

Avaliação da atividade *in vitro* do cefetamet e outros agentes antimicrobianos diante de bactérias isoladas de infecções do trato respiratório

C.M.F. MENDES

Seção de Microbiologia da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Microbiologia do Laboratório Fleury, São Paulo, SP.

RESUMO — O cefetamet pivoxil é uma nova cefalosporina de administração oral, estável à ação de β -lactamases. A resistência aos antimicrobianos entre os patógenos isolados do trato respiratório tem-se tornado um importante problema tanto para o clínico como para o microbiologista, com os padrões de sensibilidade variando consideravelmente, de acordo com a localização geográfica, daí, também, a importância de sempre se realizar o teste de sensibilidade *in vitro* dos microrganismos isolados.

OBJETIVO. Avaliar a atividade *in vitro* do cefetamet, o metabólito microbiologicamente ativo da pré-droga cefetamet pivoxil, comparativamente com outros 11 antibióticos, perante 376 bactérias recentemente isoladas de pacientes com infecções do trato respiratório.

MÉTODOS. O estudo comparativo da atividade *in vitro* do cefetamet e outros 11 agentes antimicrobianos foi verificado perante 376 microrganismos isolados de pacientes com infecções do trato respiratório, durante período de estudo de seis meses. Por

meio da determinação da concentração inibitória mínima (MIC) dos antibióticos testados, verificou-se a sensibilidade das bactérias isoladas.

RESULTADOS. O cefetamet mostrou alta atividade *in vitro* diante das bactérias testadas, possuindo um espectro de atividade semelhante ao de outras cefalosporinas orais recentemente desenvolvidas. A excelente atividade do cefetamet perante bactérias produtoras de β -lactamase, como a *Moraxella catarrhalis*, pode ser atribuída à sua estabilidade ante essas enzimas. O cefetamet na concentração de 1,0 μ g/mL foi capaz de inibir 97% de todas as bactérias testadas.

CONCLUSÃO. O estudo realizado nas 376 cepas, em que obtivemos o resultado do MIC₉₀ dos 12 antimicrobianos testados, confirma a excelente atividade do cefetamet diante dos patógenos isolados do trato respiratório.

UNITERMOS: Infecções do trato respiratório. Atividade *in vitro*. Cefalosporinas orais.

INTRODUÇÃO

As infecções do trato respiratório (ITR) constituem-se num dos problemas mais freqüentes da prática médica, tanto na comunidade como no âmbito hospitalar.

Entre estas, as infecções do trato respiratório superior, tais como otite média, tonsilites, faringites e sinusites, são extremamente comuns, especialmente em crianças, nas quais a prescrição de antibióticos orais torna-se freqüente.

Os microrganismos causadores de ITR, mesmo de infecções comuns, estão-se tornando cada vez mais resistentes aos diversos agentes antimicrobianos.

No início da década de 90, 15% a 20% dos isolados de *Streptococcus pneumoniae*, nos Estados Unidos, apresentavam concentrações inibitórias mínimas (MIC) de penicilina G \geq 1,0 μ g/mL e 2% a 3% apresentavam MICs de penicilina G \geq 1,0 μ g/mL. A percentagem de isolados que são resistentes à penicilina é bem superior em outros países.

Embora grande parte das cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina sejam suscetíveis às cefalosporinas de amplo espectro, têm-se observado que alguns dos isolados são resistentes ao cefuroxima, cefotaxima e ceftriaxona.

Ao contrário de outros patógenos do trato respiratório nos quais a produção de β -lactamase é a responsável pela resistência aos antimicrobianos, a resistência observada nos *S. pneumoniae* é causada por alterações em proteínas ligadoras de penicilina (PBPs).

Conseqüentemente, combinações de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases não têm valor em tratamento de infecções causadas por *S. pneumoniae* resistentes. Além disso, esses pneumococos resistentes à penicilina são, freqüentemente, também resistentes a outros grupos de antimicrobianos, como macrolídios, derivados de sulfa e tetraciclina.

Dentre os principais patógenos isolados em infecções do trato respiratório superior, destacamos o *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae e *Moraxella catarrhalis*. Embora grande parte das infecções do trato respiratório seja de etiologia viral, o *Streptococcus pneumoniae* continua sendo uma das principais causas de pneumonia em adultos.

Durante vários anos, os pneumococos foram uniformemente suscetíveis à penicilina G, com valores de MIC < 0,1 µg/mL. Entretanto, nos últimos 20 anos, um número cada vez maior de isolados relativamente resistentes à penicilina tem sido relatado.

Essa relativa resistência à penicilina é muito mais frequente em outros países, onde mais de 20% dos pneumococos isolados apresentam MICs ≥ 0,1 µg/mL¹.

No que se refere à *Moraxella catarrhalis*, ela é agora reconhecida como sendo um dos principais agentes causadores de infecções do trato respiratório, tanto na comunidade como no ambiente hospitalar, porém seu isolamento em cultura requer técnicas laboratoriais apropriadas, o que talvez justifique seu baixo índice de isolamento em nosso meio².

No início da década de 70, começaram a ser identificados os primeiros isolados de *M. catarrhalis* produtores de β-lactamase³.

Atualmente, aproximadamente 80% dos isolados de *M. catarrhalis* são resistentes à ampicilina⁴.

Quase a totalidade das cepas de *M. catarrhalis* são suscetíveis às cefalosporinas de 2ª e 3ª gerações, além de sensíveis à azitromicina, cloranfenicol, claritromicina, eritromicina e sulfatrimetoprim^{4,5}.

As cepas de *M. catarrhalis* resistentes à ampicilina produzem as β-lactamases BRO-1, BRO2 e BRO3^{3,6}, as quais são intimamente relacionadas umas às outras, mas, aparentemente, são distintas de outras β-lactamases, inclusive a TEM.

Quanto às infecções causadas por *Haemophilus influenzae*, sabemos que sua resistência à ampicilina foi primeiramente descrita no início da década de 70, sendo, atualmente, observada mundialmente em cerca de 15% a 20% de todos os isolados. A maioria das cepas resistentes albergam plasmídios que codificam a β-lactamase TEM-1, que é mais comum das β-lactamases mediadas por plasmídios em bacilos gram-negativos.

A resistência em hemófilos ao cloranfenicol, tetraciclina e sulfatrimetoprim existe, mas é menos comum que a resistência aos antibióticos β-lactâmicos. A taxa de resistência a esses outros agentes é maior na Europa, principalmente na Espanha, e alguns isolados resistentes a outros antimicrobianos também têm sido relatados⁷. A resistência ao cloranfenicol é, principalmente, mediada pela produção de cloranfenicol acetiltransferase, qual é mediada por plasmídios, enquanto que a resistência ao trimetoprim, nos hemófilos, é resultado da produção de diidrofolato redutase, a qual é de origem cromossomal⁸.

Outros agentes, como *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Coxiella burnetii* e *Chlamydia psittaci*, contribuem também significativamente como causadores de pneumonias⁹⁻¹².

Devido às dificuldades em se determinar com precisão o agente etiológico das infecções do trato respiratório, o tratamento ideal dessas infecções ainda precisa ser melhor estabelecido.

As cefalosporinas orais vêm sendo utilizadas com grande frequência no tratamento dessas infecções, porém, as mais antigas, principalmente as de primeira geração, não apresentam boa atividade perante patógenos comuns e de grande importância clínica, tais como o *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, e alguns membros da família *Enterobacteriaceae* produtores de β-lactamases, como a *Klebsiella pneumoniae*.

As infecções do trato respiratório estão entre as mais frequentes infecções humanas, sendo as do trato respiratório inferior muitas vezes letais, principalmente em pacientes hospitalizados. Para se otimizar os procedimentos de tratamento dessas infecções, torna-se muito importante a correta identificação do agente causador, assim como o conhecimento do padrão de sensibilidade desse agente diante dos diversos antimicrobianos frequentemente utilizados na prática médica.

Na prática diária, muitas vezes, não é realizado o diagnóstico etiológico dessas infecções, devido a vários fatores, inclusive a falta de um Laboratório de Microbiologia especializado. Com o aumento da resistência aos antimicrobianos destes microrganismos, novos antibióticos foram desenvolvidos para se obter um tratamento mais eficaz.

Nas últimas duas décadas, as propriedades antibacterianas e farmacocinéticas das cefalosporinas parenterais têm sido, progressivamente, aprimoradas por meio de modificações nas posições 3 e 7 α do núcleo cephem. No entanto, tornava-se difícil criar uma estrutura cephem que combinasse, satisfatoriamente, após administração oral, uma boa atividade bactericida perante patógenos gram-negativos e, também, uma alta estabilidade na presença de β-lactamases.

Nos últimos anos, as bactérias gram-negativas têm desenvolvido um aumento de resistência a diversos β-lactâmicos orais, como a ampicilina e cefalexina. Muitas cepas possuem plasmídios que conferem resistência a diversos antimicrobianos de uso oral, limitando, assim, sua eficácia.

O cefetamet pivoxil é uma nova cefalosporina oral, estável à ação de diversas β-lactamases, e que requer uma deesterificação durante o processo de absorção, para formar o cefetamet, que é a droga microbiologicamente ativa¹³.

O cefetamet possui um amplo espectro de atividade antimicrobiana, perante muitas bactérias aeróbias gram-positivas e gram-negativas^{14,15}.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade do cefetamet e outros 11 agentes antimicrobianos, diante de bactérias recentemente isoladas de pacientes com infecções do trato respiratório.

O método usual para se estudar, comparativamente, *in vitro* diversos agentes antimicrobianos é mediante determinação da concentração inibitória mínima (MIC) das drogas em estudo diante de um grupo selecionado de microrganismos recentemente isolados.

A concentração inibitória mínima (MIC) é, entretanto, um parâmetro estático do efeito antibacteriano, porque não leva em consideração as características farmacodinâmicas da droga em estudo¹⁶. O valor isolado do MIC é, simplesmente, uma medida da potência *in vitro* do antibiótico testado.

MATERIAIS E MÉTODOS

Microrganismos

Um total de 376 bactérias recentemente isoladas de pacientes com infecções do trato respiratório foram utilizadas neste estudo, que foi realizado num período de seis meses (fevereiro a agosto de 1993).

Os microrganismos estudados foram os seguintes: *Streptococcus pneumoniae*, 90 cepas; *Haemophilus influenzae*, 70 cepas; *Klebsiella pneumoniae*, 49 cepas; *Streptococcus* β-hemolíticos, 56 cepas; *Moraxella catarrhalis*, 11 cepas.

Os microrganismos foram isolados a partir de diversos materiais clínicos, tais como secreção traqueal, lavado brônquico, escarro, secreção nasal, aspirado de seios da face e outros, e sua identificação foi realizada por meio de métodos estandarizados recomendados pela Sociedade Americana de Microbiologia¹⁶, e quando necessário, foram conservados a -70°C, até a realização do estudo.

Cepas padrões (*Escherichia coli* ATCC 25922 e *Haemophilus influenzae* ATCC 49247) foram utilizadas durante a realização deste estudo, de acordo com as normas recomendadas pelo National Committee for Clinical Laboratories Standards — NCCLS¹⁷.

Preparo do inóculo — Utilizando-se técnica asséptica, 4 a 5 colônias isoladas em cultura pura do mesmo microrganismo, a partir de um crescimento em ágar sangue após 18 a 24 horas de incubação a 35°C, foram inoculadas em Trypticase Soy Broth (TSB) e incubadas por 2 a 6 horas a 35°C até se obter uma turvação equivalente a escala 0,5 de McFarland, o que corresponde a uma concentração de, aproximadamente, 1,5 x 10⁸ microrganismos/mL.

Agentes antimicrobianos testados — Os seguintes antibióticos foram estudados, em concentrações que variaram de 0,025 até 16µg/mL: clindamicina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/ácido clavulânico, doxaciclina, eritromicina, penicilina, cefadroxil, cefalexina, cefaclor, cefuroxima e cefetamet.

Determinação da concentração inibitória mínima (MIC) — A determinação do MIC foi realizada por meio do sistema Sceptor (Becton Dickinson Laboratories), que consiste de placas plásticas de microtitulação pré-preparadas nas quais os antibióticos a serem estudados já se encontravam incorporados, na forma liofilizada, em diversas diluições; cada placa era utilizada para o teste de um único microrganismo, e um dos orifícios de cada placa era isento de qualquer droga, sendo utilizado para verificação de controle de crescimento da bactéria testada.

Mediante uso de uma alça descartável, padronizada por este método, uma alçada do inóculo padronizado em TSB era transferida para um tubo especial do sistema Sceptor, que continha 10mL de caldo de cultura apropriado para o teste.

Utilizando-se um pipetador automático, inoculavam-se os orifícios das placas do Sceptor que continham os diversos antibióticos, com 100µL do inóculo padronizado. Os painéis do Sceptor eram incubados por 18 a 24 horas a 35°C, e a partir do orifício de controle de crescimento bacteriano realizava-se um repique em placa de ágar sangue, para se verificar a pureza da cultura.

Para a realização do teste com bactérias fastidiosas, os painéis eram incubados a 35°C, em atmosfera de 5 a 10% de CO₂, por 18 a 24 horas.

Critérios interpretativos — A concentração inibitória mínima (MIC) era relatada como a menor concentração do agente antimicrobiano que inibia completamente o crescimento visível dos microrganismos testados, após 18 a 24 horas de incubação a 35°C¹⁰.

Considerou-se, como MIC₅₀ e MIC₉₀, a concentração do agente antimicrobiano (µg/mL) que inibia 50% e 90%, respectivamente, das cepas testadas.

RESULTADOS

Na tabela (*pág. seguinte*) estão relatados os resultados obtidos da sensibilidade das 376 bactérias estudadas perante os 12 antimicrobianos testados, por meio da determinação do MIC₅₀ e MIC₉₀.

Como podemos observar, o MIC₉₀ do cefetamet diante do *Streptococcus pneumoniae* (n=90), *Haemophilus influenzae* (n=70) e *Moraxella catarrhalis* (n=11) foi de 1µg/mL, enquanto que para *Klebsiella pneumoniae* e *Streptococcus* β-hemolíticos foi de 0,5µg/mL.

Tabela — MIC₅₀ e MIC₉₀ dos 12 antimicrobianos testados diante das 376 bactérias isoladas de infecções do trato respiratório (ITR)

Organismo		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus</i> β-homolítico	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Número de isolados		90	70	56	149	11
Clindamicina	MIC ₅₀	≤ 0,5	2	≤ 0,5	> 16	≤ 0,5
	MIC ₉₀	≤ 0,5	8	≤ 0,5	> 16	1
Ampicilina	MIC ₅₀	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	> 16	≤ 0,25
	MIC ₉₀	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25	> 16	≤ 0,25
Ampicilina/Sulbactam	MIC ₅₀	≤ 0,25/0,12	0,5/0,25	≤ 0,25/0,12	8/4	≤ 0,25/0,12
	MIC ₉₀	≤ 0,25/0,12	0,5/0,25	≤ 0,25/0,12	> 16/8	≤ 0,25/0,12
Amoxicilina/ Ácido clavulânico	MIC ₅₀	0,25/0,12	0,5/0,25	≤ 0,25/0,12	4/2	≤ 0,25/0,12
	MIC ₉₀	0,5/0,25	1/0,5	0,5/0,25	> 16/8	0,5/0,25
Doxaciclina	MIC ₅₀	0,5	0,5	0,5	2	2
	MIC ₉₀	8	2	8	> 16	8
Eritromicina	MIC ₅₀	≤ 0,25	2	0,25	> 16	0,5
	MIC ₉₀	1	4	0,5	> 16	0,5
Penicilina	MIC ₅₀	≤ 0,06	0,25	≤ 0,06	> 4	≤ 0,06
	MIC ₉₀	0,12	2	≤ 0,06	> 4	0,12
Cefadroxil	MIC ₅₀	1	16	≤ 0,25	8	0,5
	MIC ₉₀	2	> 16	1	> 16	2
Cefalexina	MIC ₅₀	1	8	≤ 0,25	4	2
	MIC ₉₀	4	> 16	2	16	2
Cefaclor	MIC ₅₀	0,5	4	≤ 0,25	1	0,5
	MIC ₉₀	1	16	0,5	> 16	2
Cefuroxima	MIC ₅₀	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25	2	≤ 0,25
	MIC ₉₀	0,5	1	≤ 0,25	4	0,5
Cefetamet	MIC ₅₀	0,5	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25
	MIC ₉₀	1	1	0,5	0,5	1

As outras quatro cefalosporinas testadas mostraram resultados bem inferiores de eficácia; as cefalosporinas de 1ª geração testadas, cefadroxil e cefalexina, mostraram um MIC₉₀ igual ou superior a 16µg/mL para *H. influenzae* e *K. pneumoniae*, além de MICs₉₀ superiores aos obtidos pelo cefetamet, perante as demais bactérias.

Das outras duas cefalosporinas de 2ª geração testadas, cefaclor e cefuroxima, houve uma melhor atividade do cefuroxima, cujo MIC₉₀ para *K. pneumoniae* foi de 4µg/mL, sendo a atividade do cefaclor semelhante à das cefalosporinas de 1ª geração, com MICs₉₀ igual ou superior a 16µg/mL para *H. influenzae* e *K. pneumoniae*.

As demais drogas testadas apresentaram uma atividade inferior à do cefetamet, inclusive a associação ampicilina/sulbactam e amoxicilina/ácido clavulânico, os quais, diante da *Klebsiella pneumoniae*, apresentaram MICs₉₀ superiores a 16/8µg/mL.

Quando comparamos os resultados obtidos pelo cefetamet e pelas outras quatro cefalosporinas tes-

tadas (cefadroxil, cefaclor, cefalexina e cefuroxima), verificou-se que os menores valores de MIC, portanto uma melhor atividade antimicrobiana, foram observados com o cefetamet, seguido pelo cefuroxima, tendo as demais cefalosporinas uma atividade bem inferior.

DISCUSSÃO

A resistência aos antimicrobianos está aumentando, nos últimos anos, entre patógenos do trato respiratório.

Nas últimas décadas, tem havido um grande esforço no descobrimento e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Avanços tecnológicos no estudo da estrutura química de diversos antimicrobianos e, também, um melhor conhecimento da fisiologia e dos diversos mecanismos de resistência das bactérias têm levado ao rápido desenvolvimento de novos antibióticos, com um espectro de ação mais amplo.

O processo de desenvolvimento de novos antimicrobianos envolve estudos precisos de seu mecanismo de ação e exaustivas pesquisas da eficácia e segurança de seu uso. Esse processo, em geral, é demorado, podendo levar vários anos para ser completado, sendo realizados, durante esse período, inúmeros ensaios multicêntricos clínicos e laboratoriais.

Neste trabalho, teve-se como objetivo estudar a sensibilidade de bactérias isoladas do trato respiratório, pois essas infecções estão entre as mais frequentes infecções humanas, constituindo-se as do trato respiratório inferior uma das principais causas de mortalidade em pacientes hospitalizados.

Nas infecções do trato respiratório, destaca-se como os principais agentes causadores o *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* e algumas espécies de estreptococos β -hemolíticos.

Embora esses microrganismos possam também ser isolados em culturas de vias aéreas superiores — e este seja um dos principais motivos pelo qual o exame microbiológico de determinados materiais de trato respiratório seja, com razão, criticável, pois seu isolamento pode não representar o real agente patogênico — isso não foi considerado significativo neste trabalho, pois o objetivo era determinar a sensibilidade desses microrganismos perante diversos antimicrobianos, e não se eram agentes realmente patogênicos.

A resistência dos isolados clínicos de *Streptococcus pneumoniae* é independente da produção de β -lactamase, enquanto a resistência das outras espécies aqui estudadas é devida a produção de β -lactamases. Os pneumococos apresentam, como um dos principais mecanismos de resistência aos β -lactâmicos, alterações na afinidade de PBPs. Além disso, muitos pneumococos são resistentes à lise da parede celular e podem cessar seu crescimento em concentrações de penicilina equivalentes ao MIC, mas permanecem viáveis mesmo perante concentrações mais elevadas, e é a este fenômeno que denominamos tolerância.

No que se refere a *Moraxella catarrhalis*, aproximadamente 70% a 90% dos isolados clínicos são produtores de β -lactamase. As enzimas produzidas são a BRO-1 e BRO-2, que são mediadas por transposons, o que explica sua rápida disseminação; essas β -lactamases hidrolisam os compostos de penicilina muito rapidamente, o mesmo ocorrendo numa extensão menor com as cefalosporinas de primeira geração.

No caso de *Haemophilus influenzae*, a resistência é devida, principalmente, a β -lactamases mediadas por transposons, principalmente a TEM-1. A incidência de cepas de *H. influenzae* produtoras de beta-lactamase varia grandemente de acordo com a região, de 6% a 90%¹².

Quanto a resistência observada em cepas de *Klebsiella pneumoniae*, ela pode ser cromossomal ou

plasmidial, e relatos mais recentes têm demonstrado a importância das enzimas de espectro expandido, derivadas de TEM-1 e TEM-2, denominadas TEM-3 a TEM-21, constituindo a grande maioria das cepas produtoras dessas enzimas. Assim, os fatores de resistência da *K. pneumoniae* são mais complexos, pois a maioria das cepas contém uma beta-lactamase cromossômica que pode ser induzida pela maioria dos agentes beta-lactâmicos.

Como observamos nos resultados obtidos ante as cepas de *Klebsiella pneumoniae*, todos os antimicrobianos testados apresentaram uma atividade inferior à do cefetamet; isso, provavelmente, se deve a produção de beta-lactamases por essa bactéria, e sendo o cefetamet mais estável a essas enzimas, sua ação é, sem dúvida, mais eficaz diante dessas cepas.

No que se refere aos estreptococos β -hemolíticos, os isolados de materiais clínicos são altamente suscetíveis às penicilinas ou ampicilina. Níveis de resistência à eritromicina, neste grupo de bactérias, têm alcançado taxas de 20% a 44%, dependendo do país, sendo, neste estudo, todas as 56 cepas analisadas sensíveis a esse antibiótico.

Para infecções devidas a cepas de *H. influenzae* ou de *M. catarrhalis* produtoras de β -lactamase, uma cefalosporina resistente à hidrólise ou uma combinação de antibióticos contendo um inibidor de β -lactamase e ampicilina ou amoxicilina podem ser usados. Cepas de *H. influenzae* resistentes à ampicilina e não produtoras de β -lactamase não responderão a esse esquema, porém são extremamente raras.

Outro aspecto a ser considerado é o aumento observado de resistência dos pneumococos às penicilinas, cefalosporinas e outros agentes β -lactâmicos.

Como podemos observar nos resultados obtidos, o cefetamet apresentou uma alta atividade *in vitro* perante todas as bactérias testadas, possuindo um espectro de atividade semelhante à de outras cefalosporinas recentemente desenvolvidas.

A atividade superior do cefetamet, comparada com outras cefalosporinas orais mais antigas, diante da grande variedade de patógenos testados, pode ser atribuída a dois aspectos principais, que seriam uma maior afinidade às principais PBPs e a um forte aumento da estabilidade na presença de beta-lactamases.

O cefetamet demonstrou ser, conforme estudos já realizados¹⁵ e pelos resultados obtidos, muito mais estável à hidrólise por várias β -lactamases do que a cefalexina e o cefaclor.

Essa grande estabilidade foi muito bem documentada nos testes aqui realizados, onde observamos uma alta atividade *in vitro* diante de diversas cepas produtoras de beta-lactamases.

Outra propriedade verificada com o cefetamet foi a sua grande atividade *in vitro*, que excede a de muitos antibióticos de uso oral mais antigos, como a

cefalexina e o cefadroxil, e também de outros mais recentes, como o cefuroxima.

A boa atividade do cefetamet diante dos isolados de *Moraxella catarrhalis* pode, sem dúvida alguma, ser atribuída a sua estabilidade à ação das beta-lactamases.

Em conclusão, os resultados aqui apresentados, representados pelo MIC₉₀ dos testes de sensibilidade realizados, confirmam a ótima atividade do cefetamet perante os patógenos mais comumente isolados de pacientes com infecções do trato respiratório. Como vimos, uma concentração de 1,0µg/mL do cefetamet foi capaz de inibir 97% de todas as bactérias testadas.

Este trabalho teve suporte financeiro, para sua execução técnica, dos Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

SUMMARY

***In vitro* activity of cefetamet compared with other antimicrobial agents against bacteria isolated from respiratory tract infections**

Cefetamet pivoxil is a new β lactamase orally stable administered cephalosporin. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens has become an important problem for both the physician and the microbiologist and the patterns of resistance vary greatly depending on geographic location, often requiring in vitro susceptibility testing of isolates.

Purpose — *The in vitro activity of cefetamet, the microbiologically active metabolite of the prodrug cefetamet pivoxil, was compared with other 11 drugs against 376 bacterial strains recently isolated from patients with respiratory tract infections.*

Methods — *The comparative activity in vitro of cefetamet and other 11 antimicrobial agents was measured against 376 bacterial strains isolated from patients with respiratory tract infections, during a six month period. Through the determination of minimum inhibitory concentration by the microdilution technique, patterns of antimicrobial resistance were reported.*

Results — *Cefetamet showed high in vitro activity against all the bacteria tested, possessing a spectrum of activity similar to that of other recently developed oral cephalosporins. The good activity of cefetamet against β-lactamase producing isolates, like *Moraxella catarrhalis*, can be due to its β-lactamase stability. At a concentration of 1.0µg/mL, cefetamet inhibited 97% of all the tested bacteria.*

Conclusion — *The MIC₉₀ of the cumulative susceptibility results of the 12 antimicrobics tested in the 376 strains studied, confirm the excellent activity of cefetamet against the common respiratory tract pathogens.* [Rev Ass Med Brasil 1997; 43(1): 47-52.]

KEY WORDS: Respiratory tract infections. In vitro activity. Oral cephalosporins.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 171-96.
2. Slevin NJ, Artken J, Thornley PE. Clinical and microbiological features of *Branhamella catarrhalis* bronchopulmonary infections. *Lancet* 1984; 782-3.
3. Wallace RJ, Steingrube VA, Nash DR *et al.* BRO β-lactamases of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxaella*, including evidence for chromosomal β-lactamase transfer by conjugation in *B. catarrhalis*, *N. nonliquefaciens* and *M. lacunata*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1.845-54.
4. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2.075-80.
5. Alvarez S, Jones M, Holtsclaw-Berk S, Guarderas J, Berk SL. *In vitro* susceptibilities and β-lactamase production of 53 clinical isolates of *Branhamella catarrhalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 646-7.
6. Christensen JJ, Keiding J, Schumacher H, Bruun B. Recognition of a new *Branhamella catarrhalis* β-lactamase BRO-3(letter). *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 774-5.
7. Kayser FH, Morenzoni G, Santanam P. The second European collaborative study on the frequency of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 810-7.
8. De Groot R, Chaffin DO, Kuehn M, Smith AL. Trimethoprim resistance in *Haemophilus influenzae* is due to altered dihydrofolate reductases. *Biochem J* 1991; 274: 657-62.
9. Kleemola M, Saikla P, Vissakorpi R, Wang SP, Grayston JT. Epidemics of pneumonia caused by Twar, a new Chlamydia organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 1988, 157: 230-6.
10. Murray HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protein manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. *Am J Med* 1975; 58: 229-42.
11. Saikku P, Wang SP, Kleemola M *et al.* An epidemic of mild pneumoniae due to an unusual strain of *Chlamydia psittaci*. *J Infect Dis* 1985; 151: 832-9.
12. Bille J, Moser F, Francioli P. Etiology of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5: 389-90.
13. Hayashi Y, Kato M, Matsuura T *et al.* Basic and clinical studies on cefetamet pivoxil. *Chemotherapy* (Tokyo), 1990; 38 (suppl 1): 143-8.
14. Bauernfeind A, Jungwirth R, Schweighart S *et al.* Antibacterial activity and stability towards new betalactamases of eleven oral cephalosporinases. *Infection* 1990; 18 (suppl 3): 155-61.
15. Neu HC, Chin NX, Labthavikul P. *In vitro* activity and betalactamase stability of two oral cephalosporins, cefetrame (Ro 19-5247) and cefetamet (Ro 15-8074). *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 423-8.
16. Balows A, Hausler Jr WJ, Herrmann KL *et al.* *Manual of clinical microbiology*. 5th ed, American Society for Microbiology, 1991.
17. National Committee for Clinical Laboratories Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. 3rd ed, Approved standard; NCCLS Document M7-A3, vol.13, nº 25; Villanova, PA., 1993.