

## TRATAMENTO, POR MEIO DA PIPERACILINA SÓDICA, DE INFECÇÕES BACTERIANAS

João Silva de MENDONÇA (1), Vicente AMATO NETO (2), Caio ROSENTHAL (1) e Mozart Bezerra ALVES FILHO (1)

### RESUMO

Vinte pacientes hospitalizados, acometidos por infecções causadas por bactérias patogênicas, foram incluídos em estudo aberto e controlado, destinado a avaliar a eficácia sob o ponto de vista clínico, a resposta bacteriológica e a possível ocorrência de efeitos colaterais do tratamento com a piperacilina sódica aplicada por via parenteral. As infecções estavam situadas no trato urinário em 19 doentes, sendo que em quatro existia complicação; em apenas um enfermo o processo correspondeu à pneumonia bacteriana. Habitualmente houve administração da dose média de 12 g cotidianamente, por via intravenosa e durante seis dias, ocorrendo a seguir uso intramuscular de 4 g em 24 horas, no decurso de mais quatro dias. A análise dos resultados evidenciou 75% de curas clínicas e 20% de melhoras. A erradicação das bactérias definitiva ou temporária, sucedeu em 80% dos casos. Efeitos colaterais significativos não foram observados.

Segundo os Autores, o antibiótico em apreço é seguro, eficaz e bem tolerado, constituindo terapêutica válida para indivíduos com afecções motivadas por germes sensíveis, de acordo com espectro de ação, *in vitro*, que se aproxima do decorrente da soma de atividades da ampicilina e da carbenicilina.

### INTRODUÇÃO

A piperacilina é uma nova penicilina semi-sintética desenvolvida por UEO & col.<sup>15</sup> e que exhibe ação bactericida de amplo espectro<sup>2,11,16,18</sup>. A maioria dos bacilos aeróbicos Gram-negativos, *Pseudomonas* e também bactérias anaeróbicas estão incluídos nesse contexto de atividade, já existindo relatórios publicados ou disponíveis sobre a eficácia do antibiótico em apreço no tratamento de infecções respiratórias, urinárias, ginecológicas e cirúrgicas, entre outras<sup>1</sup>.

Pelo seu espectro *in vitro*, a piperacilina recebeu análise comparativa com outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (penicilinas semi-sintéticas e cefalosporinas) e, a propósito, ficou comprovado comportamento bastante favorável<sup>6,7,9,13,14,17</sup>.

Avaliações de toxicidade em animais de laboratório demonstraram que a piperacilina é semelhante à ampicilina injetável em termos de segurança. No que tange a seres humanos, houve idêntica verificação, a par de boa tolerância, após emprego intravenoso ou intramuscular<sup>1</sup>.

O medicamento referido, não absorvido pelo tubo digestivo, precisa ser utilizado parenteralmente. Os níveis séricos decrescem em maior ou menor período de tempo, na dependência da dose injetada e da maneira de aplicação<sup>1</sup>. A injeção de 2 g ou 4 g, em veia, possibilita a obtenção de concentrações sanguíneas de 305  $\mu\text{g/ml}$  e 412  $\mu\text{g/ml}$ , com persistência de quantidades eficazes por quatro e oito horas, respectivamente.

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo. Serviço de Doenças Transmissíveis

(1) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis

(2) Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis

## MATERIAL E MÉTODOS

Vinte pacientes adultos, de ambos os sexos e internados para tratamento de infecções diversas, fizeram parte de ensaio para averiguação da capacidade terapêutica, da resposta bacteriológica e da tolerabilidade à piperacilina sódica. Comprovação de patógeno sensível ao antibiótico, análises laboratoriais de rotina e seguimento clínico diário participaram do protocolo da pesquisa.

A distribuição dos doentes quanto ao sexo, à cor, à idade e ao peso está apresentada no

Quadro I. Por seu turno, os diagnósticos figuram no Quadro II, que evidencia o predomínio de infecções urinárias agudas, não complicadas (15 casos), ao lado de quatro outros processos congêneres, mas recorrentes, com litíase renal em dois e bexiga neurogênica nos demais; completou a casuística enfermo com pneumonia bacteriana. Interpretamos como bom o prognóstico em 10 oportunidades, reservado em oito e mau em dois. No que concerne à condição global dos considerados no início do estudo, salientamos que os 20 apresentavam-se em situação estável.

### Q U A D R O I

Tratamento, por meio da piperacilina sódica, de infecções bacterianas: dados pessoais sobre os componentes da casuística

Sexo	Cor	Idade (anos)	Peso (kg)
Feminino (75%)	Branca 18 (90%)	$\bar{X}$ 45,20	$\bar{X}$ 52,85
Masculino (25%)	Parda 2 (10%)	S 18,57	S 8,09
		A 20 a 79	A 40 a 70

$\bar{X}$ : média; S: desvio padrão; A: amplitude

### Q U A D R O II

Tratamento, por meio da piperacilina sódica, de infecções bacterianas: diagnósticos relativos aos pacientes considerados

Diagnóstico	Número de pacientes
Pielonefrite aguda	9 (45%)
Infecção aguda no trato urinário	6 (30%)
Infecção recorrente no trato urinário	4 (20%)
Pneumonia bacteriana	1 (5%)
Total	20 (100%)

Os microrganismos isolados de 19 amostras de urina e de escarro purulento figuram no Quadro III. A bacteriúria só foi aceita como significativa quando igual ou superior a  $10^5$  colônias/ml e 90% dos patógenos isolados, vale a pena frisar, eram bacilos aeróbicos Gram-negativos.

Testes de sensibilidade a antimicrobianos, realizados de modo costumeiro, com discos, na fase pré-tratamento, mostraram que a piperacilina destacou-se entre os cogitáveis (Quadro IV). Todavia, durante a composição da casuística, sete candidatos ficaram excluídos pela de-

### Q U A D R O III

Tratamento, por meio da piperacilina sódica, de infecções bacterianas: agentes causais

Microrganismo	Número de pacientes
<b>Escherichia coli</b>	11 (55%)
<b>Proteus mirabilis</b>	3 (15%)
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	3 (15%)
<b>Enterobacter sp.</b>	1 (5%)
<b>Staphylococcus epidermidis</b>	1 (5%)
<b>Staphylococcus sp.</b>	1 (5%)
Total	20 (100%)

tecção das bactérias resistentes adiante especificadas: **Enterobacter sp.** (1), **Escherichia coli** (2), **Klebsiella sp.** (4); afigura-se apropriado consignar que tais germes comportaram-se dessa mesma forma frente à ampicilina e à carbenicilina.

Seis sinais ou sintomas de intensidades variáveis e comuns às infecções do aparelho urinário, representados por febre, calafrio, disúria, polaciúria, urgência e dor lombar compareceram 101 vezes antes da terapêutica, no que

Q U A D R O I V

Tratamento, por meio da piperacilina sódica, de infecções bacterianas: análise da sensibilidade, aos antimicrobianos, por parte de microrganismos isolados e considerados os agentes causais

Antimicrobiano	Sensibilidade	Sensibilidade intermediária	Resistência
	Número de amostras		
Amicacina	18 (90%)		2 (10%)
Ampicilina	12 (60%)	1 (5%)	7 (35%)
Carbenicilina	15 (75%)		5 (25%)
Cefalotina	14 (70%)	1 (5%)	5 (25%)
Cloranfenicol	16 (94%)		1 (6%)
Co-trimoxazol	11 (58%)		8 (42%)
Eritromicina	2 (22%)		7 (78%)
Gentamicina	17 (85%)		3 (15%)
Kanamicina	12 (60%)		8 (40%)
Nitrofurantoína	16 (80%)		4 (20%)
Penicilina G	2 (12,5%)	2 (12,5%)	12 (75%)
Piperacilina	18 (90%)	2 (10%)	(*)
Rifampicina	6 (55%)	1 (9%)	4 (36%)
Tetraciclina	5 (26%)		14 (74%)

Observação: nem todas as amostras foram analisadas perante os vários antimicrobianos. (\*): houve reconhecimento, durante o ensaio, de sete amostras resistentes

diz respeito a 19 pacientes. Quanto à pneumonia bacteriana, a sintomatologia era a pertinente.

A piperacilina constituiu o único antibacteriano recebido pelos doentes. Em geral prescrevemos, de início, 12 g ao dia, para uso endovenoso; depois, recorremos à via intramuscular e demos 4 g em 24 horas. Comumente a primeira etapa durou seis dias e, a outra quatro. Os intervalos para fracionamento das doses cotidianas sempre duraram seis horas.

Injeção intravenosa sistematicamente sucedeu após diluição na proporção de 1 g/10 ml e foi praticada lenta e diretamente; por vezes, porém, empregamos 100 ml de soro e a inoculação ocorreu em tempo não superior a 30 minutos. Para utilização intramuscular, com rodízio de região, processou-se junção do antibiótico à lidocaína a 0,5%.

Houve registro da resposta clínica e da tolerabilidade, local e sistêmica, a fim de permitir julgamento confiável ao final do estudo.

RESULTADOS

Nossas verificações clínicas e bacteriológicas fundamentais figuram nos Quadros V, VI e VII.

Q U A D R O V

Tratamento, por meio da piperacilina sódica, de infecções bacterianas: evolução de manifestações clínicas relativas aos pacientes com infecção no trato urinário

Manifestação clínica	Pré-tratamento				Pós-tratamento			
	Número de pacientes				Número de pacientes			
	A	L	M	I	A	L	M	I
Calafrio	1	8	9	1	18	1		
Disúria		5	12		17			
Dor lombar	2	2	12	1	16	1		
Febre	2	4	8	5	16	1	2	
Frequência	1	6	10		17			
Urgência	1	8	8		17			

Intensidade da manifestação clínica — A: ausente; L: leve; M: moderada; I: intensa

A evolução clínica processou-se no sentido de regressão quase que completa da maioria das manifestações e a melhora clínica delineou-se a partir de dois ou três dias após o começo da antibioticoterapia. Como é perceptível no Quadro V, apenas cinco sintomas de leve intensidade ainda persistiam ao final, relativamente às infecções do trato urinário.

A comparação entre os resultados bacteriológicos registrados no pré e pós-tratamento mostra que houve erradicação em 16 casos (80%), com recaída tardia em dois (10%) e reinfecção por germe diferente em um (5%); nos demais quatro doentes comprovamos continuação da participação bacteriana em três e redução acentuada do número de microrganismos em um (Quadro VI).

Em suma, de acordo com os fatos anotados no Quadro VII, obtivemos cura clínica de 15 enfermos (75%), enquanto que apuramos quatro nítidas melhoras. Duas recaídas depois da erradicação microbiana, reinfecção por nova bactéria diversa da inicial e acentuada redução da quantidade de germes compareceram como outras quatro constatações. Uma falha aconteceu e vale realçar que as bactérias não eliminadas, além do patógeno distinto isolado, eram sensíveis à piperacilina.

#### Q U A D R O VI

Tratamento, por meio da piperacilina sódica, de infecções bacterianas: resultados de acordo com a avaliação bacteriológica

Resultado	Número de pacientes
Erradicação	16 (80%)*
Persistência	3 (15%)
Recaída	2 (10%)
Redução acentuada	1 (5%)
Reinfecção	1 (5%)

\*: com duas recaídas tardias e uma reinfecção por outro tipo de bactéria

#### Q U A D R O VII

Tratamento, por meio da piperacilina sódica, de infecções bacterianas: resultados de acordo com as avaliações clínica e bacteriológica

Resultado	Número de pacientes
Excelente (cura)	7 (35%)
Satisfatório (cura)	8 (40%)
Total	15 (75%)
Melhora e recaída	2 (10%)
Inalterado	1 (5%)
Melhora e redução do número de bactérias	1 (5%)
Melhora e reinfecção	1 (5%)

A tolerabilidade pôde ser considerada boa. Dor e eritema no local da aplicação endovenosa foram observados em quatro pacientes ou referidos por eles. Substituímos a habitual injeção intravenosa por flebotomia com cateter no que se refere à dois indivíduos que haviam desenvolvido alteração compatível com flebite de evolução transitória e regressão sem efeitos residuais. Dor motivada por injeção intramuscular compareceu de forma relativamente freqüente e, quase sempre, envolveu leve intensidade.

Não documentamos efeitos colaterais sistêmicos atribuíveis à piperacilina; não obstante, febre causada pela droga existiu em um paciente.

Os exames avaliadores de função renal ou hepática não evidenciaram alterações dignas de menção, quando dados pertinentes à etapas pré e pós-tratamento sofreram comparação. Ao hemograma, notamos leucopenia e neutropenia discretas duas vezes e, outrossim, eosinofilia no sangue de cinco pessoas; essas anormalida-

des, de causas não definidas, não tiveram correspondência clínica.

#### DISCUSSÃO

Nossos resultados são semelhantes a outros anteriormente comunicados<sup>3,4,5,8,12</sup>.

De CHEPPER & col.<sup>5</sup> resumiram os estudos de sete investigadores que utilizaram a piperacilina em 109 pacientes e concluíram ser esse antibiótico eficaz no tratamento de grande variedade de infecções. Por seu turno, COUTINHO & col.<sup>4</sup>, mostraram que a piperacilina, além de eficiente e bem tolerada, é válida terapêuticamente em face a processos bacterianos, complicados, situados no aparelho urinário, pois registraram 19 curas e nove melhoras clínicas quando enfrentadas 28 situações atinentes a 20 doentes. SHOUTENS & col.<sup>12</sup>, em pesquisa que abrangeu 20 adultos, erradicaram os patógenos de todos os pacientes, com manutenção do benefício durante pelo menos seis semanas em 14 casos, convindo esclarecer que eram também das vias urinárias as afecções. Em análise relacionada com 20 pacientes que apresentaram infecções do trato respiratório inferior CARNEIRO & col.<sup>3</sup> registraram boa tolerabilidade e efetividade a favor da piperacilina, a despeito do mau estado de 60% dos enfermos medicados. Finalmente, LIMSON & col.<sup>8</sup> estudaram os acontecimentos relativos a 20 pessoas com bacteremia e endocardite bacteriana e assinalaram que dez das 11 com o primeiro problema citado ficaram clinicamente curadas, o mesmo tendo havido com sete das com endocardite.

Nós comprovamos 75% de sucessos e 20% de melhoras. Em 80% das vezes notamos eliminação definitiva ou temporária dos microrganismos causais. Esses fatos, aliados à boa tolerabilidade, permitem apontar a piperacilina como uma opção terapêutica de elevada segurança e eficácia para o tratamento de pacientes com infecções causadas por bactérias sensíveis.

É interessante salientar que o perfil antibacteriano dessa nova penicilina incorpora os espectros da ampicilina e da carbenicilina, incluindo essa possibilidade de vasta ação a maioria dos bacilos aeróbicos Gram-negativos, enterobactérias e *Pseudomonas*, com a exclusão de *Klebsiella* sp., imitando o que se passa com a ampicilina e a carbenicilina e, igualmente, percebido na averiguação agora divulgada.

## SUMMARY

### Bacterial infections treated with sodium piperacillin

Twenty hospitalized patients affected by pathogenic bacterial infections were included in an open controlled study planned to evaluate sodium piperacillin treatment efficiency as to its clinical aspects, bacteriological response, and eventual side effects.

Infections were of the urinary tract in 19 patients, four of them with complications; only one of the cases was affected by a bacterial pneumonia. Usually an average daily dosis of 12 g was administered by endovenous route, for six days, and after that, 4 g in 24 hours, by intramuscular route, for an additional four days.

Analysis of results showed 75% clinical cures and 20% of cases with improvement. In 80% of the cases bacteria were eradicated definitively or temporarily. No significant side effects were observed.

According to the Authors, this antibiotic is safe, efficient and well tolerated, thus being a valid therapeutic drug for patients affected by germs sensitive to it, as revealed by *in vitro* tests, and which corresponds approximately to the sum of ampicillin and carbenicillin activity.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN CYANAMID COMPANY — Protocol for clinical study with parenteral piperacillin sodium on several infectious diseases. Mimeografado, sem data.
2. BODEY, G. P. & Le BLANC, B. — Piperacillin: in vitro evaluation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 78-87, 1978.
3. CARNEIRO, A. J.; GEISS, C.; DIAS, A.; PEREIRA, C. M. C.; BOAS, G. V. & BASTOS, E. O. — Piperacilina — nova penicilina semi-sintética nas infecções respiratórias. *Folha Méd.* 80: 395-401, 1980.
4. COUTINHO, A.; SILVA, E. A. & ARAÚJO, M. J. — Avaliação clínica e laboratorial da piperacilina no tratamento de infecções urinárias complicadas. *Rev. Bras. Cir.* 70: 207-212, 1980.
5. De CHEPPER, P. J.; TJANDRAMAGA, T. B.; GOODING, P. G. & JOY, V. A. — Piperacillin — A review of pharmacokinetic and clinical aspects. Apresentado no Italian Congress of Clinical Pharmacology, realizado na Itália, 1978.
6. FU, K. P. & NEU, H. C. — Piperacillin, a new penicillin active against many bacteria resistant to other penicillins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 358-367, 1978.
7. GEORGE, W. L.; LEWIS, R. P. & MEYER, R. D. — Susceptibility of cephalothin resistant Gram-negative bacilli to piperacillin, cefuroxime, and other selected antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 484-489, 1978.
8. LIMSON, B. M.; GUANLAO, R. F. & DEPAKAKIBO, L. Z. — Piperacillin in the treatment of bacteremia and bacterial endocarditis. Departement of Biological Research, Philippines Heart Center for Asia, Quezon City, Philippines. Mimeografado, sem data.
9. MCGOWAN JR., J. E. & TERRY, P. M. — Susceptibility of Gram-negative aerobic bacilli resistant to carbenicillin in a general hospital to piperacillin and ticarcillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 137-139, 1979.
10. MONIF, G. R. G.; CLARK, P. R.; SHUSTER, J. J. & BAER, H. — Susceptibility of the anaerobic bacteria, group D streptococci, *Enterobacteriaceae*, and *Pseudomonas* to semisynthetic penicillins: carbenicillin, piperacillin, and ticarcillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 643-649, 1978.
11. ROY, I.; ABERNATHY, W. M.; BACH, V. T. & THADEPALLI, H. — *In vitro* activity of piperacillin against aerobic bacteria. *Curr. Ther. Res.* 23: 200-205, 1978.
12. SCHOUTENS, E.; POTVLIEGE, C. & YOURASSOWSKY, E. — Intramuscular piperacillin sodium in uncomplicated lower urinary tract infections: evaluation of safety, clinical and bacteriological responses and blood levels. *Curr. Ther. Res.* 26: 848-855, 1979.
13. SHAH, P. P.; BRIEDIS, D. J.; ROBSON, H. C. & CONTERATO, J. P. — *In vitro* activity of piperacillin compared with that of carbenicillin, ticarcillin, ampicillin, cephalothin, and cefamandole against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 346-350, 1979.
14. THORNSBERRY, C. & BARKER, C. N. — *In vitro* antimicrobial activity of piperacillin and seven other  $\beta$ -lactam antibiotics against *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus influenzae*, including  $\beta$ -lactamase producing strains. *J. Antimicrob. Chemother.* 5: 137-142, 1979.
15. UEO, K.; FUKUOKA, Y.; HAYASHI, T.; YASUDA, T.; TAKI, H.; TAI, M.; WATANABE, Y.; SAIKAWA, I. & MITSUHASHI, S. — *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of T-1220, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 455-460, 1977.
16. VERBIST, L. — *In vitro* activity of piperacillin, a new semisynthetic penicillin with an unusually broad spectrum of activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 349-357, 1978.
17. WHITE, G. W.; MALOW, J. B.; ZIMELIS, V. M.; PAHLAVANZADEH, H.; PANWALKER, A. P. & JACKSON, G. G. — Comparative *in vitro* activity of azlocillin, ampicillin, mezlocillin, piperacillin, and ticarcillin, alone and in combination with aminoglycoside. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 540-543, 1979.
18. WINSTON, D. J.; WANG, D.; YOUNG, L. S.; MARTIN, W. J. & HEWITT, W. L. — *In vitro* studies of piperacillin, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 944-950, 1978.

Recebido para publicação em 22/10/1980.