

ASPECTOS INTRODUTÓRIOS RELACIONADOS AO ESTUDO DAS CEFALOSPORINAS

Data de aceite: 01/08/2024

Felício de Freitas Netto

<http://lattes.cnpq.br/1671468480841732>

Vivian Missima Jecohti

<https://lattes.cnpq.br/7501596355387024>

Julia Schuster Dalacorte

<http://lattes.cnpq.br/3860283373407408>

Natália Claudino de Souza

<http://lattes.cnpq.br/1292045603584911>

Gabriel Massarenti Rodrigues

<http://lattes.cnpq.br/5033257034852447>

Manuela Tavares Diogo

<http://lattes.cnpq.br/7809901190217990>

Isabelli Alves de Morais

<https://orcid.org/0009-0002-6746-3440>

Leticia Alves de Oliveira

<https://orcid.org/0009-0004-8199-3987>

Pedro Antonio Pagote Dall Omo

<http://lattes.cnpq.br/6760759623788730>

Thais de Lima da Silva

<https://lattes.cnpq.br/3798624401544070>

Fabiana Postiglione Mansani

<http://lattes.cnpq.br/0240004789714970>

Tatiana Menezes Garcia Cordeiro

<https://orcid.org/0000-0002-9027-320X>

RESUMO: Os beta-lactâmicos constituem uma ampla classe de agentes antimicrobianos, abrangendo as penicilinas, carbapenêmicos e cefalosporinas, entre outros. As cefalosporinas, dentro deste grupo, são frequentemente recomendadas para o tratamento de infecções hospitalares específicas, como infecções do trato urinário complicadas, meningite e quadros infecciosos em gestantes. Entretanto, a resistência adquirida a esses agentes antimicrobianos está em constante evolução, o que levou ao desenvolvimento dos carbapenêmicos com o objetivo de aprimorar a eficácia terapêutica. Estes compostos são classificados em diferentes gerações, com base na ampliação do espectro de atividade antimicrobiana, refletindo as características de sua ação biológica.

PALAVRAS-CHAVE: Antibióticos, cefalosporinas, farmacologia.

ABSTRACT: Beta-lactams represent a broad group of antimicrobials, including penicillins, carbapenems, and cephalosporins. Cephalosporins are the most indicated beta-lactams for certain hospital-acquired infections, such as complicated urinary tract infections, meningitis, and infectious

conditions in pregnant women. However, acquired resistance to these drugs is continuously progressing, leading to the emergence of carbapenems with the aim of improving this profile. These drugs are classified into generations based on the expansion of their spectrum of action, namely, on the characteristics of their antimicrobial activity.

KEYWORDS: Antimicrobials, cephalosporins, pharmacology.

INTRODUÇÃO

Os beta-lactâmicos representam um amplo grupo de antimicrobianos, dentro do qual se incluem as penicilinas, carbapenêmicos e as cefalosporinas. As cefalosporinas são os beta-lactâmicos mais indicados para algumas infecções hospitalares, como ITU complicada, meningite, quadros infecciosos em gestantes. Todavia, a resistência adquirida a esses fármacos está em constante progressão, de tal maneira que os carbapenêmicos surgiram com o intuito de melhorarem esse perfil. Essas drogas são classificadas em gerações baseadas na ampliação do espectro de ação das mesmas, ou seja, nas características da atividade antimicrobiana.

CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

A primeira geração das cefalosporinas é conhecida pela superioridade da atividade contra bactérias gram-positivas, como estreptococos e estafilococos. No entanto, apresentam certa atividade antimicrobiana contra *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*, ressaltando-se que cepas resistentes à meticilina, MRSA, enterococos, *S. epidermidis* e *B. fragilis* são bactérias com resistência já conhecida às cefalosporinas de primeira geração.

A droga mais conhecida dessa subclasse é a cefazolina, a qual é bem tolerada após administração parenteral, sendo que sua atividade extra perante alguns sorovares de *Enterobacter sp.* a diferencia das outras representantes. A indicação terapêutica mais relatada a respeito desse fármaco refere-se à profilaxia de procedimentos cirúrgicos com fator de risco à infecção pela flora cutânea.

Além disso, grande parte do tratamento de infecção de pele e partes moles, cujos agentes etiológicos mais significativos são *S. pyogenes* e *S. aureus* (não MRSA), é feita com a administração de uma cefalosporina de primeira geração, com destaque à cefalexina.

Os principais representantes dessa classe antibiótica são cefalexina, cefazolina, cefalotina e cefadroxila.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO

A segunda geração das cefalosporinas tem espectro antimicrobiano aumentado contra microrganismos (MO) entéricos gram-negativos quando comparado às de primeira geração, porém perdem às cefalosporinas de terceira geração nesse quesito; possuindo – ainda – atividade moderada perante bactérias gram-positivas, contudo não são tão efetivas quanto as de primeira nesse aspecto.

No passado, essas drogas foram usadas de maneira indiscriminada pelos profissionais de saúde, de tal maneira que a resistência adquirida a esses fármacos, tornou sua administração quase que inviável nos dias de hoje. Dessa maneira, são poucas as indicações terapêuticas para as cefalosporinas de segunda geração; podendo-se citar: faringoamigdalites causadas por *H. influenzae* ou *M. catarrhalis* e meningites bacterianas em crianças não causadas por *L. monocytogenes*.

Os principais representantes das cefalosporinas de segunda geração são cefuroxima e cefaclor.

CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

As cefalosporinas de terceira geração foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar o combate de MO gram-negativos (*Enterobacteriaceae*) e manutenção da eficácia frente bactérias gram-positivas. Além disso, uma de suas representantes tem boa atividade perante *Pseudomonas aeruginosa*.

Esses fármacos possuem boa cobertura farmacológica para *Serratia* sp., gonococo, meningococo, *S. aureus* (não MRSA), pneumococo, *Haemophilus* sp., *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., com exceção dos produtores do gene AmpC.

A ceftriaxona é a cefalosporina de terceira geração mais usada para tratamentos de diversas moléstias infecciosas. Pode-se citar blenorragia grave; borreliose de Lyme (doença do carrapato americano), meningite, ITU grave e pneumonia. Ratifica-se que o bacilo gram-positivo *Listeria monocytogenes* é altamente resistente às cefalosporinas.

Os principais representantes das cefalosporinas de terceira geração são ceftriaxona, ceftazidima (cefalosporina anti-*Pseudomonas*) e cefotaxima.

CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO

As cefalosporinas de quarta geração apresentam efetividade superior às demais representantes desse grupo, conferindo eficácia comparável aos fármacos de terceira geração, contudo são mais estáveis à ação de algumas beta-lactamases, com exceção das ESBL. Além disso, são úteis no tratamento de infecções adquiridas em ambiente hospitalar por bactérias gram-positivas, *Pseudomonas* spp. ou *Enterobacteriaceae*.

Os principais representantes das cefalosporinas de quarta geração são a cefepima e cefpiroma.

Esses medicamentos são resistentes à ação lítica de alguns subtipos (1 e 2) de beta-lactamases com codificação via plasmídeos, entretanto são sensíveis a essas enzimas cujo espectro é ampliado (ESBL). A maioria das informações a respeito dos fármacos em questão é baseada em modelos experimentais, os quais evidenciaram: boa penetração no líquido cefalorraquidiano e necessidade de ajuste de dose nos portadores de lesão renal.

CEFALOSPORINAS DE QUINTA GERAÇÃO

As cefaloporinas de quinta geração possuem espectro ampliado para *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.

Os principais representantes das cefalosporinas de quinta geração são a ceftarolina e o ceftobiprole.

REAÇÕES ADVERSAS ÀS CEFALOSPORINAS

Uma indicação terapêutica curiosa das cefalosporinas é a terapia de infecções em pacientes alérgicos às penicilinas. Isso realmente pode acontecer, porém com muita cautela – principalmente se esses indivíduos possuírem histórico progresso recente de alergia aos outros beta-lactâmicos. Cerca de 20% das pessoas apresentam quadros de reações cruzadas entre penicilinas e cefalosporinas, os quais podem ser caracterizados por exantemas maculopapulares, urticárias, broncoespasmo e anafilaxia. Além de casos de hipersensibilidade, existem alguns relatos de outros efeitos colaterais, como diarreia.

Pode-se citar também reações semelhantes ao do dissulfiram quando existe concomitância de ingestão das cefalosporinas com as bebidas alcoólicas, devido à presença do grupo metiltetrazol (MTT) em sua estrutura farmacológica, tornando possível o aparecimento de enrijecimento e ruborização faciais, desconforto abdominal, náuseas, vômitos. O grupo MTT está implicado em reações intestinais raras, contudo, consideradas graves. O MTT é capaz de causar hipoprotrombinemia e disfunções plaquetárias, de tal forma que algumas pessoas podem ser vítimas de graves hemorragias.

REFERÊNCIAS

1. Elawady, Basma Ahmed; Mahmoud, Noha Refaat; Badawi, Hala El-Sayed; Badr, Azza Essam Eldin; Gohar, Noha Mahmoud. Antimicrobial activity of cefepime-tazobactam combination against extended spectrum beta-lactamase and/or AmpC beta-lactamase- producing gram-negative bacilli. *BMC Infect Dis* ; 24(1): 434, 2024 Apr 23.

2. Haynes, Andrew S; Wei, Zixuan; Anderson, Peter; Scheetz, Marc H; Parker, Sarah K; Fish, Douglas N. Cefadroxil and cephalixin pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with musculoskeletal infections. *Antimicrob Agents Chemother* ; 68(5): e0018224, 2024 May 02.

3. Taylor, Eric; Nailor, Michael D; Feider, Michelle; Sullivan, Shannon; Goodlet, Kellie J. Doxycycline versus cephalexin treatment of presumed streptococcal skin and soft tissue infection among adults presenting to the emergency department. *Antimicrob Agents Chemother* ; 68(2): e0128223, 2024 Feb 07.

4. Tsai, I-Hsuan; Wang, Yi-Chi. Cefepime-induced encephalopathy in an older patient with polypharmacy and renal insufficiency: a case report. *J Int Med Res* ; 52(5): 3000605241244743, 2024 May.