

## A História dos Antibióticos

Autor: **Henrique A. Serra** - Pediatra Preceptor da Enfermaria de Especialidades do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

---

Parece uma tarefa difícil falar sobre a origem e a evolução dos antibióticos... E realmente é. Durante toda a evolução da humanidade temos os relatos de várias tentativas do uso de substâncias e materiais com a intenção de secar lesões supurativas, curar febres, melhorar as dores etc. A medicina era observacional. A clínica foi o recurso diagnóstico mais importante que existiu e ainda existe, porém naquela época era o único.

A definição do termo antibiótico também tem história. O termo inicial proposto por Vuillemin em 1889 era "antibiose" e que definia o antagonismo dos seres vivos em geral. O nome antibiótico foi primeiramente usado por Waksman em 1942, meio século após Vuillemin, e deu uma redefinição necessária como substância produzida por microrganismos (bactérias, fungos, actinomicetos), antagonista ao desenvolvimento ou à vida de outros microrganismos em altas diluições no meio bioquímico do nosso corpo (é necessário que isto seja dito para excluirmos substâncias que quando puras tem uma potente ação antimicrobiana como certos produtos metabólicos como os ácidos orgânicos, peróxido de hidrogênio e o álcool). Entretanto, o uso diário do termo, incluiu os agentes antibacterianos sintéticos, como as sulfonamidas e as quinolonas, que não são produzidos por microrganismos. Waksman e outros microbiologistas notaram que algumas bactérias tinham a capacidade destruir ou inibir outras estudando amostras de fezes, cuja flora bacteriana é complexa e que depende dessa capacidade para sua manutenção.

Alguns autores dividem toda essa história em 3 grandes eras. A primeira, conhecida também como a era dos alcalóides, data de 1619 de onde provêm os primeiros registros do sucesso do tratamento da malária com extrato de cinchona e do tratamento da disenteria amebiana com raiz de ipecacuanha. Durante muito tempo esses extratos e seus derivados (alcalóides, quinino e a emetina) formaram um grupo único de recursos terapêuticos conhecidos.

Em meados de 1860, Joseph Lister foi o primeiro cientista a estudar o efeito inibitório de substâncias químicas sobre as bactérias e aplicar seus conhecimentos diretamente na medicina. Lister usou fenol para esterilizar instrumentos cirúrgicos com importante diminuição nas taxas de morbidade e mortalidade associadas à cirurgia. Alguns autores dizem que esse evento marcou o surgimento da era antimicrobiana. Estudando tais efeitos, Pasteur e Joubert foram os primeiros a reconhecerem o potencial clínico dos produtos microbianos como agentes terapêuticos em 1877. Eles observaram que o bacilo anthrax crescia rapidamente quando inoculado em urina estéril, mas parava de se multiplicar e morria se qualquer simples bactéria do ar fosse inoculada junto com o bacilo ou após ele na mesma urina.

Czech, Honl e Bukovsky em 1889 fizeram uso local de extrato de *Pseudomonas aeruginosa* que era um excelente produto conhecido como "piocianase" comercializado por muitos anos. Outros pesquisadores usaram extratos de *Penicillium* e *Aspergillus*, os quais continham, provavelmente, pequenas quantidades de antibióticos que produziam efeitos locais e transitórios.

A segunda era, conhecida como a dos compostos sintéticos, foi marcada pela descoberta do salvarsan por Paul Ehrlich (Alemanha) em 1909 para o tratamento de *tripanossomas* e outros protozoários. Em 1910 Ehrlich testou o 606º composto arsênico e viu que ele era ativo contra o treponema causador da sífilis. Esse composto foi usado como tratamento de escolha da sífilis até 1940 quando foi substituído pela penicilina. Na época imperava um pensamento: os protozoários eram susceptíveis às drogas e as bactérias não. Os treponemas não eram considerados bactérias, mas uma classe a parte. A idéia apresentada a pouco foi abandonada com a descoberta e o uso do Prontosil. O Prontosil é uma sulfonamida que foi sintetizada por Klarer e Meitzsch em 1932. Seus efeitos e resultados foram descritos por Gerhard Domagk, o que lhe valeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1938.

A penicilina já havia sido sintetizada por Alexander Fleming em 1929, mas seu potencial não havia sido explorado devido à sua labilidade. O livro de Hare intitulado "O Nascimento da Penicilina" ("The Birth of *Penicillin*") descreve muito bem como Fleming descobriu a penicilina em 1928. Os escritos originais de Fleming atribuem o uso da penicilina em meios de cultura para suprimir o crescimento da flora oral e facilitar o isolamento do *Haemophilus influenzae*. A corrida para as sulfonamidas havia começado, sediada na Alemanha e anunciada em 1935. Quando o efeito curativo da sulfonamida foi demonstrado em ratos, iniciou-se estudos em pacientes com erisipela e outras infecções.

Em 1935 Domagk publicou as informações sobre seus estudos ao mesmo tempo em que eram publicados estudos semelhantes por Hörlein sobre os achados feitos em Londres. Esses estudos foram posteriormente continuados em outros países. Um dos mais notáveis estudos da época foi o de Koble e Kenny (Inglaterra) em 1936 que demonstrou a imensa eficácia da droga na febre puerperal com quedas assustadoras no número de mortes entre os nascidos vivos de mães com febre puerperal. A posterior introdução da penicilina tenha sido, talvez, o maior impacto sobre a febre puerperal. O aumento dessa incidência em meados de 1950 foi devido à redefinição da febre puerperal como qualquer aumento de temperatura acima de 38°C, o que antes era definido quando essa temperatura era mantida por mais de 24 horas ou era recorrente.

Observou-se que o Prontosil não tinha atividade antibacteriana *in vitro* e alguns trabalhos sugeriram que sua atividade era pela liberação no corpo de p-aminobenzeno sulfonamida (sulfonilamida). Isso foi provado por Fuller em 1937. A sulfonilamida demonstrou ação inibitória para estreptococos *in vitro*. Isto foi fortemente contestado por Domagk. A sulfonilamida tomou força e em pouco tempo era fabricada por várias drogarias com mais de 70 nomes conhecidos. Muitos químicos da época ficaram entretidos tentando modificar a molécula para melhorá-la. Com isso surgiu a sulfapiridina em 1938, a primeira droga a ser efetiva no tratamento das pneumonias pneumocócicas e com maior espectro antimicrobiano para a época. Depois vieram a sulfatiazolina e a sulfadiazina que melhoraram a cianose e os vômitos causados pelas sulfas mais antigas.

A terceira era conhecida como a era moderna dos antibióticos, foi marcada pelo controle das infecções por estreptococos e pneumococos com o uso que já vinha sendo feito das sulfonamidas. Alguns autores marcam a entrada dessa era com o início do uso clínico das sulfonilamidas em 1936. No final da década de 1940 apareceram as resistências de estreptococos hemolíticos, gonococos e pneumococos à sulfonamida.

Após uns 20 anos, os meningococos também se tornaram resistentes à sulfonamida. Essa era é a que perdura até hoje e a mais ampla e difícil de ser relatada. Com o aparecimento da resistência bacteriana houve um empenho pela busca de novas substâncias e assim, em 1939, René Dubos (Nova Iorque) descobriu a tirotricina (gramicidina + tirocidina) formada pelo *Bacillus brevis* que embora muito tóxica para o homem, tinha um efeito curativo sistêmico em ratos. Esses fatos foram importantes, pois influenciaram Howard Florey e seus colegas na descoberta de novas substâncias no final da década de 1940 sendo a penicilina a próxima droga a ser estudada por eles.

Alguns autores mencionam como o início da terceira era sendo em 1940 com os primeiros relatos sobre as propriedades do extrato de *Penicillium notatum* (hoje conhecida como penicilina) feitos em Oxford por Chain e seus colaboradores que haviam mostrado grande interesse pela descoberta feita por Fleming em 1929. Após sua síntese e estudos, começou a ser produzida pela "School of Pathology at Oxford", porém quando administradas em seres humanos com infecções, era rapidamente excretada, necessitando de novas administrações. A produção de Oxford era insuficiente. Sendo assim, uma maneira para manter o suprimento da substância era reaproveitá-la na urina dos pacientes, isolando-a e administrando-a novamente a esses ou a outros doentes. Mostraram que a penicilina curava infecções estreptocócicas e estafilocócicas em ratos e o sucesso com o uso em humanos foi verificado rapidamente. Alguns anos mais tarde haveria a completa purificação da penicilina.

Muitos dos estudos com a penicilina feitos durante a Segunda Guerra Mundial perderam-se, pois circulavam de forma secreta e obscura. Dessa forma, a penicilina descoberta em 1929 e com seu uso clínico definido em 1940 deu origem a mais variada e mais utilizada classe de antibióticos: os β-lactâmicos.

Na tabela abaixo há algumas datas de descobertas dos antibióticos e as bactérias das quais foram extraídas a substância.

Nome	Data da descoberta	Microrganismo
Penicilina	1929-40	<i>Penicillium notatum</i>
Tirotricina	1939	<i>Bacillus brevis</i>
Griseofulvina	1939	<i>Penicillium griseofulvum</i>
	1945	<i>Dierckx</i>
		<i>Penicillium janczewski</i>
Estreptomicina	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracina	1945	<i>Bacillus lincheniformis</i>
Cloranfenicol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Polimixina	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Framicetina	1947-53	<i>Streptomyces lavendulae</i>
Clortetraciclina	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Cefalosporina C, N e P	1948	<i>Cephalosporium sp</i>
Neomicina	1949	<i>Streptomyces fradiae</i>
Oxitetraciclina	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Nistatina	1950	<i>Streptomyces noursei</i>
Eritromicina	1952	<i>Streptomyces erythreus</i>
Espiramicina	1954	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
Vancomicina	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>
Kanamicina	1957	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Ácido fusídico	1960	<i>Fusidium coccineum</i>
Lincomicina	1962	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Gentamicina	1963	<i>Micromonospora purpurea</i>
Tobramicina	1968	<i>Streptomyces tenebraeus</i>

Em 1944, Selman Waksman a procura de antibióticos com efeitos menos tóxicos, junto com seu aluno Albert Schatz, isolou a estreptomicina de uma cepa de *Streptomyces*, a primeira droga efetiva contra a tuberculose e por isso recebeu o Prêmio Nobel da Medicina em 1952. Waksman isolou também a

neomicina em 1948, além de outros 16 antibióticos durante sua vida (grande parte deles sem uso clínico pela alta toxicidade). O método de procura por novos antibióticos utilizado por Waksman na descoberta da estreptomicina dominou a indústria dos antibióticos por décadas.

Dois eventos importantes ocorreram em meados de 1950 levando ao desenvolvimento de penicilinas semi-sintéticas. Primeiro, foi conseguida a total síntese do ácido 6-aminopenicilânico (6APA). Segundo, Rolinson e seus colaboradores mostraram que muitas bactérias produzem acilases capazes de quebrar 6APA da benzilpenicilina. Em 1945 Edward Abraham e seus colegas da Universidade de Oxford estudaram o fungo de Brotzu *Cephalosporium acremonium* isolando desta cepa o terceiro antibiótico conhecido: cefalosporina C. A cefalosporina C era estável na presença da penicilinase produzida pelos estafilococos.

Sabemos hoje que todos os agentes terapêuticos que tiveram sucesso tinham certamente propriedades em comum. Eles devem exercer uma atividade microbiana letal ou inibitória e em altas diluições no complexo meio bioquímico do corpo humano. Estando em contato com os vários tecidos do corpo, devem não influenciar a função do órgão ou tecido e não ter efeitos danosos. Devem ter bom gosto, ser estáveis, solubilidade livre, baixa taxa de excreção e ter ótima difusão. Isso tudo levou aos estudos sobre o modo de ação dos antibióticos.

Woods e Fields estudaram o modo de ação das sulfonamidas iniciando os estudos sobre a estrutura das bactérias e o desenvolvimento de novas substâncias de acordo com cada microrganismo. Foram feitos avanços importante no conhecimento da anatomia, composição química e metabolismo da bactéria. Isso ajudou a indicar qual droga seria a mais adequada para ser usada em determinada bactéria, mas não ajudou na descoberta de novas drogas. A resistência bacteriana era o principal problema. Os novos antibióticos produzidos eram derivados dos que já existiam, com propriedades semelhantes às conhecidas anteriormente. Vemos, apesar disso, que mesmo após quase um século de estudos e controle quase que total das infecções bacterianas, a resistência bacteriana ainda é o principal desafio.

Tivemos o desenvolvimento de drogas antifúngicas e antivirais, melhor estudadas no final da década de 1980 até hoje, devido à S.I.D.A. e que serão melhor discutidas em capítulos a parte. O mesmo ocorrerá com as drogas antiparasitárias e com as várias outras classes de antibióticos que surgiram após toda a história contada onde serão oportunamente abordadas.

### **Referências Bibliográficas**

1 - Chambers HF, Sande MA, Antimicrobial Agents,, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1996, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG eds, cap. 43, pg. 1029.

2 - Livermore DM, Williams JD,  $\beta$ -Lactams: Mode of Action and Mechanisms of Bacterial Resistance, Antibiotics in Laboratory Medicine, 1996, Ed. Williams & Wilkins, Lorian V ed., cap. 12, pg. 502-503.

3 - Greenwood D, Historical Introduction, Antibiotic and Chemotherapy, 1997, Ed. Churchill Livingstone, O'Grady F, Lambert HP, Finch RG, Greenwood D eds, cap. 1, pg. 2-9.