



## Cefiderocol para Infecções do Sistema Nervoso Central por Gram Negativas Multirresistentes: revisão narrativa

Matheus Henrique de Lima Cordeiro<sup>1</sup>; Yuji Takahashi<sup>2</sup>; Bruno Souza Fonseca<sup>3</sup>; Ludimila Paula Vaz Cardoso<sup>4</sup>

### Como Citar:

CORDEIRO, Matheus Henrique de Lima; TAKAHASHI, Yuji; FONSECA, Bruno Souza et al. Cefiderocol para Infecções do Sistema Nervoso Central por Gram Negativas Multirresistentes: revisão narrativa. Revista Sociedade Científica, vol.8, n. 1, p.750-756, 2025. <https://doi.org/10.61411/rsc202592918>

DOI: [10.61411/rsc202592918](https://doi.org/10.61411/rsc202592918)

Área do conhecimento: Ciências da Saúde.

Palavras-chaves: Cefiderocol; Blood-brain barrier; Penetration; Antibiotic; Gram negative bacteria.

Publicado: 13 de março de 2025.

### Resumo

O Cefiderocol, uma cefalosporina siderófora aprovada recentemente pela FDA dos Estados Unidos, tem se destacado como uma alternativa promissora no combate às infecções provocadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes, como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos. A droga atua por meio de transportadores de ferro das bactérias para exercer seu efeito bactericida, e apresenta atividade abrangente contra carbapenemases. Esta revisão narrativa avaliou a capacidade de penetração do Cefiderocol na barreira hematoencefálica, com base em casos clínicos de meningite e ventriculite. Os dados mostraram taxas de penetração no sistema nervoso central variando de 4 a 68%, com resultados favoráveis em termos de eficácia e recuperação, evidenciando seu potencial como opção terapêutica no tratamento de infecções intracranianas por patógenos multirresistentes.

## Cefiderocol for Multidrug-resistant Gram Negative Infections of the Central Nervous System: a narrative review

### Abstract

Cefiderocol, a siderophore cephalosporin recently approved by the United States FDA, has emerged as a promising alternative in the fight against infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria, such carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. The drug acts through iron transporters of bacteria to exert its bactericidal effect and has broad activity against carbapenemases.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Jataí. ✉

<sup>2</sup>Universidade Federal de Jataí. ✉

<sup>3</sup>Universidade Federal de Jataí. ✉

<sup>4</sup>Universidade Federal de Jataí. ✉



This narrative review evaluated the penetration capacity of Cefiderocol across the blood- brain barrier, based on clinical cases of meningitis and ventriculitis. The data showed penetration rates into the central nervous system ranging from 4 to 68%, with favorable results in terms of efficacy and recovery, evidencing its potential as a therapeutic option in the treatment of intracranial infections caused by multidrug-resistant pathogens.

**Keywords:** Cefiderocol; Blood-brain barrier; Penetration; Antibiotic; Gram negative bacteria.

## 1. Introdução

O Cefiderocol é uma nova cefalosporina siderófora desenvolvida para o tratamento de infecções por bactérias Gram negativas, e, demonstrou eficácia ao ser administrada em infecções complicadas do trato urinário (ITUc) e pneumonias, sendo que a droga utiliza transportadores de ferro das bactérias para introduzir seu complexo bactericida<sup>1</sup>. Além disso, tem atividade antibacteriana de amplo espectro podendo resistir às carbapenemases<sup>1,2</sup>. Para mais, demonstrou eficácia no tratamento de infecções intracranianas por *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos, sendo uma possível alternativa de administração para esses casos.

Com o aumento dos mecanismos de resistência bacterianos e a necessidade de antibióticos com boa permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), o Cefiderocol se apresenta como uma válida alternativa no tratamento de infecções do sistema nervoso central por Gram negativas multirresistentes, visto que exprime uma boa taxa de penetração na BHE e com efeitos satisfatórios.

## 2. Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática na plataforma de pesquisa PubMed com os descritores “Cefiderocol”, “Nervous system” e “Resistance”, em inglês, contabilizaram-se 5 artigos. Logo, estão incluídos artigos com a presença das palavras-



chave no título e/ou no resumo e pertinentes ao conteúdo e ao objetivo do tema. Os fatores de exclusão utilizados foram a indisponibilidade do artigo completo e artigos com mais de um ano de publicação, totalizando, assim, 4 artigos.

### 3. **Discussão**

Resistência microbiana é reconhecida como uma preocupação urgente contra a saúde pública no mundo, nesse sentido, infecções por bactérias gram negativas resistentes a carbapenêmicos se expandiu, os patógenos *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, são considerados prioritários para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos devido à alta capacidade de adquirir resistência<sup>3</sup>.

Nesse contexto, foi aprovada em 23 de novembro de 2023 no Japão, a primeira cefalosporina siderófora para tratamento de infecções por bactérias gram negativas multirresistentes. Com mecanismo de ação exclusivo e alta estabilidade, demonstrou segurança e eficácia para pneumonia e infecções complicadas de trato urinário<sup>3</sup>.

O Cefiderocol possui um mecanismo antibacteriano único em que seu complexo bactericida utiliza de transportadores de ferro da bactéria para ser captada pelo microrganismo<sup>1</sup>. Isso se dá devido a um componente de sua estrutura química na porção da cadeia lateral, o clorocatecol responsável por quelar o ferro férrico e permitir sua ligação a molécula, resultando em um transporte ativo pelo sistema de captação dos sideróforos<sup>2</sup>.

Além de seu mecanismo específico de ação, o fármaco apresenta resistência às carbapenemases, permitindo amplo espectro de atuação<sup>1</sup>. Sendo assim, a partir do momento que o medicamento dentro do espaço periplasmático da bactéria, o ferro se dissocia do cefiderocol e assim como a penicilina inibe a síntese de peptidoglicanos da parede celular bacteriana<sup>2</sup>.

O primeiro relato de uma infecção de sistema nervoso central tratada por cefiderocol foi descrito por Kufel et al. em um caso de meningite causada por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico (CRAB) com dois regimes de



tratamento diferentes (tabela 1), o resultado relatado pelos autores indica recuperação completa e ausência de efeitos colaterais com penetração da barreira hematoencefálica de 68% e 60%<sup>2</sup>.

Outro caso relatado por Luque-Paz et al. foi de uma ventriculite por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (XDR-P) tratada com cefiderocol com uma penetração da barreira hematoencefálica de 44%<sup>2</sup>.

Marcelo et al. também relataram sucesso com a administração de cefiderocol para uma ventriculite por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamento (DTR-P), foi obtido uma taxa de penetração de 4%, no entanto, apesar da baixa infiltração foi descrito um resultado favorável<sup>2</sup>.

**Tabela 1** – Resumo de relatos de casos, conforme Sollima et al. sobre a utilização de cefiderocol para o tratamento de infecções do SNC. Abreviações: CRAB: carbapenem-resistant *Acinetobacter Baumannii*; XDR-P: extensively drug-resistant *Pseudomonas Aeruginosa*; DTR-P: difficult treat *Pseudomonas Aeruginosa*.

Paciente	Idade	Autor	Ano de publicação	Patógeno	Taxa de penetração	Posologia
P1	61	Kufel et al.	2022	CRAB	68%	2g 6/6 horas
P1	61	Kufel et al.	2022	CRAB	60%	2g 8/8 horas
P2	71	Luque-Paz et al.	2022	XDR-P	44%	2g 8/8 horas
P3	63	Marcelo et al.	2022	DTR-P	4%	2g 6/6 horas

As quantificações das concentrações de Cefiderocol foram realizadas utilizando um método validado de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplado à Espectrometria de Massa em Tandem (UHPLC-MS/MS) com um kit analítico comercial (Kit System Antibiotics®, CoQua Lab, Torino, Itália). O procedimento envolveu a precipitação, diluição e análise das proteínas plasmáticas por UHPLC-MS/MS, apresentando padronização com um padrão interno de isótopos estáveis<sup>2</sup>.



#### 4. **Considerações finais**

Nesse contexto de infecções bacterianas multirresistentes, a existência de um medicamento como o Cefiderocol pode impulsionar os tratamentos e, principalmente, o bom prognóstico de pacientes que antes eram tidos como difíceis de tratar. As infecções do sistema nervoso central por bactérias estão constantemente atreladas à morte e incapacidade, sendo um problema que preocupa constantemente os profissionais de saúde. Nesse contexto, além do manejo clínico complicado, a dificuldade em encontrar medicamentos capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, somado a presença de bactérias gram-negativas multirresistentes à maioria dos antibióticos, como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, têm dificultado o estabelecimento de um bom prognóstico nos pacientes diagnosticados com doenças como meningite ou ventriculite decorrente de infecções bacterianas multirresistentes. Considerando todo esse cenário, o Cefiderocol, medicamento com boa atividade antibacteriana de amplo espectro com capacidade de resistir às carbapenemases e, principalmente, boa penetração na barreira hematoencefálica, pode se tornar uma excelente alternativa às terapias convencionais para o tratamento de infecções do SNC por bactérias gram-negativas multirresistentes. Assim como foi relatado nesse artigo, esse fármaco apresentou uma boa taxa de penetração na barreira hematoencefálica, com recuperação completa do paciente, sem apresentar efeitos colaterais, enquanto no caso em que apresentou baixa taxa de penetração, mesmo assim, o resultado foi favorável. Desse modo, tendo em vista, toda a complexidade relacionada às infecções do SNC e suas complicações, somado aos obstáculos da terapia convencional, o uso de Cefiderocol pode apresentar uma boa aplicabilidade clínica nesses tipos de infecções, uma vez que a principal dificuldade enfrentada anteriormente era a prioridade por um tratamento intravenoso, mas a inexistência de um medicamento com boa penetração na barreira hematoencefálica. No entanto, o uso de Cefiderocol ainda necessita de mais estudos,



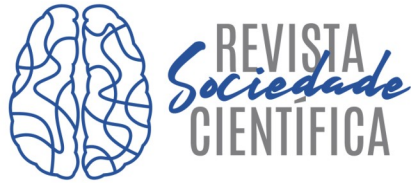
visto que é um medicamento que ainda não é amplamente utilizado e por conta disso não há muitos dados acerca do seu uso na prática clínica.

## 5. Declaração de direitos

O(s)/A(s) autor(s)/autora(s) declara(m) ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declara(m) que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declara(m) respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

## 6. Referências

1. Nau R, Seele J, Eiffert H. New Antibiotics for the Treatment of Nosocomial Central Nervous System Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Jan 7;13(1):58. doi: 10.3390/antibiotics13010058. PMID: 38247617; PMCID: PMC10812395.
2. Sollima A, Rossini F, Lanza P, Pallotto C, Meschiari M, Gentile I, Stellini R, Lenzi A, Mulé A, Castagna F, Lorenzotti S, Amadasi S, Van Hauwermeiren E, Saccani B, Fumarola B, Signorini L, Castelli F, Matteelli A. Role of Cefiderocol in Multidrug-Resistant Gram-Negative Central Nervous System Infections: Real Life Experience and State-of-the-Art. *Antibiotics (Basel)*. 2024 May 16;13(5):453. doi: 10.3390/antibiotics13050453. PMID: 38786181; PMCID: PMC11118811.
3. Yousefi B, Kashanipoor S, Mazaheri P, Alibabaei F, Babaeizad A, Asli S, Mohammadi S, Gorgin AH, Alipour T, Oksenysh V, Eslami M. Cefiderocol in Combating Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Action and Resistance. *Biomedicines*. 2024 Nov 6;12(11):2532. doi: 10.3390/biomedicines12112532. PMID: 39595098; PMCID: PMC11592056.



4. Melo E Silva J, Oliveira D, Louro JA, Monteiro E. Cefiderocol and Intraventricular Colistin for Ventriculitis due to an Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*. J Crit Care Med (Targu Mures). 2024 Apr 30;10(2):183-187. doi: 10.2478/jccm-2024-0020. PMID: 39109273; PMCID: PMC11193941.