

## Cefalosporinas

Cinara Silva Feliciano

### Introdução

As cefalosporinas constituem uma classe de antibióticos pertencente ao grupo dos beta-lactâmicos. Assemelham-se quimicamente às penicilinas, apresentando o ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA) como núcleo central. Esta substância é constituída por dois anéis, sendo um o anel beta-lactâmico e o outro a di-hidrotiazina (vide Figura 1- beta-lactâmicos). Todas as cefalosporinas em uso clínico são derivados semi-sintéticos do 7-ACA, o qual foi obtido inicialmente de um antibiótico natural, a cefalosporina C, oriundo do fungo *Cephalosporinum acremonium* (atual *Acremonium chrysogenum*). A partir deste fungo, também foram identificadas as cefalosporinas P e N, no entanto apenas a Cefalosporina C demonstrou atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, além de estabilidade na presença de penicilinases.

Estão entre os antimicrobianos mais prescritos na prática clínica atual, por conta de seu amplo espectro, baixa toxicidade, facilidade de administração e perfil farmacocinético favorável.

Esta classe possui diferentes drogas, classicamente classificadas em gerações, de acordo com a ordem de desenvolvimento e espectro. A mudança de espectro ocorre devido a alterações na cadeia lateral da estrutura química básica das cefalosporinas. As cefalosporinas de primeira geração preservam ação sobretudo para os cocos gram-positivos *Streptococcus* e *Staphylococcus*. A ação e potência contra diversos microrganismos gram-negativos, como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* aumentam com a evolução das gerações. Porém, nenhuma droga da classe apresenta ação contra *Chlamydia*, *Legionella* (bactérias intracelulares) e *Mycoplasma* (bactéria desprovida de parede celular). Também compartilham a ausência de espectro para bactérias do gênero *Enterococcus* (exceto Ceftobiprole e Ceftaroline, que são cefalosporinas de desenvolvimento mais recente – cefalosporinas de quinta geração).

### **Mecanismo de ação**

Como os demais antibióticos beta-lactâmicos, as cefalosporinas possuem ação bactericida. Elas atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana. A síntese da camada de peptidoglicano da parede envolve a participação da proteína ligadora de penicilina (PBP: *penicillin binding protein*), que atua como enzima neste processo. As cefalosporinas exercem sua ação antimicrobiana ao se ligarem e inativarem as PBPs. Assim, pela ação inibitória na síntese da parede celular, a bactéria sofre lise osmótica. É importante mencionar que cada droga da classe pode apresentar afinidade variável por diferentes PBPs.

### **Mecanismos de resistência**

Ao longo do tempo vem sendo descritos diversos mecanismos de resistência a estas drogas, que têm limitado o uso de muitas delas. Um dos mais relevantes é a produção enzimática, principalmente por bactérias gram-negativas, o que as torna capazes de hidrolisar uma ou mais drogas, antes mesmo de atingirem seu sítio de ação.

Uma das principais enzimas produzidas por várias espécies de bactérias gram-negativas são as ESBL (do inglês: *extended spectrum beta-lactamase* ou beta-lactamases de espectro estendido), capazes de hidrolisar todas as cefalosporinas. Outra enzima relevante é a ampC, produzida principalmente por *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia* e *Morganella* quando há desrepressão do gene que codifica a sua produção. Esta desrepressão ocorre devido ao uso de Cefalosporinas de maior espectro (principalmente as de terceira geração). Ao produzir uma ampC a bactéria é capaz de hidrolisar as cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração e, menos frequentemente, as de quarta geração, já que são mais estáveis à ação desta enzima.

## **CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO A GERAÇÃO**

### **1. Cefalosporinas de primeira geração:**

As principais drogas que compõem a primeira geração das cefalosporinas são Cefalexina, Cefadroxil, Cefalotina e Cefazolina. São divididas em dois subgrupos, de acordo com sua propriedade de absorção ou não por via oral. Cefadroxil e Cefalexina

apresentam boa absorção oral, enquanto que Cefalotina e Cefazolina são drogas de uso parenteral.

O espectro de ação destas quatro drogas é semelhante. Têm ação contra as bactérias gram-positivas *Streptococcus* e *Staphylococcus* sensíveis à oxacilina, já que apresentam resistência às penicilinas produzidas por esta última bactéria. Possui espectro restrito para bactérias gram-negativas, como *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (importantes agentes de infecções de vias aéreas), devido aos mecanismos já descritos de resistência das bactérias gram-negativas.

### **ATENÇÃO**

As cefalosporinas de primeira geração não são recomendadas para uso empírico na maioria das infecções por gram-negativos.

#### 1.1. Cefalotina e Cefazolina:

Ambas são apresentadas sob a forma de sal sódico. A administração intramuscular é bastante dolorosa, portanto, a via mais adequada é a endovenosa. Atinge concentrações ativas em diversos órgãos, porém não ultrapassam barreira hematoencefálica.

São resistentes a esta classe: *Haemophilus influenzae*, *Serratia*, *Providencia*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*. Sua atividade contra bacilos gram-negativos em geral é bastante limitada.

#### 1.2. Cefalexina e Cefadroxil:

O espectro de ação é semelhante ao descrito acima para os antibióticos de uso endovenoso. O cefadroxil apresenta meia-vida mais prolongada, o que possibilita seu emprego em doses mais espaçadas.

Os alimentos podem retardar um pouco a absorção da Cefalexina, mas não interferem de modo significativo na sua efetividade. Não há interferência da alimentação na absorção do Cefadroxil.

#### 1.3. Usos clínicos:

São apresentados a seguir os usos clínicos mais frequentes das drogas de primeira geração.

Atualmente, estão indicadas para as infecções de pele e partes moles causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, como exemplo a celulite e a erisipela. Dependendo da gravidade e da necessidade de internação, podem ser empregadas as drogas de absorção oral ou endovenosa.

Seu uso não é adequado quando há possibilidade de infecções causadas por *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* (sinusite, otite média e infecções do trato respiratório inferior). Como não atravessam a barreira hematoencefálica, também não devem ser utilizadas em infecções do sistema nervoso central.

Pela sua baixa toxicidade, espectro de ação (*Staphylococcus* sensíveis a oxacilina), baixo custo e meia vida prolongada, a **cefazolina** é o antimicrobiano recomendado na **profilaxia de várias cirurgias**.

#### Atenção

A resistência dos microrganismos às cefalosporinas de primeira geração é cruzada entre os antibióticos do grupo.

Nos pacientes com história de reação de hipersensibilidade grave às penicilinas, o uso das cefalosporinas deve ser evitado. Dado à semelhança química das classes, existe a possibilidade de reação alérgica cruzada.

#### Atenção

Os *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (MRSA ou ORSA) são igualmente resistentes às cefalosporinas (primeira, segunda, terceira e quarta gerações).

## 2. Cefalosporinas de segunda geração:

As principais drogas que compõem a segunda geração das cefalosporinas são Cefuroxima, Cefaclor e Cefoxitina. Diferenciam-se das cefalosporinas de primeira geração pelo espectro mais amplo contra bactérias gram-negativas, pois são resistentes à hidrólise enzimática pelas cefalosporinases produzidas por estas bactérias. Entretanto, a capacidade de produção de beta-lactamases pelos

microrganismos gram-negativos está constantemente aumentando, o que reduz o uso clínico destas drogas.

Apresentam espectro para *Staphylococcus* sensíveis a oxacilina, *Streptococcus* do grupo A, *Streptococcus pneumoniae* e outros grupos, sendo acrescido espectro para enterobactérias, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Tem também atividade contra bactérias anaeróbias, mas não age contra *Bacteroides fragilis*, que geralmente causa infecções mais graves do trato gastrointestinal.

### 2.1. Cefuroxima:

É apresentada sob a forma de sal sódico, solúvel em água para administração parenteral, podendo ser utilizada por via endovenosa ou intramuscular. Foi desenvolvido posteriormente um derivado que funciona como uma pró-droga, o éster axetil cefuroxima, que é absorvido por via oral. Ao sofrer hidrólise por esterasas intestinais e hepáticas, libera a cefuroxima ativa. Esta formulação tem absorção aumentada se ingerida com alimentos. Esta característica permite um tratamento sequencial por via endovenosa e via oral, com este antibiótico.

#### 2.1.2. Usos clínicos:

É utilizada no tratamento de infecções adquiridas na comunidade: respiratórias (pneumonias, otites, sinusites), urinárias, intra-abdominais, pele e partes moles. Para infecções de menor gravidade pode ser feito o uso da formulação oral. Assim como as cefalosporinas de primeira geração, não atinge concentração terapêutica no líquido.

### 2.2. Cefaclor:

É uma cefalosporina de administração oral. O espectro é semelhante ao da Cefuroxima. Sua absorção sofre interferência importante dos alimentos, sendo evidenciado diminuição da concentração sanguínea quando administrado junto com refeições. Apresenta as mesmas indicações clínicas da Cefuroxima e também não ultrapassa barreira hematoencefálica.

### 2.3. Cefoxitina (cefamicina):

Pertence à classe das cefamicinas, antibióticos extraídos de espécies de *Streptomyces lactamdurans*. Apresenta estrutura química parecida à da cefalotina. Apesar de pertencer a uma outra classe, é estudada junto às cefalosporinas devido à similaridade química.

É preferencialmente utilizada pela via endovenosa, já que a administração intramuscular é muito dolorosa e não há absorção oral.

Diferencia-se da Cefuroxima pois, além de manter o espectro desta, apresenta atividade contra anaeróbios do grupo *Bacteroides fragilis*. Desta forma, é também eficaz no tratamento de infecções intra-abdominais; infecções pélvicas e ginecológicas, pé-diabético; infecções mistas (anaeróbio/aeróbio) de tecidos moles de origem comunitária. Também pode ser utilizada na profilaxia de cirurgias colorretais. No entanto, apresenta alto índice indutor de resistência enzimática (desrepressão de gene indutor de produção de beta-lactamases) por bactérias gram-negativas, sendo seu uso clínico atualmente bastante restrito, reservado para profilaxia cirúrgica mencionada acima.

#### **ATENÇÃO**

Nenhuma Cefalosporina de segunda geração atinge concentração terapêutica em líquido.

### **3. Cefalosporinas de terceira geração:**

As principais drogas que compõem a terceira geração das cefalosporinas são Ceftriaxone, Cefotaxime e a cefalosporina com ação anti-pseudomonas Ceftazidime. São mais potentes contra bacilos gram-negativos, agindo inclusive contra os resistentes às cefalosporinas de primeira e segunda gerações. Têm atividade antimicrobiana contra *S. pneumoniae* (incluindo aqueles com sensibilidade intermediária às penicilinas), *S. pyogenes* e outros *Streptococcus*. Apresentam atividade reduzida contra os *S. aureus* sensíveis à oxacilina. Somente a ceftazidima tem atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, por isso denominada cefalosporina anti-pseudomonas. No entanto, esta droga também é menos potente contra

*Staphylococcus* sensível a oxacilina. Não há espectro para anaeróbios da espécie *Bacteroides fragilis*.

As três drogas descritas estão disponíveis apenas por via de administração parenteral.

### 3.1. Cefotaxima e Ceftriaxona:

São as drogas mais potentes contra *Streptococcus* com resistência intermediária às penicilinas. Ambas são apresentadas sob a forma de sal sódico. Devido à sua alta ligação proteica, a Ceftriaxona tem a meia vida mais alta e, desta forma, pode ser administrada uma ou duas vezes ao dia. A Cefotaxima apresenta a menor meia-vida, sendo necessário frequência maior de administração.

#### 3.1.1. Usos clínicos:

São utilizadas no tratamento de uma variedade de infecções por bacilos gram-negativos susceptíveis, dentre elas infecções intra-abdominais, pneumonias, infecções do trato urinário, infecções ósteo-articulares, endocardites, meningites e abscessos cerebrais.

Ceftriaxona é a droga de escolha para o tratamento de meningites por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, até disponibilização do antibiograma do agente. É eficaz nas infecções causadas por *S. pneumoniae* com resistência intermediária às penicilinas. Também são utilizadas no tratamento de meningites por bacilos gram-negativos. Outros usos são nas infecções por *Treponema pallidum* (sífilis) quando não há possibilidade de uso da penicilina (primeira escolha), *Neisseria gonorrhoeae*, infecções por *Shigella spp.* e *Salmonella*.

Cefotaxima é a droga de escolha para o tratamento de meningites em neonatos, devido a sua ação contra enterobactérias (importantes agentes nesta faixa etária) e pelo menor risco de efeitos adversos, possíveis de ocorrer com o uso de Ceftriaxona nestes pacientes (toxicidade pela bilirrubina com consequente risco de desenvolvimento de *kernicterus*).

**ATENÇÃO**

A Ceftriaxona apresenta maior potência contra bactérias gram-negativas e *Streptococcus* com sensibilidade intermediária às penicilinas quando comparado às cefalosporinas de primeira e segunda geração. No entanto, sua atividade contra *Staphylococcus aureus* é inferior.

É a droga de escolha para o tratamento de meningites comunitárias, até identificação do agente e realização de antibiograma.

Seu uso pode induzir produção de enzima ampC, principalmente nas infecções causadas por *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia* e *Morganella*.

3.2. Ceftazidima:

É uma cefalosporina semissintética com elevada potência antimicrobiana contra microrganismos gram-negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa*. Devido a este espectro, é uma droga utilizada para o tratamento de infecções relacionadas à assistência à saúde em diversos sítios. Entretanto, assim como vem ocorrendo com as outras drogas desta classe, seu uso clínico vem sendo reduzido em ambiente hospitalar devido aos mecanismos de resistência adquiridos por bactérias gram-negativas. Seu espectro para *S. aureus* e *S. pneumoniae* é restrito.

3.2.1. Usos clínicos:

Pela sua boa penetração no sistema nervoso central e sua atividade contra *P. aeruginosa*, é uma excelente opção para o tratamento de meningites e abscessos cerebrais por este agente. Mas também pode ser utilizada para outros quadros suspeitos ou provados por *P. aeruginosa*, como pneumonia, infecção intra-abdominal, infecção urinária, infecção de corrente sanguínea.

**ATENÇÃO**

Esta droga deve ser preservada para as infecções causadas ou em que se suspeite do envolvimento de *P. aeruginosa*.

Todas as cefalosporinas de terceira geração têm penetração em sistema nervoso central.



#### 4. Cefalosporinas de quarta geração:

A principal droga que compõe a quarta geração das cefalosporinas é o Cefepime. Conserva a ação sobre bactérias gram-negativas, incluindo atividade anti-pseudomonas, além de apresentar atividade contra cocos gram-positivos, especialmente *Staphylococcus* sensíveis à oxacilina, *Streptococcus* dos grupos A e B, *Streptococcus pneumoniae* (exceto os com elevada resistência à penicilina). Sua atividade contra bacilos gram-negativos é semelhante à da Ceftazidima, abrangendo *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Moraxella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia*, além de *Pseudomonas aeruginosa*. Não tem ação sobre anaeróbios do grupo *Bacteroides fragilis*. Apresenta meia-vida maior que a Ceftazidima, sendo possível administração duas vezes ao dia.

Assim como as cefalosporinas de terceira geração, atravessam as meninges quando inflamadas.

#### ATENÇÃO

O Cefepime é uma droga menos susceptível à inativação enzimática pela ampC, no entanto são frequentemente inativadas pelas ESBLs.

#### 4.1. Usos clínicos:

Pela sua atividade anti-pseudomonas e contra diversos microrganismos gram-negativos, é utilizada em **infecções relacionadas à assistência à saúde**: pneumonias, infecções do trato urinário, pele e parte moles, corrente sanguínea e meningites por bacilos gram-negativos.

#### ATENÇÃO

Esta droga faz parte do esquema empírico usado em pacientes **neutropênicos febris**, situação na qual deve ser usada dose máxima recomendada, com administração três vezes ao dia.

## 5. Outras Cefalosporinas:

### 5.1. Ceftobiprole:

É uma nova cefalosporina considerada de quinta geração, com ação contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos. A principal característica é sua atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA ou ORSA), *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus faecalis* (sensível à Ampicilina). Sua atividade contra bactérias gram-negativas é similar a do Cefepime e a da Ceftazidima. Não apresenta ação contra *Bacteroides fragilis*. O principal uso clínico é para infecções de pele e partes moles complicadas. A administração também é exclusiva por via endovenosa.

### 5.2. Ceftaroline:

Também trata-se de uma nova cefalosporina com atividade anti-MRSA, com espectro para *S. pneumoniae* e *Enterococcus faecalis* (sensível a Ampicilina). O que a diferencia do Ceftobiprole é sua atividade mais restrita contra bactérias gram-negativas, assemelhando-se ao espectro das cefalosporinas de terceira geração sem ação contra *Pseudomonas aeruginosa*. O uso clínico principal é semelhante ao descrito para o Ceftobiprole, sendo a administração também por via endovenosa.

## Referências

Craig W.A., Andes D.R. Cephalosporins. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 278-292.

Opal S.M., Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [editedby] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. Philadelphia: Elsevier 2015: 234-251.

Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

Harris P.N. Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that express extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and AmpC enzymes. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Feb;36(1):56-73.

Tunkel A.R., et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clinical Infectious Diseases 2004; 39:1267–84.