



**Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)**

Comunicação Científica e Técnica em Medicina

Atena
Editora
Ano 2020



**Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)**

Comunicação Científica e Técnica em Medicina

Atena
Editora
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof. Me. Heriberto Silva Nunes Bezerra – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Prof^a Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^a Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
C741	Comunicação científica e técnica em medicina [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-022-3 DOI 10.22533/at.ed.223202704 1. Médicos. 2. Medicina – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. CDD 610.9
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra que temos o privilégio de apresentar trata-se de mais um trabalho dedicado às atualidades e novas abordagens direcionadas à medicina. Em diversos trabalhos já publicados na editora Atena atentamos para o fato de que o avanço do conhecimento sempre está relacionado com o avanço das tecnologias de pesquisa e novas plataformas de bases de dados acadêmicos. O aumento das pesquisas clínicas e conseqüentemente a disponibilização destes dados favorece o aumento do conhecimento e ao mesmo tempo evidencia a importância de uma comunicação sólida com dados relevantes na área médica.

A ciência vive um período em que o conhecimentos tradicional aliado às novas possibilidades tecnológicas, possibilitam a difusão de novos conceitos, embasando assim a importância da título dessa obra, haja vista que um determinado dado científico para ser reproduzido precisa também ser muito bem embasado metodologicamente.

Portanto, esta obra, compreende uma comunicação de dados muito bem elaborados e descritos das diversas áreas da medicina, com ênfase em conceitos tais como ferimentos e lesões, infecção do trato urinário, susceptibilidade antimicrobiana, terapia antibiótica, ceftobiprole, cuidados paliativos, dissecação de aorta, cirurgia cardiovascular, tonsilite, atenção ao idoso, meningite meningocócica, vacinação, incidência, mortalidade, medicina nuclear, sistema estomatognático, diabetes mellitus gestacional, dentre outros diversos temas relevantes.

Deste modo a obra “Comunicação científica e técnica em medicina” pretende apresentar ao leitor uma teoria bem fundamentada desenvolvida em diversas partes do território nacional de maneira concisa e didática. A divulgação científica é fundamental para o desenvolvimento e avanço da pesquisa básica em nosso país, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Desejo à todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ADOCIMENTO LEVANDO AO ABSENTEÍSMO DOS SERVIDORES PÚBLICOS ESTATUTÁRIOS DO GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL	
ANÁLISE COMPARATIVA DO ABSENTEÍSMO DOS SERVIDORES ENTRE O 1º QUADRIMESTRE DE 2018 E O 1º QUADRIMESTRE DE 2019	
Ana Paula Delgado de Lima	
Simone Carvalho Roza	
DOI 10.22533/at.ed.2232027041	
CAPÍTULO 2	3
ANÁLISE DOS RESULTADOS DOS EXAMES PERICIAIS CAUTELARES REALIZADOS EM CUSTODIADOS, NO INSTITUTO MÉDICO LEGAL ESTÁCIO DE LIMA, NO ANO DE 2016, EM MACEIÓ, ALAGOAS, BRASIL	
Maria Luisa Duarte	
Ana Paula Cavalcante Carneiro	
Vivyan Raffaelly Ramos de Barros	
DOI 10.22533/at.ed.2232027042	
CAPÍTULO 3	16
AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA EM UROCULTURAS NO CARIRI CEARENSE – BRASIL	
Ítalo Silva da Cruz	
Pablo Pita	
Fernando Gomes Figueredo	
DOI 10.22533/at.ed.2232027043	
CAPÍTULO 4	36
CEFTOBIPROLE – QUAIS AS EVIDÊNCIAS E SUA PERSPECTIVA PARA O BRASIL – UMA REVISÃO DE LITERATURA	
Rodrigo Ferreira Paiva	
Pablo Pita	
Nadghia Figueiredo Leite Sampaio	
Marta Maria de França Fonteles	
Fernando Gomes Figueredo	
DOI 10.22533/at.ed.2232027044	
CAPÍTULO 5	49
CUIDADOS PALIATIVOS: CONCEITOS E PRINCIPAIS DESAFIOS	
Raul Saunders Uchôa Alves	
Lívia Andrade Gurgel	
Madeleine Sales de Alencar	
DOI 10.22533/at.ed.2232027045	
CAPÍTULO 6	59
DISSECÇÃO DE AORTA TIPO 1 COM OLIGOSSINTOMAS: RELATO DE CASO	
João Victor Accioly D’Albuquerque Tôrres	
Lídia Vieira do Espírito Santo	
Bruna Queiroz Allen Palacio	
Aluísio Kennedy de Sousa Filho	
Lucas Lessa de Sousa	
Marla Rochana Braga Monteiro	

Gustavo Souza Carvalho Maciel
Felipe Pinheiro Mendes
Rafael Lucas Simões dos Santos
Juliana Ciarlini Costa
Marina Andrade de Azevedo
Adriano Lima Souza

DOI 10.22533/at.ed.2232027046

CAPÍTULO 7 70

EFEITOS ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS DE GÁLIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE ESTUDOS *IN VIVO*

Victor de Albuquerque Wanderley Sales
Taysa Renata Ribeiro Timóteo
Rafael de Paula Portela
Myla Lôbo de Souza
Aline Ferreira da Silva
Marcos Victor Gregório de Oliveira
Manuela Carine Cavalcante Erhardt
Maria Clara Cavalcante Erhardt
Laysa Creusa Paes Barreto Barros Silva
Rosali Maria Ferreira da Silva
Larissa Araújo Rolim
Pedro José Rolim Neto

DOI 10.22533/at.ed.2232027047

CAPÍTULO 8 79

O PAPEL DO FISIOTERAPEUTA NAS DISFUNÇÕES SEXUAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Luísa Maria Antônia Ferreira
Daniele Pinheiro Victor
Thalyta Oliveira Freitas
Zaira Rodrigues Magalhães Farias
Loyse Gurgel dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.2232027048

CAPÍTULO 9 87

INCIDÊNCIA DE FARINGOAMIGDALITE CAUSADAS POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES* EM CRIANÇAS, NO CARIRI CEARENSE, NO PERÍODO DE 2017-2018

Ana Carla da Silva Mendes
Laryza Souza Soares
José Reinaldo Riquet Siqueira
Vitória Thêmis Henrique Freitas
Fernando Gomes Figueredo

DOI 10.22533/at.ed.2232027049

CAPÍTULO 10 95

INTRODUÇÃO DA DIETA ANTIOXIDANTE NA TERAPIA NUTRICIONAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Suely Oliveira Almeida da Costa
Maria de Fátima Chaves de Souza
Maria Euzenir Gomes de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.22320270410

CAPÍTULO 11 103

MATURIDADE CABERJ: INTEGRALIDADE, SUSTENTABILIDADE E QUALIDADE NO CUIDADO AO IDOSO - RESULTADOS ECONÔMICOS FINANCEIROS

João André Cruz Gomes
Thais Diniz Garcia
Carolina de Oliveira Amorim

DOI 10.22533/at.ed.22320270411

CAPÍTULO 12 114

MENINGITE MENINGOCÓCICA C: IMPACTO DA VACINAÇÃO AO LONGO DE 9 ANOS

Thiago dos Santos Ferreira
Priscila dos Santos Filgueiras
Felipe Morais Pereira Medeiros
Felippe de Souza Bomfim
João Pedro Deano Aguiar
Juliana Schvartz da Silva
Matheus Monção de Araújo Deco
Priscilla Bousquet Gonçalves
Rafael Alves do Nascimento
Sarah Gabriella Silva Stein
Katia Telles Nogueira
Christiane Leal Corrêa

DOI 10.22533/at.ed.22320270412

CAPÍTULO 13 125

OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE SABEM SOBRE A DEFINIÇÃO E CONCEITOS DE CUIDADOS PALIATIVOS?

Silvana Maria de Oliveira Sousa
Elis Regina Bastos Alves
Maria Otaciana Teixeira Sousa de Queiroz
Meirylane Gondim Leite
Laércia Ferreira Martins

DOI 10.22533/at.ed.22320270413

CAPÍTULO 14 141

PANORAMA BRASILEIRO DA SUPERVISÃO DE PROTEÇÃO RADIOLÓGICA EM MEDICINA NUCLEAR

Alexandre dos Santos Gomes
Juliana Silva de Oliveira
Stephanie Nolasco da Silva

DOI 10.22533/at.ed.22320270414

CAPÍTULO 15 148

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DA MASTIGAÇÃO DO IDOSO

Luiz Felipe Ferreira de Souza
Licínio Esmeraldo da Silva
Pantaleo Scelza Neto

DOI 10.22533/at.ed.22320270415

CAPÍTULO 16 164

RADIOMARCAÇÃO COM GÁLIO NA IDENTIFICAÇÃO DE TUMORES

Taysa Renata Ribeiro Timóteo
Victor de Albuquerque Wanderley Sales
Emerson de Oliveira Silva

André Luiz Moreira Domingues de Sousa
Camila Gomes de Melo
Aline Silva Ferreira
Marcos Victor Gregório de Oliveira
Adriana Eun He Koo Yun
Natália Millena da Silva
Rosali Maria Ferreira da Silva
Larissa Araújo Rolim
Pedro José Rolim Neto

DOI 10.22533/at.ed.22320270416

CAPÍTULO 17 171

USO DE HIPOGLICEMIANTES ORAIS NO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO
DOS ASPECTOS CLÍNICOS E CONCEITUAIS

Breno Barros Gonçalves
Rodrigo Sevinhago
Gilberto Gomes Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.22320270417

SOBRE O ORGANIZADOR..... 186

ÍNDICE REMISSIVO 187

CEFTOBIPROLE – QUAIS AS EVIDÊNCIAS E SUA PERSPECTIVA PARA O BRASIL – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 13/04/2020

Rodrigo Ferreira Paiva

Faculdade de medicina Estácio de Juazeiro do Norte– FMJ, Juazeiro do Norte, Brazil

Pablo Pita

Faculdade de medicina Estácio de Juazeiro do Norte– FMJ, Juazeiro do Norte, Brazil

Nadghia Figueiredo Leite Sampaio

Faculdade de medicina Estácio de Juazeiro do Norte– FMJ, Juazeiro do Norte, Brazil

Marta Maria de França Fonteles

Departamento de desenvolvimento e inovação tecnológica em medicamentos , Unuversidade Federal do Ceará-UFC, Fortaleza, Brazil.

Fernando Gomes Figueredo

Faculdade de medicina Estácio de Juazeiro do Norte– FMJ, Juazeiro do Norte, Brazil

Departamento de desenvolvimento e inovação tecnológica em medicamentos , Unuversidade Federal do Ceará-UFC, Fortaleza, Brazil.

fgfigueredo@gmail.com

RESUMO: O aumento progressivo da resistência antimicrobiana entre pacientes com pneumonia associada a hospitalização (HAP), e infecções de pele e estruturas subjacentes, representa um grande desafio para os médicos. Embora os agentes beta-lactâmicos inicialmente fossem eficazes no tratamento de

infecções estafilocócicas e gram-positivas, o aumento contínuo de *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (MRSA) desencadeou a dependência de agentes não-lactâmicos para tratamento, em especial à Vancomicina, que também começou a apresentar ineficácia diante de algumas cepas resistentes. Dada a magnitude do problema da resistência antimicrobiana, nosso trabalho busca elucidar o Ceftobiprole - uma nova cefalosporina, tida como de quinta geração, forma ativa do pró-fármaco Ceftobiprol-Medocaril, com atividade contra bactérias Gram-negativas, mas, sobretudo Gram-positivas. Pesquisa em duas plataformas de bases de dados Science Direct e PUBMED; utilizando descritores acerca do novo antibiótico. Diante dos resultados foram aplicados de critérios de inclusão e exclusão que resultaram em 39 referências que compõem este trabalho. Os compilados de estudos e artigos expostos neste trabalho mostram que há, uma forte base sustentável e confiável do potencial in vitro da nova cefalosporina contra gram-positivos, e em especial a MRSA, bem como sucesso em seus usos clínicos, levando a sua aprovação em diversos países. O novo antibiótico representa um grande avanço entre Beta-lactâmicos, e vários recursos fazem com que seja especialmente adequado para o

tratamento de infecções complicadas da pele e estruturas profundas, bem como a pneumonia nosocomial.

PALAVRAS-CHAVE: Ceftobiprole. MRSA. Ceftobiprole usos clínicos.

CEFTOBIPROL - WHAT IS THE EVIDENCE AND ITS PERSPECTIVE FOR BRAZIL - A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The progressive increase in antimicrobial resistance among patients with hospitalized pneumonia (PAH) and skin infections and underlying structures poses a major challenge for physicians. Although beta-lactam agents were initially effective in the treatment of staphylococcal and gram-positive infections, the continuous increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) triggered the reliance on non-lactating agents for treatment, especially Vancomycin, which also started to be ineffective against some resistant strains. The objective of this study was to elucidate Ceftobiprole, a new cephalosporin, a fifth generation, active form of the pro-drug Ceftobiprol-Medocaril, with activity against Gram-negative bacteria, but especially Gram -positive. Methodology: Research in two databases platforms ScienceDirect and PUBMED; using descriptors about the new antibiotic. Before the results were applied of inclusion and exclusion criteria that resulted in 39 references that compose this work. The compiled studies and papers presented in this paper show that there is a strong and reliable basis for the in vitro potential of the new cephalosporin against gram-positive, especially MRSA, as well as its clinical use, leading to its countries. The new antibiotic represents a major advance between beta-lactams, and several features make it especially suitable for the treatment of complicated skin infections and deep structures, as well as nosocomial pneumonia.

KEYWORDS: Ceftobiprole. MRSA. Ceftobiprole usos clínicos.

1 | INTRODUÇÃO

Desde o surgimento do primeiro isolado MRSA (*Staphylococcus aureus resistente á metilina*) na década de 1960, a comunidade médica tem testemunhado a ampla disseminação do patógeno e o ônus que ele pode criar nos nosocomios e, mais recentemente, nas comunidades circunvizinhas (BAZAN; MARTIN; KAYE, 2009). O surgimento e disseminação de patógenos Gram-positivos resistentes como MRSA e *Enterococcus spp.* resistente à vancomicina. (VRE) estimularam a desenvolvimento de novos medicamentos, com recentes medidas legislativas e regulamentares que incentivaram e promoveram a descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos (ABBAS; PAUL; HUTTER, 2017).

Todavia, ao observar o padrão de resistência desses patógenos, constata-se aumento da incidência de infecções por tais agentes - o MRSA é a principal causa

de internação hospitalar nos Estados Unidos da América (EUA) e em muitos outros países do mundo. Embora as taxas de infecções por *Staphylococcus aureus* variem entre os países, aumentos semelhantes são evidentes em todo o mundo e, além disso, cepas também são resistentes a outras classes de antibiótico. O MRSA está associado em todo o mundo a uma vasta gama de infecções potencialmente fatais, incluindo pneumonia, e infecções da estrutura da pele, bacteremia, endocardite, e infecções nas articulações e infecções relacionadas a cateter (FARRELL et al., 2014).

Além disso, o aumento progressivo da resistência antimicrobiana entre pacientes com pneumonia associada a hospitalização (HAP) representa um grande desafio para os médicos. Deve-se principalmente a uma prescrição tardia de tratamento antibiótico adequado, o que eleva a mortalidade, a duração da permanência hospitalar, e aumento substancial nos custos relacionados a assistência de saúde (BASSETTI et al., 2018).

As bactérias mais comuns que causam HAP são da família Enterobacteriaceae (como *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (SYED, 2014). Nesse ínterim, embora os agentes beta-lactâmicos inicialmente fossem eficazes no tratamento de infecções estafilocócicas e gram-positivas, o aumento contínuo de MRSA, concomitantemente, desencadeou a dependência de agentes não-lactâmicos para tratamento, em especial à Vancomicina (BASSETTI et al., 2018).

Dada à magnitude do problema da resistência antimicrobiana, busca-se novos agentes eficazes contra tais patógenos resistentes. O Ceftobiprol-Medocaril, é a forma pró-fármaco do Ceftobiprole, uma nova subclasse de cefalosporina, com atividade contra bactérias Gram-negativas, mas, sobretudo Gram-positivas, incluindo o *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (HODILLE et al., 2017). Sua administração é feita por via intravenosa, e o segredo por trás de sua eficácia esta no fato de reter um alto grau de afinidade para as proteínas ligantes de penicilina do tipo PBP-2a. Essa característica é duas vezes mais pronunciada em *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, e, ademais, também para PBP-3 em *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (BAZAN; MARTIN; KAYE, 2009).

Ceftobiprole representa um grande avanço entre β -lactâmicos, e vários recursos fazem com que seja especialmente adequado para para o tratamento de infecções complicadas da pele e da estrutura da pele (cSSSIs), e a pneumonia nosocomial (LODISE et al., 2008). O impacto na redução de custos devido as menores complicações, menor tempo de terapia hospitalar, maiores taxas de cura clínica (e conseqüentemente menos óbitos) valida o interesse no novo antibiótico, bem como vislumbrar sua utilização de forma racional, baseado nos resultados internacionais, no Brasil.

2 | METODOLOGIA

A busca eletrônica foi conduzida no período 20 de fevereiro de 2019 – 15 de Abril de 2019 utilizando as seguintes bases de dados: ScienceDirect e PUBMED. Neste enfoque, o protocolo da pesquisa foi mapeado de acordo com os critérios descritos a seguir. Como estratégia de busca, foi adotada uma pesquisa avançada por meio de palavras-chave representativas dos descritores da área de interesse do trabalho. Foram utilizados os seguintes descritores, em idioma em Inglês, na plataforma ScienceDirect: “ceftobiprole case report” (356 resultados) “ceftobiprole in vitro” (429 resultados) “ceftobiprole clinical trials” (364 resultados) “ceftobiprole MRSA” (461 resultados). Os descritores “ceftobiprole clinical trials” (267 resultados) “ceftobiprole case report” (77 resultados) foram buscadas na plataforma PUBMED.

No cruzamento das palavras foi adotada a expressão booleana: “AND” (inserção de duas ou mais palavras), e definindo a data mínima de publicação como 2005 com um total de 1610 resultados. Os critérios de inclusão foram: artigos completos e capítulos de livro publicados no período de 2005 a 2019; digitalizados no idioma inglês; descrição da metodologia empregada; apresentação consistente dos resultados encontrados; para estudos in vitro - as bactérias fossem isoladas de infecções em pacientes ou que fossem cepas isoladas sob normas internacionais; para ensaios clínicos, os critérios utilizados foram ensaios clínicos de fase II e III com resultados finais descritos. Foram excluídos trabalhos com: conflito de interesse; menos de 20 cepas para estudos in vitro; resultados tendenciosos; conclusão discrepante com os resultados obtidos/apresentados.

Para referência bibliográfica acerca de beta-lactâmicos, resistência antimicrobiana a tal classe, foram utilizados os seguintes descritores na plataforma ScienceDirect, também em inglês: “beta-lactams resistance” com 2,416 resultados. Como critério de inclusão, optado apenas por artigos de revisão, reduzindo para 406 artigos. Também utilizamos “beta-lactams pharmacodynamic” com 3,445 resultados, onde apenas capítulos de livros e artigos de revisão foram mostrados, com 1167 resultados. Foram lidos artigos conforme a relevância apresentada pela plataforma, tendo como critério de inclusão: data mais recente possível; objetividade nas informações referentes as propriedades farmacológicas dos beta-lactâmicos.

Os artigos foram lidos conforme ordem de relevância exposta pelas plataformas, onde após leitura foram selecionados um total de 41 artigos, que compõem as referências deste estudo.

3 | REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Cefalosporinas

As cefalosporinas podem ser divididas em primeira, segunda, terceira, quarta e, finalmente a quinta geração, baseados aproximadamente no tempo de descoberta e suas propriedades antimicrobianas. Em geral, a progressão da primeira para a quarta geração está associada com um alargamento do espectro antibacteriano Gram-negativo, em grande parte em virtude da resistência aumentada a beta-lactamases. Alguma redução na atividade contra organismos Gram-positivos, também é observada. Elas diferem em suas propriedades farmacocinéticas, especialmente no que tange a taxa de ligação a proteína plasmática e meia vida. A última geração, representada pela Ceftarolina e pelo Ceftobiprole, representam, até então, o que há de mais recente dentre esta classe de antimicrobianos, com enorme potencial devido seu espectro de ação contra bactérias multirresistente (ABBAS; PAUL; HUTTER, 2017; EL-SHABOURY et al., 2007).

3.2 Ceftobiprole

O ceftobiprole é uma nova cefalosporina parenteral de espectro expandido que apresenta potente atividade antimicrobiana contra muitos e patógenos gram-negativos, incluindo MRSA, estafilococos coagulase-negativos, Enterobacteriaceae e *Pseudomonas aeruginosa* (PFALLER et al., 2019). Conhecido anteriormente como BAL 5788, RO-5788, trata-se de uma nova cefalosporina de pirrolidinona. Sua administração é feita por via intravenosa, e o segredo por trás de sua eficácia está no fato de reter um alto grau de afinidade para as proteínas ligantes de penicilina do tipo PBP-2a. Essa característica é duas vezes mais pronunciada em *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, e, ademais, também para PBP-3 em *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (BAZAN; MARTIN; KAYE, 2009).

Trata-se de um pró-fármaco inativo, sendo clivado ao composto ativo de ceftobiprole, di-acetil e dióxido de carbono por esterases plasmáticas logo após a infusão (BAZAN; MARTIN; KAYE, 2009). A pró-droga solúvel em água, dessa forma, é rapidamente convertido para a droga ativa (NOEL et al., 2008). Como com outros beta-lactâmicos, em adultos, o volume de distribuição se aproxima do volume do compartimento de água extracelular. Em específico, o ceftobiprole não é extensivamente ligado às proteínas (somente 38%) e é predominantemente excretado inalterado na mesma (LODISE et al., 2008).

O antibiótico sofre principalmente excreção renal, e a maioria da droga é recuperada na urina (cerca de 83% droga inalterada, e aproximadamente 0.3% pró-droga e 0.8% metabólitos inativos (BAZAN; MARTIN; KAYE, 2009). Como com

os agentes antibacterianos BL's em geral, ele exerce a sua atividade antibacteriana ao ligar-se proteínas importantes de ligação à penicilina (PBPs) e inibindo sua atividade transpeptidase (SYED, 2014). Devido a ligação covalente com PBPs, incluindo PBP2a –reconhece todas as PBPs de *S. aureus*, exibindo particularmente alta afinidade para PBP2a (ASSIS; NEDELJKOVIĆ; DESSEN, 2017).

Com base nos estudos de farmacocinética (PK) / farmacodinâmica (PD), uma dosagem de 500 mg a cada 8 horas foi considerada ideal para fornecer cobertura contra bactérias gram-positivas (BASSETTI et al., 2018). Na Europa, é aprovado para infecções bacterianas agudas na pele e estruturas da pele (ABSSSI), pneumonia adquirida na comunidade, e pneumonia hospitalar (excluindo PAV). (FARRELL et al., 2014; SAEED et al., 2019).

Atualmente é aprovado para o tratamento de adultos com pneumonia hospitalar (exclui-se PAV) e pneumonia bacteriana adquirida na comunidade na Argentina, Canadá, Jordânia, Peru e Arábia Saudita Arábia (PFALLER et al., 2019).

3.3 Resultados in vitro

Estudos in vitro demonstraram excelente atividade da nova cefalosporina para bactérias estafilocócicas. Um estudo de teste de suscetibilidade foi realizado em 37 isolados de MRSA e 51 isolados de estafilococos coagulase-negativos resistentes à meticilina (RM) recuperados de pacientes com endocardite (isolado de sangue ou tecido cardíaco) de 1985 a 2005, e também em 31 isolados de MRSA e 65 isolados de estafilococos coagulase-negativo RM, recuperados de pacientes com infecção óssea e articular de (tecido ou fluido comum) coletado de 1999 a 2005. Foi constatada superioridade do Ceftobiprole em relação à Vancomicina, e igual atividade bactericida a Daptomicina, com MIC90 metade do valor necessário para Vancomicina (ROUSE; STECKELBERG; PATEL, 2007).

Um estudo realizado seguindo as diretrizes do The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) avaliou a atividade do ceftobiprole contra A atividade do ceftobiprole e agentes comparadores foi avaliada contra uma coleção de 880 isolados, compreendendo 200 *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina, 200 *S. aureus* resistentes à meticilina, 180 isolados de estafilococos coagulase-negativos, O ceftobiprole mostrou excelente actividade contra estafilococos (concentrações inibitórias mínimas $<4 \mu\text{g/ml}$), independentemente da sua susceptibilidade a outros agentes tais como oxacilina, linezolid ou glicopéptidos. O novo antibiótico também foi altamente ativo contra *S. pneumoniae* resistentes à penicilina e estreptococos hemolíticos resistentes aos macrolídeos, inibindo 99,6% de todos os estreptococos testados a $< 0,5 \mu\text{g/ml}$ (BETRIU et al., 2010).

O estudo Canward (2007-2009) testou a susceptibilidade de 889 estafilococos do tipo MRSA, os quais as cepas foram 100% sensíveis ao Ceftobiprole, sendo

superior a Ceftriaxona e Cefazolina (WALKTY et al., 2011).

Na França, um estudo conduzido pelo Centro de Referência para Estafilococos, testou a eficácia do Ceftobiprole, em 440 cepas de *Staphylococcus aureus*, todas isoladas de infecções broncopulmonares entre 2010 e 2014. O novo antibiótico foi muito ativo em *S. aureus*, com um MIC₉₀ de 1 mg / L. Apenas uma cepa foi resistente com MIC₉₀ de 4 mg / L – sendo também resistente a Ceftarolina (HODILLE et al., 2017).

Outro estudo Europeu, conduzido sob as normativas do EUCAST e CLSI demonstrou grande susceptibilidade de bactérias gram-positivas e gram-negativas coletadas na Europa em 2015. Mais precisamente em 12.240 isolados. A porcentagem de isolados suscetíveis de MRSA foi maior para o Ceftobiprole (96,5% suscetível) do que para a Ceftarolina (86,2% suscetível) – uma diferença considerável a favor do primeiro. Cabe ressaltar que ambos demonstraram atividade equiparadamente potente contra o estafilococos coagulase-negativo (PFALLER et al., 2019).

Em 2017, um estudo conduzido pelo Instituto de Microbiologia Médica, Imunologia e Parasitologia, em parceria com o Departamento de Ortopedia e Cirurgia do Trauma do Hospital Universitário de Bonn, Alemanha; coletou 196 isolados de estafilococos (estafilococos coagulase-negativos e *Staphylococcus aureus*) derivados de infecções associadas a corpo estranho. Estes foram testados quanto à susceptibilidade a Ceftobiprole, utilizando um ensaio em tira de teste e microdiluição em caldo. O MIC para todas as estirpes *S. aureus* indicou susceptibilidade ao antibiótico (HISCHEBETH et al., 2018).

A atividade *in vitro* para estafilococos envolvidos em infecções de próteses articulares também foi avaliada. Uma coleção de 200 isolados clínicos não redundantes: 100 *Staphylococcus aureus* e 100 estafilococos coagulase-negativos [CoNS], incluindo 19 e 27 isolados MR (metecilina-resistentes) respectivamente; foram testados para avaliação da CIM de ceftarolina, ceftobiprole, vancomicina, teicoplanina, clindamicina, levofloxacina, linezolida e daptomicina. O resultado foi que 98% dos bactérias (incluindo MRSA) foram sensíveis ao ceftobiprole. O antibiótico também demonstrou atividade bactericida rápida e duradoura (>24 horas) enquanto nenhum outro agente obteve tal feito (ISNARD et al., 2018).

Cepas de MRSA coletadas entre 2007 a 2015, provenientes de pacientes hospitalizados na França, seguindo recomendações do Observatório Nacional de Epidemiologia da Resistência Bacteriana a Antibióticos. A idéia era observar se haveria incremento da resistência, comparando a MIC para cepas de 2015, com o resultado de 2007. O ceftobiprole foi eficaz em ambas situações, apresentando inclusive, MIC menor para as cepas de 2015 (PINA et al., 2017).

O estudo do Multicêntrico de Vigilância de Antimicrobianos Resistência em Taiwan (SMART) coletou 141 cepas de MRSA provenientes de pacientes em UTI,

no ano de 2007. Os patógenos foram submetidos ao Ceftobiprole em diferentes concentrações, para avaliar o MIC90 (em $\mu\text{g/ml}$) e qual percentual de sensibilidade. O resultado foi extremamente satisfatório, com quase 100% de inibição em uma concentração inferior a 4 $\mu\text{g/ml}$. (JEAN et al., 2016).

O estudo Canward, avaliou a atividade do ceftobiprole versus *Pseudomonas aeruginosa* foi semelhante ao da cefepima, com ambos os agentes tendo valores MIC50 e MIC90 de 4 $\mu\text{g/mL}$ e 16 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. (WALKTY et al., 2011).

O estudo multicêntrico SMART, estabeleceu uma comparação dos níveis de MIC do Ceftobiprole com isolados de *P. aeruginosa*. O antibiótico inibiu 68% dos isolados (de um total de 403) da bactéria na concentração de 4 $\mu\text{g/ml}$. (JEAN et al., 2016).

O estudo Europeu, conduzido sob as normativas do EUCAST e CLSI demonstrou eficácia do ceftobiprole para *P. aeruginosa*, inibindo 70,4% dos isolados a $\leq 4 \text{ mg /L}$. Todavia, para atingir uma MIC90, foram necessários $> 16 \text{ mg /L}$ (PFALLER et al., 2018).

A potência do Ceftobiprole contra 3,434 isolados de *Pseudomonas aeruginosa* coletadas de pacientes infectados em 33 centros médicos, na Europa, Turquia e Israel durante 2005 até 2010 revelou 64,6% de sensibilidade nos valores de MIC90 $< 4 \mu\text{g/ml}$. A sensibilidade constatada é proporcionalmente igual à da Ceftazidima (levando em conta a MIC90). (FARRELL et al., 2014).

O estudo canward, mostrou excelente eficácia do antibiótico contra 381 cepas de *Enterococcus faecalis* com MIC90 inferior a 1 $\mu\text{g/ml}$. Sendo superior ao Cefepime, Ceftriaxona e Linezolid (WALKTY et al., 2011).

Tal achado foi corroborado com a excelente eficácia no estudo promovido pelo EUCAST e CLSI, com inibição dos 3968 isolados do mesmo patógeno em uma concentração de 8 $\mu\text{g/ml}$. A MIC90 foi de 2 $\mu\text{g/ml}$ (FARRELL et al., 2014).

Contra isolados de espécies da família Enterobacteriaceae, em estudo realizado com 4646 cepas coletadas na Europa em 2015, no total, 73,8% dos isolados testados foram sensíveis ao antibiótico (PFALLER et al., 2018). Contudo, significativamente (aproximadamente 10% de diferença) quando comparada com o estudo EUCAST, que constatou 83,4% de sensibilidade, dentre 17,480 cepas coletadas entre 2005 e 2010 na Europa (FARRELL et al., 2014). Em 2225 cepas coletadas de infecções de corrente sanguínea, provenientes de pacientes hospitalizados nos Estados Unidos entre 2016 e 2017, houve 84,9% de sensibilidade ao Ceftobiprole (PFALLER et al., 2019).

A atividade patógenos variados, provenientes de cepas europeias do ano de 2015 demonstrou desempenho comparável à atividade de outras cefalosporinas de espectro avançado. (PFALLER et al., 2018).

O estudo CANWARD, demonstrou um padrão bimodal da eficácia do antibiótico

contra *K. pneumoniae*, com 96,1% de inibição das 1128 cepas coletadas, todavia diante das cepas ESBL (29 amostras), a sensibilidade foi de apenas 20,7%, sendo inferior ao Cefepime (51,7%)(WALKTY et al., 2011).

A baixa eficácia contra *K. pneumoniae* do fenótipo ESBL também foi observada no estudo EUCAST, o qual apenas 6,4% das 421 amostras coletadas na Europa foram sensíveis ao Ceftobiprole em concentração de 16 $\mu\text{g/ml}$ (PFALLER et al., 2018).

Sua menor eficácia em relação a ceftazidima se deve ao fato do ceftobiprole ser instável à hidrólise por beta-lactamases de espectro prolongado da classe Ambler, fornecendo uma explicação para a falta de atividade contra isolados de *Escherichia coli* e *K. pneumoniae* produtores de ESBL (WALKTY et al., 2011).

3.4 Usos e ensaios clínicos

Em 2008 um artigo produzido pela Stanford University Medical Center, mensurou o resultado do uso do Ceftobiprole em 1600 pacientes com infecções complicadas de pele e estruturas subjacentes (cSSSI), que foram acompanhados em dois estudos multicêntricos de fase II. No primeiro que incluiu pacientes com cSSSI de origem Gram-positiva, a taxa de cura clínica foi de 93,3%. Entre os pacientes que receberam Ceftobiprole para infecção por *S. aureus* e MRSA foi de 94,6% e 91,8%, respectivamente. O segundo ensaio incluiu uma ampla gama de cSSSIs de patogenicidade variável. Neste ensaio, a taxa de cura clínica foi de 90,5% contra uma variedade de infecções e patógenos (incluindo Gram-negativos) (DERESINSKI, 2008).

No mesmo ano, outro estudo demonstrou que a nova cefalosporina não se mostrou menos efetivo que a Vancomicina combinada com Cefepime, contra gama de bactérias gram-negativas e positivas. Neste estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, envolvendo pacientes com uma ampla gama de infecções complicadas da pele e da estrutura da pele. As taxas de cura clínica foram semelhantes entre os pacientes nos quais foram isoladas bactérias gram-negativas (87,9% dos pacientes) e entre os pacientes nos quais foram isoladas bactérias gram-positivas (91,8%, equivalente a 292 de 318 pacientes), com ceftobiprole; não sendo estatisticamente diferentes das taxas de cura clínica entre os pacientes tratados com Vancomicina e Cefepime combinados, com valores de 89,7% e 90,3%, respectivamente. Taxas de eventos adversos e eventos adversos sérios nos 2 grupos de tratamento foram semelhantes (NOEL et al., 2008).

Um relato de caso retrospectivo de 2013 constatou a eficácia prática em 10 pacientes do hospital do Departamento de Veteranos Relacionados em San Diego, Califórnia (EUA) internados com ceftarolina por infecção grave por MRSA, incluindo cinco casos de provável endocardite (incluindo duas infecções endocárdicas de

marca-passo), um caso de piomiosite com possível endocardite, dois casos de pneumonia (incluindo um caso de empiema), dois casos de artrite séptica (incluindo um caso de articulação protética infecção) e dois casos de osteomielite. Sete dos 10 os pacientes alcançaram cura microbiológica. Seis dos 10 os pacientes alcançaram a cura clínica. Sete pacientes receberam alta do hospital. Três pacientes foram colocados em cuidados de conforto e expirados no hospital; um alcançado cura microbiológica antes da morte, e dois permaneceram bacterêmicos no momento da morte. Na maioria dos pacientes, a ceftarolina era eficaz para o tratamento da bacteremia por MRSA e outras infecções graves por MRSA. Efeitos adversos observados incluídos erupção cutânea, eosinofilia, prurido e infecção por *Clostridium difficile* (LIN, 2013). Também foi aprovado para o tratamento de infecção complicada da pele e estrutura da pele no Canadá (ASSIS; NEDELJKOVIĆ; DESSEN, 2017).

Neste ano, foi realizada uma revisão sistemática e metanálise ensaios clínicos randomizados (ECRs) comparando a cura clínica pacientes com pneumonia que receberam ceftriaxona versus aqueles quem recebeu ceftarolina ou ceftobiprole, até junho de 2018. Foram um total de cinco estudos, em que quatro compreenderam adultos, e o outro pacientes pediátricos. Os estudos de adultos incluiu pacientes em unidades não-intensivas com pneumonia comunitária leve a moderada. A cura clínica foi estatisticamente menor com ceftriaxona do que com ceftarolina ou ceftobiprole (ELJAALY, 2019).

Um relato de caso em 2014, mostrou grande eficácia da Ceftobiprole associada a Daptomicina em um caso de endocardite em valva protética complicado, em um paciente idoso que desenvolveu uma mediastinite complicada por MRSA, após cirurgia de troca valvar aórtica. Foram utilizadas várias combinações sem melhora clínica: Daptomicina com Linezolide, Daptomicina com Piperacilina/Tazobactam. Vancomicina não foi usada devido baixa sensibilidade aos testes de hemocultura. Após a combinação de ceftobiprole 250mg a cada 12 horas e Daptomicina 10mg/kg a cada 48 horas, e 2 dias depois o paciente ficou afebril. O paciente realizou, no quinto dia de antibiótico terapia, cirurgia de reposição de válvula. No quarto dia pós-operatório, as hemoculturas foram negativas e as dosagens de antibióticos foram modificadas de acordo com a melhora da função renal (OLTOLINI et al., 2016).

No que tange a pneumonia hospitalar, um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico de 781 pacientes com pneumonia adquirida no hospital (HAP), incluindo 210 com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) comparou a eficácia do Ceftobiprole versus Ceftazidima associada a Linezolid. O tratamento consistiu em 500 mg de ceftobiprole por via intravenosa a cada 8 horas, ou 2 a 8 horas de ceftazidima mais 600 mg de linezolid a cada 12 horas; O desfecho primário foi a cura clínica na visita de teste de cura. A diferença das taxas totais de cura foi menor do que 3% entre os dois grupos (49,9% x 52,8%). A única discrepância observada,

deu-se nos pacientes com PAV, o qual o ceftobiprole isolado foi 13,7% menos eficaz que a combinação ceftazidima / linezolida (AWAD et al., 2014). Na França, o novo antibiótico já é indicado em adultos no tratamento de pneumonia nosocomial excluindo pneumonia adquirida ventilado mecanicamente (VAP) (BONDEELLE; BERGERON; WOLFF, 2019). Provavelmente deve-se ao fato do ceftobiprole ser instável a hidrólise pelos patógenos comumente associado a PAV.

O regime recomendado para o tratamento de cSSSIs por causa de patógenos grampositivos é de 500 mg IV a cada 12 horas, infundido por 60 minutos, por 7 a 14 dias, e para o tratamento de cSSSI por causa de patógenos gram-negativos ou patógenos polimicrobianos, é de 500 mg IV a cada 8 horas, infundido por 120 minutos, por 7 a 14 dias. O regime recomendado para o tratamento de infecções do pé diabético que não ameaçam os membros, sem osteomielite concomitante, é de 500 mg por via intravenosa a cada 8 horas, infundido por mais de 120 minutos, durante 7 a 14 dias (CHAHINE; NORNOO, 2011).

4 | CONCLUSÃO

A análise feita sumariamente com estudo publicados em revistas, capítulos de livro, e artigos disponíveis nas plataformas digitais escolhidas, de alta credibilidade com periódicos indexados e /ou com fator de impacto, mostram que há, uma forte base sustentável e confiável do potencial in vitro do ceftobiprole contra gram positivos, e em especial a MRSA, e VRSA. Tal análise se deve ao grande respaldo das instituições que publicaram os trabalhos, algumas ligadas a instituições e órgãos governamentais, e outras vinculadas ou diretamente promovidas por universidades renomadas.

Diante do exposto, depreende-se que o Ceftobiprole possui ampla cobertura contra diversos patógenos, sobretudo os gram-positivos; com destaque para estafilococos e seu subgrupos (MSSA, MRSA), e também entereococos resistentes à vancomicina. Estando bem indicada desde pneumonia nosocomial, até infecções valvares protéticas por estafilococos, além de ser indicada para infecções complicadas de pele estruturas subjacentes, sendo seu uso na Europa consensual para tal enfermidade, podendo torna-se uma opção no arsenal terapêutico também no Brasil.

A eficácia contra gram-negativas também é constatada na maioria dos estudos in vitro, contudo, para determinadas bactérias gram-negativas que apresentam fenótipo ESBL, a quais destacam-se: *Pseudomonas aeruginosa*, *K.pneumoniae* mostrou ineficácia.

Dada a crescente expansão dos índices de cepas de Estafilococos resistentes

a vários agentes disponíveis, vislumbrar o uso em território brasileiro não é algo condenável, diante do cenário de escassez de recursos possíveis para enfermos graves. Contudo, são necessários estudos que comprovem a eficácia do ceftobiprole com as cepas predominantes em território nacional, afim de obter segurança antimicrobiana e minimizar riscos de indução a resistência.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, M.; PAUL, M.; HUTTNER, A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-positive bacteria. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 10, p. 697-703, 2017.
- ASSIS, L. Mayrink; NEDELJKOVIĆ, Marko; DESSEN, Andréa. New strategies for targeting and treatment of multi-drug resistant Staphylococcus aureus. **Drug Resistance Updates**, v. 31, p. 1-14, 2017.
- AWAD, Samir S. et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 1, p. 51-61, 2014.
- BASSETTI, Matteo et al. New Antibiotics for Pneumonia. **Clinics in Chest Medicine**, v. 39, n. 4, p. 17-22, 2018.
- BAZAN, Jose A.; MARTIN, Stanley I.; KAYE, Kenneth M. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. **Infectious Disease Clinics**, v. 23, n. 4, p. 983-996, 2009.
- BETRIU, Carmen et al. Comparative in vitro activity of ceftobiprole against Gram-positive cocci. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 36, n. 2, p. 111-113, 2010.
- BONDEELLE, L; BERGERON, A.; WOLFF, M. Place des nouveaux antibiotiques dans le traitement de la pneumonie aiguë communautaire de l'adulte: The role of new antibiotics in the treatment of acute adult community acquired pneumonia. **Revue des Maladies Respiratoires**, v. 36, ed. 1, p. 104-117, 2019.
- CHAHINE, Elias B.; NORNOO, Adwoa O. Ceftobiprole: The First Broad-Spectrum Anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus Beta-Lactam. **Journal of Experimental e Clinical Medicine**, v. 3, n. 1, p. 9-16, 2011.
- DERESINSKI, Stanley C. The efficacy and safety of ceftobiprole in the treatment of complicated skin and skin structure infections: evidence from 2 clinical trials. **Diagnostic MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASE**, V. 61, N. 1, P. 103-109, 2008.
- ELJAALY, Khalid. Clinical cure with ceftriaxone versus ceftaroline or ceftobiprole in the treatment of Staphylococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection and Public Health**, v. 12, n. 2, p. 297, 2019.
- EL-SHABOURY, Salwa R. et al. Analysis of cephalosporin antibiotics. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 45, n. 1, p. 1-19, 2007.
- FARRELL, David J. et al. Ceftobiprole activity against over 60,000 clinical bacterial pathogens isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 7, p. 3882-3888, 2014.
- HISCHEBETH, Gunnar T. R. et al. Activity of ceftobiprole against Staphylococcus spec. isolates

derived from foreign body associated infections. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 91, n. 2, p. 175-178, 2018.

HODILLE, E. et al. In vitro activity of ceftobiprole on 440 Staphylococcus aureus strains isolated from bronchopulmonary infections. **Medecine et MALADIES INFECTIEUSES**, V. 47, N. 2, P. 152-157, 2017.

ISNARD, Christophe et al. In vitro activity of novel anti-MRSA cephalosporins and comparator antimicrobial agents against staphylococci involved in prosthetic joint infections. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 91, p. 221-225, 2018.

JEAN, Shio-Shin et al. Rates of susceptibility of carbapenems, ceftobiprole, and colistin against clinically important bacteria collected from intensive care units in 2007: results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART). **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 49, n. 6, p. 969-976, 2016.

LODISE, Thomas P. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ceftobiprole. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 61, n. 1, p. 96-102, 2008.

NOEL, Gary J. et al. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. **Clinical INFECTIOUS DISEASES**, V. 46, N. 5, P. 647-655, 2008.

OLTOLINI, Chiara et al. Meticillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis: first report of daptomycin plus ceftobiprole combination as salvage therapy. **International JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS**, V. 47, N. 6, P. 502, 2016.

PFALLER, M.A.; FLAMM, R.K; DUNCAN, L.R. Antimicrobial activity of ceftobiprole and comparator agents when tested against contemporary Gram- positive and -negative organisms collected from Europe (2015). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [S. l.], v. 91, ed. 1, p. 77-84, 2018.

PFALLER, Michael A et al. Ceftobiprole activity when tested against contemporary bacteria causing bloodstream infections in the United States (2016–2017). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [S. l.], Janeiro 2019.

PINA, P. et al. Sensibilité aux anciens et aux nouveaux anti-staphylococciques de souches de staphylococcus aureus résistant à la méticilline isolées d'hémoculture : étude comparative des années 2007 et 2015. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 47, n. 4, p. 152-157, 2017.

ROUSE, Mark S.; STECKELBERG, James M.; PATEL, Robin. In vitro activity of ceftobiprole, daptomycin, linezolid, and vancomycin against methicillin-resistant staphylococci associated with endocarditis and bone and joint infection. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 58, n. 3, p. 363-365, 2007.

SYED, Yahiya Y. Ceftobiprole medocaril: a review of its use in patients with hospital-or community-acquired pneumonia. **Drugs**, v. 74, n. 13, p. 1523-1542, 2014.

WALKTY, Andrew et al. In vitro activity of ceftobiprole against frequently encountered aerobic and facultative Gram-positive and Gram-negative bacterial pathogens: results of the CANWARD 2007–2009 study. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 69, n. 3, p. 348-355, 2011.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Absenteísmo 1
Adultos 24, 40, 41, 45, 46, 139, 162
Aneurisma de Aorta 60, 62, 66, 67, 68
Antioxidante 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101
Atenção ao idoso 103, 107, 112
Autoimagem 79, 86, 148

C

Causas 17, 67, 104, 175, 177
Ceftobiprole 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48
Ceftobiprole usos clínicos 37
Cirurgia Cardiovascular 60
Complicações pós-estreptocócicas 87, 88, 94
Compostos Inorgânicos 71
Comunicação 49, 53, 54, 55, 56, 57, 109, 129, 137, 138, 149, 150
Conceito 50, 76, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 138, 139
Conhecimento 13, 32, 58, 79, 93, 126, 130, 131, 133, 136, 137, 138, 139, 140, 159, 175, 184
Coordenação de cuidados 103, 108, 111, 112, 113
Criança 87, 93, 116, 117
Cuidados paliativos 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140

D

Deficiência 98, 136, 178
Diabetes Gestacional 171, 174, 175, 176, 177, 181, 183, 184, 185
Diabetes mellitus gestacional 171, 172, 174, 175, 176, 184, 185
Diagnóstico 16, 19, 22, 23, 49, 52, 53, 57, 62, 68, 69, 93, 95, 99, 100, 101, 127, 135, 137, 166, 167, 168, 173
Dissecção de Aorta 59, 60, 62, 67, 68
Disúria 18

E

Educação médica 138

Eosinofilia 45

F

Ferimentos 4, 12

Físicos Médicos 142, 146

Fragilidade 106, 109, 160

H

Hipertensão 27, 61, 68

Hipoglicemiantes 171, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 182, 183, 184, 185

I

Idoso 18, 19, 45, 103, 105, 106, 107, 112, 113, 148, 150, 151, 152, 157, 159, 160, 161, 162

Imunidade 96, 98, 100, 101

Incidência 8, 18, 24, 34, 37, 61, 80, 87, 89, 92, 93, 98, 115, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 181

Infecção do trato urinário 16, 17, 33, 34

Insuficiência 52, 61, 178

L

Lesão corporal 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13

Lesões 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 67, 97

Leucocitúria 22

Lombalgia 18

M

Mastigação 148, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 163

Mediastinite 45

Medicina Nuclear 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147

Medicina paliativa 49, 138

Meningite Meningocócica 114, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123

Meningite Tipo C 115

Mortalidade 19, 38, 67, 68, 80, 93, 94, 115, 117, 122

MRSA 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 48

N

Neoplasm 79, 80, 82

O

Odontologia Geriátrica 148

Organometálicos 71

P

Physical Therapy Specialty 79, 80, 82

Prevenção 2, 12, 13, 49, 50, 57, 87, 103, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 116, 125, 127, 128, 149, 160, 161, 183

Prisioneiros 4

Profissionais de saúde 49, 54, 56, 57, 125, 126, 130, 132, 135, 137, 139, 175

Proteção Radiológica 141, 142, 143, 146, 147

Q

Qualidade de vida 1, 2, 49, 50, 53, 54, 57, 81, 82, 83, 85, 86, 102, 105, 107, 112, 113, 125, 126, 128, 129, 133, 134, 135, 138, 150, 159, 162, 165, 168

Química Medicinal 71

Quimioterapia 71, 81, 84, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102

R

Radiologia 142, 145, 147

Resistência a múltiplas drogas 17

Resistência antimicrobiana 17, 36, 38, 39

S

Saúde Bucal 148, 149, 158, 159, 160, 161, 162

Sexual Dysfunction 79, 80

Sinistralidade 103, 105, 107, 108, 109, 111, 112

Sistema Estomatognático 148, 149, 151, 159, 161

Streptococcus Pyogenes 87, 88, 89, 91, 93

Supervisor de Proteção Radiológica 141, 142, 143

Suporte avançado de vida 57, 58

Susceptibilidade antimicrobiana 17

T

Tecnólogos em Radiologia 142, 145, 147

Terapia antibiótica 17

Tomografia computadorizada 62, 167

Tonsilite 87

Tortura 3, 4, 6, 7, 11, 12, 13

Tratamento 6, 13, 16, 19, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 36, 37, 38, 41, 44, 45, 46, 50, 52, 53, 54, 60, 61, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 79, 82, 83, 85, 86, 93, 95, 96, 98, 99, 102, 125, 127, 128, 129, 131, 138, 154, 159, 161, 165, 167, 168, 171, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185

Trauma 3, 4, 42, 61

V

Vacinação 114, 115, 116, 117, 121, 122, 123

Vulnerabilidade 160

 **Atena**
Editora

2 0 2 0