

ESTUDO SOBRE A ATIVIDADE «IN VITRO» DE UM NOVO ANTIBIÓTICO, A TOBRAMICINA

Homero Salazar *

Foi estudada a atividade "in vitro" de um novo antibiótico aminoglicosídico, a Tobramicina, e feita a comparação com a Gentamicina. Os resultados de 1.080 testes de sensibilidade pelo método de discos obtidos com os principais agentes infecciosos e segundo a origem do material indicam que o novo antibiótico possui atividade comparável à da Gentamicina.

A Tobramicina é um novo antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos, apresentando atividade bactericida sobre bastonetes Gram negativos e cocos Gram positivos. O propósito do presente trabalho foi o de verificar seu comportamento "in vitro" comparando-o com a Gentamicina.

MATERIAL E MÉTODOS

Os testes de sensibilidade foram efetuados por meio de discos contendo 10 mcg de Tobramicina e 10 mcg de Gentamicina em placa de meio de Müeller Hinton Agar, segundo a técnica de Kirby — Bauer (1).

A leitura dos halos de inibição foi feita após 18-24 horas de incubação a 37°C e considerados os seguintes índices:

Gentamicina (9,11)

13 mm ou mais = Sensível
12 mm ou menos = Resistente

Tobramicina (4)

14 mm ou menos = Sensível
13 mm ou menos = Resistente

Os microrganismos testados foram isolados de diferentes processos infecciosos e representam os agentes etiológicos mais freqüentemente encontrados na rotina bacteriológica.

Foram efetuados 1.080 testes de sensibilidade, sendo que 895 ou 82,8% são representados por bastonetes Gram negativos, o que decorre das características dos pacientes do Hospital de Clínicas da U.E.G., que recebe doentes já tratados com antibióticos e por ser notória a participação cada vez mais crescente dos bastonetes Gram negativos como agentes de processos infecciosos (5,6).

RESULTADOS

Os resultados dos testes da Tobramicina e Gentamicina, frente a diferentes microrganismos (Tabela I), revelam que a Tobramicina possui atividade semelhante à da Gentamicina sendo, entretanto, um pouco menos ativa. Os dados confirmam achados anteriores, ainda que resultados divergentes (2,8) tenham sido assinalados, indicando maior atividade da Tobramicina.

* Chefe do Laboratório do Hospital de Clínicas da Universidade do Estado da Guanabara. Av. 28 de Setembro, n° 87 — Rio de Janeiro.

Recebido para publicação em 20-4-1974.

TABELA I — Sensibilidade de Diferentes Microrganismos Frente à Gentamicina e à Tobramicina

Bactéria	Nº de Testes	Gentamicina				Tobramicina			
		Espectro		%		Espectro		%	
		S	R	S	R	S	R	S	R
<i>Escherichia coli</i>	292	292	—	100	—	280	12	95,90	4,10
<i>Klebsiella Enterobacter</i>	234	228	6	97,44	2,56	216	18	92,30	7,70
<i>Proteus mirabilis</i>	155	148	7	95,40	4,60	147	8	94,83	5,17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	113	94	19	83,18	16,82	91	22	80,53	19,47
<i>Staphylococcus aureus</i>	102	102	—	100	—	100	2	98,04	1,96
<i>Paracolonobactrum</i> sp	53	47	6	88,68	11,32	45	8	84,90	15,10
<i>Streptococcus</i> sp.	49	34	15	69,39	30,61	32	17	65,30	34,70
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	33	33	—	100	—	28	5	84,85	15,15
<i>Citrobacter</i> sp.	28	25	3	89,29	10,71	19	9	67,86	32,14
<i>Proteus</i> sp. (indol +)	20	19	1	95,00	5,00	15	5	75,00	25,00

S— Sensível

R— Resistente

Nossos resultados indicaram uma atividade quase idêntica dos dois antibióticos sobre *Pseudomonas aeruginosa* enquanto que a maioria dos estudos "in vitro" indicam superioridade da Tobramicina. Diferenças na potência dos discos e/ou composição do meio de cultura assim como outros fatores interferentes na determinação da sensibilidade pelo método de discos poderiam explicar a diferença frente aos resultados de outros autores, obtidos pelo método de diluição em tubo.

Relacionando os testes de sensibilidade com o material do qual foi isolado o agente, verificamos (Tabela II) que os dois antibióticos apresentam atividades semelhantes, o que se constata ainda quando comparamos os valores obtidos separadamente (Tabela III) para bastonetes Gram negativo e cocos Gram positivo.

Para estabelecer um critério de comparação com referência ao diâmetro do halo

de inibição foi efetuada a soma dos halos encontrados em todos os testes e o valor achado dividido pelo número total de exames, determinando-se o halo médio de inibição para cada um dos antibióticos (Tabela IV).

Verificamos que, para *Pseudomonas aeruginosa*, o halo médio da Tobramicina é maior que o da Gentamicina, o que vem confirmar os trabalhos anteriores que verificaram ser o novo antibiótico mais ativo, peso por peso, do que a Gentamicina sobre este microorganismo. Em sua quase totalidade, as amostras resistentes à Gentamicina o eram também para a Tobramicina, mas a resistência cruzada não é completa (3).

Separando os halos médios encontrados para bastonetes Gram negativos e cocos Gram positivos, encontramos valores que situam a semelhança de atividade dos dois antibióticos. (Tabela V)

TABELA II — Sensibilidade à Gentamicina e à Tobramicina Segundo a origem de Infecção

Local de Isolamento de bactérias	Nº de Testes	Gentamicina				Tobramicina			
		Espectro		Por cento		Espectro		Por cento	
		S	R	S	R	S	R	S	R
Urina	677	637	40	94,09	5,91	594	82	87,86	12,14
Secreções purulentas	287	273	14	95,12	4,88	268	19	93,38	6,62
Vias respiratórias	89	84	5	94,30	5,70	83	6	93,25	6,75
Fezes	38	38	—	100	—	37	1	97,40	2,60
Sangue	9	9	—	100	—	9	—	100	—

S = Sensível

R = Resistente

TABELA III — Sensibilidade de Gram Positivos e Gram Negativos em Relação à Gentamicina e Tobramicina

Tipo	Nº de Testes	Gentamicina				Tobramicina			
		Espectro		Por cento		Espectro		Por cento	
		S	R	S	R	S	R	S	R
Bastonetes Gram negativos	895	853	42	95,30	4,70	813	82	90,83	9,17
Cocos Gram positivos	185	169	16	91,35	8,65	160	25	86,48	13,52
Total de Testes	1.080	1.022	58	94,62	5,38	973	107	90,09	9,91

S = Sensível

R = Resistente

TABELA IV — Comparação Entre o Diâmetro do Halo de Inibição com Gentamicina e Tobramicina

Microorganismo	Halo médio (mm)		Nº de amostras testadas
	Gentamicina	Tobracimina	
<i>Escherichia coli</i>	21,73	20,06	295
<i>Klebisella Enterobacter</i>	21,14	19,26	235
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,64	20,29	112
<i>Proteus mirabilis</i>	21,96	20,68	160
<i>Staphylococcus aureus</i>	22,43	22,41	103
<i>Paracolobactrum sp.</i>	19,54	18,22	53
<i>Streptococcus sp.</i>	15,39	15,56	49
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24,78	22,72	33
<i>Citrobacter sp.</i>	20,82	15,71	28
<i>Proteus (Indol +)</i>	20,60	18,05	20

TABELA V — Diâmetro do Halo Médio de Inibição em Relação à Gentamicina e à Tobramicina

Tipo	Halo médio (mm)	
	Gentamicina	Tobramicina
Bastonetes Gram negativo	20,63	18,90
Cocos Gram positivo	20,86	20,23

DISCUSSÃO

Os resultados de 1.080 antibiogramas efetuados pelo método de discos confirmam trabalhos anteriores que apontam a Tobramicina como um antibiótico ativo sobre a maioria das bactérias encontradas na prática, sendo seu espectro quase idêntico ao da Gentamicina. Diferenças de resultados com trabalhos anteriores podem ser provenientes das limitações do método de disco na determinação da sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* para a Tobramicina. Diferenças no halo médio de atividade podem indicar uma necessidade de modificação nos valores que delimitam a resistência e sensibi-

lidade. A padronização do método faz-se necessária em vista das variações que os resultados apresentam conforme a composição e pH do meio de cultura.

A resistência cruzada foi observada na maioria dos testes, porém algumas amostras resistentes à Gentamicina apresentavam sensibilidade para a Tobramicina.

Os resultados dos estudos efetuados indicam ser a Tobramicina um antibiótico de espectro e características semelhantes às de Gentamicina, sendo especialmente indicada no tratamento de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente nos casos em que o microrganismo é resistente à Gentamicina.

SUMMARY

An "in vitro" study of a new aminoglycoside antibiotic is compared with that of Gentamicin. The results by the disk method indicate that Tobramycin has a bacterial spectrum similar to Geentamicin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAUER, A.W., KIRBY, W.M.M., SHERRIS J.C. & TURCK M. — Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 45: 493-496, 1966.
2. BODEY, G.P. & STEWART, D — In vitro studies of Tobramycin Antimicrob. *Ag. Chemother.* 2: 109-113, 1972.
3. CROWE, C.C. & SANDERS, E. -- Is there complete cross-resistance of Gram negative bacilli to Gentamicin and Tobramycin Antimicrob. *Ag. Chemother.* 2: 415-416, 1972.
4. DEL BENE, V.E. & FARRAR Jr, W.E — Tobramycin — In vitro activity and comparison with Kanamycin and Gentamicin, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1: 340-342, 1972.
5. DERRIGTON, A.W. — Patterns of hospital infection, *Med. J. Australia*, 1: 3-6, 1970.
6. FINLAND, M. — Changing ecology of bacterial infection as related to antibacterial therapy. *J. Infec. Dis.*, 122: 419-431, 1970.
7. MEYERS, B.R. & HIRSCHMAN, S.Z. — Tobramycin In vitro antibacterial spectrum of a new aminoglycosides, *J. Clin. Pharmacol*, 12: 313-320, 1972.
8. MOLAVI, A., BARZA, A., COLE, W, BERMAN, H. & WEINSTEIN, L. — In vitro assessment of Tobramycin, a new aminoglycoside with anti-Pseudomonas activity. *Chemotherapy* 18: 7-16, 1973
9. ROCHA, H, ZULIANE, M.E., TRABULSI, L.R. — Antibiograma. *Rev. microbiol*, 3: 51-60, 1972.
10. WATERWORTH, P.M. — The in vitro activity of Tobramycin compared with that of other aminoglycosides. *J. Clin. Pathol*, 25: 979-983, 1972.
11. WEINSTEIN, M. — Estudios recientes de microbiologia con Gentamicina. *Symposio Latino-Americano sobre Infecciones y Gentamicina*. Editorial Estela, México, p. 3-18, 1969.