-lactâmicos naturais ou sintéticos previamente descritos (ALBERS-SCHONBERG & col.). É dotada de potente atividade antimicrobiana contra um amplo espectro de bactérias, contudo sua utilidade prática é prejudicada pelo alto grau de instabilidade em estado sólido e, mesmo em altas concentrações, quando em solução. A obtenção por síntese de um derivado amidínico, o N-formimidoyl tienamicina levou a composto cristalino, estável — o imipenem (LEANZA & col.), o primeiro antibiótico derivado da tienamicina de uso clínico. Estudos iniciais da atividade antimicrobiana do imipenem demonstraram acentuada atividade bactericida "in vitro" e grande eficácia de proteção em infecções experimentais contra vários patógenos, incluindo cepas portadoras de resistência mediada por beta-lactamases para penicilinas e cefalosporinas (KROPP & col., 1980).

Estudos comparativos mostram que, com raras exceções, a potência e espectro do imipenem excedem a de outros antibióticos beta-lactâmicos tanto contra espécies gram positivas, incluindo os enterococcus, como espécies gram negativas, entre os quais a *Pseudomonas aeruginosa* (KESADO & col.) e anaeróbios (WEXLER & FINEGOLD).

Atualmente numerosos estudos foram publicados referentes a suscetibilidade bacteriana ao imipenem, compiladas na revisão de KROPP & col., 1985.

O arsenal terapêutico antimicrobiano atualmente disponível conta com antibióticos que individualmente possuem atividade contra várias espécies de bactérias patogênicas e que quando considerados em grupo compreendem atividade conjunta para quase todos os patógenos. A nosso ver a pesquisa de novos antibióticos com características e atividades peculiares pode ser justifi-

cada para as seguintes circunstâncias: no tratamento de certas infecções por estafilococos resistentes à meticilina ou oxacilina; por certas bactérias gram negativas para terapêutica inicial presuntiva em infecções muito graves, incluindo as que ocorrem em pacientes neutropênicos ou imunocomprometidos; para o tratamento de infecções "profundas" como as que podem ocorrer associadas a implantes; e para o tratamento de infecções mistas, causadas por duas ou mais espécies bacterianas — aeróbicas ou anaeróbicas — como ocorre na bacteriemia polimicrobiana e sepsis abdominal. Apresentando pois, pela literatura científica, o imipenem algumas características para as intercorrências acima descritas, pareceu-nos oportuno e justificado um estudo em nosso meio da suscetibilidade bacteriana a este antibiótico.

Com este objetivo foram selecionados centros de hospitais universitários de 3 capitais do país: São Paulo, Rio de Janeiro e Salvador e realizadas provas de suscetibilidade ao imipenem com cepas de bactérias patogênicas recém-isoladas abrangendo as mais freqüentemente associadas a infecções correntes, com ênfase àquelas provenientes de pacientes hospitalizados.

MATERIAL E MÉTODOS

Cepas de patógenos bacterianos: 1230 patógenos recém-isolados de igual número de pacientes, sendo a maioria de hospitalizados, portadores de infecções de média a severa gravidade, e uma outra parte constituída por pacientes ambulatoriais com infecções de pouca gravidade.

A proveniência dos 1230 pacientes incluídos neste estudo obedeceu à seguinte distribuição:

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP	513
Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo	260
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UERJ	145
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFRJ	110
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFB	202

Destes foram coletadas amostras clínicas apropriadas para cultivo em meios aeróbios ou anaeróbios compreendendo diversas fontes biológicas, a saber: sangue, urina, fezes, líquido céfalo-raqueano, líquido ascítico, líquido pleural, bile, lavado brônquico, aspirado transtraqueal, raspado de osso, pele, peças cirúrgicas, zaragatoa de orofaringe e nasal, secreções clínicas cirúrgicas diversas como: secreção uretral, secreção vaginal, produto de drenagem de abscesso, entre outros.

As culturas e identificações dos patógenos isolados foram realizadas por técnicas bacteriológicas clássicas e as cepas foram recultivadas previamente às provas de suscetibilidade para garantia de tratar-se de cultura pura.

Agentes antimicrobianos: Imipenem em frascos de 50 mg do sal N-Formimidoyl Tienamicina cristalizado, com potência 98,9 µg/mg, peso molecular 317,35, lote 638.596 01D 562, fornecido por Merck Sharp & Dohme Research Laboratories; discos de papel de filtro com a potência declarada de 10 mg do imipenem, lote 4A051 (Merck) e discos de papel de filtro com antibióticos usuais obtidos no comércio (Cefar e Difco).

Provas de suscetibilidade

Foram preparadas do imipenem liofilizado, soluções apropriadas com tampão fosfato 0,01 M, logo antes do uso. As cepas a serem testadas foram cultivadas em caldo Mueller-Hinton e ajustadas apropriadamente para fornecer aproximadamente 4×10^5 CFU/ml (WASHINGTON II & SUTTER).

A determinação de concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a menor concentração antibiótica resultando na ausência de crescimento visível após 18 a 24 hs de incubação a 37°C (BARRY & THORNBERRY; SUTTER & WASHINGTON II; KROPP & col.; WEXLER & FINEGOLD). Considerou-se como padrão interpretativo CIM: 4 µg/ml = sensível; 5 a 8 µg/ml = intermediário e 9 µg/ml = resistente (SHUNGU & col.).

Os testes de suscetibilidade em discos foram realizados pelo método de Bauer-Kirby, modificado segundo o National Committee for Clinical

Laboratory Standards. Dois discos de imipenem, de 10 µg, foram utilizados para cada cepa.

Adotou-se como critério de suscetibilidade, o seguinte padrão, sugerido por experiência de outros autores (SHUNGU & col.): diâmetro do halo de inibição do crescimento ≥ 16 mm = sensível; 14 a 15 mm = intermediário; e ≤ 13 mm = resistente.

Paralelamente foram realizadas com as cepas isoladas, provas de suscetibilidade, pelo mesmo método do disco, a 24 diferentes antimicrobianos de uso corrente em clínica, com padrões interpretativos já estabelecidos. Foram incluídos diariamente, a cada conjunto testado, cepas de controle de qualidade correspondentes a: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27852 e *Streptococcus faecalis* ATCC 29212.

RESULTADOS

Das 1230 cepas isoladas no material clínico, 1106 corresponderam a bactérias aeróbicas (oriundas do Hospital das Clínicas, FMUSP; Santa Casa de São Paulo; Hospital das Clínicas da FMUFB e Hospital das Clínicas da FMUERJ) e 124 anaeróbios (110 provenientes do Hospital das Clínicas da FMUFRJ e 14 da Santa Casa de São Paulo). A distribuição dos patógenos aeróbios encontra-se expressa na Tabela 1 e dos anaeróbios na Tabela 2.

Todos os patógenos isolados, com exceção dos 110 anaeróbios oriundos da FMUFRJ foram submetidos a prova de suscetibilidade pelo método do disco. Os resultados das 1120 cepas testadas encontram-se na Tabela 3.

Houve boa correlação do método do disco com as respectivas concentrações inibitórias mínimas cuja análise global dos resultados com 1131 cepas testadas está expressa na Tabela 4.

Os resultados das determinações das concentrações inibitórias mínimas das 110 cepas de anaeróbios isoladas na UFRJ encontram-se na Tabela 5.

A correlação entre os resultados de suscetibilidade pelo método dos discos e as concen-

trações inibitórias mínimas de imipenem para 9 espécies bacterianas isoladas com maior frequência encontram-se na Tabela 6 e as respectivas variações, na Tabela 7.

TABELA 1
Distribuição dos patógenos aeróbios isolados, por ordem de frequência

Microorganismo	Nº de cepas	Microorganismo	Nº de cepas
Escherichia coli	263	<i>Salmonella</i> sp	27
Pseudomonas aeruginosa	160	Proteus sp	17
Staphylococcus aureus	143	Morganella morganii	15
Klebsiella pneumoniae	102	Citrobacter sp	10
Klebsiella sp	83	Staphylococcus epidermidis	8
Proteus mirabilis	76	Streptococcus pyogenes	7
Enterobacter sp	64	Providencia sp	3
Streptococcus faecalis	50	Pseudomonas sp	2
Acinetobacter sp	39	Pseudomonas fluorescens	1
Serratia sp	35	Pseudomonas maltophilia	1
Total = 1106			

TABELA 2
Distribuição dos patógenos anaeróbios isolados, por ordem de frequência

Microorganismos	Nº de cepas	Microorganismos	Nº de cepas
Bacteroides fragilis	46	Bacteroides thetaiotaomicron	6
Clostridium difficile	26	Bacteroides vulgatus	6
Bacteroides sp	14	Bacteroides ovatus	4
Bacteroides distasonis	8	Bacteroides uniformis	4
Clostridium perfringens	7	Bacteroides melaninogenicus	3
Total = 124			

TABELA 3
Resultados do teste de suscetibilidade ao imipenem pelo método do disco para 1120 cepas de patógenos isolados

	Nº de cepas	%
Sensível (halo \geq 16 mm)	1084	96,79
Intermediário (halo de 14 a 15 mm)	11	0,98
Resistente (halo \leq 13 mm)	25	2,23
Total	1120	100,00

Diâmetro da zona de inibição do crescimento $26,14 \pm 6,27$.

DISCUSSÃO

Nossos resultados permitem inferir a eficácia "in vitro" do Imipenem contra as 1230 cepas

de patógenos isolados. A suscetibilidade das 1120 cepas aeróbias do antibiótico pelo método do disco foi da ordem de 96,79%, com resistência em apenas 2,23% e menos de 1% de "intermediários" (Tabela 3), resultados estes comparáveis a publicações na literatura internacional

TABELA 4
Resultados globais da determinação de concentração inibitória mínima (CIM) nas 1131 cepas testadas.

CIM	Nº de cepas	%
$\leq 4,0 \mu\text{g/ml}$ (sensível)	1044	92,31
5 a $8,0 \mu\text{g/ml}$ (intermediário)	37	3,27
$> 9,0 \mu\text{g/ml}$ (resistente)	50	4,42
Total	1131	100,00

CIM $1,86 \pm 0,47$
CIM₉₀ $0,80 \pm 1,27$

TABELA 5
Concentrações inibitórias mínimas do imipenem aos patógenos anaeróbios isolados.

Patógenos	Nº de cepas	CIM (mcg/ml)	Nº de amostras resistentes
Bacteroides fragilis	46	0,48 ± 0,80	0
Bacteroides distasonis	8	0,46	0
Bacteroides thetaiotaomicron	6	0,83	0
Bacteroides vulgatus	6	0,40	0
Bacteroides ovatus	4	0,50	0
Bacteroides uniformis	4	0,44	0
Bacteroides melaninogenicus	3	0,17	0
Clostridium difficile	26	19,69 ± 11,25	18 (69%)
Clostridium perfringens	7	0,30 ± 0,31	0
Total	110	5,01 ± 9,89	18 (16,36%)

TABELA 6
Correlação entre suscetibilidade ao imipenem pelo método de disco e concentrações inibitórias mínimas para as 9 espécies bacterianas isoladas com maior frequência

	Disco						CIM									
	sensível		intermediário		resistente		sensível		intermediário		resistente		até 4mcg/ml		até 8mcg/ml	
<i>E. coli</i>	251	99,21	1	0,40	1	0,40	216	99,54	0	0,00	1	0,46	216	99,54	216	99,54
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	142	93,42	3	1,97	7	4,61	116	78,38	21	14,19	11	7,43	116	78,38	137	92,57
<i>Staphylococcus aureus</i>	106	87,60	0	0,00	15	12,40	105	86,78	1	0,83	15	12,40	105	86,78	106	87,60
<i>Bacteroides sp</i>							77	100,00	0	—	0	—	77	100,00	77	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	101	100,00	0	0,00	0	0,00	102	100,00	0	0,00	0	0,00	102	100,00	102	100,00
<i>Klebsiella sp</i>	79	98,76	0	0,00	1	1,24	55	98,21	0	0,00	1	1,79	55	98,21	55	98,21
<i>Proteus mirabilis</i>	71	97,26	2	2,74	0	0,00	62	86,11	9	12,50	1	1,39	62	86,11	71	98,61
<i>Enterobacter sp</i>	48	94,12	3	5,88	0	0,00	46	100,00	0	0,00	0	0,00	46	100,00	46	100,00
<i>Streptococcus faecalis</i>	50	100,00	0	0,00	0	0,00	50	100,00	0	0,00	0	0,00	50	100,00	50	100,00

TABELA 7
Médias dos diâmetros de halos de inibição pelo método do disco e concentrações inibitórias mínimas e respectivos desvios para as 9 espécies bacterianas isoladas com maior frequência.

	DISCO	CIM	CIM ₉₀
<i>E. coli</i>	25,29 ± 4,10	0,24 ± 0,65	0,16 ± 0,14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24,61 ± 5,29	3,91 ± 7,97	2,74 ± 2,37
<i>Staphylococcus aureus</i>	31,33 ± 12,65	2,28 ± 6,41	1,06 ± 2,75
<i>Bacteroides sp</i>		0,48 ± 0,65	0,39 ± 0,28
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26,40 ± 2,89	0,34 ± 0,39	0,30 ± 0,31
<i>Klebsiella sp</i>	24,96 ± 3,75	1,44 ± 8,32	0,31 ± 0,29
<i>Proteus mirabilis</i>	22,70 ± 3,44	2,04 ± 1,92	1,87 ± 1,46
<i>Enterobacter sp</i>	24,63 ± 3,83	0,80 ± 0,88	0,67 ± 0,55
<i>Streptococcus faecalis</i>	24,14 ± 3,48		0,70 ± 0,47

(KROPP & col., 1985; SHUNGU & col.; WILLIAMS; WEXLER & FINEGOLD).

Configura-se a eficácia como muito favorável, sobretudo se considerarmos tratar-se nosso material de patógenos recém-isolados, agentes de infecções bacterianas em pacientes, em sua maioria hospitalizados, portadores em geral, de elevados níveis de resistência à maioria dos antimicrobianos. As cepas testadas foram predominantemente de gram negativos, com pouca sensibilidade aos demais antibióticos, destacando-se em nosso material a *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp, *Acinetobacter* sp, *Salmonella* sp e *Serratia* sp. A suscetibilidade das cepas de *Pseudomonas* sp (todas *Pseudomonas aeruginosas*, com exceção de 2) pela prova do disco, da ordem de 93,42% foi extraordinária, mas as poucas cepas resistentes apresentavam correspondência de concentrações inibitórias mínimas muito elevadas. A única cepa de *Pseudomonas fluorescens* incluída mostrou-se sensível, e a remanescente, correspondente à *Pseudomonas maltophilia* apresentou resistência. Houve boa correspondência entre os resultados da suscetibilidade ao imipenem pela prova do disco e as respectivas concentrações inibitórias mínimas do antibiótico aos vários patógenos, obtendo-se 92,31% de resultados inferiores ou iguais a 4,0 µg/ml e 95,59% inferiores ou iguais a 8,0 µg/ml, com CIM médio de $1,86 \pm 0,47$ e CIM_{90} $0,80 \pm 1,27$ (Tabela 4). A boa correspondência entre o método do disco e as determinações do CIM permite pois o emprego rotineiro do primeiro, mais difundido em laboratórios de Patologia Clínica, para avaliação da suscetibilidade bacteriana ao antibiótico.

Entre os gram-positivos destaca-se a suscetibilidade (100%) do *Streptococcus faecalis* ao imipenem com perfeita correspondência de CIM (Tabela 6). As cepas de *Staphylococcus aureus*, predominantes entre os gram-positivos em nosso material, apresentaram 87,60% de suscetibilidade e 12,4% de resistência pelo método do disco com perfeita concordância das concentrações inibitórias mínimas (86,78% \leq 4,0 µg/ml e 12,40% $>$ 8,0 µg/ml). Convém ressaltar que as cepas resistentes, hospitalares, apresentaram simultaneamente resistência à oxacilina, e inversamente, praticamente todas as cepas resistentes à oxacilina o foram ao imipenem. Por estes resul-

tados, não se configura o antibiótico como alternativa para a terapêutica de infecções por *Staphylococcus aureus* oxacilina-resistentes.

Com os patógenos anaeróbios, principalmente cepas do gênero *Bacteroides* sp (Tabela 5) os resultados das concentrações inibitórias mínimas ao imipenem foram plenamente satisfatórios, todos com valores iguais ou inferiores a 4 µg/ml. Com o gênero *Clostridium* sp, igual resultado foi obtido com as 7 cepas de *Clostridium perfringens* testadas, mas entre as 26 cepas de *Clostridium difficile* incluídas, 18 (69%) apresentaram concentrações inibitórias mínimas superiores a 8,0 µg/ml, consideradas resistentes, resultados estes concordantes com outros autores (WILLIAMS; WEXLER & FINEGOLD).

Nossos resultados permitem sugerir que o imipenem é antibiótico eficaz contra grande número de diferentes patógenos bacterianos. Parece-nos pois trazer real contribuição à terapêutica das infecções, considerando-se sobretudo eventualidades de infecções mistas por aeróbios e anaeróbios e para a terapêutica inicial presuntiva em infecções graves.

CONCLUSÕES

Configura-se, pelos resultados apresentados, possuir o imipenem boa atividade "in vitro" contra os patógenos mais freqüentemente isolados, destacando-se sua atividade para gram-negativos com elevados níveis de resistência a grande número de antimicrobianos (*Pseudomonas* sp, *Serratia* sp e *Enterobacter* sp entre outros), gram-positivos (*Streptococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus* oxacilina-sensíveis) e anaeróbios (particularmente *Bacteroides* sp). As provas de suscetibilidade ao imipenem de 1230 cepas de patógenos recém-isolados de pacientes com infecções variadas, na maioria hospitalizados, mostraram-se plenamente satisfatórias com 96,79% de suscetibilidade pela prova do disco e com boa correspondência pela determinação das concentrações inibitórias mínimas do antibiótico: CIM médio de 1,86 µg/ml com desvio de $\pm 0,47$ e CIM_{90} de 0,80 µg/ml com desvio de $\pm 1,27$.

SUMMARY

"In vitro" efficacy of a new antimicrobial agent (IMIPENEM) in pathogens isolated from hospitalized patients from several Medical Centers in Brazil.

Imipenem is a β lactam antibiotic, a highly potent new carbapenem with broad antibacterial spectrum. To test the "in vitro" efficacy of this antimicrobial agent in pathogens more frequent in several Medical Centers in Brazil, susceptibility testing with 10 mcg imipenem disks and, or corresponding MIC were carried out with 1231 recent isolates of 41 different bacterial species, obtained mainly from hospitalized patients in 5 different medical centers of the cities of S. Paulo, Rio de Janeiro and Salvador. Our preliminary results with this antibiotic, in final phases of clinical and laboratorial experimentation in this country, are very promising with, 96.79% of susceptibility of test isolates to 10 mcg imipenem disks and corresponding MIC correlation of up to 4 μ g/ml. (92.31%).

Of the 9 bacterial species more frequently isolated totaling 1108 (82%) of the 1230 test isolates, disk susceptibility was 99% (*E. coli*), 93% (*Pseudomonas aeruginosa*), 87% (*Staphylococcus aureus*), 100% (*Klebsiella pneumoniae*), 98% (*Klebsiella* sp), 97% (*Proteus mirabilis*), 94% (*Enterobacter* sp), 100% (*Streptococcus faecalis*) with good MIC correlation (up to 8 mcg/ml) and 100% for the anaerobic species *Bacteroides* sp (MIC up to 4 μ g/ml).

"In vitro" efficacy to hospital pathogens with high frequency of resistance to most antibiotics as *Pseudomonas aeruginosa* and to anaerobes notably *Bacteroides* sp is emphasized.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à Bioquímica Farmacéutica Neusa Augusta de Oliveira Mazieri e à Esteticista Paula Goldenstein Strassmann pela colaboração prestada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERS-SCHONBERG, G.; ARISON, B. H.; HENSENS, O. D.; HIRSCHFELD, J.; HOOGSTEEN, K.; KACZKA, E. A.; RHODES, R. E.; KAHAN, J. S.; KAHAN, F. M.; RATCLIFFE, R. W.; WALTON, E.; RUSWINKLE, L. J.; MORIN, R. B. & CHRISTENSEN, B. G. — Structure and absolute configuration of thienamycin. *J. Amer. chem. Soc.*, 100: 6491-6499, 1978.
2. BARRY, A. L. & THORNSBERRY, C. — Susceptibility testing: diffusion test procedures. In: LENNETTE, E. H.; BALOWS, A.; HAUSLER, J. B. & SHADOMY, H. J. — *Manual of clinical microbiology*. 4th ed. Washington, American Society for Microbiology, 1985. p. 463-474.
3. BARRY, A. L.; THORNSBERRY, C.; GAVAN, T. L. & JONES, R. N. — Interpretive standards and quality control guidelines for imipenem susceptibility test with 10 mcg disks. *J. clin. Microbiol.*, 20: 988-989, 1984.
4. KAHAN, J. S.; KAHAN, F. M.; GOEGELMAN, R.; CURRIE, S. A.; JACKSON, M.; STAPLEY, E. D.; MILLER, T. W.; MILLER, A. K.; HENDLIN, D.; MOCHALES, S.; HERNANDEZ, S.; WOODENFF, H. B. & BIRNBAUM, J. — Thienamycin, a new betalactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 32: 1-13, 1979.
5. KESADO, T.; HASHIZUME, T. & ASAHI, Y. — Antibacterial activities of a new stabilized thienamycin, N-formimidoyl Thienamycin in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17: 912-917, 1980.
6. KROPP, H.; GERCKENS, L.; SUNDELOF, J. G. & KAHAN, F. M. — Antibacterial activity of imipenem: the first thienamycin antibiotic. *Rev. infect. Dis.*, 7 (suppl. 3): 389-410, 1985.
7. KROPP, H.; SUNDELOF, J. G.; KAHAN, J. S.; KAHAN, F. M. & BIRNBAUM, J. — MK 0787 (N-formimidoyl thienamycin) in comparison with other antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17: 993-1000, 1980.
8. LEANZA, W. J.; WILDONGER, K. J.; MILLER, T. W. & CHRISTENSEN, B. G. — N-acetimidoyl and N-formimidoyl thienamycin derivatives; antipseudomonal beta-lactam antibiotics. *J. medic. Chem.*, 22: 1435-1436, 1979.
9. NATIONAL Committee for Clinical Laboratory Standards — Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility test. Approved Standard M2-A3 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, Pa., 1984.
10. NATIONAL Committee for Clinical Laboratory Standards — Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Candidate Standard for approval. M7 -A. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, Pa., 1985.
11. SHUNGU, D. L.; CERAMI, A. T.; WEINBERG, E.; CAPIZZI, T. & GADEBUSCH, H. H. — Tentative interpretive criteria for "in vitro" antibacterial susceptibility testing with Imipenem. *J. clin. Microbiol.*, 23: 421-424, 1986.

GODOY, C. V. F. de; MENDES, C. M. F.; MIMIÇA, I.; OLIVEIRA, M. de; SUASSUNA, I. & UZEDA, M. de — Estudo da suscetibilidade "in vitro" a um novo antimicrobiano (IMPENEM) de patógenos isolados de pacientes hospitalares em vários centros. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 31(3): 169-176, 1989.

12. SUTTER, V. L. & WASHINGTON II, J. A. — Susceptibility testing of anaerobes. In: LENNETTE, E. H.; BALOWS, A.; HAUSLER JR., W. & SHADOMY, H. J. — **Manual of clinical microbiology**. 4th ed. Washington, American Society for Microbiology, 1984. Chapter 45, p. 475-477.
13. WASHINGTON II, J. & SUTTER, V. L. — Dilution susceptibility test: agar and macro — Broth dilution procedures. In: LENNETTE, E. H.; BALOWS, A.; HAUSLER JR., W. & SHADOMY, H. J. — **Manual of clinical microbiology**. 4th ed. Washington, American Society for Microbiology, 1984. Chapter 42, p. 453-458.
14. WILLIAMS, J. D. — Activity of Imipenem against *Pseudomonas* and *Bacteroides* species. *Rev. infect. Dis.*, 7 (suppl. 3): 411-416, 1985.
15. WEXLER, H. M. & FINEGOLD, S. M. — "In vitro" activity of imipenem against anaerobic bacteria. *Rev. infect. Dis.*, 7 (Suppl. 3): 417-425, 1985.

Recebido para publicação em 13/7/1988