

## CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA AÇÃO DA MEROPENEMA, IN VITRO E IN VIVO, EM INFECÇÕES DIAGNOSTICADAS EM PEQUENOS ANIMAIS

Fabiano Montiani-Ferreira  
José Francisco Warth  
José Ricardo Pachaly  
Larissa Reifur  
Cláudia Fagundes Dotti

MONTIANI-FERREIRA<sup>1</sup>, F.; WARTH<sup>2</sup>, J.F.; PACHALY<sup>3</sup>, J.R.; REIFUR<sup>4</sup>, L.; DOTTI<sup>5</sup>, C.F.  
Contribuição ao estudo da ação da meropenema, *in vitro* e *in vivo*, em infecções diagnosticadas em pequenos animais. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 2(2) : p. 131-134, ago./dez., 1999.

**RESUMO:** O presente trabalho é uma contribuição ao estudo da ação *in vivo* e *in vitro* da meropenema, droga do grupo dos antibióticos carbapenêmicos. Para a análise *in vitro*, foram desenvolvidos discos contendo 10 mg da droga para serem empregados em antibiogramas do tipo difusão em meio de cultura (ou teste de Kirby Bauer). Para o teste *in vivo*, preparou-se colírio da droga, na concentração de 0,5% em solução fisiológica de NaCl 0,9%. A meropenema demonstrou excelente eficiência *in vitro* e *in vivo* contra diferentes bactérias isoladas de pequenos animais, representando o primeiro relato da utilização da meropenema em medicina veterinária.

**PALAVRAS-CHAVE:** antibiótico, meropenema, infecções, conjuntivite, cães, gatos

## CONTRIBUTION TO THE STUDY OF THE *IN VITRO* AND *IN VIVO* ACTION OF MEROPENEM AGAINST INFECTIONS DIAGNOSED IN SMALL ANIMALS

MONTIANI-FERREIRA, F.; WARTH, J.F.; PACHALY, J.R.; REIFUR, L.; DOTTI, C.F. Contribution to the study of the *in vitro* and *in vivo* action of meropenem against infections diagnosed in small animals. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 2(2) : p. 131-134, ago./dez., 1999.

**ABSTRACT:** This article is a contribution to the study of meropenem *in vitro* and *in vivo* action against several bacterias isolated from small animals. Kirby Bauer test diffusion discs containing 10mg of meropenem were employed in *in vitro* analysis in different media containing different bacterial growth isolated from different small animals infections. For *in vivo* analysis an eye drop formulation with 0.5% of meropenem in 0.9% saline solution was prepared. Some cases of conjunctivitis in small animals were treated with this formula. Meropenem showed excellent *in vitro* and *in vivo* action against several bacterias isolated from small animals, and this is the first report of the use of this drug in veterinary medicine.

**KEY WORDS:** antibiotic, meropenem, infections, conjunctivitis, dogs, cats.

<sup>1</sup> Médico Veterinário, Mestre, Professor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Departamento de Medicina Veterinária do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba - PR - Brasil. [montiani@bsi.com.br](mailto:montiani@bsi.com.br)

<sup>2</sup> Médico Veterinário, Mestre, Professor de Microbiologia do Departamento de Patologia Básica do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba - PR - Brasil..

<sup>3</sup> Médico Veterinário, Mestre, Doutor, Professor de Clínica Médica e Odontologia Veterinária do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Paranaense - UNIPAR, Umuarama - PR - Brasil. [pachaly@fenixnet.com.br](mailto:pachaly@fenixnet.com.br)

<sup>4</sup> Médica Veterinária, Professora da Escola Técnica da Universidade Federal do Paraná, Aluna do Curso de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba - PR - Brasil.

<sup>5</sup> Médica Veterinária Autônoma, Curitiba - PR - Brasil.

## CONTRIBUICIÓN AL ESTUDIO DE LA ACCIÓN *IN VITRO* Y *IN VIVO* DE LA MEROPENEMA, EN INFECCIONES DIAGNOSTICADAS EN ANIMALES PEQUEÑOS

MONTIANI-FERREIRA, F.; WARTH, J.F.; PACHALY, J.R.; REIFUR, L.; DOTTI, C.F. Contribución al estudio de la acción *in vitro* y *in vivo* de la meropenema, em infecciones diagnosticadas en animales pequeños. *Arq. ciên. vet. zool. UNIPAR*, 2(2) : p. 131-134, ago./dez., 1999.

**RESUMEN:** Este trabajo es una contribución al estudio de la acción *in vitro* y *in vivo* de la meropenema contra varias bacterias aisladas de animales. Para pruebas de Kirby Bauer se desarrollaron discos de difusión conteniendo 10 mg de meropenema, que fueran empleados para análisis *in vitro* en medios diferentes que contenían diferentes cultivos bacterianos aislados de infecciones de animales pequeños. Para análisis *in vivo* fue preparada una formulación de colirio con 0,5% de meropenema en solución salina fisiológica de NaCl a 0,9%. Com este colirio se realizó el tratamiento de algunos casos de conjuntivitis en perros y gatos. En este estudio la eficacia *in vitro* y *in vivo* de la meropenema fué excelente contra varias bacterias aisladas de animales pequeños, y este es el primer informe del uso de esta droga en medicina veterinaria.

**PALABRAS-CLAVE:** antibiótico, meropenema, infección, conjuntivitis, perros, gatos.

### Introdução

Entre os mais novos antibióticos beta-lactâmicos estão o grupo dos antibióticos monobactâmicos, representado pelo aztreonam, o grupo dos carbacefêmicos, representado pelo loracarbef e, finalmente, o grupo dos carbapenêmicos, também conhecidos como tienamicinas, representados por imipenema, meropenema e biapenema.

O aztreonam, um antibiótico beta-lactâmico monocíclico monobactâmico, possui espectro de ação estreito, sendo indicado somente para infecções causadas por bactérias Gram-negativas produtoras de beta-lactamase, por possuir alta afinidade pela PLP-3 em bactérias Gram-negativas. Não possui afinidade por qualquer PLP de bactérias Gram-positivas, não possuindo, portanto, atividade contra bactérias Gram-positivas e bactérias anaeróbicas incluindo *Bacteroides fragilis* (ORSINI & PERKONS, 1994). Os antibióticos monobactâmicos possuem apenas um único anel estrutural que não é afetado pela beta-lactamase. São ativos contra inúmeras enterobactérias como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp. e *Enterobacter* spp., além de atuar contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitides* (AXELROD *et al.* 1994; LOEB, 1993; GARVEY, 1995; PAPICH, 1995).

O loracarbef é um antibiótico carbacefêmico de administração oral, muito semelhante às cefalosporinas de segunda geração quanto a estrutura e ação anti-bacteriana. Em pessoas, vem sendo utilizado para tratar infecções respiratórias, cutâneas e urinárias, mas seu uso em animais ainda não foi muito explorado (LOEB, 1993; ORSINI & PERKONS, 1994; GARVEY, 1995, PAPICH, 1995).

A imipenema (N-formimidoltenamicina) foi descoberta em 1983, sendo isolada como produto do *Streptomyces cattleya*. É um antibiótico de amplo espectro que, quando utilizado isoladamente, é inativado pela enzima renal dihidropeptidase-I (DHP-I), resultando em um composto potencialmente tóxico aos próprios rins. Para evitar a nefrotoxicidade (necrose tubular aguda) da imipenema, associa-se a ela uma substância denominada cilastatina. A cilastatina não possui ação antibacteriana, porém inibe de modo eficaz e irreversível a dihidropeptidase-I renal (AXELROD *et al.*, 1994; GARVEY, 1995). A combinação produz um agente antimicrobiano de amplo espectro, resistente à ação da beta-lactamase bacteriana. A estrutura compacta e o pequeno tamanho da molécula ativa são responsáveis pela possibilidade de atravessar a membrana externa de bactérias Gram-negativas. É um potente indutor da produção de beta-lactamases que podem degradar outros antibióticos beta-lactâmicos (REESE & BETTS, 1995). A imipenema é o antibiótico de

maior espectro de ação conhecido atualmente, sendo efetiva também para alguns enterococos como o *Enterococcus faecalis*. Possui excelente atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* (GARVEY, 1995). Segundo AXELROD *et al.* (1994) o grande espectro de ação da droga é devido à sua capacidade de atravessar a matriz protéica da membrana de muitas bactérias Gram-negativas, a possuir alta afinidade pelas PLP de várias bactérias e a apresentar resistência à hidrólise praticada por várias beta-lactamases. O alto preço da droga, entretanto, limita sua utilização.

Outros antibióticos carbapenêmicos, como meropenema e biapenema são mais estáveis frente à DHP-I. A meropenema é o membro do grupo que possui a maior estabilidade frente à enzima, e pode ser administrada sem a cilastatina (NORRBY, 1995). A meropenema é um dos antibióticos de maior espectro de ação conhecidos atualmente, e possui excelente atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Seu grande espectro de ação é devido à capacidade de atravessar a matriz protéica da membrana de muitas bactérias Gram-negativas, a possuir alta afinidade pelas PLP de várias bactérias e a apresentar resistência à hidrólise por várias beta-lactamases. Seu alto preço é um fator limitante ao emprego em animais.

Este trabalho teve o objetivo de explorar a eficiência antibacteriana da meropenema *in vivo*, em cães e gatos portadores de conjuntivite, por meio do uso de colírio em concentração a 0,5% em solução salina fisiológica, e *in vitro*, através da utilização de discos de difusão em ágar-gel em diferentes culturas bacterianas.

### Material e Métodos

A partir de uma amostra de 1 g de meropenema, foram desenvolvidos discos de sensibilidade, contendo 10 mg da droga, para serem empregados em antibiogramas do tipo difusão em ágar-gel (teste de Kirby Bauer). A qualidade dos discos de sensibilidade foi testada previamente, e eles se mostraram ativos contra *E.coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Em seguida, os discos foram distribuídos entre os principais laboratórios de análises clínicas veterinários da cidade de Curitiba - PR, para serem utilizados rotineiramente nos antibiogramas. Os discos foram empregados em 32 culturas bacterianas, crescidas a partir de material

colhido de infecções de diferentes tecidos de cães e gatos.

Adicionalmente, para exploração da eficiência *in vivo*, foi desenvolvida, em um laboratório especializado na manipulação de produtos oftálmicos, uma formulação experimental de colírio. Este colírio tinha concentração de 0,5%, empregando como veículo solução salina fisiológica estéril (NaCl a 0,9%), sem adição de conservantes. Durante o experimento, foi estocado obrigatoriamente sob refrigeração. Da casuística clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná, empregaram-se seis pacientes cujo diagnóstico era de conjuntivite bacteriana e havia isolamento do agente causal. Para o tratamento, instilou-se no saco conjuntival de cada um dos pacientes uma gota do colírio, a cada quatro horas (ou seja, 6 vezes ao dia), durante 10 dias.

### Resultados

As seguintes culturas bacterianas, isoladas das infecções, mostraram-se sensíveis à ação *in vitro* da meropenema: *Streptococcus canis* (1 amostra), *Streptococcus* spp. beta-hemolítico (1 amostra), *E. coli* (5 amostras), *Pseudomonas aeruginosa* (2 amostras), *Staphylococcus intermedius* (17 amostras), *Proteus* spp. (3 amostras) e *Klebsiella* spp. (3 amostras).

Após o período proposto de tratamento com o colírio de meropenema notou-se completa remissão de todas as infecções conjuntivais causadas pelas seguintes bactérias: *Staphylococcus* spp. coagulase negativo (4 casos), *Streptococcus pyogenes* (1 caso), *Pasteurella multocida* (1 caso). Não foram notadas reações compatíveis com irritação conjuntival pela droga, tais como congestão ou quemose, ou ainda quaisquer outros efeitos colaterais oftálmicos e/ou sistêmicos.

### Conclusão

O espectro de ação *in vitro* da meropenema mostrou-se bastante amplo. A droga foi ativa contra diferentes bactérias comumente isoladas em pequenos animais, incluindo Gram-positivas, como *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp., Gram-negativas, como *Proteus* spp. e *Pasteurella* spp., e mesmo aquelas bactérias Gram-negativas usualmente resistentes a muitos antibióticos, como

é o caso da *Pseudomonas aeruginosa*. Tal fato coloca a meropenema em importante posição no arsenal anti-infeccioso disponível no mercado, fazendo com que sua maior utilização por clínicos de pequenos animais comece a ser analisada, principalmente no que diz respeito ao aspecto *in vivo*.

A meropenema formulada na apresentação de colírio, na concentração de 0,5%, mostrou-se eficiente no tratamento de algumas conjuntivites, rotineiramente diagnosticadas em cães e gatos. Maiores afirmações sobre sua eficiência *in vivo* na formulação aqui mencionada, entretanto, merecem maiores estudos.

Não obstante, o presente trabalho consiste no primeiro relato da utilização da meropenema em medicina veterinária, e uma contribuição inicial para o estudo desta droga.

### Referências Bibliográficas

AXELROD, J.; DALY, J.S.; GLEW, R.H.; BARZA, M. & BAKER, A.S. Antibacterials. In: ALBERT D.M. & JAKOBIEC, F.A. *Principles and practice of ophthalmology - Basic sciences*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994. p. 940-961.

- GARVEY, M. How to treat systemic infections. *Smith-Kline Beecham managing microbes symposium*. The North American veterinary conference; Video collection, set 3, tape 2; Veterinary Learning Systems Co., Inc., Trenton, NJ, 1995.
- LOEB, S. *Physician's drug handbook*, 5. ed., Springhouse: Springhouse Corporation, 1993. 820 p.
- MONTIANI-FERREIRA, F. Classes de antibióticos. In: \_\_\_\_\_ *Antibioticoterapia em pequenos animais*, São Paulo: Ícone, 1997. 214 p. p. 43-102.
- NORRBY, S.R. Carbapenemas. In: Cunha, B.A.: *Antimicrobial therapy II, The medical clinics of North America*, Philadelphia, v. 79, n. 4, p. 745-759, 1995.
- ORSINI, J.A. & PERKONS, S. New beta-lactam antibiotics in critical care medicine. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*, Trenton, v. 16, n. 2, p. 183-188, 1994.
- PAPICH, M.G. Antimicrobial drugs. In: ETTINGER, S.J. & FELDMAN, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*, 4. ed., v. 1, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. 21456 p.p. 272-274.
- REESE, R.E. & BETTS, R.F. *Manual de antibióticos*, 2.ed., Rio de Janeiro: MEDSI, Editora Médica e Científica, 1995, 633 p.

Recebido para publicação em 7/04/99.  
Received for publication in 7 April 1999.  
Recebido para publicación en 15/04/99.