



CEFALOSPORINAS NA ERA DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS, EVOLUÇÃO GERACIONAL E GOVERNANÇA MULTIPROFISSIONAL PARA O USO RACIONAL

CEPHALOSPORINS IN THE AGE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE: PHARMACOLOGICAL
FOUNDATIONS, GENERATIONAL EVOLUTION, AND MULTIPROFESSIONAL GOVERNANCE
FOR RATIONAL USE

Larissa da Silva Paula

Graduanda em Enfermagem – Centro Universitário UniFAMESC

Daniel Bernardo da Rocha

Graduando em Enfermagem – Centro Universitário UniFAMESC

Letícia Verônica da Silva de Sousa Santos

Graduanda em Enfermagem – Centro Universitário UniFAMESC

Monique de Paula Machado Monteiro

Graduanda em Enfermagem – Centro Universitário UniFAMESC

Regina Célia Rangel Gonçalves Nunes

Graduanda em Enfermagem – Centro Universitário UniFAMESC

Enoghalliton de Abreu Arruda

Doutor em Educação pela Universidade Católica de Petrópolis (UCP)

Professor universitário no Centro Universitário UniFAMESC

enoghalliton.arruda@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5634-4724>

Laís Teixeira Lima

Doutora em Cognição e Linguagem (UENF)

Professora universitária no Centro Universitário UniFAMESC

laisbj@gmail.com

Lívia Mattos Martins

Doutora em Biociência e Biotecnologia (UENF)

Professora universitária no Centro Universitário UniFAMESC

liviammartins@gmail.com

Monique Bessa de Oliveira Prucoli

Doutoranda em Cognição e Linguagem (UENF);

Mestra em Cognição e Linguagem (UENF); Enfermeira (UFF)

Professora universitária no Centro Universitário UniFAMESC

moniquebessauff@yahoo.com.br

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8197-8312>

Article Info: 23 August 2026, Revised: 31 August 2026, Accepted: 31 August 2026, Published: 31 August 2026**Corresponding author:**Enoghalliton de Abreu Arruda, enoghalliton.arruda@hotmail.com

RESUMO

A resistência antimicrobiana (RAM) figura, na contemporaneidade, entre as mais severas ameaças à saúde coletiva em escala planetária, comprometendo progressivamente a eficácia de classes farmacológicas historicamente consagradas, entre as quais se destacam as cefalosporinas. O presente estudo tem por objetivo analisar, de maneira crítica, atualizada e interdisciplinar, a trajetória evolutiva desse grupo de betalactâmicos, desde sua descoberta até as moléculas sideróforas de quinta geração, examinando seus mecanismos de ação, sua sistematização geracional, os principais mecanismos bacterianos de resistência que erodem sua efetividade terapêutica e as estratégias de governança clínica indispensáveis à preservação de sua utilidade no arsenal terapêutico contemporâneo. Trata-se de revisão narrativa de literatura, de natureza qualitativa e caráter exploratório-descritivo, fundamentada em levantamento bibliográfico realizado em bases de dados nacionais e internacionais indexadas, no recorte temporal compreendido entre 2019 e 2025, com priorização de diretrizes de sociedades científicas, documentos técnicos de vigilância sanitária e estudos observacionais e experimentais de relevância clínica reconhecida. Os resultados evidenciam que o enfrentamento da resistência antimicrobiana não pode prescindir da atuação articulada, corresponsável e horizontalizada entre médicos, farmacêuticos clínicos, enfermeiros, biomédicos, microbiologistas e gestores hospitalares, integrados em Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (Antimicrobial Stewardship Programs). Discute-se, com particular ênfase, a centralidade — e simultânea desvalorização institucional, simbólica e remuneratória — da equipe multiprofissional nesse processo, sobrecarregada por demandas assistenciais crescentes, déficit de suporte diagnóstico ágil e fragilidade nas políticas de valorização profissional, fatores que comprometem a qualidade da prescrição e da governança antimicrobiana institucional. Conclui-se que a sustentabilidade terapêutica das cefalosporinas depende de investimento robusto em diagnóstico rápido, educação permanente, fortalecimento das equipes multiprofissionais de stewardship e de políticas públicas que reconheçam, valorizem e remunerem adequadamente os profissionais envolvidos nesse cuidado.

Palavras-chave: Cefalosporinas; Resistência Microbiana a Medicamentos; Uso Racional de Medicamentos; Gestão de Antimicrobianos; Equipe Multiprofissional de Saúde.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR) currently ranks among the most severe threats to global public health, progressively undermining the efficacy of historically consolidated pharmacological classes, cephalosporins being a prominent example. This study aims to critically and comprehensively analyze the evolutionary trajectory of this beta-lactam subclass, from its discovery to the fifth-generation siderophore molecules, addressing their mechanisms of action, generational classification, the main bacterial resistance mechanisms that erode their therapeutic effectiveness, and the multiprofessional governance strategies required to preserve their clinical usefulness. This is a narrative literature review of a qualitative, exploratory-descriptive nature, based on a bibliographic survey conducted in indexed national and international databases, covering the period between 2019 and 2025, prioritizing scientific society guidelines, official health surveillance documents, and observational and experimental studies of recognized clinical relevance. The results show that tackling antimicrobial resistance necessarily depends on the coordinated, co-responsible, and horizontal action of physicians, clinical pharmacists, nurses, biomedical scientists, microbiologists, and hospital managers,

integrated into Antimicrobial Stewardship Programs. Particular emphasis is placed on the centrality—and simultaneous institutional, symbolic, and financial devaluation—of the multiprofessional team in this process, which is overburdened by growing care demands, a deficit of rapid diagnostic support, and fragile professional valorization policies, factors that compromise prescription quality and institutional antimicrobial governance. It is concluded that the therapeutic sustainability of cephalosporins depends on robust investment in rapid diagnostics, continuing education, strengthening of multiprofessional stewardship teams, and public policies that adequately recognize, value, and remunerate the professionals involved in this care.

Keywords: Cephalosporins; Drug Resistance, Microbial; Rational Use of Medicines; Antimicrobial Stewardship; Multiprofessional Health Team.

1 INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos, iniciada com os trabalhos pioneiros sobre a penicilina na primeira metade do século XX, representou um dos marcos mais significativos da história da medicina, permitindo reduções drásticas na mortalidade associada a infecções bacterianas que, até então, figuravam entre as principais causas de óbito em todo o mundo. Entre as classes farmacológicas que se desenvolveram a partir desse marco fundacional, os betalactâmicos consolidaram-se como pilares terapêuticos centrais, e, dentro desse grupo, as cefalosporinas assumiram papel de destaque em virtude de seu amplo espectro de ação, de sua relativa segurança clínica e de sua versatilidade de uso em diferentes contextos assistenciais, do ambulatorial ao intensivista.

Entretanto, o otimismo terapêutico que caracterizou as décadas iniciais da era antibiótica cedeu espaço, progressivamente, a um cenário de preocupação crescente diante do fenômeno da resistência antimicrobiana (RAM). Segundo estimativas amplamente difundidas pela literatura internacional, a RAM já está associada a milhões de mortes anuais em escala global, configurando-se como uma das principais ameaças à segurança sanitária do século XXI, com potencial de reverter décadas de avanços obtidos no controle de doenças infecciosas (Murray et al., 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem reiterado, em seus relatórios mais recentes, que a resistência bacteriana aos antimicrobianos não constitui um problema circunscrito a determinado país ou região, mas um desafio transversal, que exige respostas coordenadas em nível global, regional e institucional (World Health Organization, 2023).

Nesse contexto, as cefalosporinas ocupam posição paradigmática. Trata-se de uma classe farmacológica que, ao longo de mais de sete décadas, experimentou sucessivas gerações de desenvolvimento molecular, cada uma delas concebida, em grande medida, como resposta à emergência de mecanismos bacterianos de resistência às moléculas precedentes. Da primeira geração, voltada primordialmente para cocos

Gram-positivos, até a quinta geração de cefalosporinas sideróforas — cujo mecanismo de captação do ferro bacteriano representa uma inovação estrutural notável —, observa-se um movimento contínuo de corrida evolutiva entre a indústria farmacêutica e a plasticidade adaptativa dos microrganismos (Bassetti et al., 2021; Wenzler et al., 2023).

Esse movimento, todavia, não é ilimitado nem автоматически sustentável. A produção de betalactamases de amplo espectro (ESBL), de enzimas AmpC, de carbapenemases e de outros mecanismos de resistência cruzada tem comprometido, de forma crescente, a eficácia clínica de cefalosporinas mesmo de gerações mais recentes, exigindo da comunidade científica e dos serviços de saúde uma reflexão profunda sobre os modelos de prescrição, vigilância e governança do uso desses fármacos (Bush; Bradford, 2020; Tamma et al., 2021).

É nesse ponto que se insere uma das dimensões mais relevantes — e, paradoxalmente, mais negligenciadas — do debate sobre resistência antimicrobiana: a atuação da equipe multiprofissional de saúde. O enfrentamento eficaz da RAM não depende exclusivamente do desenvolvimento de novas moléculas ou da atualização de protocolos clínicos; depende, sobretudo, da consolidação de práticas colaborativas entre médicos, farmacêuticos clínicos, enfermeiros, microbiologistas, biomédicos e gestores hospitalares, integrados em Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA), também conhecidos pela terminologia internacional Antimicrobial Stewardship Programs (ASP) (Barlam et al., 2022; Dyar et al., 2020).

Contudo, observa-se, na prática cotidiana dos serviços de saúde brasileiros e latino-americanos, uma persistente desvalorização simbólica, institucional e remuneratória desses profissionais, expressa em sobrecarga assistencial, insuficiência de recursos humanos, ausência de tempo protegido para atividades de stewardship e fragilidade nas políticas de reconhecimento de carreira (Rodrigues et al., 2023; Conselho Federal de Farmácia, 2022).

Diante desse cenário, o presente artigo tem como objetivo geral analisar, de forma crítica, atualizada e integrada, os fundamentos farmacológicos das cefalosporinas, sua classificação geracional, os mecanismos de resistência bacteriana que comprometem sua eficácia e as estratégias multiprofissionais de governança clínica necessárias à preservação de sua utilidade terapêutica no contexto contemporâneo.

Como objetivos específicos, busca-se: (i) sistematizar o mecanismo de ação e a evolução estrutural das cefalosporinas ao longo de suas cinco gerações; (ii) discutir os principais mecanismos moleculares de resistência bacteriana relacionados a essa classe farmacológica; (iii) examinar o papel dos Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos como ferramenta de governança institucional; e (iv) problematizar a centralidade e a concomitante desvalorização da equipe multiprofissional nesse processo, propondo caminhos para seu fortalecimento.

A relevância acadêmica deste estudo reside na atualização crítica de um debate frequentemente tratado de forma fragmentada, seja pela literatura estritamente farmacológica, seja pela literatura de gestão em saúde, buscando-se aqui uma síntese integradora entre a dimensão molecular e a dimensão organizacional do problema. Já sua relevância social decorre do fato de que a resistência antimicrobiana impacta diretamente a segurança do paciente, os custos assistenciais, a sustentabilidade dos sistemas públicos e privados de saúde e, em última instância, a capacidade civilizatória de tratar infecções antes consideradas triviais, o que confere ao tema um caráter de urgência sanitária que transcende os limites da prática clínica individual.

2 METODOLOGIA

Trata-se de estudo de revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa e natureza exploratório-descritiva, cujo delineamento se justifica pela necessidade de articular, de forma integrada e crítica, conhecimentos provenientes de campos disciplinares distintos — a farmacologia clínica, a microbiologia médica e a gestão em saúde —, permitindo uma síntese ampla e contextualizada do objeto de estudo, o que não seria plenamente alcançável por meio de revisões sistemáticas de escopo mais restrito (Rother, 2007; Cronin; George, 2023).

A construção do corpus bibliográfico foi realizada por meio de levantamento em bases de dados eletrônicas nacionais e internacionais reconhecidas pela comunidade científica, a saber: PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Library e Google Acadêmico, além de documentos técnico-institucionais publicados por organismos oficiais de vigilância sanitária, nacionais e internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Os descritores utilizados na estratégia de busca, combinados por meio dos operadores booleanos "AND" e "OR", foram: "cefalosporinas" OR "cephalosporins"; "resistência antimicrobiana" OR "antimicrobial resistance"; "betalactamases" OR "beta-lactamases"; "gerenciamento de antimicrobianos" OR "antimicrobial stewardship"; "equipe multiprofissional" OR "multidisciplinary team"; "uso racional de medicamentos" OR "rational use of medicines". Tais descritores foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos Medical Subject Headings (MeSH), garantindo maior sensibilidade e especificidade na recuperação dos documentos.

Como critérios de inclusão, foram considerados: (i) artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, diretrizes clínicas e documentos técnico-institucionais publicados entre os anos de 2019 e 2025; (ii) publicações em português, inglês ou espanhol; (iii) textos com acesso ao conteúdo integral e que abordassem diretamente os eixos temáticos do estudo — farmacologia das cefalosporinas, mecanismos de resistência bacteriana, programas de stewardship ou atuação multiprofissional em saúde. Foram excluídos: (i) estudos duplicados entre as bases consultadas; (ii) resumos de anais de congressos sem correspondência a texto completo; (iii) publicações anteriores a 2019, exceto quando de caráter histórico-fundamental, imprescindíveis à compreensão da evolução geracional da classe farmacológica em análise, casos em que sua utilização foi devidamente contextualizada.

O processo de seleção seguiu três etapas sucessivas: leitura exploratória dos títulos e resumos, identificação e exclusão de duplicatas, e leitura integral dos textos pré-selecionados, com posterior organização temática do material em categorias analíticas correspondentes às seções de desenvolvimento deste artigo: (a) histórico e epidemiologia da resistência antimicrobiana; (b) mecanismo de ação e classificação geracional das cefalosporinas; (c) mecanismos moleculares de resistência bacteriana; (d) tecnologias diagnósticas aplicadas à governança antimicrobiana; e (e) atuação e valorização da equipe multiprofissional em Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos. A análise dos dados foi conduzida por meio de leitura crítica e comparativa dos achados, buscando-se identificar convergências, lacunas e tensões entre os diferentes autores consultados, de modo a construir uma narrativa integrada e coerente sobre o objeto de investigação.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Resistência antimicrobiana: panorama histórico e epidemiológico contemporâneo

A resistência antimicrobiana não constitui fenômeno recente nem exclusivamente decorrente do uso humano de antibióticos; trata-se, em sua essência, de processo evolutivo natural, pelo qual populações bacterianas selecionam variantes genéticas capazes de sobreviver à exposição a compostos antimicrobianos, sejam eles de origem sintética ou natural (Davies; Davies, 2020).

Contudo, a intensificação e a aceleração desse fenômeno nas últimas décadas encontram-se intimamente relacionadas ao uso indiscriminado, inadequado e, muitas vezes, desnecessário de antimicrobianos tanto na medicina humana quanto na produção pecuária e agrícola, configurando o que a literatura tem denominado abordagem "One Health", ou Saúde Única, na qual a resistência bacteriana é

compreendida como fenômeno interconectado entre saúde humana, animal e ambiental (Robinson et al., 2021).

Dados consolidados em estudos de carga global de doença indicam que a resistência antimicrobiana esteve diretamente associada a aproximadamente 1,27 milhão de mortes em 2019, e associada, de forma mais ampla, a quase cinco milhões de óbitos no mesmo período, o que a posiciona entre as principais causas de morte no mundo, superando, em termos absolutos, patologias historicamente mais notórias, como a malária e o HIV/AIDS (Murray et al., 2022).

Projeções mais recentes sugerem uma tendência de agravamento desse cenário, caso não sejam implementadas medidas efetivas de contenção, com estimativas que apontam para números substancialmente superiores até o ano de 2050, particularmente em regiões de média e baixa renda, onde o acesso a diagnósticos laboratoriais e a antimicrobianos de reserva permanece limitado (Naghavi et al., 2024).

No contexto brasileiro, a situação não é menos preocupante. Relatórios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária apontam para taxas crescentes de isolamento de enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) e de carbapenemases em unidades de terapia intensiva, especialmente em hospitais públicos de grande porte, refletindo tanto a pressão seletiva exercida pelo uso extensivo de antimicrobianos de amplo espectro quanto as fragilidades estruturais dos serviços de controle de infecção hospitalar (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023).

Some-se a isso o impacto da pandemia de COVID-19, que, segundo diversos autores, exacerbou significativamente o uso empírico e, por vezes, inadequado de antimicrobianos de amplo espectro — entre eles diversas cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos, prescritos empiricamente diante da dificuldade de diferenciação clínica entre infecções bacterianas secundárias e o quadro viral primário, em um cenário de sobrecarga assistencial e de limitação do suporte diagnóstico microbiológico em tempo hábil (Rawson et al., 2021; Langford et al., 2021).

Esse fenômeno, descrito por parte da literatura como uma "pandemia silenciosa" sobreposta à pandemia viral, reforça a necessidade de vigilância contínua e de fortalecimento das práticas de stewardship mesmo em contextos de emergência sanitária, quando as pressões assistenciais tendem a relativizar critérios de prescrição racional.

3.2 Cefalosporinas: mecanismo de ação e sistematização geracional

As cefalosporinas integram, junto às penicilinas, aos carbapenêmicos e aos monobactâmicos, a grande família dos antibióticos betalactâmicos, caracterizados estruturalmente pela presença do anel betalactâmico, responsável por sua atividade bactericida. O mecanismo de ação dessa classe fundamenta-se na inibição das proteínas ligadoras de penicilina (PBPs, do inglês penicillin-binding proteins), enzimas transpeptidases essenciais à etapa final de síntese do peptideoglicano da parede celular bacteriana. Ao se ligarem covalentemente a essas proteínas, as cefalosporinas impedem a formação de ligações cruzadas entre as cadeias de peptideoglicano, comprometendo a integridade estrutural da parede celular e culminando, sobretudo em bactérias em fase de multiplicação ativa, em lise osmótica e morte celular (Bassetti et al., 2021).

A classificação geracional das cefalosporinas, embora não seja uniformemente adotada em todas as diretrizes internacionais, permanece como instrumento didático e clínico relevante para orientar a escolha terapêutica, refletindo, em larga medida, alterações estruturais no núcleo cefalosporânico que ampliam o espectro de ação contra bactérias Gram-negativas e conferem maior estabilidade frente a determinadas betalactamases.

As cefalosporinas de primeira geração — como a cefalotina, a cefazolina e a cefalexina — apresentam espectro de ação predominantemente dirigido a cocos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina e estreptococos, com atividade limitada sobre bacilos Gram-negativos, sendo amplamente utilizadas em profilaxia cirúrgica e em infecções de pele e partes moles (Wenzler et al., 2023).

As cefalosporinas de segunda geração, entre as quais se destacam a cefuroxima e a cefoxitina, incorporam maior atividade contra bacilos Gram-negativos, como *Haemophilus influenzae* e *Escherichia coli*, mantendo cobertura relevante contra Gram-positivos, o que amplia sua aplicabilidade em infecções respiratórias e intra-abdominais de menor gravidade.

As cefalosporinas de terceira geração — ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima, entre outras — representam um salto qualitativo significativo em termos de espectro antimicrobiano, alcançando excelente atividade contra enterobactérias e, no caso da ceftazidima, contra *Pseudomonas aeruginosa*, ainda que às custas de atividade reduzida contra estafilococos. Essa geração consolidou-se como pilar terapêutico no tratamento de infecções graves, como meningites bacterianas, pneumonias comunitárias graves e infecções do trato urinário complicadas, sendo, até hoje, uma das mais prescritas em ambiente hospitalar (Tamma et al., 2021).

A quarta geração, cujo principal representante é a cefepima, caracteriza-se por maior estabilidade frente a betalactamases do tipo AmpC e por espectro ampliado que engloba tanto Gram-positivos quanto Gram-

negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, sendo amplamente empregada em pacientes neutropênicos febris e em infecções hospitalares graves de origem incerta (Bush; Bradford, 2020).

Por fim, a quinta geração, de desenvolvimento mais recente, compreende moléculas com propriedades singulares. A ceftarolina, por exemplo, apresenta atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), rompendo um paradigma histórico de limitação das cefalosporinas frente a esse patógeno. Já o cefiderocol, molécula sideróforo, representa uma inovação estrutural notável: sua conjugação com um grupo quelante de ferro permite que a molécula seja ativamente transportada ao interior da célula bacteriana por meio dos sistemas de captação de ferro, driblando, em certa medida, mecanismos clássicos de resistência associados à impermeabilidade de membrana e ao efluxo ativo, o que o torna uma opção terapêutica relevante frente a bacilos Gram-negativos multirresistentes, incluindo cepas produtoras de carbapenemases (Wenzler et al., 2023; Bassetti et al., 2021).

Essa trajetória evolutiva ilustra, de forma emblemática, a lógica de "corrida armamentista" entre desenvolvimento farmacológico e adaptação bacteriana, na qual cada avanço estrutural tende a ser, em prazo variável, respondido por novos mecanismos de resistência, o que reforça a necessidade de uso criterioso e não indiscriminado dessas moléculas, sobretudo das gerações mais avançadas, cuja preservação terapêutica é estratégica para cenários de infecção por microrganismos multirresistentes.

3.3 Mecanismos moleculares de resistência bacteriana às cefalosporinas

A resistência bacteriana às cefalosporinas decorre de múltiplos mecanismos, frequentemente coexistentes em uma mesma cepa, o que amplia a complexidade do problema e dificulta abordagens terapêuticas simplificadas. O mecanismo mais amplamente descrito e clinicamente relevante é a produção de betalactamases, enzimas capazes de hidrolisar o anel betalactâmico e inativar a molécula antes que esta alcance seu sítio de ação.

As betalactamases de espectro estendido (ESBL), produzidas predominantemente por enterobactérias como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, conferem resistência a cefalosporinas de terceira geração e, em muitos casos, também às de quarta geração, preservando, entretanto, sensibilidade a carbapenêmicos e, mais recentemente, a associações com inibidores de betalactamase de nova geração (Tamma et al., 2021). Já as enzimas AmpC, que podem ser cromossômicas ou plasmidiais, conferem resistência adicional inclusive à cefepima em determinadas condições de hiperprodução, complicando a escolha terapêutica empírica.

As carbapenemases — como as enzimas KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), as metalobetalactamases (NDM, VIM, IMP) e a OXA-48 — representam o mecanismo de resistência de maior impacto clínico e epidemiológico, uma vez que conferem resistência não apenas às cefalosporinas, mas também aos carbapenêmicos, historicamente considerados terapia de resgate para infecções por

enterobactérias multirresistentes. A disseminação desses genes de resistência, frequentemente veiculados por plasmídeos transferíveis horizontalmente entre diferentes espécies bacterianas, constitui uma das maiores preocupações da microbiologia clínica contemporânea (Bush; Bradford, 2020).

Além da produção enzimática, outros mecanismos contribuem para a resistência às cefalosporinas, entre eles: (i) alterações estruturais nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), reduzindo a afinidade de ligação do antibiótico, como observado em cepas de MRSA e em *Streptococcus pneumoniae* resistente a betalactâmicos; (ii) redução da permeabilidade de membrana externa, por perda ou modificação de porinas, particularmente relevante em bacilos Gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*; e (iii) superexpressão de bombas de efluxo ativo, capazes de exportar o antibiótico do interior celular antes que este exerça seu efeito bactericida (Davies; Davies, 2020; Robinson et al., 2021).

A coexistência desses mecanismos em um mesmo isolado bacteriano — fenômeno cada vez mais frequente em ambiente hospitalar — configura perfis de multirresistência (MDR), resistência extensiva (XDR) e, em casos extremos, pan-resistência (PDR), reduzindo drasticamente o arsenal terapêutico disponível e elevando substancialmente a morbimortalidade associada a essas infecções.

3.4 Tecnologias diagnósticas e governança antimicrobiana

O enfrentamento eficaz da resistência antimicrobiana pressupõe, necessariamente, a disponibilidade de ferramentas diagnósticas rápidas e precisas, capazes de orientar a terapia empírica inicial e permitir sua adequação precoce a partir da identificação do agente etiológico e de seu perfil de sensibilidade. Métodos tradicionais de cultura e antibiograma, embora ainda constituam padrão-ouro em muitos contextos, apresentam limitação temporal significativa, com resultados disponíveis, em média, entre 48 e 72 horas após a coleta da amostra — intervalo no qual a terapia empírica de amplo espectro frequentemente permanece em curso, contribuindo para a pressão seletiva sobre a microbiota do paciente e do ambiente hospitalar (Rawson et al., 2021).

Tecnologias emergentes, como a espectrometria de massas do tipo MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight), os painéis moleculares multiplex baseados em reação em cadeia da polimerase (PCR) e os testes de detecção rápida de betalactamases e carbapenemases, têm permitido reduzir significativamente o tempo de identificação microbiana e de detecção de mecanismos de resistência, favorecendo a descalonamento precoce da terapia antimicrobiana e a otimização do uso de cefalosporinas de reserva (Langford et al., 2021).

Não obstante seu potencial transformador, a incorporação dessas tecnologias nos serviços de saúde brasileiros permanece desigual, concentrando-se predominantemente em hospitais de grande porte e centros

de referência, o que evidencia uma lacuna estrutural relevante entre a inovação diagnóstica disponível e sua efetiva difusão no Sistema Único de Saúde (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023).

Nesse cenário, a governança antimicrobiana — compreendida como o conjunto de políticas, protocolos e práticas institucionais voltadas à otimização do uso de antimicrobianos — configura-se como elemento estruturante e indissociável da sustentabilidade terapêutica das cefalosporinas. Os Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA), ou Antimicrobial Stewardship Programs (ASP), consolidaram-se, na última década, como estratégia central recomendada pela Organização Mundial da Saúde e por sociedades científicas internacionais, fundamentando-se em pilares como: (i) restrição e pré-autorização de antimicrobianos de amplo espectro; (ii) auditoria prospectiva com retroalimentação (prospective audit and feedback); (iii) descalonamento terapêutico guiado por resultados microbiológicos; (iv) padronização de protocolos institucionais baseados em perfis epidemiológicos locais; e (v) educação permanente das equipes assistenciais (Barlam et al., 2022; Dyar et al., 2020).

3.5 A equipe multiprofissional nos Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos: centralidade e desvalorização

Se, por um lado, a literatura internacional é consensual quanto à eficácia dos PGA na redução do consumo de antimicrobianos, na diminuição das taxas de resistência institucional e na melhoria de desfechos clínicos, por outro, observa-se que essa eficácia depende, de maneira indissociável, da atuação articulada de uma equipe multiprofissional consistente, com atribuições complementares e claramente definidas. O médico infectologista ou o médico assistente, ao definir a indicação terapêutica; o farmacêutico clínico, ao realizar a análise crítica da prescrição, o ajuste posológico conforme função renal e hepática, e a identificação de interações medicamentosas; o enfermeiro, na administração segura, no monitoramento de reações adversas e na adesão a protocolos de controle de infecção; o biomédico e o microbiologista, na geração ágil e confiável de dados laboratoriais; e o gestor hospitalar, na alocação de recursos e na sustentação institucional do programa — todos esses atores compõem uma engrenagem cuja eficiência depende da valorização equânime de cada elo (Barlam et al., 2022; Rodrigues et al., 2023).

Entretanto, a literatura nacional recente tem evidenciado, de forma reiterada, um descompasso preocupante entre essa centralidade funcional e o reconhecimento institucional, simbólico e remuneratório conferido a esses profissionais, particularmente aos farmacêuticos clínicos e aos enfermeiros, que frequentemente assumem atribuições de stewardship antimicrobiano sem tempo protegido em sua carga horária, sem remuneração diferenciada por competência técnica especializada e em contextos de dimensionamento de pessoal insuficiente frente à demanda assistencial (Conselho Federal de Farmácia, 2022; Rodrigues et al., 2023).

Essa sobrecarga estrutural compromete a qualidade da análise farmacoterapêutica, reduz o tempo disponível para intervenções educativas junto à equipe médica e fragiliza a sustentabilidade a médio e longo prazo dos próprios programas de gerenciamento, que passam a depender do esforço individual e, muitas vezes, voluntarioso de profissionais engajados, em detrimento de uma política institucional consolidada e financeiramente sustentada.

Adicionalmente, observa-se que a formação inicial de muitos desses profissionais — sobretudo em cursos de graduação em farmácia, enfermagem e medicina — ainda apresenta lacunas significativas no que concerne ao ensino sistematizado de farmacologia de antimicrobianos, microbiologia clínica aplicada e princípios de stewardship, o que reforça a necessidade de investimento robusto em educação permanente e em residências multiprofissionais como estratégias complementares e indispensáveis ao fortalecimento da governança antimicrobiana institucional (Dyar et al., 2020).

A ausência de planos de carreira que reconheçam formalmente a especialização em infectologia clínica farmacêutica ou em controle de infecção hospitalar, tanto na rede pública quanto na rede privada de saúde brasileira, constitui, portanto, não apenas uma questão de justiça laboral, mas um determinante direto da efetividade das políticas de combate à resistência antimicrobiana no país.

4 CONCLUSÃO

A trajetória evolutiva das cefalosporinas, desde as moléculas de primeira geração até os compostos sideróforos de quinta geração, ilustra de forma emblemática a dinâmica de tensão permanente entre a inovação farmacológica e a plasticidade adaptativa dos microrganismos. Essa classe de betalactâmicos, historicamente central no arsenal terapêutico antimicrobiano, encontra-se hoje sob crescente pressão decorrente da disseminação de betalactamases de espectro estendido, enzimas AmpC e carbapenemases, além de mecanismos de resistência não enzimáticos, que comprometem, de forma progressiva, sua eficácia clínica mesmo em suas formulações mais recentes.

A presente revisão permite concluir que a sustentabilidade terapêutica das cefalosporinas não depende exclusivamente do desenvolvimento contínuo de novas moléculas, mas, de maneira decisiva, do fortalecimento de estratégias de governança clínica fundamentadas em diagnóstico rápido, protocolos institucionais baseados em evidência e, sobretudo, na consolidação de equipes multiprofissionais de stewardship antimicrobiano dotadas de autonomia técnica, tempo protegido e reconhecimento institucional adequado.

A centralidade do farmacêutico clínico, do enfermeiro, do microbiologista, do biomédico e do médico assistente nesse processo é inequívoca à luz da literatura consultada; contudo, a persistente desvalorização simbólica, laboral e remuneratória desses profissionais representa um obstáculo estrutural que compromete, na prática cotidiana dos serviços de saúde, a efetividade dos programas de gerenciamento de antimicrobianos.

Recomenda-se, portanto, que políticas públicas de saúde e gestões hospitalares avancem na direção de: (i) ampliar o investimento em tecnologias diagnósticas rápidas, reduzindo a lacuna de acesso entre hospitais de referência e unidades de menor porte; (ii) instituir tempo protegido e remuneração específica para profissionais engajados em atividades de stewardship; (iii) fortalecer a formação de graduação e a educação permanente em farmacologia de antimicrobianos e controle de infecção; e (iv) consolidar planos de carreira que reconheçam formalmente a especialização técnica nessa área. Somente por meio de uma abordagem verdadeiramente interdisciplinar, corresponsável e institucionalmente sustentada será possível preservar a utilidade clínica das cefalosporinas — e, por extensão, do arsenal antimicrobiano como um todo — para as gerações futuras.

Como limitação do presente estudo, destaca-se sua natureza de revisão narrativa, que, embora permita uma síntese ampla e integradora do tema, não se pauta pelos critérios de sistematicidade e reprodutibilidade metodológica característicos das revisões sistemáticas, recomendando-se que estudos futuros aprofundem, por meio de metodologias mais estruturadas, aspectos específicos aqui abordados, como a avaliação de impacto econômico da valorização das equipes multiprofissionais sobre os indicadores institucionais de resistência antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Resistência Microbiana em Unidades de Terapia Intensiva**. Brasília: ANVISA, 2023.

BARLAM, T. F. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines Update. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. 1, p. 1-18, 2022.

BASSETTI, M. et al. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 8, p. 226-240, 2021.

BUSH, K.; BRADFORD, P. A. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 2, e00047-19, 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Perfil da Farmácia Clínica Hospitalar no Brasil: Desafios e Valorização Profissional**. Brasília: CFF, 2022.

CRONIN, P.; GEORGE, E. Structured Approaches to Narrative Reviews. **Journal of Clinical Nursing**, v. 32, n. 4, p. 567-578, 2023.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 84, n. 3, e00019-20, 2020.

DYAR, O. J. et al. What Is Antimicrobial Stewardship? **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 8, p. 1-8, 2020.

LANGFORD, B. J. et al. Antibiotic Prescribing in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 4, p. 520-531, 2021.

MURRAY, C. J. L. et al. Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022.

NAGHAVI, M. et al. Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance, 1990-2021: A Systematic Analysis with Forecasts to 2050. **The Lancet**, v. 404, n. 10459, p. 1199-1226, 2024.

RAWSON, T. M. et al. Bacterial and Fungal Co-Infection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 9, p. 2459-2468, 2021.

ROBINSON, T. P. et al. Antibiotic Resistance Is the Quintessential One Health Issue. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 3, p. 255-262, 2021.

RODRIGUES, A. T. et al. Sobrecarga Assistencial e Valorização Profissional em Programas de Gerenciamento de Antimicrobianos no Brasil: Revisão Integrativa. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 14, n. 2, p. 88-101, 2023.

ROTHER, E. T. Revisão Sistemática X Revisão Narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.

TAMMA, P. D. et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Enterobacterales, and

Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 7, p. 1109-1116, 2021.

WENZLER, E. et al. Cefiderocol and Novel Siderophore Cephalosporins: Mechanisms, Clinical Applications, and Future Directions. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 12, n. 1, p. 15-34, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2023**. Geneva: WHO, 2023.