

CEFALOSPORINAS

Adil K. Vaz PhD
CAV/UEDESC
Caixa Postal 281
89570-000 Lages, SC
adilvaz@cav.udesc.br

Introdução

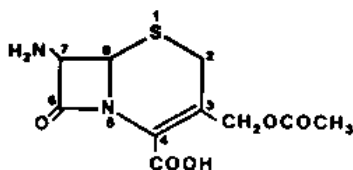
Em 1945 foram identificadas diversas substâncias com atividade antibacteriana produzidas pelo fungo *Cephalosporium acremonium*. Uma delas, a cefalosporina C, tinha atividade sobre diversas bactérias Gram positivas e Gram negativas. Como esta cefalosporina era resistente à ação da penicilinase, seu uso em infecções estafilocócicas foi sugerido, pois já naquela época a resistência desta bactéria às penicilinas era um problema emergente. Em 1964, foi lançada no mercado a primeira cefalosporina comercial, a cefalotina. As cefalosporinas pertencem ao grupo dos antibióticos β – lactâmicos, como as penicilinas.

Mecanismo de ação

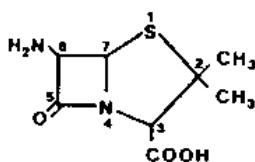
As cefalosporinas tem uma estrutura semelhante a um importante componente da parede bacteriana, o peptidoglicano. A ação destes antibióticos é a inibição da ligação final do peptidoglicano, impedindo a formação da parede bacteriana. Assim, a bactéria não é capaz de manter sua morfologia nem o equilíbrio osmótico com o meio externo. Como agem sobre a formação de parede bacteriana, as cefalosporinas são especialmente ativas em bactérias em fase de multiplicação.

A estrutura das cefalosporinas é baseada no ácido aminocefalosporânico, enquanto que as penicilinas são baseadas no ácido penicilinânico. Esta diferença estrutural, embora pequena, é suficiente para impedir a ação das penicilinas sobre as cefalosporinas (Figura I). As diferenças em cadeias laterais “R” deram origem às diferentes cefalosporinas e causam variações no espectro de ação destes antibióticos.

Figura I – Estrutura dos componentes das cefalosporinas e penicilinas



Ácido aminocefalosporânico



Ácido aminopenicililânico

Classificação

De acordo com a ordem de desenvolvimento e espectro de ação, as cefalosporinas são divididas em três “gerações”. Uma quarta geração tem sido proposta (Tabela I).

Tabela I – Principais cefalosporinas e sua divisão em gerações

Primeira geração	Cefalotina Cefapirina Cefazolina Cefradina Cefadroxil
Segunda geração	Cefamandol Cefoxitina Cefaclor Cefuroxima Cefonicida Ceforanida
Terceira geração	Cefotaxima Moxalactama Ceftizoxima Ceftriaxona Cefoperazona
Quarta geração	Ceftiofur

As principais diferenças observadas entre as gerações das cefalosporinas refere-se ao espectro de ação. A atividade contra bactérias Gram negativas como *Enterobacter*, *Moraxella*, *Hemophilus* e *Proteus* aumenta conforme as gerações. No entanto, a eficácia sobre bactérias Gram positivas como estafilococos e estreptococos caminha em sentido oposto, e diminui à medida que avançam as gerações. Assim, as gerações mais “antigas” de cefalosporinas tem melhor eficácia sobre bactérias Gram positivas do que as gerações “novas”, e ainda tem boa eficácia sobre *Escherichia coli* e *Klebsiella sp.*.

As gerações mais recentes apresentam como vantagem a menor frequência de doses necessárias à manutenção de níveis séricos terapêuticos. As cefalosporinas de terceira geração tem também tendência a serem resistentes às β -lactamases. Dentro da mesma geração, o espectro de atividade é semelhante, tanto que se pode usar uma cefalosporina para testar a sensibilidade “in vitro” dos demais membros daquela geração. Assim, por exemplo, a cefalotina pode ser usada para a determinação da sensibilidade contra a cefapirina ou outras cefalosporinas de primeira geração.

Usos clínicos

As cefalosporinas são utilizadas no tratamento de uma variedade de infecções, porque apresentam uma boa eficácia tanto sobre bactérias Gram positivas como (especialmente as de terceira geração) sobre bactérias Gram negativas. Mas deve ser levado em conta que a terapia antibiótica deve ser dirigida contra o agente causador da doença ou, na falta dessa informação, contra o agente causador mais provável.

Assim, o amplo espectro das cefalosporinas não significa que elas serão sempre as drogas de escolha. Mesmo dentro do grupo das cefalosporinas, as diferentes gerações tem utilidades diversas. Por exemplo, em infecções entéricas como a colibacilose e a salmonelose são mais indicadas (sem levar em consideração o fator custo) as cefalosporinas de terceira geração. **No entanto, na mastite bovina os agentes mais frequentes são Gram positivos, o que indicaria uma cefalosporina de primeira geração, as quais ainda tem a vantagem de um custo mais baixo.**

Infecções respiratórias

Com exceção da espécie equina, onde *Streptococcus equi* tem grande importância, a maioria das infecções respiratórias em animais são causadas por bactérias Gram negativas. As cefalosporinas de primeira e segunda gerações não apresentam grandes vantagens sobre outros agentes antimicrobianos como a ampicilina, amoxicilina e associações de trimetoprim com sulfonamidas. As drogas de terceira geração são indicadas, mas deve-se levar em conta o custo do tratamento, que pode ser mais elevado que com os antibióticos mencionados, sem trazer vantagens clínicas.

Infecções urinárias

A maioria dos casos de infecção urinária é causada por bactérias Gram negativas. As cefalosporinas são eliminadas em sua maior parte pela urina, seja intacta (segunda e terceira gerações) ou na forma de metabólitos farmacologicamente ativos (primeira geração). Assim, cefalosporinas são indicadas no tratamento de infecções urinárias. Mas ampicilina e amoxicilina também atingem concentrações urinárias elevadas, com um custo favorável.

Infecções cutâneas

Especialmente em cães, *Staphylococcus sp.* é o responsável pela maioria das infecções. Neste caso as cefalosporinas são muito indicadas, principalmente as de primeira geração por causa de sua atividade sobre bactérias Gram positivas.

Infecções intraabdominais

As cefalosporinas de terceira geração, por seu maior espectro de ação sobre Gram negativos, são as mais indicadas. No entanto, o custo do tratamento limita severamente seu uso rotineiro, pois a utilização de antibióticos aminoglicosídeos teria a mesma eficácia a um custo quatro a cinco vezes menor.

Mastite bovina

As cefalosporinas de primeira geração são as mais indicadas, especialmente em mastite subclínica e no tratamento de vacas secas. Sua melhor atuação sobre bactérias Gram positivas, causadoras da maior parte das mastites subclínicas, garante-lhes um lugar de

destaque nestes casos. Na mastite aguda, a ação destas drogas sobre *Escherichia coli* e *Klebsiella sp.* faz com que elas sejam também indicadas. Além do mais, as cefalosporinas são atóxicas e não irritantes, persistindo em concentrações úteis por no mínimo 48 horas após a aplicação. A formulação de cefapirina benzatínica é especialmente adequada ao tratamento de vacas secas. Sua permanência na glândula pode ser de até 30 dias, e por isso não deve ser utilizada em vacas a menos de 30 dias do parto.

As cefalosporinas de primeira geração apresentam basicamente o mesmo espectro de ação, devendo a escolha entre elas ser baseada em considerações econômicas. As de segunda geração não apresentam vantagens sobre elas em termos de bactérias Gram positivas; de fato, sua atividade pode ser até ligeiramente menor. Elas oferecem uma atividade um pouco maior sobre Gram negativos, a um custo maior. As cefalosporinas de terceira geração foram desenvolvidas para situações especializadas em uso humano, como em queimaduras, pacientes imunossuprimidos e profilaxia cirúrgica, onde bactérias Gram negativas resistentes a antibióticos são muito difíceis de tratar. Elas apresentam uma boa penetração no sistema nervoso, tornando-as indicadas para meningites e outras infecções do sistema nervoso central.

Em resumo, as cefalosporinas são antibióticos extremamente úteis, mas deve-se justificar seu uso conhecendo seu espectro de ação e levando em conta o custo do tratamento. Elas são certamente uma alternativa viável para o clínico, em especial quando há um diagnóstico etiológico preciso.

Literatura consultada

Anon. ToDay for intramammary infusion. <http://www.barnyardhealth.com/today.html>

Anon. Cephapirin Veterinary-Intramammary-Local. United States Pharmacopoeia, Micromedex, Inc.

Caprile, K.A. (1988) The cephalosporin antimicrobial agents: a comprehensive review. J. vet. Pharmacol. Therap. **11**, 1-32

Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. As bases farmacológicas da terapêutica. Editora Guanabara

Leiter, T.(2000) Cephalosporins. <http://www.fhsu.edu/nursing/otitis/cephalosporins.html>

López, H.S., Brumbaugh, G.W., Trigos, G.M. (1996) Bases farmacológicas del tratamiento de la mastitis bovina. Vet. Méx. **27**(1), 63-82