

CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO: PROPRIEDADES, LIMITAÇÕES E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Third generation cephalosporins: characteristic, therapeutic use and limitations

LOPES, Hélio Vasconcellos *

LOPES, H.V. Cefalosporinas de Terceira Geração: Propriedades, Limitações e Indicações Terapêuticas. Arq. med. ABC, 13(1-2): 30-32, 1990.

RESUMO: Em trabalho de revisão bibliográfica e incluindo sua experiência clínica o autor apresenta uma atualização sobre um grupo de antimicrobianos — o das cefalosporinas de terceira geração — destacando suas propriedades principais, suas limitações e suas indicações terapêuticas.

UNITERMOS: Cefalosporinas, antimicrobianos, antibióticos, tratamento de infecções graves.

INTRODUÇÃO

Após o lançamento da primeira cefalosporina para uso clínico, a cefalotina, de primeira geração, em 1964, inúmeros outros derivados cefalosporínicos surgiram e muitos ainda estão em fase de experimentação.

Atualmente, o grupo mais abrangente das cefalosporinas é o das de terceira geração, devido às suas características farmacocinéticas e ao seu ampliado espectro de ação.

O objetivo deste trabalho é apresentar este grupo de antimicrobianos e determinar o papel que ele hoje assume na terapêutica das infecções.

CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

cefotaxima ceftriaxona

COM ATIVIDADE ANTI-PSEUDOMONAS

cefoperazona ceftazidima

Cefotaxima = CLAFORAN; ceftriaxona = ROCEFIM;
cefoperazona = CEFOBID; ceftazidima = FORTAZ.

PROPRIEDADES

Estas novas cefalosporinas são denominadas de terceira geração porque possuem algumas características em comum e se distinguem das anteriores, ditas de primeira e segunda geração, pelas seguintes propriedades adicionais:

1. Custo mais elevado;
2. Reações adversas inerentes ao grupo das cefalosporinas;
3. Resistência (Quadro 2).

CEFOTAXIMA

É considerada a precursora das cefalosporinas de terceira geração, tendo sido comercializada nos EUA em 1981 e, no Brasil, em 1984.

A sua meia-vida é de 1,25 h, sua taxa de ligação protéica é de 40% e sua eliminação é predominantemente renal. Por ter um radical acetil, cerca de 40% da dose administrada sofre metabolismo por desacetilação, transformando-se em desacetilcefotaxima, cuja atividade antimicrobiana é reduzida a 1/8 daquela apresentada pelo antibiótico base.

Seu espectro de ação — quando comparado ao das cefalosporinas de segunda geração — é ampliado, mos-

trando-se capaz de inibir determinada porcentagem de cepas de bacilos Gram-negativos e anaeróbios resistentes àquelas, a saber: *Proteus* indol-positivos, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacteroides fragilis*. Deve-se, no entanto, salientar que sua atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacteroides fragilis* é relativa, o que resulta em freqüente resistência clínica. A atividade da cefotaxima com relação ao *Staphylococcus aureus* — assim como as demais cefalosporinas de terceira geração — é considerada inferior, quando comparada às cefalosporinas de primeira geração. É inativa contra o enterococo.

Recomendam-se doses de 2 g. por via endovenosa, de 6 em 6 h., para adultos, podendo-se aumentá-las até 12 g. diários, administrados com intervalos menores, no tratamento de infecções graves e/ou do sistema nervoso central.

CEFTRIAXONA

Por possuir meia-vida entre 6 a 8 h., apresentar taxa de ligação protéica de 90 a 95% e ser eliminada muito lentamente — 60% da dose administrada sofre excreção pelo rim e 40% pela bile, sem sofrer alteração metabólica — a ceftriaxona alcança picos séricos elevados (duas vezes superiores aos da cefotaxima) e bastante prolongados, o que possibilita seu emprego com intervalos de 12 a 24 h., conforme o tipo e a gravidade da infecção a ser tratada.

Apresentada para uso endovenoso e intramuscular, as doses recomendadas são de 1 a 2 g. por dia (em aplicação única ou de 12 em 12 h.); para infecções graves ou causadas por bactérias menos sensíveis, pode ser administrada a dose de 100 mg/kg/dia, respeitando-se o limite máximo de 4 g. diários.

A ceftriaxona possui aspecto de ação comparável ao da cefotaxima, tendo como limitações:

a) não ser ativa contra enterococo, estafilococo metilino-resistente, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis* e *Clostridium difficile*;

b) ter atividade muito discreta contra *Pseudomonas aeruginosa* e anaeróbios, não devendo ser prescrita no tratamento de infecções causadas por essas bactérias;

c) ter atividade antiestafilocócica — assim como as demais cefalosporinas de terceira geração — inferior à das cefalosporinas de primeira geração.

Merece destaque a ação terapêutica da ceftriaxona no tratamento das meningites: embora os estudos mostrem que sua passagem pela barreira hemoliquórica é limitada (concentrações líquóricas de 1,1 a 17,5% das séricas), a grande atividade bactericida do líquido e os

* Professor responsável pela Disciplina de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina do ABC. Médico-Assistente do Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual.

São Paulo — SP. Médico-Assistente do Serviço de Doenças Infecciosas e Contagiosas do Hospital Heliópolis. São Paulo — SP.

bons resultados clínicos obtidos justificam essa sua utilização. Dessa forma, as cefalosporinas com concentrações líquóricas comprovadamente terapêuticas (cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona e ceftazidima) tornaram-se alternativa terapêutica para as meningites causadas por germes suscetíveis em geral e tratamento eletivo para as causadas por bacilos Gram-negativos suscetíveis.

CEFOPERAZONA

O espectro de ação da cefoperazona é inferior aos da cefotaxima e da ceftriaxona, tanto para bactérias Gram-positivas como para Gram-negativas, destacando-se, no entanto, sua atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Tem meia-vida de 2 h., taxa de ligação protéica de 90% e apresenta níveis séricos cerca de duas vezes maiores que os alcançados pela cefotaxima.

Por ter eliminação predominantemente biliar (70%), a cefoperazona torna-se uma exceção entre as cefalosporinas, as quais têm o rim como via eletiva de eliminação; essa característica propicia a obtenção dos maiores níveis biliares entre as cefalosporinas, torna desnecessário alterar a dose em presença de insuficiência renal mas obrigatória a alteração diante de insuficiência hepática ou de obstrução biliar.

Dentre seus efeitos adversos destaque-se a possibilidade de ocorrer sangramento por hipoprotrombinemia (reversível com vitamina K) e efeito disulfiram-símile em pacientes que ingerem álcool concomitantemente.

Recomendam-se para adultos, doses de 4 a 12 g. diários, por via endovenosa, administradas com intervalos de 6 h., para o tratamento de infecções graves ou causadas por microorganismos menos sensíveis.

CEFTAZIDIMA

Comparada às outras cefalosporinas de seu grupo, a ceftazidima possui atividade antimicrobiana semelhante contra enterobactérias, inferior contra estafilococos e *Bacteroides fragilis* e ação mais intensa contra *Pseudomonas aeruginosa*, considerada inclusive superior à da outra cefalosporina com ação específica anti-pseudomonas, a cefoperazona.

Tem meia-vida de 1,8 h., é eliminada por via renal (96%) sem sofrer metabolização e é usada na dose de 2 a 6 g. por dia, em intervalos de 8/8 ou de 12/12 horas.

No tratamento da meningite causada por *Pseudomonas aeruginosa*, a ceftazidima tem proporcionado excelentes resultados; alguns autores recomendam, nessa indicação, o emprego de um aminoglicosídeo associado.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DAS CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

Essas novas cefalosporinas vêm sendo consideradas tão eficazes quanto os aminoglicosídeos no tratamento de infecções causadas por bacilos Gram-negativos, possuindo ainda duas vantagens adicionais: não apresentam potencial oto e nefrotóxico e atravessam a barreira hemoliquórica. Essas vantagens caracterizam as cefalosporinas de terceira geração como antimicrobianos eletivos no tratamento de infecções graves causadas por bacilos Gram-negativos, em presença de insuficiência renal ou de comprometimento meníngeo.

As cefalosporinas de terceira geração são indicadas, como antibióticos de escolha ou como alternativa terapêutica, nas seguintes situações clínicas:

EM MENINGITES

1. Meningites causadas por bacilos Gram-negativos. Uma cefalosporina de terceira geração — preferencialmente cefotaxima ou ceftriaxona — é a terapêutica de escolha.

2. Meningites causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. A maioria dos autores recomenda a associação de um aminoglicosídeo com uma penicilina com atividade antipseudomonas; constitui alternativa terapêutica a substituição, na associação, da penicilina por uma cefalosporina de terceira geração com atividade antipseudomonas, ceftadizina ou cefoperazona.

3. Em presença de alergia penicilínica, as cefalosporinas de terceira geração e o cloranfenicol são as alternativas terapêuticas. Lembrar a possibilidade de ocorrer resistência cruzada entre penicilinas e cefalosporinas.

4. Meningites causadas por *Hemophilus influenzae* resistentes à ampicilina. As cefalosporinas de terceira geração e o cloranfenicol são os antibióticos eletivos.

5. Meningite neonatal. É eletivo o emprego de uma cefalosporina de terceira geração, isoladamente ou em associação.

EM SEPTICEMIAS

1. Septicemias causadas por bacilo Gram-negativo (comprovado bacteriologicamente ou presumível). A associação de cefalosporina de terceira geração aminoglicosídeo é o esquema preferido; após se comprovar a suscetibilidade do agente à cefalosporina, a decisão de suspender ou manter o aminoglicosídeo estará relacionada com o risco de oto e nefrotoxicidade.

2. Septicemia causada por *Pseudomonas aeruginosa*. A maioria dos autores recomenda a associação de um aminoglicosídeo com uma penicilina com atividade antipseudomonas; constitui alternativa terapêutica a substituição, na associação, da penicilina por uma cefalosporina de terceira geração com atividade antipseudomonas, ceftadizina ou cefoperazona.

As penicilinas com atividade antipseudomonas são: carbenicilina (única disponível no Brasil), ticarcilina, azlocilina, mezlocilina e piperacilina.

EM OUTRAS INFECÇÕES CAUSADAS POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS

1. Infecção por *Enterobacter sp.* A maioria dos autores indica uma cefalosporina de terceira geração como antibiótico de escolha; quando a infecção é considerada grave, pode-se associar um aminoglicosídeo.

2. Infecção por *Klebsiella sp.* Uma cefalosporina deve ser utilizada: o emprego de cefalosporina de primeira, de segunda ou de terceira geração está, genericamente, relacionado com a gravidade da infecção.

3. Infecção por *Proteus indol-positivo*. O emprego de uma cefalosporina de terceira geração constitui a terapêutica eletiva.

4. Infecção por *Serratia sp.* O emprego de uma cefalosporina de terceira geração constitui a terapêutica eletiva.

5. Infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. A associação de aminoglicosídeo com penicilina ou cefalosporina com atividade antipseudomonas constitui o esquema terapêutico eletivo.

EM INFECÇÕES HOSPITALARES MULTIRESISTENTES

São tratadas mais freqüentemente com uma cefalosporina de terceira geração (preferivelmente com atividade antipseudomonas) associada com um aminoglicosídeo.

EM INFECÇÕES MULTIRESISTENTES EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS

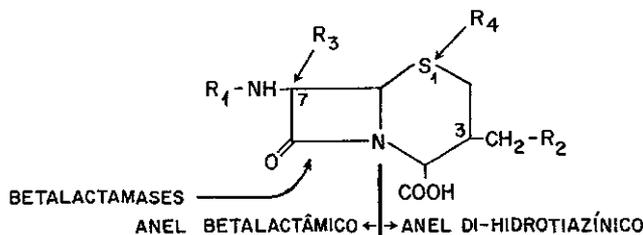
São tratadas mais freqüentemente com uma cefalosporina de terceira geração (preferivelmente com atividade antipseudomonas) associada com um aminoglicosídeo.

EM INFECÇÃO POR GONOCOCO RESISTENTE A PENICILINA

Espectinomicina, cefuroxima e ceftriaxona são as três possibilidades terapêuticas disponíveis.

USO PROFILÁTICO

Com relação ao uso profilático, incluindo-se neste item a profilaxia antimicrobiana em cirurgia (pré-operatória), as cefalosporinas de terceira geração não têm qualquer indicação, com esse objetivo, até o momento.



R₁ e R₂ = CADEIAS SUBSTITUÍVEIS PARA OBTENÇÃO DE NOVAS CEFALOSPORINAS.

R₃ = POSIÇÃO DE ACRÉSCIMO PARA OBTENÇÃO DE CEFAMICINAS.

R₄ = ÁTOMO SUBSTITUÍVEL PARA OBTENÇÃO DE MOXALACTÂMICOS.

FIGURA 1 — Representando a estrutura química básica das cefalosporinas.

LOPES, H.V. Third Generation Cephalosporins: Characteristic, Therapeutic Use and Limitations. *Arq. med. ABC*, 13(1-2): 30-32, 1990.

SUMMARY: This paper includes a review of the medical literature and the author's personal experience presenting an update on third generation cephalosporins emphasizing their main characteristics, clinical use and limitations.

KEY WORDS: Cephalosporins. Antimicrobial Agents. Antibiotics. Treatments of Serious Infections.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CEFTAZIDIME (Fortaz). *Med. Lett. Drug. Ther.* 27:85-7, 1985.
2. CEFTRIAXONE SODIUM (Rocephin). *Med. Lett. Drug. Ther.* 27:37-9, 1985.
3. CONGENI, B.L. et al. Once daily ceftriaxone therapy for serious bacterial infections in children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27:181-3, 1985.
4. CONGENI, B.L. Comparison of ceftriaxone and traditional therapy of bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25:40-1, 1984.
5. DONOWITZ, G.R. & MANDELL, G.L. Beta-lactam antibiotics-I. *New Engl. J. Med.* 318:490-500, 1988.
6. DONOWITZ, G.R. Third generation cephalosporins. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 3:595-612, 1989.
7. FONG, I.W. & TOMKINS, K.B. Penetration of Ceftazidime into the cerebrospinal fluid of patients with and without evidence of meningeal inflammation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26:115-6, 1984.
8. HEWITT, W.L. The third generations cephalosporins. In: RE-MINGTON, J.S. & SWARTZ, M.N. *Current clinical topics in infectious diseases*. New York, Mc Graw-Hill, 1985. v. 6, p. 403-23.
9. MANDELL, G.L. et al. *Principles and practice of infectious diseases*. 2.^a ed. England, John Wiley, 1985, p. 180-7.

CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO RESISTÊNCIA

1. Pouco freqüente:
 - Enterobactérias (principalmente *Enterobacter* sp)
2. Variável:
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Anaeróbios (exceto *Bacteroides fragilis*)
3. Freqüente:
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Bacteroides fragilis*
4. Alta:
 - Enterococo
 - *Staphylococcus aureus* metilino-resistentes
 - *Listeria monocytogenes*

FIGURA 2 — Quadro sobre a resistência dos cefalosporinas de terceira geração.