



Cefalosporinas 3^a e 4^a Gerações

UFRJ



denisemarangoni@uol.com.br

Cefalosporinas 3ª Geração

- Sem ação anti-pseudomonas:
 - Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefodizima – IV
- Com ação anti-pseudomonas:
 - Ceftazidima, Cefoperazona – IV

Cef 4a G

- Cefepima - IV
- Cefpiroma - IV

Cef em Lançamento

- Ceftobiprole

CEFALOSPORINAS – ESPECTRO - MIC

	1aG	2aG	3aG não anti-pse	3aG anti-pse	4aG
estafilo MIC	<1	<1	>2	8 - 16	<2
estrepto MIC	<1	<1	<1	<1	<1
enteroc MIC	não	não	não	não	não
enterob MIC	6,25 - 12,5	0,74 - 4	<1	<1	<1
pseudo MIC	não	não	não	8 - 12	8 - 12

Cefalosporinas de 1^a, 2^a, 3^a e 4^a Geração

- Não atuam sobre MRSA, MRSCN e Enterococos

Ceftobiprole - Espectro

- *S. aureus* Oxacilina – S ou R
- *S. coagulase-negativo* Oxacilina – S ou R
- *S. pneumoniae* Penicilina – S ou R
- *P. aeruginosa* – igual cef 3^a G anti-pse e 4^a G
- Não atua sobre Enterococos

Enterobacterias

Betalactamases de Espectro Amplo

➤ **ESBL**

- ✱ *Klebsiella* spp e *E.coli*
- ✱ Plasmidial e constitutiva
- ✱ Inativa todas as penicilinas e cefalosporinas (exceto cefoxitina) e aztreonam

➤ **AmpC**

- ✱ Enterobactérias do grupo CESP
- ✱ Cromossômica e induzível
- ✱ Inativa todas as penicilinas, as cefalosporinas (exceto 4aG), a cefoxitina e o aztreonam

Bacilos Gram-negativos

	ESBL	AmpC
Cef. 1a,2a,3aG	R	R
Cef. 4aG	R	S
Aztreonam	R	R
Cefoxitina	S	R
Piperacilina/Tazobactam	S	R
Imipenem, Merop., Ertap.	S	S
Aminoglicosídeo	S/R	S/R
SMX/TMP	S/R	S/R
Ciprofloxacina	S/R	S/R

Paciente no 32^o dia de internação e no 10^o dia de cateter vascular, já tendo usado vários antibióticos, desenvolve **sepse** e grande hiperemia no sítio de inserção do cateter. Foi iniciado empiricamente imipenem + vancomicina. Na hemocultura e na ponta do cateter houve crescimento de ***K.pneumoniae*** com o seguinte antibiograma: ceftazidima-R, ceftriaxona-R, cefepima-S, cefoxitina-S, aztreonam-R, imipenem-S, meropenem-S, ertapenem-S, e piperacilina/tazobactam-S.

K. pneumoniae

	ESBL	Paciente	
Cef. 1a,2a,3aG	R	R	
Cef. 4aG	R	S	Não
Aztreonam	R	R	
Cefoxitina	S	S	Não
Piperacilina/Tazobactam	S	S	+ / -
Imipenem, Merop., Ertap.	S	S	Sim
Aminoglicosídeo	S/R	R	
SMX/TMP	S/R	-	
Ciprofloxacina	S/R	-	

Continuação do caso anterior

Vamos admitir que na hemocultura e na ponta do cateter houve crescimento de *Enterobacter cloacae*: cefoxitina/S, ceftazidima/S, ceftriaxona/S, cefepima/S, aztreonam/S, imipenem/S, meropenem/S, ciproflox./S, piperacilina/tazobactam/S.

E. cloacae

	AmpC	Paciente	
Cef. 1a,2a,3aG	R	S	Não
Cef. 4aG	S	S	Sim
Aztreonam	R	S	Não
Cefoxitina	R	S	Não
Piperacilina-Tazobactam	R	S	Não
Imipenem, Merop., Ertap.	S	S	Sim
Aminoglicosídeo	S/R	S	
SMX/TMP	S/R	-	
Ciprofloxacina	S/R	-	

Cefalosporinas

Gram-pos. Pseud. *AmpC* ESBL

Cef 1a/2aG

+

-

-

-

Cef 3aG

Não anti-pseud

+

-

-

-

Cef 3aG

anti-pseud

-

+

-

-

Cef 4aG

+

+

+

-

Bacilos Gram-negativos

	ESBL	AmpC
Cef. 1a,2a,3aG	R	R
Cef. 4aG	R	S
Aztreonam	R	R
Cefoxitina	S	R
Piperacilina/Tazobactam	S	R
Imipenem, Merop., Ertap.	S	S
Aminoglicosídeo	S/R	S/R
SMX/TMP	S/R	S/R
Ciprofloxacina	S/R	S/R

Farmacocinética

Cefalosporinas de 3^a e 4^a Gerações

- Concentração terapêutica no SNC

Ceftriaxona, Cefotaxima

Indicações

- Meningoencefalites da comunidade
 - ✓ Tratamento
 - ✓ Profilaxia de meningoencefalite meningocócica
- Abscesso cerebral / Empiema subdural
- Pneumonias graves da comunidade
- Pneumonias hospitalares quando não se espera *P.aeruginosa* ou microrganismo resistente
- Infecções intra-abdominais – quando se deseja evitar aminoglicosídeos

Ceftriaxona, Cefotaxima - Indicações

- Pielonefrites – bactérias R a sulfa-trimetoprim, aminoglicosídeos, quinolonas; bactérias R a penicilinas e cefalosporinas de 1^aG e 2^aG em mulheres grávidas
- Peritonite espontânea – Tratamento
- Endocardite por estreptococos grupo viridans
- Gonorréia, Cancro Mole – 250 mg IM – dose única
- Oftalmia neonatorum – 125 mg IM – **dose única**

Caso Clínico

Mulher, 52 anos, internada com história de febre há 24 horas, cefaléia e alteração do nível de consciência. Punção lombar: liquor turvo, bacterioscopia com cocos Gram-positivos. Iniciada penicilina cristalina (24 milhões unid/dia). Manteve sonolência e agitação. Cultura do liquor: *S.pneumoniae* sensível à penicilina. TC de crânio: sem edema cerebral ou processo expansivo.

Substituída penicilina por ceftriaxona, acordou em 48 horas.

Caso Clínico

Menina de 12 anos com história de 1 mês com cefaléia e febre que se iniciaram cerca de 2 dias após queda da própria altura, tendo batido com a cabeça no chão. Evoluiu com prostração, hiporexia e progressivamente foi parando de andar e falar e tornou-se sonolenta. Há 4 dias procurou Emergência tendo sido medicada com cef 1^a geração para tratar pneumonia, apesar de RX de tórax normal. Há 2 dias com dor cervical. História de irmão de 17 anos com tuberculose pulmonar. Ao exame com rigidez de nuca, sem *deficit* motor.

TC de crânio: grande abscesso em lobo frontal E com edema cerebral ao redor. Seio maxilar E velado.

Continuação do caso anterior

Foi realizada craniotomia para drenagem do abscesso e foi iniciada antibioticoterapia com oxacilina + metronidazol + ceftriaxona. Cultura de secreção colhida do abscesso: *Streptococcus* alfa-hemolítico. Evoluiu sem melhora. Submetida a nova drenagem do abscesso, desta vez com capsulectomia parcial. Cultura de secreção colhida na 2ª cirurgia: *Streptococcus* alfa-hemolítico. Antibióticos mantidos. Evoluiu bem.

Caso Clínico

Jovem de 15 anos com história de febre e cefaléia frontal e retroocular há 5 dias, que piorava quando abaixava a cabeça. Evoluiu com piora da dor e surgimento de dor, edema e rubor em região periorbitária E. Procurou atendimento médico, sendo medicada para alergia com hidrocortisona. Relatava ser alérgica a dipirona e aspirina. Não melhorou. Novo atendimento médico – manteve corticóide. Continuou piorando. Ao exame, lúcida, prostrada, com extenso edema doloroso e eritematoso periorbitário E, impedindo abertura ocular. Dor à palpação de seios maxilares, sem sinais meníngeos, sem *deficiit* neurológico.

Continuação do caso anterior

TC de crânio: sinusite maxilar e etimoidal E com acometimento de musculatura ocular, sem acometimento do SNC. Foi submetida a drenagem cirúrgica: etimoidectomia + meatotomia média endoscópica. Iniciado tratamento com ceftriaxona + oxacilina. Cultura de material cirúrgico: *Staphylococcus aureus* oxacilina – sensível. Boa evolução.

Caso Clínico

Mulher, 50 anos, com história de febre, tosse, dor torácica, prostração e anorexia há 4 dias, evoluindo hoje com um pouco de falta de ar e tonteira. Sem comorbidades, ou história recente de internação ou uso de antibiótico. Ao exame: muito prostrada, pulmões com estertores em base esquerda e 1/3 medio do direito. FR 30 PA 100/70, FC 100 RCR 2T. Restante normal.

Gravidade da PAC – SBPT 2004

CRP 65



Comorbidades descompensadas

Saturação de O₂ \leq 90%

RX multilobar, bilateral



Fatores psicossociais, socio-econômicos

Impossibilidade de VO



Ambulatório



Julgamento clínico



Internação

Tratamento Empírico de **PAC**: Internados

➤ Enfermaria:

- Fluoroquinolona antipneumocócica (isolada)
- (Ceftriaxona ou Cefotaxima ou Ampicilina-Sulbactam) + Macrolídeo.

Caso Clínico

Homem, 80 anos, dá entrada na Emergência torporoso, com cianose de mucosas e extremidades, pulsos finos e enchimento capilar lentificado. Familiar relata que o paciente vem apresentando febre há 3 dias, tosse e falta de ar. Nega tabagismo e etilismo. Tax 38, FR 40, FC 120, PA 70/40. Presença de estertores inspiratórios em 1/3 médio de hemitórax direito e em 1/3 inferior de hemitórax esquerdo.

Pneumonia Comunitária

Critérios de Internação em UTI - Ewig

Critérios menores: pelo menos 2

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$
- Envolvimento de mais de 1 lobo
- PA sistólica < 90 mmHg

Critérios maiores: basta 1

- Necessidade de ventilação mecânica
- Choque séptico

Tratamento Empírico de **PAC**: Internados

- **UTI sem risco de pseudomonas**
 - Fluoroquinolona antipneumocócica (isolada)
 - (Ceftriaxona ou Cefotaxima ou Ampicilina-Sulbactam) + Macrolídeo
 - Ertapenem + Macrolídeo

Caso Clínico

Mulher, 62 anos, diabética, hipertensa, atendida na Emergência com hematoma subdural. Foi operada imediatamente (drenagem do hematoma) e internada na UTI em pós-operatório imediato, em ventilação mecânica. No 4º dia de internação e de prótese, inicia quadro febril, secreção respiratória abundante e amarelada, associados a imagem de hipotransparência em base de hemitórax esquerdo sugestiva de pneumonia.

Pneumonia da Ventilação Mecânica

Tratamento Empírico

- Ausência de Fatores de Risco para Patógenos Resistentes (< 5 dias no hospital, sem uso de antibióticos nos últimos 15 dias, sem outros fatores de risco):
- ✓ Betalactâmicos não-antipseudomonas + inibidores de betalactamase
 - ✓ Fluoroquinolonas respiratórias
 - ✓ Cefalosporinas de 3^a G não-antipseudom.

Caso Clínico

Homem, 60 anos, apresenta peritonite generalizada secundária a deiscência de sutura de colon pós-cirurgia para exeresse de tumor. Usou apenas gentamicina e metronidazol por 24 horas como profilaxia cirúrgica.

Uréia: 60 Creatinina: 2.4

Caso Clínico

Mulher, 40 anos, diabética, com quadro de febre com calafrios, dor lombar direita, náusea e vômitos, de início há 72 horas. Punho-percussão em loja renal direita muito dolorosa. História de cistite de repetição, sempre tratada com quinolona. Último episódio há 3 meses.

Resultado de urinocultura: *Proteus* sp. resistente a: sulfa/trim, ampicilina, amoxicilina-clavulanato, quinolonas e cefalosporinas de 1aG e 2aG; sensível aos demais antibióticos.

Pielonefrites

Uso prévio repetido de quinolonas: **Sim**

- **Uréia e creatinina séricas normais:**
 - ✓ Gentamicina ou Ceftriaxona
- **Uréia e creatinina alteradas:**
 - ✓ Ceftriaxona
- **Idosos:**
 - ✓ Ceftriaxona + Ampicilina

Caso Clínico

Mulher, 25 anos, com quadro de febre com calafrios, dor lombar direita, náusea e vômitos, de início há 72 horas. Punho-percussão em loja renal direita muito dolorosa.

Está grávida de 2 meses.

Caso Clínico

Homem, 58 anos, portador de cirrose alcoólica, em uso regular de espironolactona para controle de ascite, evoluiu com aumento do volume abdominal, surgimento de encefalopatia hepática e febre baixa. Ao exame: Tax=38,7°C, presença de flapping e ascite volumosa com discreta dor abdominal difusa, sem outros sinais de localização da infecção.

Realizada paracentese: 1200 leuc/mm³ com 80% de PMN.

Caso Clínico

Homem, 33 anos, história de 6 meses de febre irregular e emagrecimento. Há 3 meses episódio compatível com AVE. RM: isquemia em lobo parietal esquerdo. ECO-TT na internação, evidenciou espessamento e vegetação em válvula mitral com regurgitação leve. Ao exame: emagrecido, hipocorado, com SS mitral, fígado a 3 cm do RCD, Traube submaciço. Ausência de sinais de embolização periférica.

Abordagem

- Iniciado tratamento com Gentamicina + penicilina cristalina
- Hemoculturas: *S. viridans* sensível à penicilina com MIC baixo ($<0,1\mu\text{g/ml}$)
- Suspensa gentamicina
- Evoluiu com melhora clínica inicial porém com aumento do sopro. ECO: perfuração da mitral
- Cirurgia: prótese mitral. Evoluiu bem.

Antibioticoterapia pós-cultura

- *S.viridans* ou *S.bovis* – MIC baixa a penicilina ($\leq 0,12 \mu\text{g} / \text{ml}$)

➤ Penicilina cristalina 12-18 milhões U/dia por 4 semanas

➤ Ceftriaxona 2g/dia por 4 semanas

➤ (Penicilina cristalina ou ceftriaxona) + gentamicina 3mg/Kg/dia em 1 dose diária por 2 semanas

➤ Vancomicina 30 mg/Kg/dia por 4 semanas

Antibioticoterapia pós-cultura

- *S. viridans* ou *S. bovis* – MIC intermediário a penicilina (>0,1-0,5 µg / ml)

➤ (Penicilina cristalina 24 milhões U/dia ou ceftriaxona 2g/dia) por 4 semanas + gentamicina 3mg/Kg/dia em 1 dose diária por 2 semanas

➤ Vancomicina 30 mg/Kg/dia por 4 semanas

Ceftazidima, Cefepima, Cefpiroma

Indicações

- Meningoencefalites por Gram-negativos incluindo *P.aeruginosa*
- Pneumonias graves da comunidade e hospitalares quando se espera *P.aeruginosa* ou microrganismo resistente
- Infecções urinárias – bactérias resistentes a aminoglicosídeos, quinolonas, sulfa/trim; bactérias resistentes a penicilinas e cefalosporinas de 1^a, 2^a e 3^a gerações em mulheres grávidas.

Ceftazidima, Cefepima, Cefpiroma

Indicações

- Infecções intra-abdominais – quando se deseja evitar aminoglicosídeos
- Infecções hospitalares em geral, quando se espera *P.aeruginosa* ou microrganismo resistente, de acordo com o perfil de resistência do setor de internação do paciente.
- Neutropenia febril - Cefepima.

Caso Clínico

Homem, 65 anos, DPOC grave, com vários episódios de exacerbação de bronquite crônica por ano, todas com internação em UTI e ventilação mecânica. Faz uso de corticoide continuamente. Última internação há 5 meses. No momento está com mais um episódio com insuficiência respiratória, com imagem compatível com pneumonia ao RX.

Tratamento Empírico de PAC: Internados

→ UTI:

→ Com risco de pseudomonas

- Betalactâmico anti-pseudomonas + Ciprofloxacino
- Betalact anti-pseudomonas + Aminogl + Quinolona respiratória
- Betalact anti-pseudomonas + Aminogl + Macrolídeo

Caso Clínico

Homem, 75 anos, diabético, hipertenso, hospitalizado, invadido com cateter vascular e vesical. Apresenta febre e leucocitose sem sinais aparentes de infecção em qualquer sítio. Fez uso prévio de amicacina e ceftriaxona nesta internação.

Culturas de sangue e cateter venoso negativas. Cultura de urina com *P.aeruginosa* ($>10^5$ UFC/ml de urina) sensível a: amicacina, aztreonam, ceftazidima, cefepima, imipenem, meropenem e piperacilina/tazobactam.

Caso Clínico

Diabética, 62 anos, internada em UTI em pós-operatório de drenagem de hematoma subdural. No 8º dia de internação nesta unidade, ainda em prótese respiratória, inicia febril, secreção respiratória abundante e amarelada. RX com hipotransparência em base de hemitórax E.

Pneumonia da Ventilação Mecânica

Tratamento Empírico

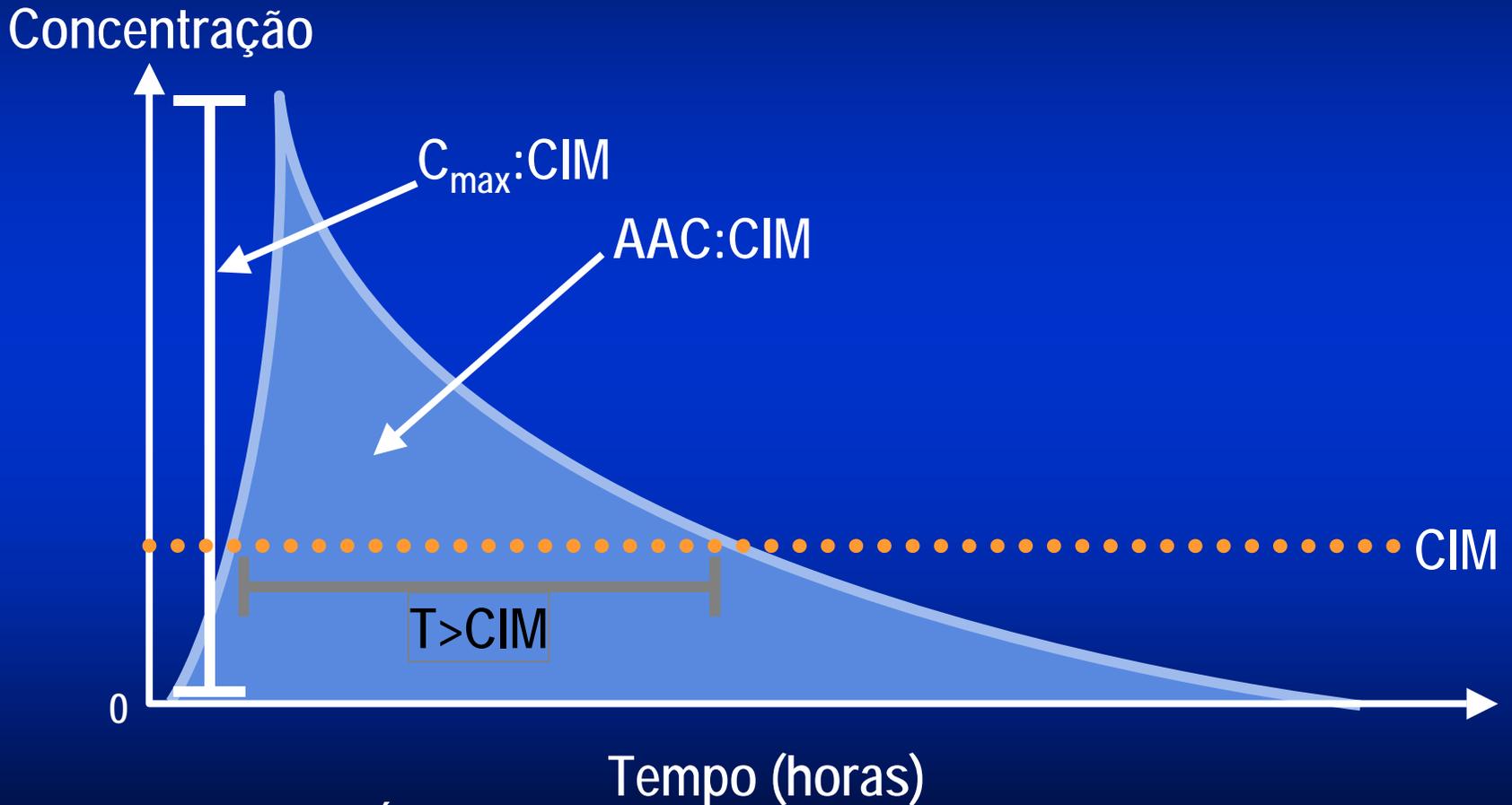
→ Presença de Fatores de Risco para Patógenos Resistentes (> 5 dias no hospital, uso de antibióticos nos últimos 15 dias, outros fatores de risco):

- ✓ Betalactâmicos antipseudomonas + inibidores de betalactamase; Ciprofloxacino; Aminoglicosídeo; Cefalosporina 4^a G; Carbapenemas; Aztreonam
- ✓ Glicopeptídeos; Oxazolidinona.

Caso Clínico

Homem, 35 anos, em tratamento quimioterápico de linfoma de Hodgkin. No 5^o dia de internação, apresenta episódio febril de 39^oC com 30 minutos de duração. Estável hemodinamicamente. Leucograma do dia anterior revelou 700 leucócitos/mm³ e 55% de granulócitos.

Parâmetros farmacodinâmicos (potência *in vivo*)



AAC = Área abaixo da curva de concentração-tempo

C_{max} = Concentração plasmática máxima

Infusão Contínua

➤ Cefepima:

- ✓ Dose de ataque: 0,5g em 50-100ml SG5% em 30'
- ✓ 2g em 100-500ml SG5% de 12/12h (Temp > 25°C)
- ✓ 4g em 100-500ml SG5% em 24h (Temp < 25°C)

➤ Ceftazidima:

- ✓ Dose de ataque: 1g em 50-100ml SG5% em 30'
- ✓ 6g em 500ml SG5% em 24h - $C_{cr} \geq 50$ ml/min
- ✓ 2-3g em 500ml SG5% em 24h - $C_{cr} \geq 20$ e < 30 ml/min

Cefepima – Infusão Contínua

Incompatibilidades Fisico-Químicas

- **Antimicrobianos:** ampicilina, ciprofloxacino, gentamicina, anfotericina B, metronidazol, aciclovir, ganciclovir, vancomicina.
- **Outros:** aminofilina, cimetidina, prometazina, clorpromazina, metoclopramida, diazepam, droperidol, haloperidol, famotidina, manitol, meperidina, dobutamina, ondasetron.

Terapia de Reposição Renal Contínua CRRT

Antibiot	CVVH	CVVHD CVVHDF	HDI-HF	HDP-HF	HDC-HF
Ceftriax	2g cada 12-24h	2g cada 12-24h	-	-	-
Ceftazid	1-2g cada 12h	2g cada 12h	2g cada 48h Dose pos HD	2g cada 24h. 1g suplem pos HD	2g cada 12h
Cefepim	1-2g cada 12h	2g cada 12h	1g cada 24h. 1g suplem pos HD	2g cada 12h	2g cada 8h

* CID 2005: 41: 1159-66

**Conrado Gomes -