



+

MÉDICO
EXPONENCIAL

SUPERIORIDADE DE ESPECTRO DE AÇÃO DAS CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO X PRIMEIRA GERAÇÃO

Dr. Leonardo Ruffing

Médico Infectologista pela UNICAMP

Médico Infectologista do Hospital Estadual Sumaré,
Hospital PUC Campinas e Hospital Vera Cruz

Professor de Infectologia da Faculdade de
Medicina SL Mandic



MEDICOEXPONENCIAL

WWW.MEDICOEXPONENCIALEMS.COM.BR/ANTIBIOTICO-TERAPIA

Os Betalactâmicos e as Cefalosporinas

Diferentemente do que se imagina, as Cefalosporinas não são uma classe de antimicrobianos, são uma subclasse. Compõem a classe dos Betalactâmicos: Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenêmicos e Monobactams (Figura 1).

| Betalactâmicos | |
|----------------|------------------|
| • Penicilinas | • Cefalosporinas |
| • Monobactams | • Carbapenêmicos |

Figura 1: A Classe dos Betalactâmicos e suas respectivas subclasses

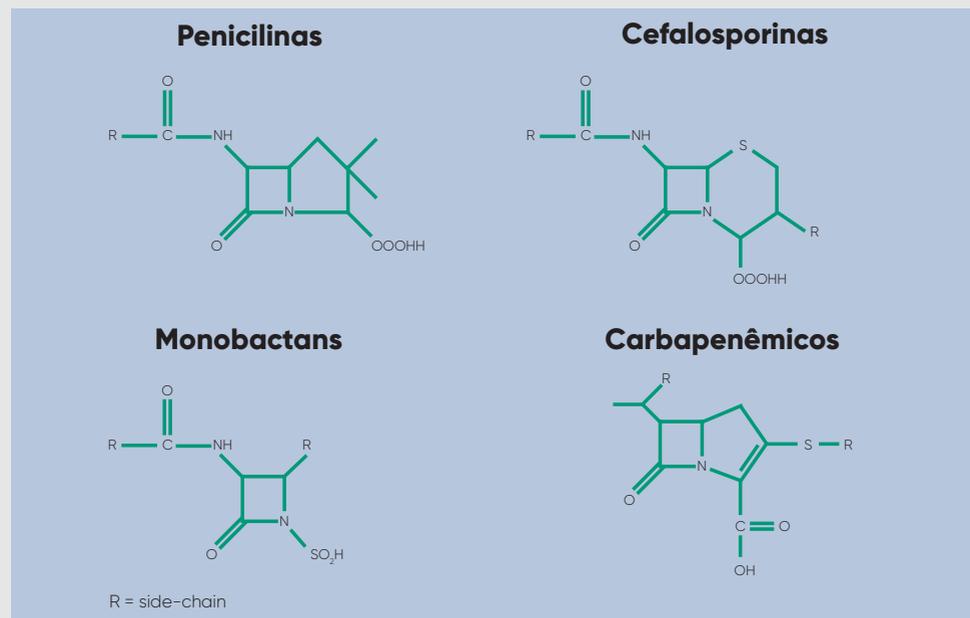


Figura 2: Estrutura dos Betalactâmicos, mostrando "anel Betalactâmico" em comum

As subclasses que compõem a classe de Betalactâmicos possuem em comum o "anel Betalactâmico" em sua estrutura química (Figura 2)(1). Essas subclasses possuem em comum o mecanismo bactericida de ação, centrado na lise da parede celular das bactérias. São, assim, drogas bactericidas e de elevada potência, o principal pilar terapêutico em se tratando de antimicrobianos.

As Cefalosporinas

Subclasse de extrema segurança terapêutica, as Cefalosporinas possuem farmacocinética e farmacodinâmica altamente favoráveis. As Cefalosporinas, em geral, distribuem-se na maior parte dos tecidos corporais, bem como

corrente sanguínea (exceção a ser enfatizada refere-se à penetração no sistema nervoso central em que as cefalosporinas de terceira geração, como ceftriaxone, ceftazidime, e quarta geração, como cefepime, se destacam; importantíssimo observar se a droga prescrita tem capacidade de penetração nesse sítio, quando necessário, antes de sua opção terapêutica); possuem poucos efeitos adversos, poucas toxicidades e contraindicações ao seu uso; elevada potência terapêutica (guardam a potência e mecanismo de ação dos Betalactâmicos); bem como posologia atrativa. A subclasse das Cefalosporinas é composta de "gerações" (Figura 3). Cada geração das Cefalosporinas apresenta particularidades em relação ao espectro antimicrobiano, à potência com que age nesses germes, bem como quanto às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Centraremos nossa discussão entre as Cefalosporinas de primeira e segunda geração. Atualmente possuímos cinco gerações de Cefalosporinas, além das chamadas "Novas Cefalosporinas" (Figura 3). Como regra, à medida que se "aumenta" a geração das Cefalosporinas, observa-se aumento do espectro para germes gram negativos, e diminuição da potência aos gram positivos¹. Importante salientar que as Cefalosporinas não são antimicrobianos de escolha para cobertura de germes anaeróbicos, dos diversos subtipos do gram positivo enterococco, bem como dos atípicos, causadores de "pneumonia atípica" como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella sp*; da mesma forma poucas Cefalosporinas possuem ação contra os germes gram negativos não fermentadores de glicose (p. ex ceftazidima, cefepime).

¹Entendemos como gram negativos tanto as enterobactérias (*Escherichia Coli*, *Enterobacter sp*, *Morganella sp*, *Klebsiella sp*, *Proteus sp*, *Salmonella sp* e outros) como os não fermentadores de glicose (*Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, etc); outros germes gram negativos de relevância clínica e que não compõem os grupos anteriores são *Haemophilus Influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, ambos com importante papel etiológico nas pneumonias, sinusites e otites bacterianas. Dentre os gram positivos destacamos os Estafilococcus, Estreptococcus em geral, Pneumococcus e Enterococcus

| Cefalosporinas | | |
|-----------------------|-----------------------|---|
| Gram + ↓ Gram - | 1ª Geração: | Cefalotina, Cefazolina, Cefalexina, Cefadroxila |
| | 2ª Geração: | Cefaclor, Cefuroxima |
| | 3ª Geração: | Ceftriaxone, Cefotaxima, Ceftazidima |
| | 4ª Geração: | Cefepime |
| | 5ª Geração: | Ceftarolina |
| | Novas Cefalosporinas: | Ceftalozone/Tazobactan e Ceftazidima/Avibactan |

Figura 3: Subclasse das Cefalosporinas e gerações. Aumento de espectro para germes gram negativos à medida que se avança nas gerações de Cefalosporinas.

As Cefalosporinas de Primeira e Segunda Geração

Primeiramente, é importante salientar que, em se tratando de gram negativos, ambas as subclasses não possuem ação contra não fermentadores de glicose, atuam apenas contra as enterobactérias. Ademais, nenhuma dessas subclasses possui penetração líquórica/sistema nervoso central satisfatória. Possuem importante ação contra os gram positivos (excetuando-se os diversos subtipos de enterococcus), notadamente o estafilococco; e a segunda geração, maior espectro para gram negativos quando comparada à primeira (ao apresentar maior resistências às betalactamases). O fato das cefalosporinas de segunda geração apresentarem espectro estendido em relação aos gram negativos/enterobactérias, quando comparada às Cefalosporinas de primeira geração, favorece sua elegibilidade como opção terapêutica às infecções do trato urinário e vias aéreas (Figura 4, 5, 6) (2,3,4).

Antibiotic Regimens Recommended for Group A Streptococcal Pharyngitis

| Drug, Route | Dose or Dosage | Duration or Quantity | Recommendation Strength, Quality |
|---|---|----------------------|----------------------------------|
| For individuals without penicillin allergy | | | |
| Penicillin V, oral | Children: 250 mg twice daily or 3 times daily; adolescents and adults: 250 mg 4 times daily or 500 mg twice daily | 10d | Strong, high |
| Amoxicillin, oral | 50 mg/kg once daily (max = 1000 mg); alternate: 25 mg/kg (max = 500 mg) twice daily | 10d | Strong, high |
| Benzathine penicillin G, intramuscular | <27 kg: 600 000 U; ≥ 27 kg: 1 200 000 U | 1 dose | Strong, high |
| For individuals with penicillin allergy | | | |
| Cephalexin, ^b oral | 20 mg/kg/dose twice daily (max = 500 mg/dose) | 10d | Strong, high |
| Cefadroxil, ^b oral | 30 mg/kg once daily (max = 1 g) | 10d | Strong, high |
| Clindamycin, oral | 7 mg/kg/dose 3 times daily (max = 300 mg/dose) | 10d | Strong, moderate |
| Azithromycin, ^c oral | 12 mg/kg once daily (max = 500 mg) | 5d | Strong, moderate |
| Clarithromycin, ^c oral | 7.5 mg/kg/dose twice daily (max = 250 mg/dose) | 10d | Strong, moderate |

Figura 4: Antibioticoterapia para Faringoamigdalites Streptococcicas do grupo A.

Empirical Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis

| Antimicrobial Regimen | Efficacy |
|---|--|
| First-line therapy | |
| Nitrofurantoin monohydrate macrocrystals, 100 mg twice daily for 5 days (with meals) | Clinical efficacy of 5-to-7-day regimen: 93% (84 to 95%); a 3-day regimen appears to be less effective than longer regimens; minimal in vitro resistance to <i>E. coli</i> |
| TMP-SMX, 160 mg and 800 mg twice daily for 3 days | Clinical efficacy of 3-day TMP-SMX regimen: 93% (90 to 100%); similar efficacy with trimethoprim alone, 100 mg twice daily for 3 days; avoid if resistance rate is greater than 20% or if exposure occurred within prior 3 to 6 mo |
| Fosfomicin trometamol (Monurol), 3g sachet in a single dose | Clinical efficacy: 91% based on a single, randomized trial, 2 but fosfomicin appears to be less effective than TMP-SMX or fluoroquinolones, 32, minimal in vitro resistance, but most laboratories do not test for resistance |
| Pivmecillinam, 400 mg twice daily for 3 to 7 days | Clinical efficacy of 3-to-7-day regimens: 73% (55 to 82%); minimal in vitro resistance |
| Second-line therapy | |
| Fluoroquinolones: ciprofloxacin 250 mg twice daily for 3 days; levofloxacin, 250 mg or 500 mg once daily for 3 days | Clinical efficacy: 90% (85 to 98%); minimal in vitro resistance, but prevalence in United States is rising; high prevalence of in vitro resistance in some regions of the world |
| Beta-lactams (e.g., amoxicillin clavulanate, cefdinir, cefaclor, and cefpodoximeproxetil) for 3 to 7 days | Clinical efficacy of 3-to-5-day regimens: 89% (79 to 98%), less effective than TMP-SMX or fluoroquinolones ^{28,32} , few efficacy data on narrow-spectrum cephalosporins (e.g. cephalexin); avoid empirical amoxicillin or ampicillin |

Figura 5: Terapia empírica para Cistite; The New England Journal of Medicine, 2012.

| Recommended regimens for uncomplicated cystitis in nonpregnant women | |
|--|---|
| Drug | Dose |
| Recommended (first-line) | |
| Fosfomicin trometamol | 3g |
| Nitrofurantoin | 100 mg q6h ^a |
| Alternatives (second-line) | |
| Cefuroxime | 250 mg q12h ^a |
| Amoxicillin-clavulanate | 500/125 mg q8h ^a or 875/125 mg q12h ^a |

^aq6h: every 6 h; q8h: every 8 h; q12h: every 12 h.

| Therapeutic schemes for cystitis in pregnancy | | |
|---|---|-------------|
| Drug | Dose | Duration |
| Fosfomicin trometamol | 3g | Single dose |
| Nitrofurantoin | 100 mg q6h ^a | 5 days |
| Amoxicillin-clavulanate | 500/125 mg q8h ^a or 875/125 mg q12h ^a | 7 days |
| Cefuroxime | 250 mg q12h ^a | 7 days |

^aq6h: every 6 h; q8h: every 8 h; q12h: every 12 h.

Figura 6: Terapia empírica para Cistite; Joit Brasileiro, 2020.

As Cefalosporinas de primeira geração compreendem: cefazolina, cefalotina, cefalexina e cefadroxil. Atingem boa concentração nos pulmões, pele/partes moles, vias biliares, rim e vias urinárias. Embora mantenham boa ação contra estafilococcus e estreptococcus de comunidade (apenas os meticilinos sensíveis); grande parte das enterobactérias suscetíveis no passado vêm apresentando níveis crescentes de resistência às Cefalosporinas de primeira geração; notadamente as *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.* e mesmo a *Escherichia coli*. Cabe ainda salientar a não ação do grupo contra *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Providencia* e *Proteus* indol-positivo. São usadas principalmente nas profilaxias cirúrgicas e tratamento de infecções de pele/partes moles (5).

A segunda geração de Cefalosporinas resultou da busca de ampliação do espectro de ação para gram negativos que tornavam-se resistentes. De fato, a ampliação do espectro para gram negativos (resultante de moléculas mais resistente à hidrólise das betalactamases) e manutenção do espectro para gram positivos é o que basicamente distingue as cefalosporinas de segunda geração das de primeira. No Brasil o cefaclor e a cefuroxima são as principais medicações disponíveis; atingem boa concentração nos pulmões, pele/partes moles, vias biliares, rim e vias urinárias. Apresentam ampliação de ação contra as enterobactérias em relação às cefalosporinas de primeira geração, e ação contra *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. A possibilidade de espectro para esses dois últimos germes, somada a sua ação contra o pneumococco, tornam a segunda geração interessante opção para as infecções de vias aéreas (Figura7)(5,6).

| Rinossinusite aguda | | |
|---|---|------------------------------|
| Antibióticos | Adultos | Crianças |
| Amoxicilina | 1.5-4 g/dia c/ 8 ou 12h | 45-90 mg/kg/dia |
| Amoxicilina + inibidor de betalactamase | 1.5-4g /250 mg/dia c/ 8 ou 12h | 45-90 mg/6.4 mg/ kg/dia |
| Cefalosporinas de 2ª geração | 500 mg-1g/dia c/12h | 15-30 mg/kg/dia 1x ou 2x dia |
| Macrolídeos | 500 mg /dia c/ 12 ou 24h | 10-15 mg/kg/dia 1x ou 2x dia |
| Sulfametaxazol-trimetoprima | 1600 mg + 320mg /dia c/ 12h | 30 mg/kg + 6 mg/kg/dia |
| Doxiciclina | 200 mg /dia c/12h,1º dia, após 100 mg c/24h | |
| Ceftriaxona | 1 g/dia/5dias c/ 24h | 50 mg/kg/dia/5dias |
| Levofloxacino | 500 mg/dia c/24h | |
| Moxifloxacino | 400 mg /dia c/24h | |
| Gemifloxacino | 320 mg c/ 24h | |

Figura 7: Opções para tratamento de rinossinusite aguda, segundo Diretrizes Brasileiras em 2008.

Conclusão

Entendemos assim que as cefalosporinas são medicações de extrema segurança, com farmacocinética e farmacodinâmica altamente favoráveis. Como todo betalactâmico, sua ação antimicrobiana possui elevada potência terapêutica. Em relação às cefalosporinas de primeira geração, as cefalosporinas de segunda geração mantêm espectro para gram positivas e expandem o espectro para gram negativas, dada sua maior resistência à degradação das betalactamases. Ainda em relação à comparação entre as cefalosporinas de primeira e segunda geração, temos que cefalexina apresenta posologia usual 4 vezes ao dia, enquanto cefaclor tende a ser administrado 2 vezes ao dia, por exemplo - nesse sentido, pode-se falar que, via de regra, as cefalosporinas de segunda geração apresentam melhor comodidade posológica quando comparadas às de primeira geração. Dessa forma, as cefalosporinas de segunda geração apresentam-se como importante opção terapêutica não apenas para as infecções de pele/partes moles, como também para as infecções do trato urinário e vias aéreas.

Referências Bibliográficas

- 1 - WILLIAMS, J.D. β-lactamases and β-lactamase inhibitors. Inter. J. Antimicrob. Agents, 12: 3-7, 1999.
- 2 - SHULMAN TS, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2012;55(10):e86-102.
- 3 - HOOTON T M. Uncomplicated tract urinary infection. N Engl J Med 2012; 366:1028-1037.
- 4 - ROSSI, P de et al . Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. Braz J Infect Dis, Salvador, v. 24, n. 2, p. 110-119, Apr. 2020.
- 5 - TAVARES, W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. Rio de Janeiro. Atheneu, 2020.
- 6 - Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. Rev. Bras. Otorrinolaringologia, São Paulo, v. 74, n. 2, supl. p. 6-59, 2008.



TUDO O QUE VOCÊ PRECISA EM UM ANTIBIÓTICO ÚNICO



Melhor comodidade
posológica vs cefalexina^{1,2}
2x ao dia^{1*} (7 a 14 dias)^{1*}



Maior espectro
de ação vs cefalexina^{3,4}
GRAM + / GRAM -



Menos efeitos colaterais do
trato gastrointestinal^{1,2,5}



ACESSE A LANDING PAGE

*A posologia da apresentação de 250mg/5mL é de 3x ao dia ou 8/8h;
o tempo de tratamento depende da prescrição médica

   MEDICOEXPONENCIAL

WWW.MEDICOEXPONENCIALEMS.COM.BR/ANTIBIOTICO-TERAPIA

Referências: 1 – bula do medicamento Ceclor 2 – bula do medicamento Cefalexina 3 – Otto, Randal A e Noorily, Allen D. Cephalosporin Antibiotics. ENT Journal. December de 1994, Vol. 73, 12, pp. 900-913. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/014556139407301207> 4 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Antibióticos – Bases Teóricas e Uso Clínico. [Online] [Citado em: 15 de dezembro de 2020.] https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/cefalosporinas8.htm. 5 – Haczyński J, Bardadin J, Gryczynska D, et al. A comparative study of cefaclor vs. amoxicillin/clavulanate in tonsillopharyngitis. Med Sci Monit. 2001;7(5):1016-1022. 6 – Revista Kairos online: <https://br.kairosweb.com/preco/> (pesquisada em Outubro/2020 e considerado preço publicado com 18% de imposto)