

Fernando de Sá Del Fiol

O MILAGRE ESCONDIDO

a história da descoberta dos antibióticos

O MILAGRE ESCONDIDO

a história da descoberta dos antibióticos

Reitor: Rogério Augusto Profeta

Pró-Reitoria de Graduação e Assuntos Estudantis – Prograd: Fernando de Sá Del Fiol

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa, Extensão e Inovação – Propein: José Martins de Oliveira Jr.

Direção Editorial: Rafael Ângelo Bunhi Pinto

Editoras Assistentes: Silmara Pereira da Silva Martins; Vilma Franzoni

Conselho Editorial

Adilson Rocha

Daniel Bertoli Gonçalves

Denise Lemos Gomes Luz

Filipe Moreira Vasconcelos

José Ferreira Neto

José Martins de Oliveira Junior

Marcos Vinicius Chaud

Maria Ogécia Drigo

Rafael Ângelo Bunhi Pinto

Editora da Universidade de Sorocaba - Eduniso

Biblioteca “Aluísio de Almeida”

Rodovia Raposo Tavares KM 92,5

18023-000 – Jardim Novo Eldorado

Sorocaba | SP | Brasil

Fone: 15 – 21017018

E-mail: eduniso@uniso.br

Site: <https://editora.uniso.br>

Fernando de Sá Del Fiol

O MILAGRE ESCONDIDO

a história da descoberta dos antibióticos

Sorocaba
Eduniso
2024

© 2024 O milagre escondido: a história da descoberta dos antibióticos.

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

O conteúdo publicado nesta obra é de total e exclusiva responsabilidade do autor, que mantém os respectivos direitos autorais, mas atribui o direito da primeira publicação para a Editora da Universidade de Sorocaba (Eduniso). O autor é responsável pela revisão do texto e por quaisquer violações a direitos autorais (ou outros direitos) de terceiros.

Ficha técnica

Capa: ChatGPT

Diagramação e Projeto gráfico: Eliezer Silva Proença

Ilustrações: ChatGPT

Normalização: Vilma Franzoni

Produção Editorial: Silmara Pereira da Silva Martins

Revisão: Responsabilidade do autor

Ficha catalográfica

Del Fiol, Fernando de Sá

O milagre escondido: a história da descoberta dos antibióticos /
Fernando de Sá Del Fiol. -- Sorocaba, SP : Eduniso, 2024.
160p. (versão impressa)

ISBN: 978-65-89550-24-2

DOI: <https://doi.org/10.22482/eduniso.59>

1. Antibióticos – História. I. Título.

Elaborada por Vilma Franzoni – CRB 8/4485

“

Não é o mais forte que
sobrevive, nem o mais
inteligente, mas o que
melhor se adapta às
mudanças.

”

(Charles Darwin)

Para Cris, João e Maria. Que vocês sempre encontrem a coragem para enfrentar desafios e a determinação para seguir seus sonhos em todas as histórias que viverem.

SÚMARIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	O INÍCIO	12
3	SALVARSAN: uma nova esperança	16
4	AS SULFAS: um novo corante	22
5	A PENICILINA: “That ’s funny”	34
	Desafios da produção em massa	43
	A identificação da molécula	47
	A penicilina e seu papel durante a Guerra	48
6	AMINOGLICOSÍDEOS EM UMA GALINHA: uma esperança para a tuberculose	54
	Os Aminoglicosídeos e o tratamento	55
7	EM UM CEMITÉRIO, OS MACROLÍDEOS	64
8	UM ACIDENTE COM UMA CRIANÇA E SURGE A BACITRACINA	69
9	CEFALOSPORINAS: um antibiótico no esgoto	74
10	CLORANFENICOL: o pequeno estranho	82
11	TETRACICLINAS: um amplo espectro	86
12	QUINOLONA: a primeira sintética	95
13	GLICOPEPTÍDEOS: uma grande molécula	99
14	A TRIMETOPRIMA: parceiros para uma descoberta	104
15	RIFAMICINAS E O CINEMA	110

16	FOSFOMICINA e o “espírito” espanhol	113
17	NISTATINA E DUAS MULHERES	116
	Hazen, a Microbiologista	117
	Rachel Fuller Brown, a química	119
	O Correios dos EUA e a Nistatina	119
18	UM ANTIBIÓTICO NO JARDIM BOTÂNICO DE NOVA YORK	123
19	O FUTURO DOS ANTIBIÓTICOS E O CONCEITO DE ONE HEALTH	128
20	A RELAÇÃO HOMEM-ANIMAL-AMBIENTE E O SURTI- MENTO DE EPIDEMIAS	130
21	REESTABELECENDO RELAÇÕES ENTRE HUMANOS E MICRORGANISMOS	132
22	PROCURA POR NOVAS FONTES	135
23	PARA ALÉM DAS FONTES NATURAIS	137
	EPÍLOGO	140
	REFERÊNCIAS	143

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história, a humanidade tem sido profundamente moldada por suas conquistas, desafios e adversidades. Marcada como uma das mais significativas batalhas está a descoberta, o desenvolvimento e a fabricação de medicamentos que pudessem combater infecções bacterianas. *Yersinia pestis*, o microrganismo responsável pela peste bubônica, simboliza uma era em que doenças infecciosas devastavam populações inteiras, sendo absolutamente fatais e sem qualquer perspectiva de tratamento eficaz, agravadas pela falta de conhecimento médico e de saneamento adequado, tornando a sobrevivência uma questão de sorte.

O início da descoberta dos antibióticos foi marcado por observações e experimentos que desafiaram o conhecimento médico da época, exigindo uma combinação única de criatividade, perspicácia e perseverança. Unindo narrativas envolventes e estudos detalhados, este livro explora como pioneiros da medicina, como Paul Ehrlich, Alexander Fleming e Howard Florey, empregaram sua curiosidade científica para transformar a medicina e abrir caminho para uma nova era. Reconhecidamente, na história da medicina, nenhuma nova droga, método diagnóstico ou terapêutica reduziu tanto as taxas de mortalidade quanto a descoberta dos antibióticos, revolucionando o tratamento de doenças infecciosas, aumentando a expectativa e a qualidade de vida em todo o mundo.

Fontes do programa *Our World in Data* revelam que a expectativa de vida no Brasil aumentou em 20 anos após a década de 1940, destacando um avanço notável em apenas duas décadas, resultado

de melhorias na saúde pública, maior acesso a tratamentos médicos e do impacto crucial de descobertas como os antibióticos. A cada capítulo, este livro revela eventos de descobertas, sejam acidentais ou intencionais, que se tornaram marcos na história da medicina, como as penicilinas, as cefalosporinas e as sulfas, além de mostrar o impacto sem precedentes desses medicamentos no tratamento de doenças anteriormente fatais. Tornar visíveis os desafios enfrentados pelos pesquisadores, como as desconfianças e a falta de recursos, são essenciais para entender como, apesar dessas adversidades, eles mantiveram o compromisso firme de descobrir novas drogas e salvar vidas.

Historicamente, o impacto dos antibióticos transcende qualquer outro avanço na medicina, mudando o curso das epidemias e proporcionando à humanidade uma defesa eficaz contra doenças anteriormente fatais, ao reduzir drasticamente as taxas de mortalidade e prolongar a expectativa de vida em escala global. Este livro é uma homenagem aos pesquisadores que, armados com curiosidade, inteligência e perseverança, desempenharam papéis cruciais na luta contra infecções. Resgatando esses momentos decisivos, a obra não apenas celebra as conquistas dos antibióticos, mas também revela como eles redefiniram a medicina e continuam a inspirar futuras gerações na incansável missão de preservar vidas.

2 O INÍCIO

“Uma noite com Vênus, uma vida com Mercúrio”.

Esse ditado é atribuído ao escritor e poeta romano Plínio, o Velho, que viveu durante o século I d.C. Ele é mais conhecido por sua obra “*Naturalis Historia*”, uma enciclopédia que abrange uma vasta gama de assuntos, incluindo história natural, geografia, medicina, botânica e mineralogia. A expressão é uma advertência sobre os danos do tratamento com mercúrio, que, embora pudesse aliviar temporariamente os sintomas da sífilis, frequentemente resultava em graves danos à saúde devido à toxicidade do mercúrio. Assim, no século XIX, uma noite de prazer com Vênus (referindo-se à deusa romana do amor) poderia levar a uma vida toda de sofrimento devido aos efeitos adversos do tratamento com o mercúrio.

No início do século XX, a sífilis era uma enfermidade disseminada e envolta em um forte estigma social devido à sua natureza sexualmente transmissível. Aqueles que contraíam a doença frequentemente sofriam com sentimentos de vergonha e culpa, levando muitos a manterem seu diagnóstico em segredo por medo do julgamento alheio e das possíveis repercussões sociais negativas. Além disso, os tratamentos disponíveis à época eram muitas vezes ineficazes, dolorosos e até mesmo perigosos, como no caso do mercúrio. Os sintomas visíveis da sífilis, como úlceras genitais, erupções cutâneas e deformidades faciais, frequentemente resultavam em isolamento social e rejeição por parte da comunidade. As pessoas com sífilis eram

marginalizadas, enfrentando discriminação e ostracismo tanto na esfera pública quanto na privada.

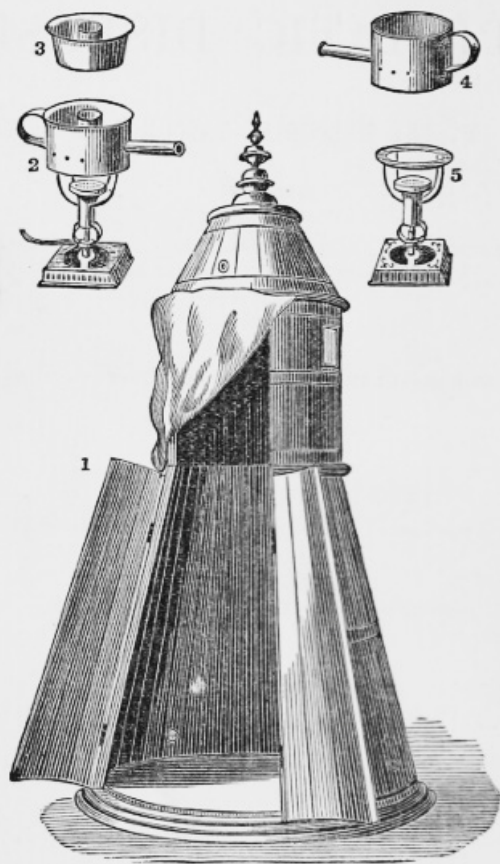
O estigma da doença estava ainda ligado à sua associação com a pobreza e condições socioeconômicas desfavoráveis. Muitos dos afetados pela doença eram das classes mais baixas da sociedade, e a sífilis era vista como uma doença que afetava apenas os desfavorecidos e moralmente corruptos.

O tratamento de infecções sifilíticas com mercúrio era comum antes do advento dos antibióticos, especialmente durante os séculos XVIII e XIX. O mercúrio era usado em diversas formas, incluindo mercúrio metálico, mercúrio biclorídrico, também conhecido como “mercúrio vermelho”, e mercúrio cromo amarelo. Embora o mercúrio tenha sido amplamente utilizado na prática médica por séculos, hoje em dia é reconhecido como altamente tóxico e seu uso foi praticamente eliminado devido aos riscos de envenenamento e aos avanços na medicina que levaram ao desenvolvimento de antibióticos mais seguros e eficazes.

O “tratamento” bastante empregado na época era a caixa de mercúrio, conhecida também como caixa de fumigação. Esta prática consistia em confinar o paciente dentro de uma estrutura fechada, com apenas a cabeça exposta ao ar livre, enquanto mercúrio era queimado dentro dela, gerando uma densa fumaça. Acreditava-se que o contato dessa fumaça com a pele pudesse ter propriedades medicinais, purificando o corpo e combatendo doenças, incluindo a temida sífilis.

The treatment syphilitic diseases by the mercurial vapour bath.

MERCURIAL VAPOUR BATH;



FOYE'S FUMIGATING APPARATUS.

Fonte: Langston Parker (1866).

A sífilis no Brasil, impactou a saúde pública e a sociedade ao longo de séculos. A doença chegou ao país com os colonizadores europeus no século XVI e, durante o período colonial e imperial, era vista com estigma e vergonha, frequentemente associada a comportamentos imorais. No início do século XX, no Brasil, tornou-se uma preocupação crescente entre médicos e autoridades de saúde pública. Com a urbanização e o crescimento das cidades, a disseminação da doença aumentou, especialmente entre populações vulneráveis. A situação levou ao desenvolvimento de campanhas de saúde pública que buscaram educar a população sobre a prevenção e tratamento da doença.

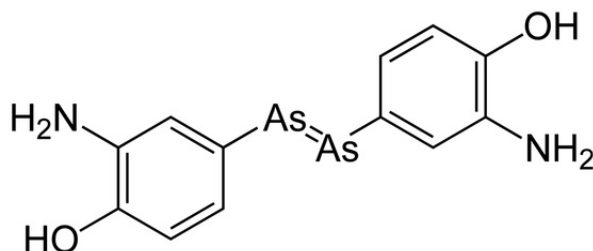
Belisário Penna, um renomado médico e sanitarista brasileiro cunhou a expressão que o Brasil se tornara um “país sifilizado” para descrever o impacto devastador da sífilis na sociedade brasileira. Esse termo era utilizado para ilustrar a gravidade da situação, indicando que a doença estava amplamente disseminada e afetava uma grande parte da população. Refletia o estigma associado à doença e a percepção de uma crise de saúde pública que precisava ser enfrentada com urgência.

Penna foi um dos principais protagonistas do movimento sanitarista no Brasil e trabalhou intensamente na promoção da saúde pública, especialmente no combate a doenças endêmicas que assolavam o país naquela época.

Ele destacou a necessidade urgente de políticas públicas eficazes e de uma resposta coordenada para controlar a disseminação dessas doenças. Seu trabalho e suas declarações tiveram um impacto significativo na conscientização e no desenvolvimento de medidas de saúde pública no Brasil.

3 SALVARSAN: uma nova esperança

Salvarsan



Fonte: Wikipédia.

A história do Salvarsan (salvação pelo arsênico), também conhecido como Arsphenamine, teve início em 1907, quando foi sintetizado por Alfred Bertheim (1879-1914), um químico alemão. Foi um dos vários novos compostos orgânicos à base de arsênico produzidos como parte do esforço de Paul Ehrlich para descobrir um medicamento que matasse “micróbios” sem danificar os tecidos do corpo do hospedeiro. Ehrlich desenvolveu um interesse em encontrar tal medicamento na virada do século XIX para o século XX, quando percebeu que corantes sintéticos podiam manchar seletivamente germes específicos em culturas de tecidos sem afetar as células hospedeiras.

Paul Ehrlich nasceu em 14 de março de 1854, em Strehlen (uma cidade na província da Silésia, na Alemanha, agora parte da Polônia), filho de Ismar e Rosa Ehrlich. De origem judaica, ele era primo do renomado bacteriologista Carl Weigert (1845–1904), que desempenhou um papel importante como seu mentor. É provável que Weigert tenha sido um dos primeiros cientistas importantes daquele período a ter uma influência decisiva na carreira de Ehrlich, juntamente com muitos outros com quem Ehrlich viria a trabalhar mais tarde na vida.

Ehrlich estudou medicina nas Universidades de Breslau, Estrasburgo e Freiburg entre 1872 e 1877, e obteve seu diploma em medicina em Leipzig em 1878. Ele não foi um aluno excepcional, pois estava obcecado com a coloração de tecidos, como lembrou um de seus professores ao apresentar Ehrlich a Robert Koch: *“Este é o pequeno Ehrlich. Ele é muito bom em coloração, mas nunca passará em seus exames”*.

Ehrlich lançou suas primeiras experiências para explorar as propriedades terapêuticas de vários corantes em 1891. Sua primeira incursão nessa área foi com o azul de metileno, um corante que ele descobriu que se ligava fortemente ao parasita da malária. Embora Ehrlich tenha usado com sucesso o corante para curar dois pacientes com malária, logo abandonou o trabalho com o corante porque ele se mostrou inferior a quinina, um medicamento então amplamente utilizado contra a malária. Posteriormente, Ehrlich e seu colega japonês Kiyoshi Shiga avaliaram centenas de compostos sintéticos contra infecções causadas por protozoários.

Após o trabalho com o corante vermelho Trypan, Ehrlich começou a explorar o uso do Atoxyl, um composto arsenical utilizado como tratamento para tripanossomíase, a doença do sono, a partir de 1905. A questão-chave para Ehrlich era encontrar uma maneira de melhorar o composto arsenical, pois era eficaz apenas se usado em doses elevadas por um período prolongado. Tais doses, no entanto, carregavam um alto risco de causar danos ao nervo óptico, o que poderia levar à cegueira. Ehrlich procurou eliminar o problema tentando modificar a estrutura química do Atoxyl, o que fez com a ajuda de Bertheim. Juntos, eles sintetizaram mais de cem variações do composto, uma delas sendo o arsphenamine (Salvarsan).

O primeiro a sugerir que o arsphenamine poderia ter potencial como tratamento para a sífilis foi Erich Hoffmann, que descobriu

em 1905, junto com Fritz Schaudinn, que a doença era causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Hoffmann encorajou Ehrlich a investigar o arsphenamine para a sífilis, uma doença que necessitava urgentemente de tratamentos melhores.

Uma representação histórica de Paul Ehrlich e Sahachiro Hata (1909)



Fonte: OpenAI. *Imagem representando Paul Ehrlich e Sahachiro Hata em um laboratório do início do século XX.* DALL-E 11.31.53. GPT-3.5 versão de 5 abr. 2024. Inteligência artificial. Disponível em: <https://chat.openai.com/>. Acesso em: 5 abr. 2024.

Em 19 de abril de 1910, Ehrlich e Hata anunciaram no Congresso de Medicina Interna em Wiesbaden que o composto havia sido bem-sucedido nos pacientes sífilíticos. A demanda pelo medicamento aumentou rapidamente, e a Hoechst, uma

empresa química alemã, lançou o medicamento no mercado sob o nome de Salvarsan no final de novembro de 1910. O Salvarsan então se tornou o medicamento mais vendido do mundo.

Apesar de seu sucesso, o tratamento com Salvarsan era difícil, doloroso e não curava a sífilis imediatamente. Além disso, a síntese real do medicamento era complexa e impurezas podiam ser altamente tóxicas aos pacientes. Ehrlich apresentou então o novo composto, o neoarsphenamine (NeoSalvarsan), em 1912, que era menos tóxico que o Salvarsan e mais fácil de fabricar. No entanto, ambos o Salvarsan e o NeoSalvarsan permaneceram como tratamento padrão para a sífilis até a década de 1940, quando os antibióticos mais modernos, como a penicilina, surgiram.

Em 1908, Paul Ehrlich recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina juntamente com Elie Metchnikoff por seu trabalho e descobertas sobre os mecanismos de defesa imunológica. Ambos os conceitos eram complementares e posteriormente formaram a base da imunologia humoral e celular.

Paul Ehrlich, uma figura proeminente e incansável pesquisador, caracterizava-se por sua personalidade simples e humilde, permeada por um toque de humor, e por sua dedicação ao trabalho. Ele era movido por uma busca incessante pela excelência, constantemente revisando, questionando e debatendo os resultados de suas pesquisas com um vigor e entusiasmo incomparáveis. Para Ehrlich, aprimorar qualquer método, ferramenta ou terapia por meio de observações meticulosas e trabalho científico rigoroso era uma missão constante. Seu domínio acadêmico e habilidades notáveis validaram essa convicção, solidificando sua reputação como um pioneiro excepcional em seu campo.

Há mais de um século, Paul Ehrlich identificou a urgência de desenvolver tratamentos específicos para combater doenças infecciosas. Ele introduziu o conceito, até hoje utilizado, do “índice terapêutico”, representado pela relação entre a menor dose eficaz de um medicamento e a maior dose tolerada pelo organismo. Expressões como “*corpora non agunt nisi fixata*” (“os medicamentos não agem a menos que estejam ligados”) e “*therapia sterilisans magna*” (um tratamento capaz de eliminar todos os microrganismos em um organismo infectado com uma única dose) tornaram-se fundamentais nos avanços da terapêutica medicamentosa moderna.

No entanto, apesar de seu fervor pelo trabalho, a saúde frágil de Paul Ehrlich representava um desafio. Em 1888, sua carreira foi abruptamente interrompida pela infecção pelo “bacilo de Koch”, contraída presumivelmente em seu laboratório. Como resultado, Ehrlich embarcou em uma jornada de recuperação para o Egito e sul da Europa, acompanhado por sua esposa Hedwig, com quem se casou em 1883 e teve duas filhas. Após dois anos de luta, ele emergiu vitorioso da tuberculose pulmonar, retornando a Berlim com um renovado foco em imunologia.

Ehrlich frequentemente enfatizava que o sucesso exigia uma combinação dos quatro ‘Gs’ (em alemão): Geld (‘dinheiro’), Geduld (‘paciência’), Geschick (‘habilidades’) e Glück (‘sorte’). Ao ser questionado sobre o segredo de seu sucesso com o Salvarsan, ele humildemente respondia: “Após sete anos de adversidades, tive a sorte de um momento favorável.” Apesar de sua resiliência, em 1914, Ehrlich enfrentou e venceu um primeiro derrame, mas sucumbiu a um segundo e fatal episódio em 20 de agosto de 1915, aos 61 anos, em Bad

Homburg, próximo a Frankfurt, na Alemanha, deixando um legado duradouro na ciência e na medicina.

Sua abordagem inovadora para o estudo da imunidade e sua busca por tratamentos específicos para doenças infecciosas continuaram a influenciar a pesquisa médica até os dias de hoje.

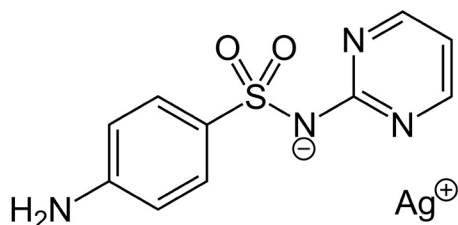
Paul Ehrlich (1854-1915)



Fonte: Wikipedia.

4 AS SULFAS: um novo corante

Sulfadiazina de Prata



Fonte: Wikipédia.

Gerhard Domagk nasceu em 1895 em Lagow, Brandemburgo, filho de um professor. Sua trajetória excepcional na ciência médica começou a ser delineada durante sua juventude, mas foi durante sua participação na Primeira Guerra Mundial que ele confrontou os limites da medicina da época. Testemunhando operações bélicas bem-sucedidas serem seguidas por doenças infecciosas fatais como gangrena, Domagk foi instigado a buscar soluções para esse desafio.

Após receber seu diploma do ensino médio em 1914, Domagk iniciou seus estudos em medicina na Universidade de Kiel. No entanto, sua formação foi interrompida pela guerra, durante a qual ele serviu e foi ferido, sendo transferido para o serviço no Corpo Médico. Após a guerra, retomou seus estudos e obteve seu diploma de medicina em 1921, seguido por uma qualificação pós-doutoral em 1924 no Instituto Patológico da Universidade de Greifswald.

Em 1927, ele foi recrutado pela divisão farmacêutica da IG Farbenindustrie, um conglomerado industrial alemão composto por empresas, incluindo a antiga Bayer Company, especializada em

corantes (Farben) e outros produtos químicos finos. Nesse ambiente industrial, Domagk sentiu-se mais livre para prosseguir suas pesquisas e teve recursos muito melhores à sua disposição do que no ambiente universitário. Ele passaria o resto de sua carreira lá. Após a Segunda Guerra Mundial, a IG Farben foi desmembrada e a divisão na qual Domagk trabalhava voltou a se tornar a Bayer Company.

Domagk foi contratado para estabelecer um laboratório de farmacologia especial e colaborar com dois químicos, Fritz Mietzsch e Josef Klarer. Eles trabalharam juntos em um programa de pesquisa para testar compostos relacionados a corantes sintéticos quanto à sua eficácia contra doenças infecciosas. Mietzsch já havia sintetizado o Atabrine, um substituto bem-sucedido para a quinina, o antimalárico natural extraído da casca das árvores de cinchona. Encontrar substitutos eficazes para tratamentos naturais de doenças bacterianas estava muito na agenda da nova equipe, devido aos preços monopolísticos e à escassez de substâncias naturais durante a guerra.

O trabalho realizado no final de 1932 resultou em uma descoberta surpreendente: um corante azo vermelho combinado com um radical sulfonamida estava sob investigação. Este composto, conhecido mais tarde como “Prontosil Rubrum”, mostrou ter algum poder protetor contra infecções estreptocócicas em camundongos. Diante desses achados, decidiu-se repetir o teste de proteção em camundongos, usando 26 animais e uma cultura de teste de estreptococos beta-hemolíticos, que geralmente era fatal quando injetada no peritônio. Dos 12 camundongos tratados com uma única dose do corante vermelho, todos permaneceram em boas condições durante os sete dias de observação, contrastando com os controles, que morreram dentro de quatro dias, a maioria no segundo dia.

Quando os pesquisadores começaram a testar o Prontosil em camundongos, eles enfrentaram dificuldades técnicas. Para administrar o composto, eles tiveram que usar uma técnica incomum na época: uma sonda gástrica para administrar o medicamento diretamente no estômago dos animais. Essa técnica não convencional era necessária porque a administração intravenosa não teria sido eficaz. Até hoje essa técnica é utilizada com o nome de gavagem.

Embora os resultados dos testes em camundongos tenham sido promissores, levou três anos até que os achados fossem publicados na *Deutsche Medizinische Wochenschrift* em 1935. Não está claro por que houve um atraso tão significativo na divulgação dos resultados. Algumas especulações sugerem que pode ter havido dúvidas sobre a eficácia do Prontosil em humanos ou dificuldades em reproduzir os resultados experimentais.

O Prontosil foi introduzido no mercado em 1935, mostrando-se um avanço revolucionário no tratamento de infecções, permitindo o tratamento de infecções graves como meningite e pneumonia, até então, não tratáveis.

Em outubro de 1939, após o início da Segunda Guerra Mundial, foi anunciado em Estocolmo que o Professor Domagk havia sido nomeado vencedor do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina. O prêmio, que ignorou um decreto de Hitler proibindo os alemães de aceitar qualquer um dos prêmios Nobel, foi concedido ao Professor Domagk pela sua descoberta do Prontosil.

Três anos antes, em 1936, Carl von Ossietzky, escritor e pacifista alemão, foi agraciado com o Prêmio Nobel da Paz, o que enfureceu Hitler. Como resultado, Hitler decretou que nenhum alemão

seria mais honrado com o Prêmio Nobel no futuro. Isso acabou afetando indiretamente Domagk, que teve que recusar o prêmio Nobel de Medicina em 1939 devido a essa política.

Vários dias após ter sido nomeado vencedor do Prêmio Nobel, o Professor Domagk informou, em Berlim, ter “lamentavelmente declinado” do prêmio. No entanto, em 1947, ele conseguiu viajar para Estocolmo para receber a medalha de ouro e o diploma das mãos do Rei Gustavo V da Suécia. O Professor Domagk também proferiu uma palestra Nobel, mas não pôde mais receber o prêmio de US\$ 35.000 em dinheiro, que havia sido revertido em 1940 para os fundos da Fundação Nobel.

Domagk continuou seu trabalho na Bayer, onde desenvolveu terapias combinadas bem toleradas para o tratamento de várias doenças. No entanto, sua vida foi encerrada em 1964 devido a problemas cardíacos.

Curiosamente, uma das primeiras utilizações clínicas de seu novo medicamento se deu no interior de sua casa. Em 4 de dezembro de 1935, sua filha, Hildegard Domagk, de 6 anos, caiu nas escadas de casa, enquanto preparava a decoração de Natal. A agulha que ela estava carregando foi introduzida em sua mão até o pulso e quebrou dentro de seu braço. Apesar da remoção cirúrgica da agulha, uma infecção estreptocócica se espalhou pelo seu braço; parecia que a amputação do braço era sua única chance. Gerhard Domagk tratou sua filha com Prontosil e a infecção desapareceu.

O novo medicamento também foi usado por Franklin Delano Roosevelt Jr., filho do presidente americano Franklin Delano Roosevelt, novamente com resultados positivos.

O New York Times trouxe a seguinte reportagem no dia 17/12/1936.

No mês passado, a Sra. Franklin D. Roosevelt, que adora poucas coisas mais do que um grande banquete em família, desistiu do jantar de Ação de Graças em Hyde Park para correr para Boston, onde o filho Franklin Jr. estava de cama com o que foi descrito pela imprensa como “problema nos seios da face”. O jovem realmente tinha os seios da face infectados e estava sob os cuidados do capaz Dr. George Loring Tobey Jr., um especialista e altamente competente em ouvido, nariz e garganta em Boston. Além disso, ele sofria de uma aflição mais grave, uma dor de garganta séptica, e havia o perigo de que o *Streptococcus haemolyticus* pudesse entrar na corrente sanguínea dele. Uma vez lá, os germes poderiam destruir as células vermelhas do sangue. Em tal situação, um robusto remador de Harvard não está mais seguro da morte do que qualquer outra pessoa. Somente na semana passada, quando sua mãe e sua noiva, Ethel du Pont, foram para casa, Franklin Jr. ficou fora de perigo e apto para o Dr. Tobey operar os seios da face infectados dele (na bochecha) e os seios etmoidais (na testa). Ao mesmo tempo, o Dr. Tobey fez questão de divulgar que seu notável jovem paciente tinha passado pela crise graças a um novo medicamento. Quando a garganta de Franklin Roosevelt ficou inchada e dolorida e sua temperatura

subiu a níveis preocupantes, o Dr. Tobey lhe deu injeções hipodérmicas de Prontosil e o fez engolir comprimidos de uma modificação chamada Prontylin. Sob sua influência, o jovem Roosevelt se recuperou imediatamente, proporcionando assim uma introdução auspiciosa para um produto sobre o qual médicos e leigos nos Estados Unidos sabiam pouco. O medicamento que curou o jovem Roosevelt parece ser uma cura específica para todas as infecções estreptocócicas - dor de garganta séptica, febre puerperal, sepse pós-aborto. Ele ajudou a curar casos de peritonite devido a apêndice rompido, úlcera perfurada no estômago ou vesícula biliar. Foi eficaz em feridas pós-operatórias, endocardite, mastoidite supurativa e amigdalite. Alguns casos de erisipela (também uma infecção estreptocócica) cederam à medicação com Prontosil. O medicamento também melhorou casos graves de carbúnculos e celulite devido ao estafilococo, um tipo diferente de germes. Até onde os farmacologistas podem determinar, o Prontosil não ataca diretamente os estreptococos e estafilococos da mesma forma que o salvarsan (“606”) inativa a espiroqueta da sífilis. De alguma forma não decifrada, o Prontosil estimula a produção de glóbulos brancos, guardiões e limpadores do fluxo sanguíneo, retardando o crescimento dos cocos (tradução nossa).

Um aspecto um tanto contraditório do Prontosil era que, embora fosse eficaz no tratamento de infecções em animais, não mostrava efeito antibacteriano nos testes *in vitro* no laboratório. Esse fenômeno foi estudado por Daniel Bovet, um farmacologista suíço que liderava a unidade de química terapêutica do Instituto Pasteur, em Paris. Ele concluiu que no corpo, o Prontosil poderia ser convertido em uma forma ativa antimicrobiana e, portanto, em 1936, testou alguns dos produtos de degradação da molécula nos testes de laboratório e descobriu que um deles, a sulfanilamida, era o fator ativo.

Interessante notar que hoje se sabe que o Prontosil funcionava como um pró-fármaco, ou seja, precisa ser metabolizado no organismo (*in vivo*) para se tornar um componente ativo. À época, Domagk escreveu a esse respeito em seu artigo que anunciava a descoberta do Prontosil:

Os resultados de nossas pesquisas experimentais em animais foram confirmados pela clínica. O Prontosil foi clinicamente testado sob a designação Streptozon". "Se o Prontosil age diretamente ou indiretamente nos tecidos sobre os agentes causadores, ainda não pode ser determinado hoje. No entanto, é notável que, nos testes *in vitro*, não mostra efeito especial contra estreptococos ou estafilococos. Age como um verdadeiro quimioterápico apenas no organismo vivo. Nas infecções pneumocócicas e em outras, o Prontosil não mostrou efeito significativo; seu efeito é específico para infecções estreptocócicas e afeta também infecções estafilocócicas.

A descoberta do Prontosil e o subsequente reconhecimento de Domagk com o Prêmio Nobel não apenas revolucionaram o tratamento de infecções bacterianas, mas também pavimentaram o caminho

para o desenvolvimento de uma ampla gama de antibióticos e terapias antimicrobianas, que moldaram profundamente a prática médica moderna. A história de Gerhard Domagk é um testemunho da perseverança e dedicação na busca por avanços científicos que beneficiam a humanidade.

As sulfas tiveram um papel crucial durante a Segunda Guerra Mundial, tratando feridas infecciosas de soldados no campo de batalha. Isso marcou a primeira vez em que antibióticos foram usados massivamente em um conflito militar, salvando incontáveis vidas.

Durante a Segunda Guerra Mundial, tanto os aliados quanto os alemães usaram sulfonamidas. As sulfas eram uma classe importante de antibióticos disponível antes da introdução generalizada da penicilina. Como os alemães tinham descoberto o primeiro composto comercialmente viável desta classe, o Prontosil, na década de 1930, eles começaram a usar esses medicamentos antes de muitas outras nações.

Os aliados, incluindo os Estados Unidos e o Reino Unido, também reconheceram rapidamente a utilidade das sulfas e começaram a usá-las extensivamente para tratar feridas infecciosas dos soldados. Com a penicilina ainda em estágios iniciais de produção em massa e não amplamente disponível até mais tarde na guerra, as sulfonamidas se tornaram uma ferramenta essencial na medicina militar para ambos os lados do conflito.

Soldado recebendo tratamento com Sulfas



Fonte: OpenAI. *Imagem retratando soldado na Segunda Guerra Mundial recebendo tratamento com Sulfas.* DALL·E 11.31.53. GPT-3.5 versão de 5 abr. 2024. Inteligência artificial. Disponível em: <https://chat.openai.com/>. Acesso em: 5 abr. 2024.

O aparente sucesso do novo medicamento abriu uma frenética corrida das indústrias farmacêuticas por esse espaço. A falta de uma regulamentação mais incisiva permitiu importantes tragédias com o uso inicial do medicamento, entendido à época como a tábua de salvação.

Em 1911, uma emenda ao ato de 1906 sobre rotulagem de medicamentos nos Estados Unidos permitiu às empresas farmacêuticas uma brecha: elas podiam alegar crença nas próprias alegações para evitar acusações de fraude. Após sua introdução, a sulfanilamida

surgiu como uma nova “droga milagrosa”, promovida pelo esforço dos New Dealers no pós-guerra.

A Massengill Company, uma das indústrias mais ávidas por capitalizar a nova descoberta, lançou uma versão líquida do medicamento, semelhante a um xarope para tosse, com sabor bem mais agradável. Harold Watkins, o chefe químico da empresa, experimentou vários solventes antes de se decidir por uma solução de 26 kg de sulfanilamida com sabor de framboesa e sacarina, dissolvida em 226 litros de dietilenoglicol, um componente utilizado na fabricação de resinas, de fluído de freio, e de líquido de arrefecimento de radiadores de automóveis.

Em outubro de 1937, o Elixir Sulfanilamida da Massengill foi colocado à venda, contendo a substância dissolvida em dietilenoglicol. Quando o “Elixir Sulfanilamida” foi vendido em outubro de 1937, desencadeou uma tragédia de saúde pública, resultando em múltiplas mortes devido à toxicidade do solvente.

Em 11 de outubro de 1937, apenas 11 dias após o lançamento, o presidente da Tulsa County Medical Society enviou um telegrama ao laboratório químico da American Medical Association, alertando-os sobre seis mortes que ocorreram logo após a administração do novo elixir. Oito dias depois, a manchete do Washington Post dizia “Doença Venérea: ‘Cura’ Mata 8 de 10 pacientes em Oklahoma”.

A resposta do governo americano foi rápida e determinada. A Food and Drug Administration (FDA) iniciou uma operação de resgate do produto, conseguindo recuperar a maior parte do lote distribuído. Apesar de Massengill defender sua inocência e culpar o ingrediente ativo em vez do solvente pelas mortes, a empresa foi

levada a julgamento. No entanto, foi processada apenas por rotulagem incorreta, pois na época não existiam leis que regulamentassem diretamente a segurança dos medicamentos.

O escândalo provocado pelo “Elixir Sulfanilamida” resultou em mudanças legislativas significativas em produtos farmacêuticos nos Estados Unidos. O Federal Food, Drug, and Cosmetic Act de 1938, assinado pelo Presidente Roosevelt, melhorou drasticamente a regulamentação e a rotulagem de medicamentos. A nova legislação determinava que os rótulos dos medicamentos apresentassem advertências claras em situações de potencial risco, como condições de saúde específicas ou uso por crianças, além de exigir a listagem completa de todos os ingredientes, não somente os ativos, citando o exemplo do dietilenoglicol que não era o ingrediente ativo no xarope da Massengill.

Tornou-se ilegal vender medicamentos sem a divulgação de todos os seus componentes. Foi também criada a categoria de “Novos Medicamentos”, necessitando de aprovação governamental antes que novos produtos farmacêuticos pudessem ser vendidos no mercado.

As sulfonamidas, introduzidas por Domagk, comumente chamadas de “sulfas”, foram uma das primeiras classes de antibióticos descobertas. Apesar de terem sido suplantadas em muitos usos por antibióticos mais novos e com menos efeitos colaterais, as sulfas ainda desempenham um papel importante na medicina contemporânea. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de ácido fólico nas bactérias, um processo vital para a produção de DNA e proteínas bacterianas, tornando-as eficazes no combate a uma ampla gama de microrganismos.

Hoje, as sulfonamidas são frequentemente usadas em combinação com outras drogas para aumentar sua eficácia e prevenir o desenvolvimento de resistência bacteriana. Uma das combinações mais conhecidas é a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), que é amplamente utilizada para tratar infecções do trato urinário, bronquite, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes imunocomprometidos, e outras infecções bacterianas. Esta combinação é particularmente valorizada por sua capacidade de tratar eficazmente uma variedade de infecções tanto em ambientes hospitalares quanto comunitários.

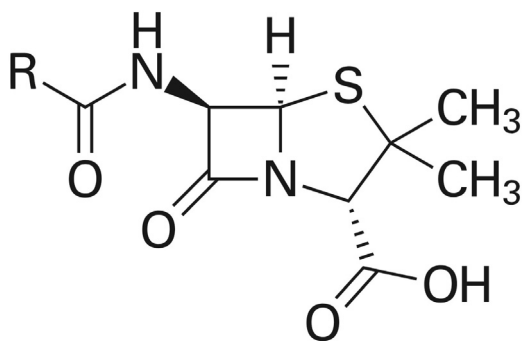
Além de seu uso em infecções bacterianas, as sulfas são aplicadas no tratamento de algumas doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide e a doença inflamatória intestinal. Nestes contextos, elas não são usadas por suas propriedades antibacterianas, mas sim por seus efeitos anti-inflamatórios. Este uso dual sublinha a versatilidade das sulfonamidas como uma classe de medicamentos. Além disso, esta combinação é frequentemente recomendada como profilaxia contra toxoplasmose e algumas formas de meningite em pacientes imunocomprometidos.

Contudo, o uso das sulfonamidas não está isento de desafios, sendo que a resistência bacteriana e a incidência de reações alérgicas são preocupações significativas. Reações adversas, como a síndrome de Stevens-Johnson e a anemia hemolítica, podem ser graves e limitam o uso desses medicamentos em populações sensíveis. Portanto, a prescrição de sulfonamidas deve ser cuidadosamente considerada pelo médico, levando em conta tanto os benefícios potenciais quanto os riscos.

Em suma, enquanto as sulfonamidas já não ocupam a posição de destaque que tinham no passado, elas continuam sendo uma ferramenta valiosa no arsenal médico contra várias doenças infecciosas e inflamatórias. Seu uso criterioso e combinado com outras drogas ajuda a maximizar sua eficácia e a minimizar os riscos associados, garantindo que continuem a beneficiar os pacientes em diversas situações clínicas.

5 A PENICILINA: “That’s funny”

Penicilina G



Fonte: Wikipedia.

Alexander Fleming nasceu em 6 de agosto de 1881, em Ayrshire, sudoeste da Escócia, na propriedade familiar de Lochfield. Ele era o segundo filho mais novo de Hugh Fleming, que teve quatro filhos com sua primeira esposa e quatro com sua segunda esposa, Grace Morton. Hugh, que se casou novamente aos 60 anos, após a morte da primeira esposa por tuberculose pulmonar, faleceu quando Alexander tinha apenas sete anos, deixando-lhe poucas memórias de sua convivência.

A infância de Alexander Fleming foi marcada pela presença de uma família grande e unida, que costumava se reunir na propriedade durante as férias. Antes de falecer, Hugh, seu pai, distribuiu seus bens seguindo os costumes da época, deixando a propriedade principal para o filho mais velho e instruindo os outros filhos mais velhos, do primeiro casamento, a ajudarem os três meio-irmãos mais novos de Alexander Fleming a terem um bom começo na vida. As filhas foram encorajadas a encontrar segurança no casamento.

Alexander Fleming estudou em uma escola próxima de casa até os 10 anos, depois mudou-se para uma escola em Darvel. Aos 13 anos, mudou-se para Londres com seu irmão Robert e seu meio-irmão Tom, onde frequentaram o *Regent Street Polytechnic*, beneficiando-se de taxas de matrícula reduzidas por uma doação. Em Londres, enquanto viviam modestamente na *Marlebone Road*, os irmãos Fleming se engajaram em atividades intelectuais sob a tutela de Tom, seu irmão mais velho. Aos 16 anos, Alexander deixou a escola para trabalhar em uma empresa de navegação. A rotina pacífica da família foi interrompida em 1899 pela Guerra dos Bôeres, levando os irmãos a se alistarem no *London Scottish Regiment*.

Alexander Fleming (primeiro a direita) no *London Scottish Regiment*



Fonte: Disponível em: <https://en.difesaonline.it/evidenza/approfondimenti/uomini-divisa-sir-alexander-fleming>.

Após receber uma herança modesta de um tio, enquanto seus irmãos investiam em uma empresa óptica, Alexander Fleming foi persuadido a seguir carreira médica. Ele ingressou na faculdade de medicina do *St. Mary's Hospital* após se destacar nos testes de proficiência do *London College of Preceptors*. Alexander se dedicou à obstetrícia, clinicando em *Paddington* e, em 1906, completou os exames do *Royal College of Surgeons*, tornando-se médico após passar em todas as partes do exigente exame.

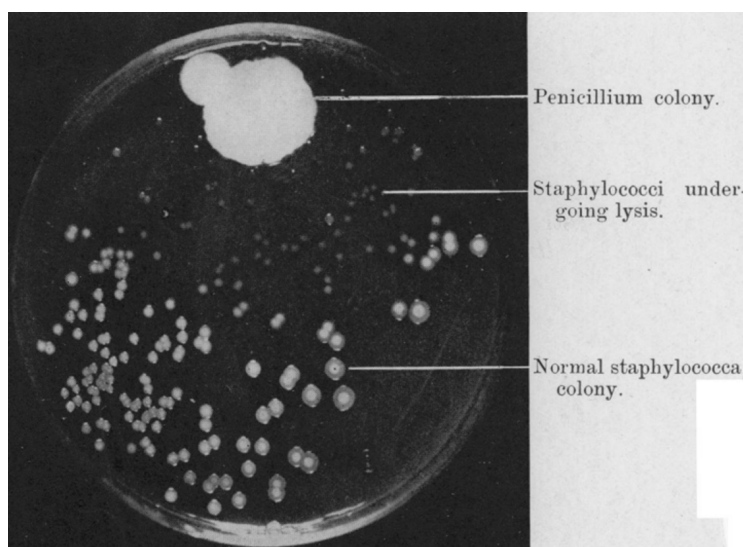
Já como médico praticante, ao retornar de licença no final de 1915, Alexander Fleming anunciou seu casamento com Sarah Marion McElroy, surpreendendo seus colegas que não tinham ideia de sua vida privada. De volta ao Departamento de Inoculação no *St. Mary's Hospital*, Fleming retomou sua vida doméstica e profissional. Em 1921, fez uma descoberta importante: o lisozima, um bactericida natural encontrado em fluidos corporais. Essa descoberta foi feita a partir da secreção nasal do próprio Alexander Fleming.

Em agosto de 1928, a família Fleming foi para *The Dhoon*, sua propriedade, em férias. Ao retornar ao laboratório, em setembro, Fleming encontrou a bagunça habitual que caracterizava seu estilo de pesquisa. Reclamando com seu assistente sobre a pilha de placas de Petri que estava se acumulando sobre a bandeja de Lysol, ele levantou uma das placas que não havia sido tocada pelo Lysol e encontrou algo que o fez comentar: “Isso é engraçado”.

A placa de Petri que ele segurava tinha colônias separadas de estafilococos e uma colônia de mofo perto da borda da placa. Ao redor do mofo, não havia estafilococos visíveis ou apenas alguns pequenos grupos semitransparentes; ninguém sabia o que era o mofo ou o que estava fazendo ali.

Fleming ficou curioso com aquilo, sem saber bem o que fora chamando por ele de “substância bacteriolítica”, algo supostamente produzido pelo fungo. Fleming então resolve divulgar sua descoberta e publica um artigo no *British Journal of Experimental Pathology*, intitulado: *on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae* (1929, p. 226–236).

Placa original contaminada. Fotografia de uma placa de cultura mostrando a dissolução de colônias de estafilococos nas proximidades de uma colônia de penicillium¹ (tradução nossa).



Fonte: British Journal of Experimental Pathology, v. 10, n. 3, p. 226-236, 1929.

A origem da contaminação fúngica no experimento de Fleming permaneceu uma especulação por várias décadas. Fleming sugeriu em 1945 que os esporos fúngicos entraram pela janela

¹ Do original: Photograph of a culture-plate showing the dissolution of staphylococcal colonies in the neighbourhood of a penicillium colony.

voltada para a Rua Praed, mas essa ideia foi contestada por seus colegas, que afirmaram muito depois que a janela do laboratório de Fleming permanecia constantemente fechada, e que Fleming não conseguia alcançar a janela para abri-la, em virtude de sua baixa estatura. Um consenso foi formado de que o mofo veio do laboratório de micologia de La Touche, um andar abaixo do de Fleming, e que os esporos haviam se espalhado através das portas abertas.

Os desafios de Fleming persistiam, já que ele carecia de expertise bioquímica e preparo para examinar a aplicação médica de seu achado, tornando suas tentativas de purificar e estabilizar o composto ativo completamente infrutíferas. Embora ele reconhecesse o potencial extraordinário de sua linha de pesquisa, não foi possível (de fato, não lhe foi permitido) avançar nesse estudo. Fleming apenas observou que a essa substância (penicilina), mesmo diluída em até 800 vezes, possuía uma forte capacidade antisséptica e não causava efeitos tóxicos ou irritantes em superfícies infectadas.

A descoberta de Fleming inicialmente não despertou interesse significativo na comunidade científica. Ele mesmo, após algumas apresentações públicas pouco persuasivas, perdeu o entusiasmo pelo assunto. Assim, o artigo que divulgava a penicilina estava destinado a ser esquecido nas edições de uma renomada revista britânica. De fato, apenas uma década mais tarde, por uma feliz coincidência, o estudo foi redescoberto e se tornou a base para uma descoberta revolucionária.

Bem próximo dali, há menos de 100 km, Ernst Chain, um bioquímico alemão, de descendência judia da Universidade de Oxford, lê o artigo de 1929 da autoria de Fleming sobre a penicilina e propõe ao seu supervisor, Howard Florey, que tentasse isolar o composto.

O predecessor de Florey, George Dreyer, havia escrito a Fleming solicitando uma amostra de sua cepa de *Penicillium* para testá-la.

Somente em 1939, um grupo de pesquisadores da Escola Sir William Dunn de Patologia da Universidade de Oxford, sob a liderança de Howard Florey e com a participação de Edward Abraham, Ernst Chain, Mary Ethel Florey, Norman Heatley e Margaret Jennings, iniciou estudos sobre a misteriosa substância. Eles criaram um método para cultivar o fungo e, a partir dele, extrair, purificar e conservar, o que chamaram de penicilina. Antes de passarem para testes clínicos e de campo, eles realizaram experimentos com animais para avaliar a segurança e eficácia do novo medicamento.

Após um grande trabalho de extração e purificação da nova substância, em 25 de maio de 1939, o grupo injetou 8 ratos com uma cepa virulenta de *Streptococcus* e então injetou 4 deles com penicilina; os outros 4 ratos foram mantidos como controles não tratados.

Na manhã seguinte ao experimento, todos os ratos do grupo controle haviam falecido, enquanto os ratos que receberam tratamento sobreviveram. Ernest Chain descreveu os resultados como “um milagre”. Em agosto de 1940, os pesquisadores divulgaram seus estudos no periódico *The Lancet*, detalhando o processo de produção e purificação da penicilina, além de seu uso experimental. Eles demonstraram que a substância era eficaz o suficiente para proteger animais infectados com bactérias como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Clostridium septique*. Depois que a equipe de Oxford purificou penicilina suficiente, eles começaram a testar sua eficácia clínica.

Em fevereiro de 1941, o primeiro ser humano a receber penicilina foi um agente policial de Oxford que apresentava uma infecção grave com abscessos em todo o corpo, resultado de um tombo em

seu jardim e escoriações feitas em seu rosto por espinhos de uma roseira. Seu nome, Albert Alexander. Em 12 de fevereiro de 1941, ele recebeu 200 mg de penicilina, seguido por doses de 100 mg a cada três horas. Dentro de um dia após receber penicilina, Albert Alexander começou a se recuperar; sua temperatura baixou e o fluxo de secreção de suas feridas supurativas diminuiu. Em 17 de fevereiro, seu olho direito havia voltado ao normal.

Albert Alexander, primeiro humano a receber a penicilina



Fonte: Disponível em: <https://www.bbc.com/news/uk-england-berkshire-66068886>.

No entanto, os pesquisadores não tinham penicilina suficiente para ajudá-lo a se recuperar completamente. A penicilina foi recuperada de sua urina, mesmo assim não foi suficiente. No início de março, ele teve uma recaída e morreu no dia 15. Apesar de sua morte, a equipe liderada por Florey já sabia o que tinha em mãos. Por causa dessa experiência e da dificuldade em produzir penicilina, Florey mudou o foco para crianças, que poderiam ser tratadas com quantidades menores de penicilina.

O segundo paciente foi Arthur Jones, um menino de 15 anos com uma infecção estreptocócica resultada de uma operação no quadril. Ele recebeu 100 mg a cada três horas por cinco dias e se recuperou. A equipe de Oxford, ciente do sucesso, publicou seus resultados clínicos.

Em março de 1942, um marco significativo foi alcançado na medicina com o primeiro caso registrado de cura de uma infecção bacteriana grave utilizando penicilina, ocorrendo em uma paciente feminina. Anne Sheafe Miller teve o privilégio de ser a primeira mulher a ser tratada com este antibiótico para combater a febre puerperal, uma complicação infecciosa perigosa e frequentemente mortal que pode surgir após o parto. A infecção de Anne foi provocada pelo *Streptococcus pyogenes*, que rapidamente se disseminou por seu organismo, levando-a a desenvolver uma septicemia. Naquela época, a septicemia era uma sentença de morte quase certa devido à falta de tratamentos eficazes. Anne estava hospitalizada no Hospital de New Haven, lutando contra essa condição que se tornou uma das principais causas de mortalidade entre mulheres em seu estado. Depois de um mês de hospitalização, durante o qual Anne enfrentou delírios e febres que atingiam picos próximos a 42 graus Celsius, os médicos se viram impotentes, tendo tentado todas as intervenções conhecidas, incluindo o uso de sulfas, transfusões de sangue e intervenções cirúrgicas, sem nenhum sucesso.

Diante do desespero, o médico de Anne, Dr. John Bumstead, recorreu a John Fulton, um conhecido seu, que tinha conexões com o cientista Howard Florey, co-desenvolvedor da penicilina. Sabendo da possibilidade de obter o medicamento, Bumstead pediu a Fulton que intercedesse em seu favor. Após algumas ligações determinadas e a

colaboração de funcionários da Merck and Co., que haviam produzido o medicamento em pequena escala, uma amostra foi rapidamente enviada para New Haven a partir de Washington, entregue diretamente ao hospital por um policial estadual.

A quantia de penicilina disponibilizada para Anne foi de 5,5 gramas, uma quantidade preciosa dado o estágio inicial da produção do antibiótico. Naquela época, o conhecimento sobre a dosagem e administração do medicamento ainda era muito limitado; a penicilina havia sido usada em poucos pacientes na Inglaterra e nunca nos Estados Unidos. No entanto, a administração do medicamento foi iniciada em um esforço desesperado para salvar a vida de Anne. Ela recebeu a primeira dose via intravenosa às 15h30 de um sábado e, milagrosamente, na manhã seguinte, sua febre retornou ao normal pela primeira vez em quatro semanas.

Durante a noite, um estagiário chamado Fasanella, que tinha uma conexão pessoal com a família de Anne, foi responsável por administrar as doses do medicamento. Fasanella, que mais tarde se tornaria chefe da seção de Oftalmologia no Departamento de Cirurgia, realizou a administração da penicilina de maneira discreta e eficaz. Ao mesmo tempo, outro médico, Herbert Tabor, cuidava de recolher a urina de Anne para enviar de volta à Merck, onde era possível recuperar até 70% do valioso medicamento para reutilização.

Os resultados foram registrados por Fulton em seu diário, destacando o caso dramático de Anne Miller, que estava em um estado de declínio grave por quatro semanas. A resposta ao tratamento foi notável, e embora fosse cedo para declarar uma cura completa, a melhora significativa foi um sinal promissor de que a penicilina poderia ser uma arma poderosa contra infecções bacterianas severas.

O caso de Anne Miller ilustrava como os avanços médicos poderiam salvar vidas e transformar a prática da medicina, beneficiando pacientes em todo o mundo. Anne Miller faleceu em 27 de maio de 1999, com 90 anos de idade.

Desafios da produção em massa

Na época, no entanto, as empresas farmacêuticas na Grã-Bretanha não conseguiam produzir penicilina em massa por causa dos compromissos da Segunda Guerra Mundial. Florey então se voltou para os Estados Unidos em busca de ajuda.

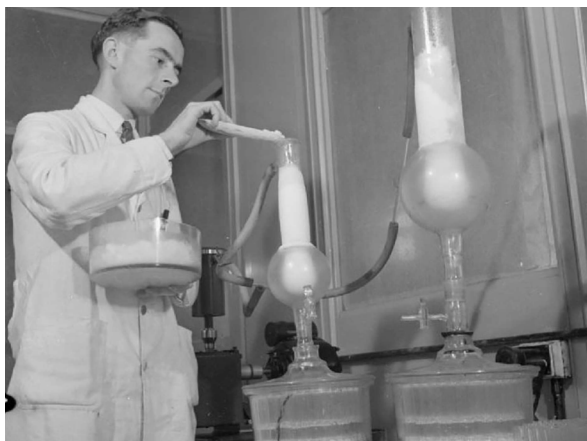
Em junho de 1941, Florey e Heatley viajaram para os Estados Unidos para tentar viabilizar a produção. Preocupados com a segurança de transportar uma cultura do precioso fungo em um frasco que poderia ser roubado, Heatley sugeriu que eles esfregassem seus casacos com a cepa de *Penicillium* para segurança em sua jornada para que, caso tivessem o fungo roubado, conseguiriam reativá-lo a partir de seus casacos. Eles finalmente alcançaram Peoria, Illinois, onde se encontraram com Charles Thom, o principal micologista do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, e Andrew Jackson Moyer, diretor do Laboratório de Pesquisa do Norte desse mesmo departamento. Thom ajustou a classificação inicial do fungo de Fleming, que havia sido identificado como *P.rubrum*, para *P.notatum*. Thom também reconheceu a raridade dessa cepa de *P.notatum*, pois apenas uma outra cepa em sua coleção de 1.000 cepas de *Penicillium* produzia penicilina. A cepa que acabou sendo usada na produção em massa foi uma terceira cepa, *P.chrysogenum*, encontrada em um melão mofado em um mercado, que produzia seis vezes mais penicilina do que a cepa de Fleming.

Como um componente do meio de cultura que Heatley usava para cultivar o fungo na Inglaterra não estava disponível nos Estados Unidos, A. J. Moyer sugeriu usar um subproduto da produção de amido de milho que estava disponível em grandes quantidades no meio-oeste americano, o “corn steep liquor”.

Agora com o “*corn steep liquor*”, os pesquisadores produziram quantidades exponencialmente maiores de penicilina no filtrado do fungo do que a equipe de Oxford já havia produzido. Heatley permaneceu em Peoria por seis meses para trabalhar em métodos de cultivo de cepas de *Penicillium* em grandes quantidades. Florey seguiu para o leste para tentar estimular o governo dos EUA e várias empresas farmacêuticas para a produção de penicilina.

O governo dos EUA, ciente da importância, assumiu toda a produção de penicilina quando os Estados Unidos entraram na Segunda Guerra Mundial. Pesquisadores de empresas farmacêuticas desenvolveram uma nova técnica para produzir enormes quantidades de *Penicillium spp.* produtores de penicilina: a fermentação em tanque profundo. Esse processo adaptou um processo de fermentação realizado em pratos rasos para tanques profundos, borbulhando ar através do tanque enquanto agitava-o com um agitador elétrico para aerar e estimular o crescimento de quantidades muito grandes do fungo.

Purificação de penicilina (1942)



Fonte: Imperial War Museum. Disponível em: <https://www.nationalww2museum.org/medical-innovations-antibiotics>.

A cooperação sem precedentes entre os Estados Unidos e a Grã-Bretanha para a produção de penicilina foi incrivelmente bem-sucedida. Em 1941, os Estados Unidos não tinham estoque suficiente de penicilina para tratar um único paciente. No final de 1942, havia penicilina suficiente para tratar menos de 100 pacientes. Mas até setembro de 1943, o estoque era suficiente para satisfazer as demandas de todas as Forças Armadas Aliadas.

Na França, durante a Segunda Guerra Mundial, pesquisadores do Instituto Pasteur, iniciaram esforços para desenvolver penicilina em 1942, utilizando uma cepa que haviam recebido anteriormente. Apesar das dificuldades impostas pela ocupação alemã, os franceses conseguiram iniciar a produção do antibiótico. Contudo, ao descobrirem o projeto, os oficiais alemães exigiram a cepa de *Penicillium notatum*. Inteligentemente, os franceses entregaram uma cepa não produtiva, sabotando os esforços de guerra alemães.

Nos Países Baixos, a mesma situação. O *Centraalbureau voor Schimmelcultures* (CBS) em Utrecht possuía a maior coleção de fungos do mundo, incluindo a cepa *P. notatum*. Durante a ocupação, os nazistas solicitaram esta cepa, mas foram enganados com a informação de que o CBS não a possuía, preservando assim um recurso valioso. Em segredo, o esforço para desenvolver penicilina continuou na *Nederlandsche Gist-en Spiritusfabriek* (NG&SF) em Delft, uma área que felizmente não sofreu bombardeios durante a guerra.

Sob a liderança de F. G. Waller, a NG&SF conduziu pesquisas aprofundadas com as cepas fornecidas pelo CBS, isolando a cepa P-6 de *Penicillium baculatum*, que apresentava alta atividade antibacteriana. Este extrato foi apelidado de Bacinol, em um esforço para camuflar o verdadeiro propósito do trabalho. Em meio às restrições impostas pela guerra, a NG&SF ainda se beneficiou de informações cruciais fornecidas por Andries Querido, um consultor que, apesar das limitações devido à sua origem judaica, conseguiu passar informações valiosas para os pesquisadores em uma de suas últimas visitas.

Esses esforços, embora repletos de desafios e perigos, exemplificam a resistência e a astúcia dos cientistas europeus em utilizar a ciência como uma ferramenta de resistência durante um dos períodos mais sombrios da história moderna.

Paralelamente, o antissemitismo, grande motivador da Segunda Guerra, embora tenha sido mostrado como uma força nefasta na história, desempenhou um papel indireto, porém significativo, na descoberta e desenvolvimento da penicilina através das adversidades enfrentadas por Ernst Boris Chain. Judeu e bioquímico de origem alemã, Chain foi compelido a emigrar para o Reino Unido em resposta à ascensão do regime nazista em 1933. A perseguição nazista

resultou numa notável fuga de talentos científicos da Europa, incluindo Chain, cuja expertise foi vital na purificação e uso clínico da penicilina. Além de deslocar cientistas, o antissemitismo inadvertidamente redirecionou a pesquisa científica, criando oportunidades para inovações significativas em ambientes mais acolhedores.

Ernst Boris Chain, teve papel crucial no isolamento e purificação da nova droga. Nascido em Berlim, Alemanha, em uma família judia, Chain estudou química e fisiologia na Universidade Friedrich Wilhelm (atualmente, Universidade Humboldt de Berlim), onde obteve seu doutorado em química em 1930. Durante seus estudos, Chain demonstrou interesse particular na área da bioquímica. Devido à ascensão do regime nazista na Alemanha, Chain, sendo de origem judaica, emigrou para a Inglaterra em 1933. Lá, ele trabalhou no Instituto de Pesquisa de Patologia (NIMR) em Mill Hill, Londres, sob a supervisão de Sir Henry Dale.

A identificação da molécula

Dorothy Crowfoot Hodgkin, uma destacada cientista de Oxford, desempenhou um papel essencial na compreensão da penicilina ao elucidar sua estrutura química por meio da cristalografia de raios X. No início dos anos 1940, ainda durante a Segunda Guerra Mundial, Ernst Chain, membro de um grupo de pesquisa liderado por Howard Florey em Oxford, desafiou Dorothy em decifrar a estrutura da penicilina. Este desafio era um sinal de respeito recíproco entre os cientistas e destacava a relevância tática da penicilina como um antibiótico essencial para os esforços bélicos.

Já experiente em cristalizar substâncias para análise por raios X, Dorothy iniciou seus testes assim que Chain lhe forneceu

amostras adequadas de penicilina. Ela e seus alunos lograram cristalizar a substância e, ao expor os cristais a raios X, capturaram padrões em placas fotográficas que expuseram a estrutura molecular.

Essa descoberta validou a suposição de Chain de que a penicilina incluía um anel beta-lactâmico, vital para sua função antibacteriana, interferindo na formação da parede celular das bactérias. O trabalho de Dorothy foi crucial para o avanço de outros antibióticos que possuem o anel beta-lactâmico, incluindo cefalosporinas, amoxicilina e meticilina, além dos monobactâmicos e carbapenêmicos.

Por suas contribuições ao campo científico, Dorothy Hodgkin foi admitida na *Royal Society* em 1947 e, mais tarde, recebeu o Nobel de Química em 1964, reconhecida não apenas por suas investigações com a penicilina, mas também por elucidar as estruturas da vitamina B12 e da insulina. Além de suas conquistas científicas, Dorothy foi uma fervorosa pacifista e liderou iniciativas pelo desarmamento nuclear após o conflito global.

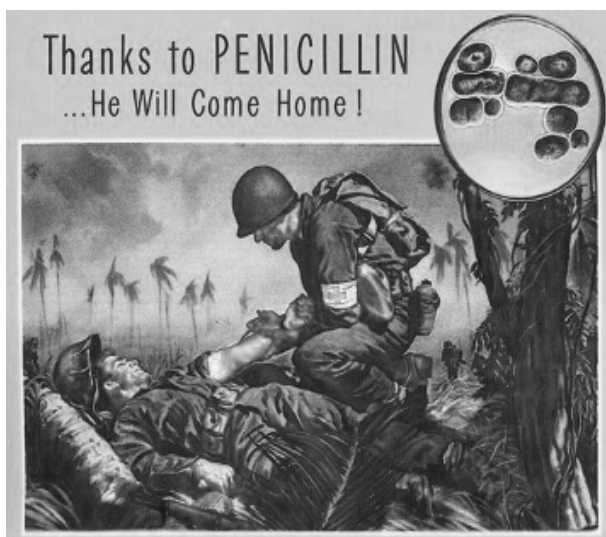
A penicilina e seu papel durante a Guerra

O crescente valor óbvio da penicilina no esforço de guerra levou o Conselho de Produção de Guerra dos países aliados (WPB) em 1943 a assumir a responsabilidade pelo aumento da produção do medicamento. O WPB controlava a destinação de toda a penicilina produzida. Um dos principais objetivos era ter um suprimento adequado do medicamento em mãos para a proposta de invasão do Dia D na Europa. Sentimentos de patriotismo de guerra estimularam muito o trabalho na penicilina no Reino Unido e nos Estados Unidos. Por exemplo, Albert Elder escreveu aos fabricantes em 1943:

Você é instado a impressionar cada trabalhador em sua planta, informando que a penicilina produzida hoje estará salvando a vida de alguém em poucos dias ou curando a doença de alguém agora incapacitado. Coloque slogans em sua fábrica! Coloque avisos nos envelopes de pagamento! Crie um entusiasmo pelo trabalho, do mais alto até o trabalhador mais baixo em sua fábrica.

À medida que a publicidade sobre esse novo “medicamento milagroso” começou a alcançar o público, a demanda por penicilina aumentou, mas com os suprimentos inicialmente limitados, a prioridade foi dada ao uso militar.

Museu Nacional da Segunda Guerra Mundial²



Fonte: Revista sobre uso da penicilina durante a 2ª Guerra Mundial. (The World War II Combat Medic).

² Do original: *National World War II Museum*.

O Dr. Chester Keefer de Boston, presidente do Comitê de Quimioterapia do Conselho Nacional de Pesquisa Americano, à época da guerra, teve a ingrata tarefa de racionar os suprimentos do medicamento para uso civil. Keefer teve que restringir o uso do medicamento a casos em que outros métodos de tratamento haviam falhado. Parte de seu trabalho também era coletar informações clínicas detalhadas sobre o uso do medicamento para que um entendimento mais completo de seu potencial e limitações pudesse ser desenvolvido. Não surpreendentemente, Keefer foi assediado com pedidos de penicilina.

Uma reportagem do jornal New York Herald Tribune de 17 de outubro de 1943 afirmava:

Muitos leigos, maridos, esposas, pais, irmãos, irmãs, amigos imploram ao Dr. Keefer por penicilina. Em cada caso, é dito ao solicitante que se organize para que um dossiê completo sobre a condição do paciente seja enviado pelo médico responsável. Quando isso é recebido, a decisão é feita com base médica, não emocional (tradução nossa).

Felizmente, a produção de penicilina começou a aumentar exponencialmente no início de 1944. A produção do medicamento nos Estados Unidos saltou de 21 bilhões de unidades em 1943, para 1.663 bilhões de unidades em 1944, para mais de 6,8 trilhões de unidades em 1945, e as técnicas de fabricação mudaram em escala e sofisticação de frascos de um litro com menos de 1% de rendimento para tanques de 40.000 litros com rendimento de 80-90%. O governo americano conseguiu remover todas as restrições à sua disponibilidade, e a partir de 15 de março de 1945, a penicilina foi distribuída pelos canais usuais e estava disponível ao consumidor em sua farmácia de esquina.

Até 1949, a produção anual de penicilina nos Estados Unidos era de 133.229 bilhões de unidades, e o preço havia caído de vinte dólares por 100.000 unidades em 1943 para menos de dez centavos.

Desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, uma variedade de penicilinas foi desenvolvida para expandir e melhorar o espectro de atividade antimicrobiana deste importante grupo de antibióticos. As penicilinas hoje são classificadas em quatro grupos principais com base em suas propriedades e espectro de ação: penicilinas naturais, penicilinas resistentes à penicilinase, penicilinas de amplo espectro (aminopenicilinas) e penicilinas anti-pseudomonas.

A vida de Alexander Fleming mudou radicalmente. Ele parou de trabalhar como médico e pesquisador e passou o resto de sua vida visitando países, universidades e hospitais, divulgando a nova descoberta.

Nosso país foi agraciado com uma visita de Sir Alexander Fleming na Faculdade de Medicina de Sorocaba, em 11 de maio de 1954. Durante essa visita, após uma foto oficial, Alexander Fleming fez uma palestra. Este autor teve a felicidade de conhecer o escritor Pereirenses Haroldo Prestes Miramontes, que esteve na palestra de Fleming e me relatou um fato curioso.

Antes do início da palestra, a porta entreaberta permitia a entrada de um raio de sol no anfiteatro já lotado. Fleming, antes de fazer sua apresentação, fez questão de cumprimentar e dar um “bom dia” ao sol, segundo ele, tão raro na Inglaterra.

Visita de Sir Alexander Fleming ao CCMB/PUC-SP - 1954



Edward de Moraes, 2 - José Leal de Queiroz, 3 - Constantino José Fernandes, 4 - Alfredo Héliro Padovan, 5 - Mário José Sòsia, 6 - Milton Becher, 7 - Maria Aparecida Bonifácio da Silva, Vera de Jesus Sampaio, 9 - Dirce Giachetti, 10 - José Mussi, 11 - Antônio Lázaro Valerianirques, 12 - Sir Alexander Fleming, 13 - Olinda Piedade Mendes Amparo, 14 - João de Campos Aiar Filho, 15 - Gricha Vorobow, 16 - Madre Cristina, 17 - José Roberto Gimenez, 18 - Augusto

Fonte: Rev. Fac. Ciênc. Med. Sorocaba, 1954.

As penicilinas naturais, como a penicilina G, descoberta por Fleming, continuam a ser usadas para tratar infecções causadas por bactérias sensíveis, como infecções estreptocócicas, sífilis e outras infecções bacterianas simples. As penicilinas resistentes à penicilinase, como a oxacilina e a dicloxacilina, foram desenvolvidas para combater bactérias que produzem uma enzima capaz de destruir a penicilina, tornando-se eficazes no tratamento de infecções estafilocócicas resistentes a outros antibióticos.

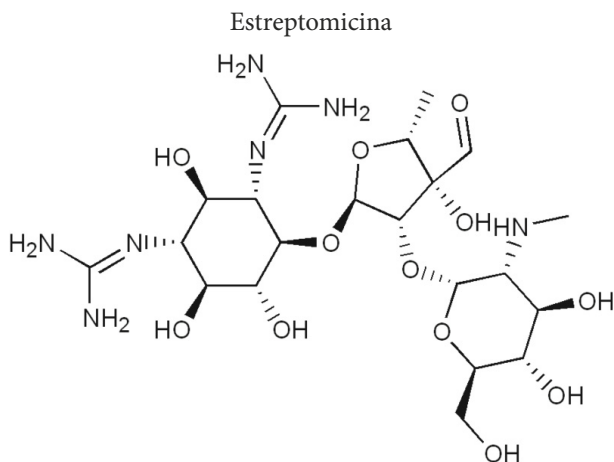
As aminopenicilinas, como a amoxicilina e a ampicilina, apresentam um espectro de atividade mais amplo, sendo capazes de tratar uma variedade maior de infecções, incluindo algumas infecções do trato respiratório e urinário. Estas são frequentemente usadas em combinação com um inibidor de beta-lactamase, como o ácido clavulânico, para aumentar sua eficácia contra uma gama ainda mais ampla de bactérias.

As penicilinas anti-pseudomonas, como a piperacilina, são utilizadas para tratar infecções graves hospitalares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e outros patógenos gram-negativos. Estas penicilinas são frequentemente combinadas com um inibidor de beta-lactamase para tratar infecções complexas em ambientes de cuidados intensivos.

Apesar de serem as primeiras a serem descobertas, remanescem como a classe de antibióticos mais utilizada no mundo, em vista de sua ampla toxicidade seletiva, agindo apenas na parede celular bacteriana e de seu amplo espectro de atividade, atuando sobre Gram-Positivos e Gram-Negativos.

Hoje, as penicilinas continuam a desempenhar um papel crucial na terapêutica antimicrobiana, oferecendo opções de tratamento eficazes para uma variedade de infecções. A pesquisa continua no desenvolvimento de novas formas de penicilinas para superar a resistência e melhorar a eficácia contra uma gama mais ampla de patógenos bacterianos, garantindo que esta classe de medicamentos permaneça na linha de frente do tratamento de infecções no cenário clínico global. Segurança, tradição e eficácia fazem das penicilinas os antibióticos mais prescritos no mundo, quase 100 anos após sua descoberta.

6 AMINOGLOSÍDEOS EM UMA GALINHA: uma esperança para a tuberculose



Fonte: Wikipedia.

Na década de 1940, apesar da penicilina, a tuberculose representava uma das maiores crises de saúde pública no mundo. A doença, altamente infecciosa e causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, afetava predominantemente os pulmões, mas podia disseminar-se para outros órgãos. Este período foi particularmente crítico devido às condições exacerbadas pela Segunda Guerra Mundial, que incluíam desnutrição, estresse e superlotação, fatores que facilitavam a transmissão da tuberculose tanto entre civis quanto militares.

Antes da era dos antibióticos, as opções de tratamento para tuberculose eram limitadas e muitas vezes pouco eficazes. Os sanatórios, que haviam se popularizado no início do século XX, continuavam a ser uma resposta ineficaz e comum ao tratamento da tuberculose. Nestes estabelecimentos, acreditava-se que o repouso, o ar fresco e uma boa nutrição poderiam contribuir para a recuperação dos pacientes.

Métodos mais extremos incluíam intervenções como o pneumotórax, que envolvia o colapso intencional de um pulmão para permitir a cicatrização das lesões tuberculosas, e a toracoplastia, uma cirurgia para remover partes das costelas e facilitar o colapso do pulmão afetado.

O impacto da tuberculose transcendia o âmbito médico, afetando profundamente o tecido social. O estigma associado à doença era substancial, com pacientes frequentemente enfrentando isolamento e discriminação. Diagnosticados com tuberculose, muitos eram enviados para sanatórios distantes de suas famílias, o que acentuava a segregação e o preconceito.

Culturalmente, a tuberculose frequentemente era retratada em literatura e cinema como uma doença romântica, mas trágica, refletindo temas de fragilidade e mortalidade humana. Este período também viu avanços significativos na pesquisa médica, impulsionados pela urgência de combater a tuberculose.

Além disso, o período foi marcado por um intenso esforço global de pesquisa que não apenas avançou o entendimento da tuberculose, mas também estabeleceu as bases para os programas de controle da doença que seriam desenvolvidos posteriormente. A experiência adquirida naquela época ajudou a moldar as políticas de saúde pública futuras, promovendo um maior entendimento e compaixão em relação às doenças infecciosas.

Os Aminoglicosídeos e o tratamento

Selman Abraham Waksman nasceu em 22 de julho de 1888 em Priluka, Ucrânia, em uma época marcada por desafios sociais e econômicos. Filho de um ferreiro humilde e sem posses, Waksman

viu desde cedo as dificuldades enfrentadas pelos judeus e camponeses russos em sua terra natal. Coabitavam sob constante tensão, frequentemente acusados de atos violentos perpetrados pelos cossacos. Neste ambiente, a mãe de Waksman, Fradia, desempenhou um papel crucial, proporcionando-lhe uma base educacional robusta que marcaria profundamente sua trajetória.

A precoce paixão de Waksman pelas ciências naturais o levou a superar o primeiro de muitos obstáculos: a barreira do preconceito. Aprovado no exame de entrada universitária em 1910, ele se viu impedido de ingressar por sua ascendência judaica. A morte de sua mãe no mesmo ano foi um golpe devastador, mas também um catalisador para sua decisão de deixar a Rússia. Buscando oportunidades maiores, mudou-se para os Estados Unidos, onde seus primos já estavam estabelecidos em uma comunidade agrícola em Nova Jersey.

Nos EUA, Waksman ingressou no *Rutgers College*, próximo de onde seus primos residiam. Optando por estudar agricultura, ao invés de medicina, devido a restrições financeiras, Waksman encontrou na bacteriologia do solo um campo que o fascinaria pelo resto da vida. Em 1915, ele alcançou dois marcos importantes: a naturalização como cidadão americano e a obtenção de seu Bacharelado em Ciências em Agricultura. Durante esse período, também conheceu e casou-se com Deborah Mitnik, irmã de um amigo de infância.

Após seu bacharelado, Waksman continuou sua formação acadêmica, obtendo um Doutorado em Ciências em 1916. Ele então passou 18 meses como Pesquisador Associado na Universidade da Califórnia, Berkeley, estudando sob a orientação dos Professores J. B. Robertson e G. N. Lewis. Essa experiência ampliou ainda mais seu entendimento e paixão pela microbiologia.

Voltando a Rutgers em 1918, Waksman se tornou professor de bacteriologia do solo. Nesse período, seu filho Byron Halsted Waksman nasceu, simbolizando a continuação de seu legado familiar. Byron seguiria os passos do pai na medicina, eventualmente tornando-se professor de patologia na Universidade de Yale.

Durante os anos seguintes, Waksman focou sua pesquisa nos actinomicetos, bactérias Gram positivas filamentosas encontradas abundantemente no solo. Seu trabalho nesse campo foi reconhecido mundialmente após a publicação de “The Principles of Soil Bacteriology” em 1927. Sua colaboração com Rene Jules Dubos, que mais tarde se tornaria um renomado microbiologista no Instituto Rockefeller, foi particularmente frutífera durante esse período.

A década de 1930 marcou uma nova direção em sua pesquisa. Abordado pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos EUA e pela Associação Americana Trudeau, Waksman foi incentivado a investigar microrganismos do solo por suas propriedades anti-tuberculose. Essa linha de investigação, inicialmente secundária durante seus anos de graduação, provou ser decisiva para seu trabalho futuro.

Em 1939, Waksman iniciou um amplo programa de triagem para identificar antibióticos derivados de microrganismos do solo. Esse projeto, apoiado pela Universidade Rutgers, pelo governo dos EUA, pela Merck & Co., e por doações privadas, examinou milhares de amostras e eventualmente levou ao isolamento da actinomicina em 1940. Embora esta fosse muito tóxica para uso em pacientes, foi um precursor vital para descobertas subsequentes.

A descoberta da estreptomicina foi em parte acidental e começou com um incidente curioso envolvendo galinhas. Em 1943, Frederick Beaudette, um patologista aviário na Estação Experimental

Agrícola de New Jersey, coletou amostras do pé de uma galinha doente na tentativa de isolar o agente causador de sua doença. O material coletado foi cultivado em placas de ágar para identificar quais microrganismos cresceriam.

Uma das culturas que cresceu mostrou propriedades incomuns e foi identificada como um membro do gênero *Streptomyces*. Intrigado, Beaudette enviou a amostra para Waksman, que confirmou que o microrganismo era o *Streptomyces griseus*. Este foi um ponto de partida crucial, pois Waksman e sua equipe já estavam familiarizados com este organismo devido a pesquisas anteriores. Essa cultura foi a base para a criação da estreptomicina, o primeiro antibiótico eficaz contra a tuberculose e outras infecções graves.

O sucesso da estreptomicina foi tal que levou à criação da Fundação de Pesquisa e Educação em Estreptomicina, e uma colaboração com a Merck & Co., que abriu caminho para a produção em massa do medicamento.

Os ensaios clínicos e pré-clínicos à época eram liderados por William Hugh Feldman e Horton Corwin Hinshaw que desenvolveram um modelo em cobaias para testar a eficácia de agentes quimioterápicos contra a tuberculose. Um dos primeiros candidatos foi o Promin (sulfato de glucosamina), mas os resultados falharam quando apresentaram os dados na Associação Nacional de Tuberculose em 1942, e o medicamento teve apenas um breve período experimental de teste. No entanto, Hinshaw e Feldman não desistiram. Eles ouviram falar de um novo antibiótico promissor chamado estreptomicina, que foi descoberto por Schatz, Bugie e Waksman em Rutgers. Três meses depois, Waksman enviou 10 g de estreptomicina para Hinshaw e Feldman, o suficiente para testar em quatro cobaias infectadas com *M. tuberculosis*. Os resultados foram suficientemente

impressionantes para que Waksman fornecesse estreptomicina adicional, que era extremamente escassa, para completar os estudos. Seu relatório de 1945 foi definitivo: melhora marcante nos 25 animais tratados com estreptomicina após 49 dias em comparação com o resultado ruins dos 24 animais de controle. O caminho estava pavimentado. Seguiram-se os testes em humanos.

A primeira paciente foi uma mulher de 21 anos, Patricia J. Thomas. Ela foi tratada em 1944 no Passaic General Hospital em Nova Jersey, EUA, pelo Dr. Edmund G. Lowrie. Patricia sofria de tuberculose pulmonar progressiva e avançada e tinha um prognóstico sombrio. Em 20 de novembro de 1944, ela recebeu sua primeira dose, e durante os cinco meses seguintes recebeu cinco cursos de injeções intramusculares, cada curso durando de 10 a 18 dias. Apesar do desenvolvimento de toxicidade importante que incluiu dor nos locais de injeção, febre, mal-estar e artralgias, o tratamento foi continuado. Ela foi dispensada do tratamento em julho de 1947, após a toracoplastia ser completada em três estágios e seu escarro ter se tornado e permanecido negativo. Ela foi reavaliada em 1954 e encontrada bem, com uma radiografia de tórax que mostrava uma condição estável. Ela havia se casado e tido três filhos. Esse evento “inaugurou a era moderna da quimioterapia da tuberculose” e levou a mudanças importantes no sistema de saúde mundial.

Apesar do sucesso, Waksman enfrentou desafios significativos. Em 1950, Albert Schatz, um de seus assistentes, processou-o por uma parte dos royalties da estreptomicina, alegando ter desempenhado um papel crucial em sua descoberta. Embora Waksman tivesse passado décadas estudando os actinomicetos, o tribunal reconheceu a contribuição e o papel significativo de Schatz, resultando em uma divisão dos royalties.

Além de Schatz, outra pesquisadora reclamou sua participação na descoberta. Ela era Elizabeth Bugie Gregory e foi uma das primeiras pesquisadoras a trabalhar junto a Waksman e Albert Schatz no laboratório onde a estreptomicina foi descoberta. Elizabeth Bugie teve um papel crucial nos experimentos iniciais que demonstraram a eficácia do antibiótico contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, incluindo o bacilo da tuberculose.

Elizabeth Bugie se formou na Rutgers University e foi fundamental na pesquisa e desenvolvimento da estreptomicina, ajudando a realizar os testes que estabeleceram sua atividade antibiótica. Apesar de sua contribuição significativa, seu nome frequentemente foi ofuscado nas publicações e reconhecimentos iniciais, com maior destaque sendo dado a Waksman e Schatz. Quando Waksman e Schatz registraram a patente da estreptomicina, o nome de Elizabeth Bugie não foi incluído.

Após ser comprovada a eficácia do medicamento contra a tuberculose, a estreptomicina se transformou em uma descoberta extremamente rentável, gerando significativos royalties dos quais Waksman começou a se beneficiar. Isso desencadeou um conflito amplamente divulgado entre Schatz e Waksman. Schatz processou Waksman e a Fundação de Pesquisa e Endowment da Rutgers, exigindo ser reconhecido como co-descobridor e reivindicando uma parte dos royalties. O litígio foi resolvido com a Rutgers ficando com 80% dos royalties, Waksman com 10%, e Schatz com 3%. O restante foi dividido entre outros 14 colaboradores do laboratório, incluindo Bugie e H. Christine Reilly, que foram as únicas mulheres a receberem royalties.

Elizabeth Bugie faleceu em 2001, e em seu obituário no *Pittsburgh Post-Gazette*, Schatz comentou que Bugie não foi mencionada

na patente porque ela não participou da descoberta da estreptomicina para o tratamento da tuberculose, tendo inclusive assinado uma declaração confirmando que não teve um papel central no desenvolvimento do antibiótico. No entanto, uma das filhas de Bugie contestou, alegando que a sua mãe foi desencorajada a participar da patente sob o pretexto de que isso não seria importante, pois segundo seus colegas à época, “ela acabaria se casando”.

Vários anos depois, ao descrever a experiência com a estreptomicina, Waksman escreveu:

Se você perguntar quem foi responsável pelo isolamento da cepa particular de *Streptomyces griseus*, produtora de estreptomicina, a resposta deve ser que foi a galinha, porque foi ela quem pegou a cultura do solo. Mas se você perguntar quem descobriu a estreptomicina, a decisão é mais complexa. Foi a descoberta feita pelo patologista aviário, pelo estudante que trabalhou sob minha direção, por meus alunos e por mim em meu laboratório (tradução nossa).

Na década de 1950, Waksman continuou a expandir sua pesquisa, descobrindo vários outros antibióticos importantes, como a neomicina. Seu trabalho não apenas revolucionou o campo da medicina, mas também estabeleceu Rutgers como um centro líder em pesquisa microbiológica. Waksman se aposentou do Instituto de Microbiologia de Rutgers em 1958, mas continuou ativo na comunidade científica até sua morte em 1973.

O reconhecimento de seu trabalho veio através de muitos prêmios e honrarias, incluindo o Prêmio Nobel de Medicina em 1952. Além disso, Waksman foi honrado com a eleição na Legião D'Honneur na França e muitos doutorados honorários, reconhecendo sua

contribuição para a ciência e a humanidade. Sua vida e obra continuam a ser uma fonte de inspiração, evidenciando como a persistência e a dedicação à ciência podem levar a descobertas que mudam o mundo. A Waksman é creditada a criação do termo antibiótico (contra a vida), cunhada em 1942.

A estreptomicina marcou um ponto de virada na história da medicina. Como o primeiro antibiótico eficaz contra a tuberculose, uma doença que na época não tinha tratamento seguro e eficiente, a estreptomicina não apenas salvou incontáveis vidas, mas também inaugurou uma nova classe de antibióticos: os aminoglicosídeos. Esta descoberta abriu caminho para o desenvolvimento de novos medicamentos capazes de combater bactérias Gram negativas que eram, até então, resistentes às opções existentes, como a penicilina.

Os aminoglicosídeos, que incluem antibióticos como gentamicina, ampicacina e tobramicina, atuam inibindo a síntese proteica bacteriana, um mecanismo eficaz que resulta na morte da célula bacteriana. Esses antibióticos são particularmente valorizados por sua atividade contra bactérias Gram-negativas, incluindo espécies altamente patogênicas e resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*. O papel desses medicamentos ainda é crucial em hospitais, especialmente no tratamento de infecções graves associadas a cuidados de saúde, como infecções do trato urinário, infecções respiratórias e septicemias.

No entanto, o uso dos aminoglicosídeos é restrito por seus efeitos colaterais potencialmente graves, incluindo toxicidade renal e auditiva. Esses riscos exigem que o uso desses antibióticos seja cuidadosamente monitorado, com dosagem ajustada com base nos níveis do medicamento no sangue do paciente para evitar toxicidade. Esta necessidade de monitoramento estrito e os riscos associados limitam

o uso dos aminoglicosídeos a situações em que outros tratamentos menos tóxicos são ineficazes ou inadequados.

A introdução da estreptomicina e dos subsequentes aminoglicosídeos também teve um impacto significativo no tratamento de doenças endêmicas em regiões onde recursos médicos são limitados. Por exemplo, a estreptomicina ainda é usada em algumas partes do mundo como parte do tratamento de primeira linha contra a tuberculose, particularmente em casos de cepas resistentes. Isso mostra a relevância contínua desta classe de antibióticos, apesar dos desafios associados ao seu uso.

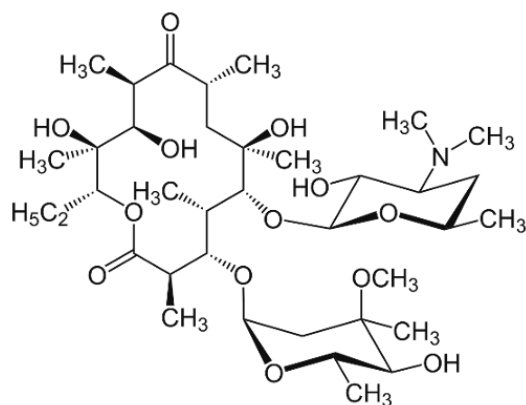
Além de seu papel em tratar infecções bacterianas graves, os aminoglicosídeos são também usados em combinações sinérgicas com outros antibióticos para tratar infecções complexas, incluindo endocardite bacteriana. Esta abordagem combinada explora a eficácia dos aminoglicosídeos para potencializar os efeitos de outros antibióticos, uma estratégia que tem provado ser eficaz em casos difíceis de tratar.

Apesar de suas limitações, os aminoglicosídeos continuam a ser uma ferramenta valiosa na luta contra infecções bacterianas. A sua capacidade de tratar patógenos resistentes os torna indispensáveis em ambientes hospitalares, onde as infecções podem ser particularmente severas e difíceis de tratar. O desenvolvimento de novos antibióticos e abordagens terapêuticas é essencial, mas até que alternativas mais seguras e igualmente eficazes sejam desenvolvidas, os aminoglicosídeos permanecerão como uma parte importante do arsenal médico.

Embora o uso dos aminoglicosídeos ainda hoje seja restrito por preocupações com a toxicidade, sua contribuição para a saúde pública global é indiscutível, e eles continuam a salvar vidas em contextos clínicos críticos.

7 EM UM CEMITÉRIO, OS MACROLÍDEOS

Eritromicina



Fonte: Wikipedia.

Entre os anos de 1940 e 1960, o mundo presenciou o auge do desenvolvimento de antibióticos, impulsionado pelas descobertas pioneiras de Alexander Fleming e Selman Waksman. Neste contexto, a busca global por microrganismos capazes de produzir novas substâncias antibióticas se intensificou, com pesquisadores, universidades e companhias farmacêuticas mergulhando na exploração de ambientes até então inexplorados em busca de novos agentes terapêuticos. A Eli Lilly Company, uma das empresas na vanguarda dessa corrida, incentivou seus representantes pelo mundo a coletar fungos e microrganismos de locais atípicos, enviando amostras promissoras para sua sede nos Estados Unidos para avaliação.

Foi em meio a essa corrida científica que o Dr. Abelardo Aguilar, atuando como representante da Eli Lilly nas Filipinas, fez uma descoberta notável em 1952 no solo do Cemitério Municipal de Ilongo.

Aguilar isolou o microrganismo conhecido como *Streptomyces erythreus* (mais tarde renomeado para *Saccharopolyspora erythraea*), que viria a ser a base para a produção do antibiótico eritromicina. Reconhecendo o potencial terapêutico da amostra, ele enviou-a para a sede da empresa, onde J. M. McGuire e sua equipe conseguiram isolar a eritromicina, que logo foi comercializada sob o nome de Ilosone, em homenagem à cidade de origem do microrganismo. A importância da descoberta foi prontamente divulgada num artigo científico em 1952 pelo grupo liderado por McGuire.

Apesar do impacto revolucionário da eritromicina para a medicina e dos lucros substanciais que gerou para a Eli Lilly, a contribuição de Aguilar foi lamentavelmente negligenciada pela empresa. Promessas feitas a ele, incluindo uma visita à sede da empresa em Indianapolis, nunca se materializaram.

Desapontado e sem receber uma compensação adequada, Aguilar deixou a empresa e manteve-se em Ilongo, onde continuou sua prática médica, frequentemente tratando pacientes que não podiam pagar pelos cuidados de que necessitavam. Conhecido como o “médico dos pobres”, ele se dedicou a uma vida de serviço, enquanto lutava por reconhecimento e justiça financeira.

Em 1956, Aguilar escreveu para Eugene Beesley, então presidente da Eli Lilly, reivindicando reconhecimento e uma justa compensação. Ele argumentou que, embora não desejasse romper laços com a empresa que lhe proporcionou significativas oportunidades, sentia-se justificado em solicitar uma licença e compensação pelas vendas da eritromicina. Suas solicitações, contudo, foram repetidamente ignoradas. Aguilar faleceu em 1993, deixando uma história de luta por justiça que sua filha Maria Elena Aguilar-Paguntalan posteriormente continuou.

O interesse pelo caso foi renovado em 1994, quando a mídia filipina começou a relatar extensivamente o assunto, evidenciando falhas nos sistemas de Direitos de Propriedade Intelectual e a averse corporativa. Em resposta à crescente pressão pública, a Eli Lilly reiterou em 1995 que não pagaria royalties aos pesquisadores, mantendo uma política que aplicava globalmente.

A história de Dr. Abelardo Aguilar, embora triste, é uma poderosa lembrança das dinâmicas de poder na indústria farmacêutica e a necessidade urgente de um sistema que reconheça e compense adequadamente os inovadores por suas contribuições que salvam vidas. Até hoje, sua filha luta para que cada comprimido de eritromicina vendido reflita não apenas a cura que proporciona, mas também o reconhecimento que seu pai mereceu e nunca recebeu em vida.

A importante contribuição da descoberta da eritromicina trouxe para a terapêutica uma importante classe de novos antibióticos. Os macrolídeos continuam com um papel crucial em terapêutica, estabelecidos no tratamento de uma vasta gama de infecções bacterianas. Representados principalmente pela eritromicina, claritromicina e azitromicina, esses antibióticos são conhecidos por sua eficácia contra patógenos respiratórios, incluindo bactérias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila*. Eles oferecem uma alternativa valiosa para pacientes alérgicos à penicilina e são especialmente úteis em infecções do trato respiratório, como pneumonia e bronquite.

Além das infecções respiratórias, os macrolídeos também desempenham um papel importante no tratamento de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). A azitromicina, por exemplo, é frequentemente usada para tratar infecções por clamídia, aproveitando-se

de sua dosagem conveniente que pode ser administrada em dose única diária ou em um tratamento de curta duração, facilitando a adesão dos pacientes ao regime terapêutico. Esta característica torna a azitromicina particularmente atraente em contextos de saúde pública onde a garantia da conclusão do tratamento é crucial.

Os macrolídeos também possuem propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, que são exploradas no tratamento de doenças crônicas das vias aéreas como asma e bronquite crônica. Essas propriedades fazem desses antibióticos uma opção de tratamento para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), ajudando a reduzir a frequência das exacerbações pulmonares. Esta aplicação terapêutica não apenas combate as infecções subjacentes, mas também modula a resposta inflamatória do organismo, oferecendo um benefício duplo.

No âmbito pediátrico, os macrolídeos são escolhidos por seu perfil de segurança favorável para tratar infecções comuns em crianças, como otite média e infecções da pele. A tolerabilidade e a eficácia desses medicamentos em jovens pacientes asseguram que eles continuem sendo uma parte essencial do tratamento antibiótico em pediatria. No entanto, é essencial monitorar e adaptar o uso desses antibióticos conforme as diretrizes clínicas para evitar reações adversas.

Apesar de suas muitas utilidades, a resistência aos macrolídeos está aumentando, uma tendência preocupante que reflete o uso excessivo e inadequado desses medicamentos. Para manter sua eficácia a longo prazo, é crucial praticar um uso prudente dos macrolídeos, aderindo a recomendações clínicas estritas e considerando alternativas terapêuticas quando apropriado. Além disso, os macrolídeos são usados em combinação com outros medicamentos

para tratar condições como infecções por *Helicobacter pylori*, ampliando seu espectro de aplicação e destacando sua versatilidade como ferramenta terapêutica.

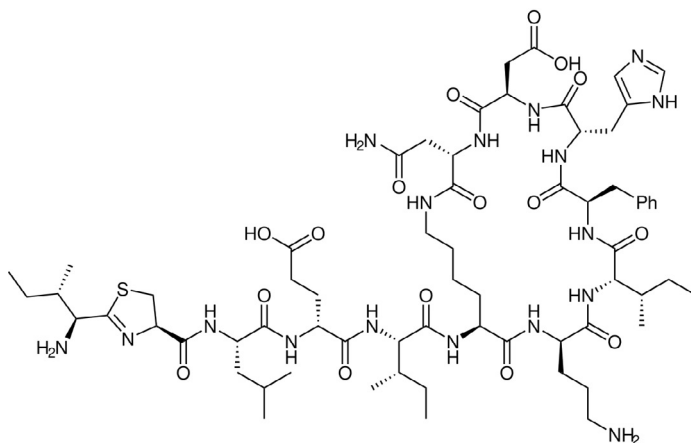
Dr. Abelardo Aguilar (1917-1993)



Fonte: Disponível em: <https://www.facebook.com/photo.php?fbid=554730032875991&id=100050169983139&set=a.309968185809382>.

8 UM ACIDENTE COM UMA CRIANÇA E SURGE A BACITRACINA

Bacitracina



Fonte: Wikipedia.

Em um episódio ocorrido na primavera do ano de 1943 em Nova York, uma criança de nome Margaret Treacy, então com sete anos, entreteinha-se com um jogo de bola nas adjacências de seu lar situado em *Upper Manhattan*, quando um infortúnio veio ao seu encontro na forma de um veículo transportador de gelo. Um atropelamento por esse caminhão de gelo resultou em um traumatismo severo na perna, com tal intensidade que sua tíbia rompeu a barreira da pele de sua perna. A contaminação resultante da lesão guiou a jovem Treacy aos cuidados médicos do Hospital Presbiteriano, local onde uma especialista em bactérias, Balbina Johnson, realizou uma constatação que viria a alterar profundamente as práticas medicamentosas norte-americanas.

Ao investigar microscopicamente os microrganismos provenientes da ferida de Treacy, que haviam sido incubados em um meio laboratorial, Johnson percebeu um fenômeno onde determinados patógenos, especificamente os estafilococos, eram aniquilados por uma linhagem distinta de bactéria oriunda da perna da menina, conhecida como *Bacillus subtilis*. Um estudo foi lançado em um documento datado de julho de 1943, sugerindo um aprofundamento na investigações desses rivais bacterianos presentes em feridas infectadas e queimaduras, ou seja, poderíamos ter, além de fungos, bactérias que combatiam outras bactérias sem agredir a célula humana saudável.

Balbina Johnson (1893- 1966)



Fonte: Balbina Johnson em Columbia University. Disponível em: <https://healthmatters.nyp.org/bacitracin-discovery/>.

Durante aquele período, a penicilina, um antimicrobiano inovador derivado de fungos, começava a ser incorporada ao arsenal terapêutico. Contudo, a investigação prosseguiu, e Johnson, juntamente ao cirurgião Frank Meleney, também de Columbia, desvendou que o *Bacillus subtilis* isolado de Treacy sintetizava um agente antibacteriano. Com o advento do ano de 1948, a entidade reguladora de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos conferiu aprovação ao uso clínico de um fármaco fundado nesse achado — a bacitracina, cujo nome derivava da junção de “Bacillus” e do sobrenome “Treacy”, ou seja, *Bacitracin*.

Atualmente, aproximadamente 130 toneladas do fármaco são consumidas anualmente no território americano; a maior quota destina-se ao tratamento de animais em contextos agropecuários, mas sua presença é igualmente significativa em preparações tópicas antibióticas destinadas ao uso humano.

A pequena protagonista dessa revolução médica cresceu, abraçando as profissões de arquivista e mãe. Margaret Treacy Addiego passou sua existência em *Long Island* e faleceu vítima de câncer colorretal no ano de 1994, aos 58 anos de idade. Seu descendente, Michael, residente em Malverne, Nova York, recorda-se de ter nutrido ressentimento pelo não reconhecimento financeiro atribuído à sua genitora por seu papel inadvertido no avanço da saúde. A perspectiva de seu filho, arrefeceu ao enfrentar um tratamento contra o mieloma múltiplo, instigando-o a refletir sobre como a adversidade vivida por sua mãe trouxe benefícios a incontáveis indivíduos. Pai de duas filhas, com idades de 11 e 20 anos, Michael frequentemente recorre à bacitracina para tratar os pequenos traumas cutâneos delas, proferindo, com um toque de emoção: “É a avó de vocês prestando auxílio”.

Hoje, quase 100 anos depois, a bacitracina continua sendo imensamente utilizada, associada a uma descoberta de Waksman, a neomicina. Juntas compõem uma das mais consagradas associações medicamentosas tópicas, a neomicina associada à bacitracina, conhecida comercialmente como Nebacetin®.

Foi dessa forma, iniciando o artigo científico publicado em 1945 que o novo antibiótico foi batizado:

No estudo da flora bacteriana de feridas de civis contaminadas na Unidade do Hospital Presbiteriano, descobriu-se que, às vezes, organismos apareciam em placas de ágar sangue após a semeadura direta do tecido lesionado, que não eram recuperados das culturas em caldo feitas ao mesmo tempo do mesmo material. Isso ocorreu mais frequentemente quando as culturas de caldo continham muitos bastonetes Gram-positivos aeróbicos esporulados. Muitas dessas cepas tinham algum grau de ação inibidora em semeaduras subsequentes dos cocos Gram-positivos que apareciam com eles na placa direta. Uma cepa isolada de tecido desbridado de uma fratura composta da tíbia era particularmente ativa. Nós nomeamos essa cepa que inibia o crescimento em homenagem ao paciente, “Tracy I”. Quando os filtrados livres de células das culturas de caldo deste bacilo mostraram possuir forte atividade antibiótica e serem não tóxicos, um estudo mais aprofundado se justificava. Nós chamamos esse princípio ativo de “Bacitracina” (Johnson; Anker; Meloney, 1945, p. 376-377) (tradução nossa).

A bacitracina continua com um papel específico na clínica médica, sendo predominantemente usado como um tratamento tópico para infecções bacterianas da pele. Este medicamento é eficaz contra uma variedade de bactérias e é comumente aplicado diretamente nas feridas pequenas, cortes, queimaduras e outras lesões

cutâneas superficiais para prevenir e tratar infecções. Ao inibir a síntese da parede celular bacteriana, a bacitracina impede a proliferação de bactérias, ajudando a limitar e eliminar infecções locais.

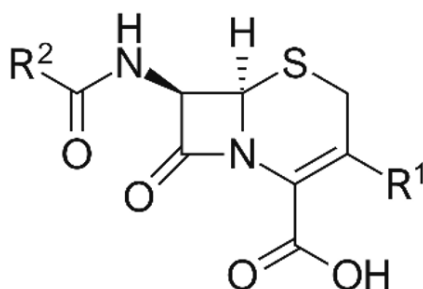
Seu uso é mais frequente na forma de pomadas ou cremes, aplicados diretamente sobre a pele afetada. Esta forma de administração reduz significativamente o risco de efeitos colaterais sistêmicos, que são mais comuns em antibióticos administrados por via oral ou injetável. Por ser tópica, a bacitracina é uma escolha popular em kits de primeiros socorros para o tratamento inicial de lesões menores, ajudando a prevenir o desenvolvimento de infecções em ambientes não hospitalares, como em casa ou na escola.

Além de seu uso isolado, a bacitracina é frequentemente combinada com outros antibióticos, como neomicina e polimixina B, em preparações multi-antibióticos. Essas combinações são projetadas para expandir o espectro de ação antibacteriana, oferecendo uma proteção mais ampla contra uma gama variada de patógenos bacterianos. Essa estratégia é particularmente útil em ambientes clínicos onde múltiplas cepas de bactérias podem estar presentes em uma única infecção.

Apesar de sua utilidade, é crucial usar a bacitracina de maneira adequada para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana. Este antibiótico não é adequado para o tratamento de infecções graves ou profundas e seu uso é restrito a aplicações superficiais devido à sua toxicidade quando administrada sistemicamente. Dessa forma, a bacitracina mantém um papel importante e específico no arsenal contra infecções bacterianas superficiais, sendo uma ferramenta valiosa para a gestão eficaz de infecções cutâneas.

9 CEFALOSPORINAS: um antibiótico no esgoto

Cefalosporina C



Fonte: Wikipedia.

Giuseppe Brotzu nasceu na Itália, filho de Luigi Brotzu e de Maria Castangia. Veio de uma família de médicos, sendo o terceiro, depois de seu pai, oficial sanitário no município de Cagliari, e de seu avô, médico condutor em Ghilarza. Ele se formou em medicina na Universidade de Cagliari em 1919 e foi dispensado do serviço militar para que pudesse assumir a direção dos ambulatórios de tratamento da Malária em Cagliari.

A descoberta das Cefalosporinas por Brotzu veio de uma interessante observação do acaso que ele fez sobre os costumes dos jovens de sua região. Nos anos 30, em Cagliari, era tradição começar os banhos com um mergulho nas águas do Porto no dia de São José (19 de março). Naquela época, as conexões com Poetto, a praia da cidade, eram difíceis e os jovens preferiam o desembarque de *Su Siccu* em Cagliari para um mergulho rápido, apesar das águas de esgoto da capital Sardenha também fluírem para lá, não sendo exatamente um trecho de mar saudável e limpo. Além de se banharem nessas águas

contaminadas pelo esgoto da cidade, era também costume durante o banho, coletar um pouco de mexilhões, que os rapazes comiam imediatamente crus.

Giuseppe Brotzu, sabedor desse costume, em certo ponto fez uma pergunta trivial, mas de um observador perspicaz, ou seja, por que nas águas de Cagliari havia tão poucos casos de salmonelose, já que a Ilha da Sardenha sofre há muito com salmoneloses?

Prof. Brotzu



Fonte: OpenAI. *Imagem retratando Prof. Brotzu coletando água em Cagliari (anos 1940).* DALL-E 11.52.51. GPT-3.5 versão de 5 abr. 2024. Inteligência Artificial. Disponível em: <https://chat.openai.com/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

Com essa pergunta em mente, começou a buscar possíveis respostas. Havia algo em Cagliari que impedia a proliferação das salmonelas. Então começou a coletar em pequenas garrafas, ele mesmo ou às vezes com a ajuda de Spanedda, seu assistente, as águas de Su Siccu, para então analisá-las em busca de elementos microbianos que pudessem de alguma forma agir como antagonistas dessas bactérias.

Em 20 de julho de 1945, Brotzu e seu colaborador Spanedda puderam admirar a colônia cor de ocre com tonalidades de rosa que inibia vários microrganismos, incluindo a *Salmonella typhy*. Após muitas outras culturas, o professor teve a confirmação: “trata-se, portanto, de um fungo pertencente aos esporóforos e entre estes ao gênero *Cephalosporium*”, “A espécie isolada por nós é provavelmente *acremonium*”. Sua pergunta fazia sentido. Ali existia um organismo que combatia e impedia o crescimento de outro, ou seja, o *Cephalosporium* combatia na natureza a *Salmonella typhy*. Nasceram assim, as cefalosporinas.

No entanto, a situação não era tão simples como poderia parecer. Em 1943, quando Brotzu e Spanedda iniciaram suas investigações sobre as cefalosporinas, Cagliari já estava gravemente despojada por causa da guerra e dos bombardeios, tornando desafiador até mesmo manter o laboratório operacional. No Instituto, faltavam recursos básicos, inclusive eletricidade para operar aparelhos cruciais como o esterilizador e o termostato. Os pesquisadores, então, optaram por alternativas. Utilizaram álcool metílico obtido de uma empresa em Oschiri que desejava descartá-lo para operar a autoclave e, com a ajuda de contatos, adquiriram bombas de gás para usar no termostato a gás em substituição ao elétrico.

A escassez de carne, que era impossível de se obter na cidade, também era um problema, pois era essencial para preparar o caldo de cultura necessário para realizar os experimentos e identificar os agentes ativos. Este obstáculo foi curiosamente superado com o uso de placentas descartadas diariamente pela clínica obstétrica do Hospital San Giovanni di Dio, localizado próximo ao Instituto, após os nascimentos.

Apesar das adversidades, Brotzu e Spanedda não se deram por vencidos. No início de 1946, utilizando recursos improvisados, conseguiram produzir uma quantia significativa da substância que nomearam inicialmente de “micetina Brotzu”. Decididos a assegurar a segurança da substância, primeiro a testaram em si mesmos através de injeções intradérmicas e subcutâneas antes de procederem com testes em pacientes. Com resultados positivos, puderam então dar início aos ensaios clínicos.

Em determinado momento, uma criança de apenas cinco anos de idade foi trazida aos cuidados dos cientistas, acometida por uma enfermidade grave, provavelmente tifo. Dadas as limitações de suprimento, optaram por iniciar o tratamento em crianças, que requeriam doses menores, seguindo o precedente estabelecido pelos testes de penicilina protagonizados por Florey. Os pais, desesperados por uma solução e cientes da reputação de Brotzu, procuraram sua ajuda. Após extensas discussões, decidiram aplicar a “micetina Brotzu”, visto que não restavam alternativas. Gradualmente, o jovem paciente recuperou-se, sobreviveu e, curiosamente, mais tarde seguiu a carreira de médico.

No início de 1947, Brotzu passou para experimentações clínicas na população: tratou casos de pacientes gravemente doentes com tifo no Hospital San Giovanni di Dio (Cagliari), que, ao receberem o antibiótico por via endovenosa, intramuscular ou retal, recupera-

ram-se. “As condições gerais dos pacientes geralmente apresentam uma melhora notável [...] já após as primeiras duas ou três injeções, o material coletado mostra-se bacteriologicamente estéril”.

Brotzu ciente do potencial medicamento que tinha em mãos e sem condições financeiras na Itália devastada pela guerra, pede financiamento ao governo local, mas é ignorado. Assim, respondendo a um pedido, enviou uma cultura do fungo para Sir Howard Florey da Universidade de Oxford, que recebeu as amostras imediatamente. As amostras em Oxford foram estudadas pelo mesmo time que identificou a penicilina: Edward Abraham, Ernst Chain, Mary Ethel Florey.

Edward Abraham, entre 1951 e 1961 extraiu, purificou e estudou diferentes substâncias com atividade antibiótica; entre elas, a Cefalosporina C, que se tornou o precursor de uma nova geração de antibióticos. Finalmente, Abraham patenteou a descoberta como sua, vendendo então a patente às empresas farmacêuticas Glaxo e Eli Lilly. A paternidade científica do antibiótico foi reconhecida ao cientista de Cagliari pela comunidade científica internacional apenas no início dos anos setenta.

Quem sabe como teriam sido as coisas se Prof. Brotzu tivesse recebido o apoio necessário para continuar o trabalho iniciado em 1943, no auge da Segunda Guerra Mundial e com os poucos recursos que a capital sarda oferecia naquele período? Provavelmente, como explica Roberto Paracchini jornalista de La Nuova Sardegna e autor de vários livros, incluindo “O Senhor das Cefalosporinas” publicado em 1998:

Se houvesse maior suporte gerencial capaz de fornecer a Giuseppe Brotzu todos os instrumentos necessários, essa descoberta, em vez de acabar sendo útil para a Glaxo como aconteceu, sem dúvida teria trazido prestígio para a Universidade de Cagliari e para a Itália.

Após um período notável na academia, Giuseppe Brotzu enfrentou anos de adversidade quando, ocupando a posição de Reitor na Universidade de Cagliari, foi injustamente acusado de colaborar com o regime fascista, um episódio que o deixou profundamente ressentido. No entanto, ele encarou essa fase com notável dignidade, ciente da integridade de sua gestão. Felizmente, sua inocência foi rapidamente confirmada, e ele foi completamente inocentado das acusações de complacência política. Posteriormente, Brotzu seguiu para uma carreira política e administrativa, embora nunca tenha se distanciado de seu instituto, seus estudos e seus alunos.

Brotzu manteve-se ativo no acompanhamento do trabalho de seus discípulos até os 80 anos, quando um acidente vascular cerebral comprometeu significativamente sua capacidade de falar e sua mobilidade, embora suas faculdades mentais permanecessem intactas. Ele veio a falecer em Cagliari no dia 8 de abril de 1976, aos 81 anos.

Prof. Brotzu em seu laboratório (1895-1976)



Fonte: Disponível em: https://it.wikipedia.org/wiki/Giuseppe_Brotzu.

As cefalosporinas continuam como uma classe vital de antibióticos beta-lactâmicos, amplamente reconhecidas por sua eficácia na inibição da síntese da parede celular bacteriana. Esses medicamentos desempenham um papel crucial no tratamento de diversas infecções bacterianas, especialmente aquelas que são graves. Devido ao seu amplo espectro de ação e menor incidência de efeitos colaterais em comparação com outros antibióticos, as cefalosporinas são frequentemente a escolha preferencial em muitos cenários clínicos.

No tratamento de infecções, as cefalosporinas são usadas para combater condições como pneumonia, infecções do trato urinário, infecções da pele, meningite e septicemia. Além de seu uso em condições agudas, estas drogas também são empregadas como profilaxia em procedimentos cirúrgicos para prevenir infecções pós-operatórias. Isso sublinha a versatilidade e a importância desses antibióticos no arsenal médico contemporâneo.

Existem cinco gerações de cefalosporinas, cada uma projetada com um espectro de atividade antibacteriana progressivamente mais amplo, permitindo que médicos escolham o tratamento mais adequado para cada caso específico. A primeira geração, que inclui medicamentos como cefalexina e cefazolina, é eficaz principalmente contra bactérias Gram-positivas e é comumente usada para tratar infecções da pele e outras infecções leves a moderadas.

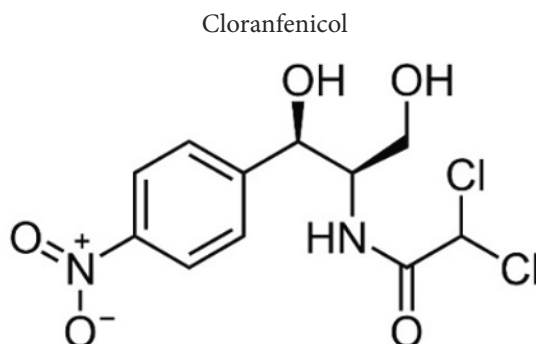
A segunda geração, que inclui cefuroxima e cefoxitina, expande esse espectro para incluir mais bactérias Gram-negativas. Estes antibióticos são adequados para tratar infecções do trato respiratório e infecções abdominais. A terceira geração, com representantes como ceftriaxona e ceftazidima, oferece uma excelente atividade

contra bactérias Gram-negativas e é amplamente utilizada para tratar condições mais severas, como meningite e infecções hospitalares.

A quarta geração, exemplificada pela cefepima, tem um espectro de ação ainda mais amplo e uma eficácia reforçada contra organismos tanto Gram-positivos quanto Gram-negativos, incluindo muitas cepas resistentes. Essa geração é particularmente valiosa em ambientes hospitalares, onde infecções complicadas são comuns.

Por fim, a quinta geração, que inclui a ceftarolina, é a mais recente adição à família das cefalosporinas. Estes antibióticos são notáveis por sua capacidade de combater o MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) e outras bactérias resistentes. O desenvolvimento dessas drogas é uma resposta direta aos desafios impostos pela resistência antibiótica, destacando a evolução contínua na luta contra as infecções bacterianas. As cefalosporinas, portanto, continuam a ser uma ferramenta essencial e poderosa na medicina, adaptando-se às necessidades emergentes e aos desafios da terapêutica moderna.

10 CLORANFENICOL: o pequeno estranho



Fonte: Wikipedia.

Em julho de 1943, o diretor de pesquisa da Parke-Davis, G. Kamm, encontrou-se com Paul Burkholder, professor de botânica da Universidade de Yale. Seis meses após esse encontro, a Parke-Davis decidiu financiar a pesquisa de Burkholder. Esse investimento rapidamente gerou resultados significativos, pois em abril de 1945, pouco antes da rendição alemã na Segunda Guerra Mundial, Derald George Langham, um geneticista de plantas que trabalhava em Caracas a serviço da Parke-Davis, enviou a Burkholder um caixote cheio de amostras coletadas na fazenda de um emigrante basco chamado Don Juan Equiram. Dentre várias bactérias isoladas dessa amostra, uma em particular, batizada por Burkholder de *Streptomyces venezuelae*, mostrou-se única e promissora para novos antibióticos.

Ao analisar essa bactéria, Burkholder empregou métodos semelhantes aos utilizados por Waksman e Schatz, posicionando amostras de *S. venezuelae* em placas de Petri para observar seu efeito contra patógenos. Esse esforço apontava para a esperança de um

novo produto antibiótico em meio ao caos da guerra. Essa cepa foi enviada para John Ehrlich na Parke-Davis, que junto com sua equipe, incluindo o químico Quentin Bartz, trabalhou para isolar e identificar o ingrediente ativo da bactéria, que se mostrou eficaz não só contra bactérias Gram-positivas, mas também contra Gram-negativas, e podia ser administrado oralmente.

O composto, inicialmente apelidado de “Pequeno Estranho” pela equipe, foi mais tarde identificado como tendo uma estrutura molecular baseada em nitrobenzeno, uma molécula simples e menos complexa do que as de antibióticos anteriores. Essa simplicidade permitiu que fosse sintetizado economicamente. A química Mildred Rebstock sintetizou uma versão ativa desse composto, que veio a ser conhecido como cloranfenicol. Esse antibiótico tornou-se crucial, especialmente no tratamento de infecções como o tifo, uma doença que pode levar à morte se não tratada, marcando um avanço significativo na medicina da época.

Nascida em 29 de novembro de 1919 em Elkhart, Indiana, Mildred Rebstock foi uma renomada química farmacêutica americana, destacando-se por sua contribuição essencial no desenvolvimento de antibióticos. Junto com sua equipe, ela alcançou a primeira síntese completa do cloranfenicol, também conhecido como cloromicetina. Este avanço posicionou o cloranfenicol como um medicamento essencial na lista da Organização Mundial de Saúde devido à sua importância crítica para a medicina humana.

Durante seus estudos no *North Central College*, onde se graduou em 1942, Rebstock manteve um desempenho exemplar e foi motivada por seus professores a prosseguir para um doutorado na Universidade de Illinois em Urbana-Champaign. Lá, ela se aprofundou na pesquisa

de ácido ascórbico, obtendo seu mestrado em 1943 e doutorado em 1945. Sua excelência acadêmica foi reconhecida com sua iniciação em sociedades de honra como Phi Beta Kappa e Sigma Xi, pavimentando o caminho para sua futura carreira em pesquisa farmacêutica.

Mildred Catherine Rebstock (1919-2011)



Fonte: Wikipedia.

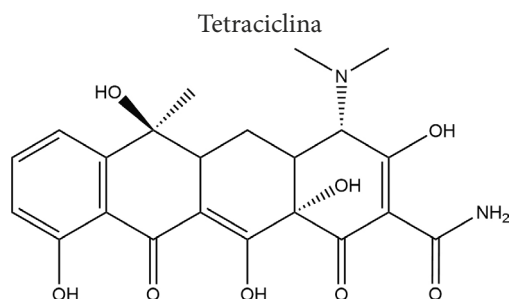
Rebstock juntou-se aos Laboratórios de Pesquisa Parke-Davis em 1945, onde trabalhou até 1977. Inicialmente como química de pesquisa júnior, foi promovida a líder de pesquisa em 1959. Seu trabalho inicial incluiu a estabilização química da estreptomicina através de hidrogenação catalítica, resultando no diidroestreptomicina, um composto ainda usado na medicina veterinária. Posteriormente, ela foi encarregada de sintetizar um novo antibiótico, o cloranfenicol, que provou ser mais eficaz e econômico de sintetizar em laboratório do que por processos orgânicos de fermentação.

O cloranfenicol sintetizado por Rebstock em 1947 tornou-se amplamente utilizado para tratar febres como a Febre Maculosa das Montanhas Rochosas e a febre tifoide, além de ser uma opção secundária para casos graves de meningite e cólera. Apesar de seu uso ter diminuído nos Estados Unidos devido ao risco de anemia aplástica fatal, o medicamento continua sendo crucial em nações em desenvolvimento. Por suas inovações, Rebstock foi reconhecida em 1950 como a “Mulher Cientista do Ano” e continuou a advogar pela inclusão de mulheres na pesquisa científica até o final de sua carreira, que também incluiu pesquisas sobre drogas de fertilidade e agentes de lipídios sanguíneos.

A contribuição de Rebstock ao mundo dos antibióticos ocorreu em 1949, quando ela e sua equipe conseguiram realizar a primeira síntese total do cloranfenicol. Esta conquista foi significativa porque permitiu a produção em massa do antibiótico, tornando-o mais acessível e eliminando a dependência de fontes naturais limitadas. Antes da síntese por Rebstock, o cloranfenicol era extraído de culturas do microrganismo *Streptomyces venezuelae*, um processo que não era nem eficiente nem suficiente para atender à crescente demanda clínica por este poderoso antibiótico.

Além de seu impacto direto na disponibilidade do cloranfenicol, a síntese de Rebstock também representou um marco na química farmacêutica, pois foi um dos primeiros exemplos da habilidade de cientistas para replicar e melhorar compostos inicialmente descobertos na natureza. Essa capacidade de síntese em laboratório permitiu ajustes precisos nas estruturas químicas dos compostos, levando a medicamentos mais seguros e eficazes. A trajetória de Mildred Rebstock como pioneira e líder neste campo sublinha a importância das contribuições femininas na ciência e na medicina, destacando um legado de inovação e acesso expandido a tratamentos vitais para a saúde global. Mildred Rebstock faleceu em 2011, deixando um legado duradouro na ciência farmacêutica.

11 TETRACICLINAS: um amplo espectro



Fonte: Wikipedia.

Nos primórdios de 1948, uma corrida frenética ao *Johns Hopkins Children's Hospital* em Washington, DC, marcava o início de uma história notável na medicina moderna. Tobey Hockett, então com apenas cinco anos, foi levado às pressas pelos pais ao hospital devido a uma dor abdominal severa. Diagnosticado com apendicite rompida, ele passou por uma cirurgia de emergência. Embora o procedimento cirúrgico fosse bem-sucedido, uma infecção grave e complicações subsequentes se estabeleceram, e os poucos antibióticos clinicamente úteis na época se mostraram ineficazes. Tobey enfrentava uma morte iminente.

Naquele período pós-Segunda Guerra Mundial, os antibióticos eram considerados terapias inovadoras, com a penicilina sendo aclamada como um “medicamento milagroso” que havia salvo inúmeras vidas nos campos de batalha. Era também uma era de descobertas químicas, onde os métodos científicos da microbiologia e da química orgânica começavam a se fundir, e as promessas da quimioterapia para doenças infecciosas se tornaram um grande impulso para a pesquisa médica na academia e na indústria química.

Frente ao desespero, os pais de Tobey consentiram que ele fosse tratado com um composto experimental recém-chegado, enviado pela divisão de laboratórios da *Lederle da American Cyanamid* sob o nome de *Aureomycin*. O medicamento amarelo ainda estava sendo avaliado como um novo agente quimioterápico e mal havia sido usado em humanos. Era um risco sem escolha; Tobey lembra-se de ter sido colocado na mesa de operação, gritando e chorando, e de ter visto a máscara de gás se aproximar de seu rosto, marcando o início de uma longa estadia no hospital. Nos meses seguintes, ele se recuperou completamente e foi um dos primeiros de muitos indivíduos cujas vidas foram salvas pela Aureomicina.

Tobey Hockett (1943)



Fonte: HOCKETT, Tobey. The history of the tetracyclines. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, n. 1241. 2011 ISSN 0077-8923.

A descoberta da Aureomicina ocorreu quase cinco anos antes, no início dos anos 1940, por iniciativa da Lederle, cuja missão de gerar novos compostos e medicamentos, especialmente antibióticos, havia começado ainda antes, no final dos anos 1930. Nessa época, os produtores químicos industriais já reconheciam o valor comercial e o impacto revolucionário da penicilina, o que alterou o curso de seus negócios. Tradicionalmente resignados à produção de produtos de consumo, eles começaram a contratar cientistas de diversas disciplinas médicas e iniciaram a triagem de produtos químicos, biológicos, soros imunológicos e outras moléculas promissoras contra uma série de doenças, em um espírito de otimismo, crescimento e descoberta médica sem precedentes na história da indústria farmacêutica emergente.

Em 1938, o presidente da Cyanamid, William B. Bell, revelou aos seus executivos uma nova declaração de missão:

Vocês podem não descobrir nada, mas se descobrirem uma única droga que possa conquistar até mesmo uma grande doença, então o público será bem servido e nossa empresa prosperará.

Com essas palavras, formalizou-se a entrada da empresa na área de descoberta de antibióticos.

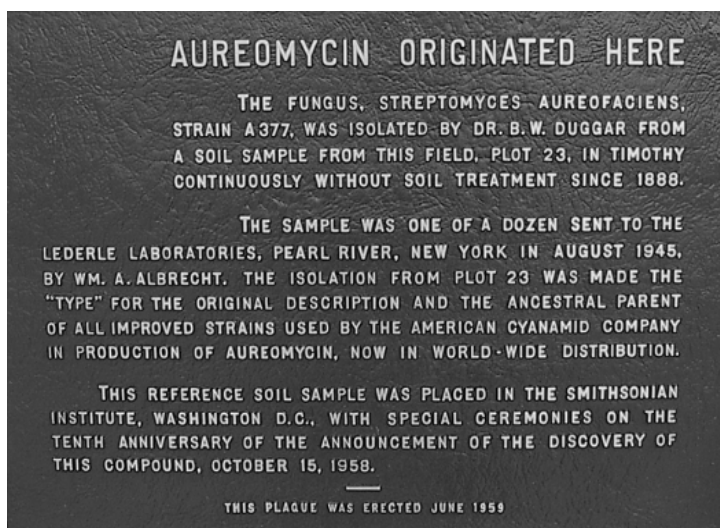
Grande parte da descoberta e isolamento da aureomicina foi creditada a Benjamin Minge Duggar, nascido em 1872, que trilhou uma carreira notável culminando na descoberta que mudaria o curso da medicina moderna: a aureomicina. Este antibiótico revolucionário foi o resultado de uma vida dedicada à ciência, com Duggar se destacando primeiramente como botânico e fitopatologista.

Após concluir sua educação na Universidade do Missouri, ele prosseguiu com uma carreira acadêmica influente, lecionando em instituições renomadas como Cornell e Wisconsin, onde desenvolveu uma expertise profunda sobre fungos e suas interações com plantas.

Apesar de ter se aposentado aos 70 anos pela Universidade de Wisconsin, a paixão de Duggar pela pesquisa estava longe de arrefecer. Foi então que a Lederle Laboratories ofereceu a ele a oportunidade de continuar seu trabalho como consultor, uma posição que lhe permitiu dedicar-se integralmente à ciência. Naquela época, a Lederle estava expandindo suas pesquisas em antibióticos, motivada pelo sucesso da penicilina e pelo potencial inexplorado de novas terapias para combater infecções bacterianas.

Contratado inicialmente para explorar compostos antimaláricos, Duggar logo viu seu foco redirecionado para os antibióticos devido ao crescente interesse e necessidade por novas drogas nesse campo. Ele assumiu a missão de descobrir novos microrganismos do solo capazes de produzir substâncias antibacterianas. Em um esforço meticuloso, Duggar e sua equipe coletaram e cultivaram amostras de solo de várias localidades, até que, em 1945, um avanço significativo aconteceu. Eles isolaram uma cepa de *Streptomyces aureofaciens* de uma amostra do solo da Universidade do Missouri, que não só produzia um pigmento amarelo, mas também mostrava uma forte atividade antibiótica.

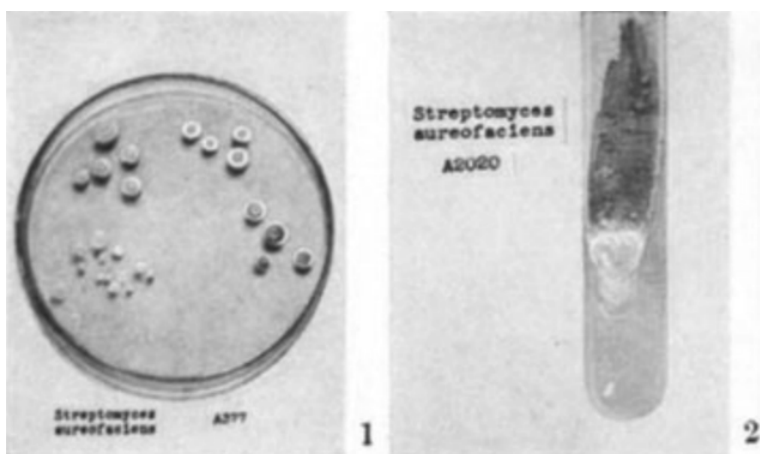
Placa destacando o local onde o fungo foi encontrado na Universidade do Missouri



Fonte: Disponível em: [//muarchives.missouri.edu/historic/buildings/sanborn/general.html](http://muarchives.missouri.edu/historic/buildings/sanborn/general.html).

Este microrganismo se revelou a fonte de um novo antibiótico. Rapidamente, este composto foi reconhecido por sua eficácia contra uma ampla gama de bactérias e comercializado sob o nome de aureomicina, tornando-se um dos primeiros antibióticos de amplo espectro disponíveis no mercado. A descoberta da aureomicina não apenas salvou incontáveis vidas, como também pavimentou o caminho para o desenvolvimento subsequente de outros antibióticos tetraciclínicos, incluindo a tetraciclina.

Cultura original do trabalho de Duggar



Fonte: DUGGAR, B. M. Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, v. 51, n. 2, p. 177–181, 1948.

O uso de aureomicina na criação de aves

Nos anos 50, os produtores americanos de aves começaram a adotar a aureomicina depois que estudos mostraram que ela não apenas ajudava a combater infecções, mas também melhorava significativamente as taxas de crescimento e a eficiência alimentar dos frangos. Nos anos seguintes, a aureomicina tornou-se um aditivo comum na ração de frangos. O seu uso foi impulsionado pelas descobertas de que pequenas doses do antibiótico promoviam o crescimento mais rápido dos animais, reduzindo o tempo necessário para que atingissem o peso de mercado. Isso estava ligado não somente ao seu efeito antibiótico, mas também à melhoria na absorção de nutrientes e à prevenção de doenças infecciosas.

Publicidade do uso de aureomicina na ração de frangos nos anos 50 nos Estados Unidos

Get continuous protection
against these diseases!

CRD-AIR SAC-BLUE COMB
NON SPECIFIC ENTERITIS

with continuous
“HIGH LEVEL” feeding of
AUREOMYCIN®
CHLORTETRACYCLINE

Millions of chickens have proved that continuous “HIGH LEVEL” feeding of AUREOMYCIN is profitable!

Scores of tests have shown that this method of feeding “loads off” disease—reduces mortality—increases market weights of broilers—improves hatchability and egg production—saves feed—gives poultrymen HIGHER PROFITS!

No other antibiotic equals AUREOMYCIN in its ability to suppress MOORE disease-producing germs! AUREOMYCIN at continuous “high levels” provides internal sanitation... helps your poultry control disease germs!

Talk to your feed dealer—or visit—and have him advise you on the “HIGH LEVEL” AUREOMYCIN program that best suits your needs.


AMERICAN CYANAMID COMPANY
Fine Chemicals Division
30 Rockefeller Plaza
New York 20, N. Y.

Fonte: <https://www.propublica.org/article/a-history-of-fda-inaction-on-animal-antibiotics>.

O sucesso da aureomicina na avicultura estimulou a pesquisa e o desenvolvimento de outros antibióticos com aplicações similares. A eficiência melhorada na produção de aves devido ao uso de antibióticos como promotores de crescimento transformou a indústria avícola, permitindo a produção em massa e contribuindo para a redução dos custos de carne de frango para os consumidores.

No entanto, o uso generalizado de antibióticos na avicultura não veio sem controvérsias. Preocupações com a resistência antimicrobiana começaram a surgir, levando a debates sobre a segurança e a sustentabilidade de usar antibióticos como promotores de crescimento. Nos Estados Unidos e em outros lugares, isso eventualmente levou a regulamentações mais rigorosas e, em alguns casos, a proibições do uso de antibióticos para promover crescimento em animais saudáveis.

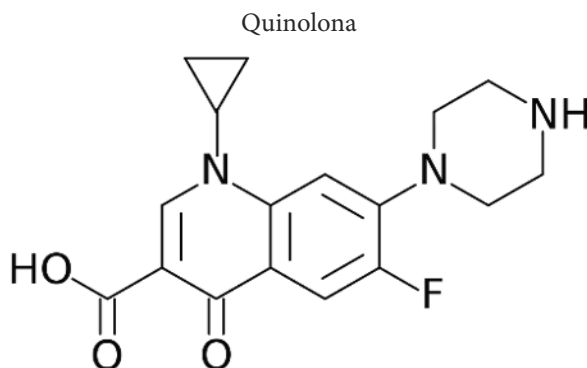
O legado da aureomicina e de outros antibióticos semelhantes na avicultura continua a ser debatido. Enquanto esses produtos químicos desempenharam um papel crucial em moldar a indústria moderna de aves, a mudança para práticas de produção mais sustentáveis e éticas tem impulsionado a pesquisa por alternativas. Probióticos, prebióticos e outras medidas de saúde animal estão sendo exploradas para manter a saúde e o crescimento dos frangos sem o uso de antibióticos promotores de crescimento.

Assim, a história da aureomicina na criação de frangos reflete um ciclo completo de inovação, adoção, adaptação e reavaliação, destacando a complexa interação entre avanços tecnológicos, produção de alimentos, saúde pública e políticas regulatórias.

O legado de Duggar é uma prova do impacto duradouro que um cientista dedicado pode ter na medicina. Sua carreira exemplifica como a curiosidade, a dedicação, a resiliência e a habilidade em cruzar fronteiras disciplinares podem levar a inovações que transcendem expectativas e épocas. A aureomicina e seus derivados continuam a ser pilares no tratamento de infecções, e a história de Duggar serve como uma inspiração para futuras gerações explorarem o rico potencial dos recursos naturais na busca por novas soluções médicas.

As tetraciclinas continuam tendo importante papel na terapêutica antimicrobiana, pois desempenham um papel significativo na clínica, sendo eficazes contra uma vasta gama de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Elas são comumente utilizadas para tratar infecções respiratórias e da pele, como pneumonia e bronquite, além de serem eficazes contra doenças transmitidas por vetores, como a Doença de Lyme e a febre Maculosa das Montanhas Rochosas. Esses antibióticos também tratam infecções atípicas causadas por organismos como *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Rickettsia*, sendo uma opção para infecções respiratórias atípicas ou do trato urogenital. Embora não sejam a primeira escolha para infecções do trato urinário, as tetraciclinas podem ser usadas em casos específicos e também para tratar certas infecções gastrointestinais como a cólera. No entanto, o aumento da resistência bacteriana tem limitado seu uso, exigindo um manejo cauteloso para preservar sua eficácia. Além disso, suas propriedades anti-inflamatórias são aproveitadas no tratamento de condições como acne e rosácea. Portanto, as tetraciclinas continuam sendo uma ferramenta essencial no combate a doenças infecciosas, embora a resistência emergente demande vigilância constante e uso racional.

12 QUINOLONA: a primeira sintética



Fonte: Wikipedia.

A classe dos antibióticos conhecida como quinolonas tem uma história rica e complexa, marcada por descobertas acidentais e avanços significativos na luta contra infecções bacterianas. Inicialmente, o primeiro agente quinolônico antimicrobiano foi identificado como uma impureza na produção do medicamento antimalárico cloroquina, cerca de 50 anos atrás. Esta impureza demonstrou atividade antibacteriana contra bactérias Gram-negativas, mas não possuía potência ou espectro antimicrobiano suficientes para ser útil terapeuticamente.

Utilizando esta descoberta inicial como ponto de partida, pesquisadores na *Sterling Drug*, uma companhia farmacêutica americana, isolaram e caracterizaram este composto quinolônico acidental, conhecido hoje como ácido nalidíxico.

COMMUNICATION TO THE EDITOR

1,8-Naphthyridine Derivatives.

A New Class of Chemotherapeutic Agents

GEORGE Y. LESHER, ERNEST J. FROELICH, MONTE D. GRUETT, JOHN HAYS BAILEY
AND R. PAULINE BRUNDAGE

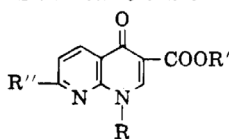
*Sterling-Winthrop Research Institute, Division of Sterling Drug Inc., Rensselaer,
New York*

Received June 16, 1962

As part of a general investigation of new antibacterial agents,¹ we have prepared a series of 1-alkyl-1,8-naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid derivatives. Several members of the series, listed in Table I, were found to be highly effective antibacterial agents both *in vitro* and *in vivo*.

These 1-alkyl-1,8-naphthyridines are prepared as outlined. The appropriate 6-substituted-2-aminopyridine (I) is condensed with diethyl ethoxymethylenemalonate and the resulting diethyl N-(6-substituted-2-pyridyl)-aminomethylenemalonate (II) is cyclized in refluxing Dowtherm A or diethyl phthalate to give the ethyl 4-hydroxy-1,8-naphthyridine-3-carboxylate derivative (III).² Hydrolysis of the ester (III) to the corresponding acid and alkylation in alcohol-water with potassium hydroxide gives the desired 1-alkyl-1,8-naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid (IV). Alternatively, the same

TABLE I
1-ALKYL-1,8-NAPHTHYRIDIN-4-ONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES



Fonte: Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, v. 5, Issue 5, 1 sept. 1962.

O ácido nalidíxico foi introduzido clinicamente nos Estados Unidos em 1963 pela *Sterling Drug* e representou um avanço significativo na quimioterapia antibacteriana. Este composto foi inicialmente utilizado para tratar infecções do trato urinário causadas por

Escherichia coli e outros patógenos Gram-negativos, destacando-se pela sua eficácia e por abrir caminho para o desenvolvimento subsequente de antibióticos mais potentes e abrangentes.

Os anos 1980 marcaram uma nova era para as quinolonas com o desenvolvimento das fluoroquinolonas, iniciado pelo norfloxacino. Esta subclasse foi caracterizada pela substituição de um átomo de flúor na posição 6 do núcleo quinolônico e um grupo amino heterocíclico na posição 7. Estas modificações químicas resultaram em um aumento significativo na potência antimicrobiana e na ampliação do espectro de ação, permitindo o tratamento eficaz de infecções por patógenos Gram-negativos, como a *Pseudomonas aeruginosa*.

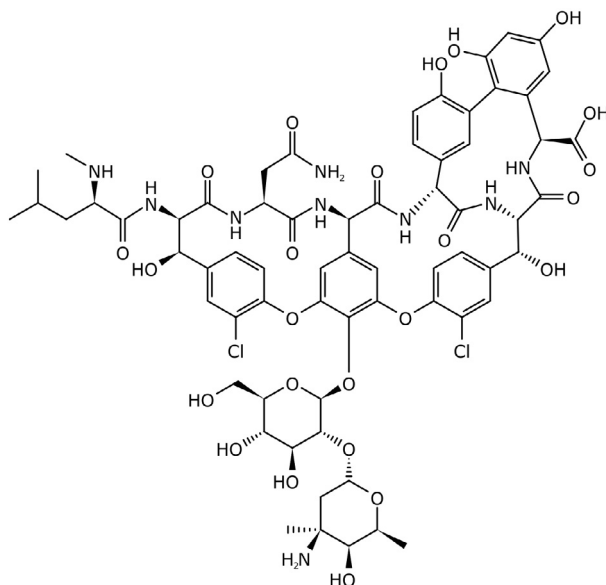
A introdução subsequente de fluoroquinolonas mais avançadas, como ciprofloxacino e levofloxacino, ampliou ainda mais o uso clínico destes agentes. Estes antibióticos passaram a ser usados não apenas para infecções do trato urinário, mas também para uma variedade de outras infecções bacterianas, incluindo aquelas causadas por patógenos Gram-positivos como *Staphylococcus aureus*. As quinolonas se estabeleceram como uma das classes mais importantes de antibióticos, com uma ampla aplicação clínica e sucesso comercial.

Apesar de seu sucesso, o uso das quinolonas não está livre de desafios. Problemas relacionados a efeitos adversos, incluindo questões cardiovasculares e hepatotoxicidade, bem como o risco aumentado de tendinite e ruptura de tendões, levaram à retirada de alguns desses medicamentos do mercado ou à restrição de seu uso. Além disso, a resistência bacteriana às quinolonas tem crescido, o que requer um uso mais racional desses importantes antibióticos.

A história das quinolonas é um exemplo emblemático de como acidentes e oportunismo podem levar a avanços farmacológicos significativos. Ela também ilustra a importância da modificação química contínua em resposta a desafios emergentes, como a resistência a medicamentos, efeitos adversos, garantindo que estas ferramentas valiosas permaneçam eficazes no combate às infecções bacterianas. À medida que avançamos, as lições aprendidas com o desenvolvimento das quinolonas continuam a trazer novas estratégias na busca por antibióticos ainda mais eficazes e seguros.

13 GLICOPEPTÍDEOS: uma grande molécula

Vancomicina



Fonte: Wikipedia.

A vancomicina é o principal representante do grupo dos glicopeptídeos. Originária do *Amycolatopsis orientalis*, antes conhecida como *Streptomyces orientalis*, este microrganismo, encontrado abundantemente no solo, é interessante por produzir não apenas antibióticos, mas também compostos orgânicos como o geosmina, que, como o próprio nome diz, é uma substância que dá ao solo seu cheiro “terroso”. Descoberta em 1952 a partir de uma amostra de solo de uma floresta de Borneo, enviada por um missionário, William Conley, ao Dr. Edmund Kornfeld, um botânico da Eli Lilly, a vancomicina foi inicialmente purificada, resultando em uma solução com apenas 82% de pureza e aspecto de água lamacenta.

O projeto da Eli Lilly da coleção de solos e antibióticos foi inspirada pelos achados de Waksman e teve suas origens em uma curiosa amizade entre o Reverendo William Conley e o Dr. Edmund Kornfeld, que se conheceram em 1944 quando a 82ª Divisão Aero-transportada dos EUA saltou de paraquedas na Sicília. Kornfeld continuou a trabalhar como botânico e químico orgânico na Eli Lilly, enquanto Conley tornou-se missionário em Borneo. Os dois mantiveram a amizade originária na guerra e mantiveram-se em contato por meio de cartas. Kornfeld, a serviço da farmacêutica, buscando novas fontes de biodiversidade na procura por novos antibióticos para a Eli Lilly, enviou frascos estéreis para Conley solicitando que ele retornasse amostras de solo “coletadas fora dos caminhos comuns”. Assim a vancomicina saiu das profundezas de Borneo e chegou aos Estados Unidos, sem controle biológico e sanitário entre as fronteiras.

A história conta que Dr. Kornfeld obteve seu PhD em 1944 na Universidade de Harvard e depois transferiu-se para a Eli Lilly. Ele adotava como lema, uma passagem da bíblia “*O Senhor fez a terra produzir os medicamentos: o homem sensato não os despreza*” (Eclesiástico, 38). Junto ao frasco de terra contendo a vancomicina, seu amigo, reverendo William Conley escreveu: “Espero sinceramente que haja algo promissor em nossa terra aqui, mas se nossas tentativas de jardinagem servem de medida, não posso dizer que as perspectivas sejam promissoras”. Ledo engano.

Inicialmente denominado como composto 05865, essa aparência amarronzada e de pouca pureza, deu a ela o apelido de “A lama do Mississipi”. O novo composto foi então submetido a testes *in vitro* da Eli Lilly. Foram iniciados experimentos para determinar se a vancomicina seria preservada apesar das tentativas de induzir

resistência. Após 20 passagens seriadas de estafilococos dos laboratórios da Eli Lilly, a resistência, a penicilina aumentou 100.000 vezes, em comparação com um aumento de apenas 4 a 8 vezes na resistência da vancomicina. Apesar das impurezas, a solução foi considerada adequada para uso. Após processos sucessivos de purificação, recebeu o nome de vancomicina, reportando-se ao “*vanquish*” do inglês: derrotas, subjugar, vencer, em relação à sua atividade frente a esses estafilococos que haviam sido testados.

Os primeiros ensaios humanos foram conduzidos por um clínico contratado pela farmacêutica Lilly. Seu nome era Dr. Richard Griffith. À época ele escreveu: “A alta especificidade do novo antibiótico 05865 contra estafilococos e a relativamente baixa toxicidade em animais justificavam um ensaio clínico o mais rápido possível. Precisamos de um paciente”.

Como resposta ao chamamento, diversos médicos de vários hospitais de Indianápolis foram solicitados a identificar candidatos potenciais. Uma manhã, Dr. Richard Griffith recebe uma ligação: “Temos um paciente para o seu novo antibiótico”. O paciente tinha uma infecção no pé e já havia recebido grandes doses de todos os antimicrobianos disponíveis à época. A equipe de cirurgia já tinha orientado a amputação parcial da perna e pé. Ao ser confrontado com a possibilidade, de amputação e o uso de um novo medicamento, o paciente prontamente respondeu: ‘Qualquer coisa que possa salvar meu pé’. Opção feita, a terapia foi instalada e em cinco dias ele estava recebendo 100 mg a cada oito horas e se sentia melhor. Nos próximos sete dias que se seguiram os estafilococos desapareceram da ferida, e seu pé ficou livre de sinais de infecção. Ele estava curado.

Após a notícia do sucesso da terapêutica, inúmeros outros pedidos vieram, incluindo o de um bebê de apenas 11 meses. O médico que solicitou o novo medicamento, o recebeu e 500 mg foram administrados na veia jugular deste bebê, seguidos por um total de 1 grama nas próximas 36 horas. Em poucas horas, mais uma vida fora salva pelo novo medicamento.

Os ensaios clínicos foram conduzidos com sucesso e a sua performance foi rapidamente disseminada na comunidade científica e médica, gerando inúmeros pedidos de amostras para tratamentos de Gram Positivos.

Mais casos de uso bem-sucedido se seguiram e apenas cinco anos após o primeiro uso, a FDA gerou seu registro, em 1958. Com a chegada de penicilinas anti-estafilocócicas e as cefalosporinas, seu uso apresentou importante declínio. Contudo, voltou a ser popular nos anos 1980 com o surgimento de infecções por *Staphylococcus aureus* e a crescente resistência antimicrobiana.

Dr. Kornfeld
(1919-2010)



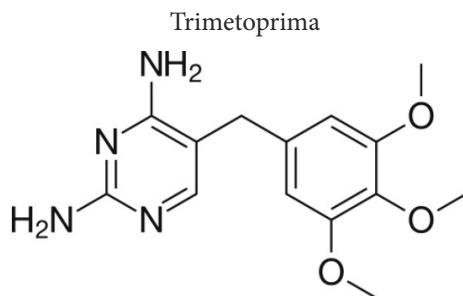
Reverendo William Conley
(1917-2010)



Fonte: Disponível em: https://www.wdms.org/wp-content/uploads/2020/08/womed_jul-aug11.pdf.

Atualmente, há um interesse renovado pela vancomicina, 50 anos após sua descoberta, maior do que em qualquer momento de sua história. Artigos recentemente publicados refletem aumentos paralelos tanto no uso da vancomicina quanto no nosso conhecimento sobre este intrigante antibiótico, que continua atuando fortemente contra os Gram Positivos, mostrando-se como a última barreira no combate a essas infecções.

14 A TRIMETOPRIMA: parceiros para uma descoberta



Fonte: Wikipedia.

Historicamente, o desenvolvimento de drogas frequentemente resultava de um processo de tentativa e erro, onde o acaso desempenhava um papel crucial. Vimos como resultado dezenas de antibióticos descobertos cavando o solo ou o esgoto a esmo, um uma tentativa de um golpe de sorte para encontrar a sorte grande. No entanto, George Hitchings e Gertrude Elion desviaram desse caminho tradicional ao adotarem o que hoje é conhecido como *design* racional de drogas, uma abordagem deliberada que visa criar fármacos com estruturas moleculares específicas para interferir na produção natural de DNA nas células, interrompendo assim o crescimento celular.

George Hitchings, nascido em 1905 em Hoquiam, Washington, frequentou a escola primária em Berkeley e San Diego (CA) onde desde cedo demonstrou interesse pela ciência, inspirado pela obra de Louis Pasteur. “Eu desfrutei de um ambiente familiar caloroso e amoroso. Um alto padrão ético prevalecia em nossa família, junto com uma sede por conhecimento e um desejo de ensinar”.

Com o precoce falecimento do pai quando tinha apenas 12 anos de idade, suas ideias e formação voltaram-se imediatamente para a medicina. Escolhido para ser o orador da turma na Formatura, escolheu homenagear nada menos que Louis Pasteur. Entrou na Universidade de Washington no curso pré-médico, mas logo apaixonou-se pela química, continuando até obter seu mestrado em química em 1928. Com o brilhante trabalho do mestrado, vieram os convites para doutorado: Mayo ou Harvard. Escolheu bioquímica em Harvard. Em 1933 obteve seu doutorado e no mesmo ano se casou com Beverly Reimer.

Sua carreira realmente começou em 1942 quando entrou nos Laboratórios de Pesquisa Wellcome em Tuckahoe, Nova York, como chefe e único membro do Departamento de Bioquímica.

Aquela que viria a ser, mais tarde sua parceira, Gertrude Elion, nascida em 1918 em Nova York, era filha de um dentista de sucesso. Inspirada pelo falecimento de seu avô devido ao câncer e mais tarde pela morte de seu noivo devido a uma infecção cardíaca, Elion se dedicou à medicina. Ela enfrentou desafios significativos devido ao seu gênero, lutando para encontrar trabalho e oportunidades educacionais apesar de suas altas qualificações. Elion graduou-se na *Hunter College* em 1937 e, incapaz de obter uma bolsa de pós-graduação, começou a trabalhar em empregos temporários enquanto voluntariava em um laboratório de química. A Grande Depressão, nos anos 30, havia tornado os empregos difíceis de encontrar, e as mulheres enfrentavam uma dificuldade extra para encontrar empregos na ciência. Anos mais tarde, relatou que ao ser entrevistada para os empregos, era informada que sua presença poderia ser uma distração em um laboratório cheio de homens. Eventualmente, ela conseguiu financiamento para cursar um mestrado em química na Universidade de Nova York.

Ela lecionou bioquímica para enfermeiras, atuou como professora substituta em escolas secundárias, trabalhou como voluntária em um laboratório de química e frequentou uma escola de secretariado.

Enquanto concluía seu mestrado, a Segunda Guerra Mundial eclodiu, levando muitos homens a combater no exterior e abrindo novas oportunidades para as mulheres no mercado de trabalho doméstico. Em função disso, conseguiu um emprego em um laboratório de uma empresa alimentícia, onde passou mais de um ano executando tarefas como avaliar a qualidade de pickles, maioneses, garantindo que não estivessem mofados.

Hitchings ocupou uma variedade de cargos temporários em instituições como a Western Reserve University (agora Case Western Reserve) e a Harvard School of Public Health. Em 1942, no entanto, ele se juntou aos Laboratórios de Pesquisa Wellcome, localizados na época em Tuckahoe, Nova York como bioquímica. Esta instalação de pesquisa era operada pela empresa farmacêutica britânica *Burroughs Wellcome and Company*, que agora faz parte da *Glaxo Smith Kline*.

Dois anos depois, Hitchings contratou Gertrude Elion como sua assistente de laboratório, iniciando assim uma colaboração vitalícia e vitoriosa no desenvolvimento de medicamentos.

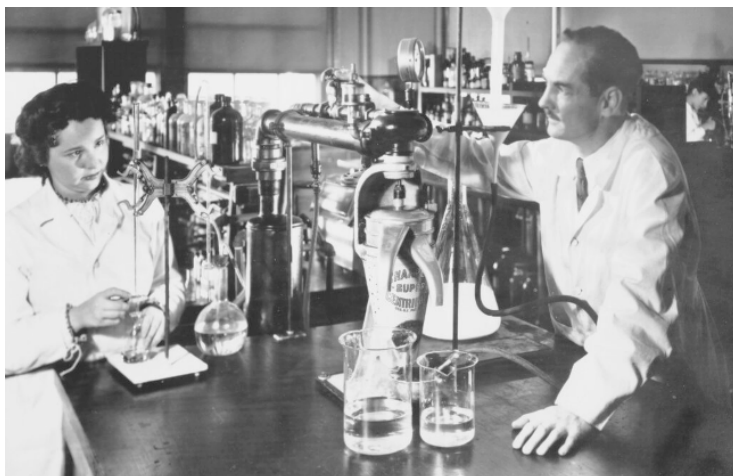
Juntos, Elion e Hitchings adotaram uma nova metodologia de descoberta de drogas, que se afastava do método tradicional de tentativa e erro e usava uma abordagem mais racional. Eles se concentraram em encontrar diferenças no metabolismo dos ácidos nucleicos entre células humanas normais, células cancerígenas, protozoários, bactérias e vírus para desenvolver drogas que bloqueassem seletivamente o crescimento de células nocivas. Esse trabalho

levou ao desenvolvimento de vários novos medicamentos, incluindo a trimetoprima, que se mostrou eficaz no tratamento de meningite, septicemia e infecções bacterianas do trato urinário e respiratório. A trimetoprima, associada ao sulfametoxazol foi e tem sido essencial no tratamento de inúmeras condições infecciosas e outras de forma profilática. O mais conhecido medicamento originário dessa associação é o Bactrim®. Um casamento químico-farmacológico que mereceu dois prêmios Nobel: um em 1939, mas só recebido em 1947 por Domagk pela criação das Sulfas e outro, pelo conjunto da obra de Elion e Hitchings em 1988.

Suas pesquisas não tinham um alvo específico, e as investigações iniciadas na década de 1940 resultaram em novas terapias medicamentosas para malária (pirimetamina), leucemia (6-mercaptopurina e tioguanina), gota (alopurinol), transplantes de órgãos (azatioprina) e infecções bacterianas (cotrimoxazol (trimetoprima)). Os novos conhecimentos gerados por esses estudos abriram caminho para pesquisas que desenvolveram importantes medicamentos antivirais contra infecções por herpes (aciclovir) e AIDS (zidovudina).

A parceria de Hitchings e Elion foi essencial não apenas para a descoberta de novas drogas, mas também estabeleceu as bases para modernas técnicas de pesquisa farmacêutica. Este reconhecimento sublinha a importância de suas inovações, que continuam a influenciar a medicina até hoje.

Gertrude Elion e George Hitchings no laboratório (1948).



Fonte: Disponível em: <https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/george-hitchings-and-gertrude-elion/>.

George Hitchings faleceu em 27 de fevereiro de 1988 em Chapel Hill, Carolina do Norte aos 92 anos de idade. Um ano mais tarde, na mesma cidade, faleceu em 21 de fevereiro aos 81 anos Gertrude Elion.

Em sua brilhante carreira George Hitchings acumulou trabalhos, honrarias e prêmios: Foi Bolsista de Ensino, Universidade de Washington (1926-28); Bolsista de Ensino, Universidade de Harvard (1928-34), Instrutor e Tutor (1932-36), Bolsista de Pesquisa (1934-36), Associado (1936-39); Instrutor Sênior da Universidade Western Reserve (1939-42); Bioquímico, Burroughs Wellcome Co (1942-46), Chefe de Bioquímica (1946-55), Diretor Associado de Pesquisa (1955-63), Diretor de Pesquisa (Divisão de Quimioterapia) (1963-67), Vice-Presidente Encarregado de Pesquisa (1967-75), Diretor (1968-77), Cientista Emérito e Consultor (1975-98); Professor de Farmacologia, Universidade Brown (1968-80). Foi ainda da equipe do Departamento de Medicina, Hospital Geral Roger Williams

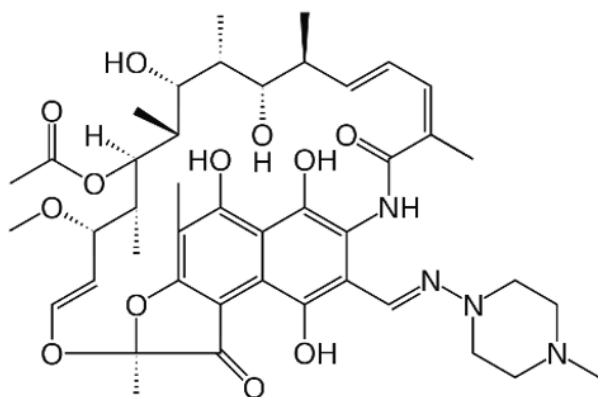
(1970-80); Professor Adjunto de Farmacologia e Professor Adjunto de Medicina Experimental, Universidade Duke (1970-85); Presidente, Fundo Burroughs Wellcome (1971-90), Diretor (1971-94); Professor Adjunto de Farmacologia, Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill (1972-85); Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (com Gertrude Elion e Sir James Black) 1988.

Durante sua trajetória na Wellcome, Gertrude Elion ascendeu várias vezes, culminando em sua nomeação em 1967 como Diretora do Departamento de Terapia Experimental, função que desempenhou até se aposentar em 1983. Este setor era frequentemente descrito por seus pares como um “mini instituto” por abranger áreas de química, enzimologia, farmacologia, imunologia e virologia, além de um laboratório de cultura de tecidos. Essa estrutura facilitou a colaboração e a coordenação de esforços, sendo fundamental para o desenvolvimento de novas drogas.

Gertrude Elion teve uma participação intensa no Instituto Nacional do Câncer, desde 1960, atuando inicialmente em uma das suas seções de estudo e, posteriormente, em diversos comitês consultivos e no Conselho de Conselheiros Científicos para a Divisão de Tratamento do Câncer, chegando a ser membro do Conselho Consultivo Nacional do Câncer. Foi uma participante ativa da Associação Americana para Pesquisa do Câncer, ocupando posições em seu Conselho de Diretores, comitês de programas e, entre 1983 e 1984, como presidente. Elion também contribuiu com seu conhecimento em Comitês Consultivos da Sociedade Americana do Câncer, da Sociedade de Leucemia da América, e em diversos comitês da divisão de Pesquisa de Doenças Tropicais da Organização Mundial da Saúde, onde atua como presidente do Comitê Diretor sobre a Quimioterapia da Malária.

15 RIFAMICINAS E O CINEMA

Rifampicina



Fonte: Wikipedia.

A rifampicina foi descoberta, isolada e purificada pelos Laboratórios de Pesquisa Dow-Lepetit (Milão, Itália) como parte de um amplo programa de alteração química das rifamicinas, os metabólitos naturais de *Nocardia mediterranei* em 1957. Pesquisadores da Dow-Lepetit, ao examinarem o material bruto extraído do microrganismo, identificavam cada nova substância com um código específico, composto por números e letras, para ser estudado separadamente e, aquelas com maior potencial antimicrobiano recebiam o apelido de Rififi, em homenagem ao filme francês de mesmo nome, famoso à época, que contava a história de um gangster briguento e valentão. Em francês, o termo se refere a uma gíria que geralmente vincula-se a problemas, disputas ou brigas, especialmente em um contexto de atividade criminal ou brigas de gangues. Certamente as moléculas

com mais “ímpeto” para enfrentar as bactérias levavam esse codinome que deu origem ao grupo.

Rififi



Fonte: Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Rififi>.

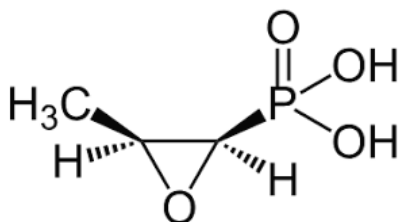
Lançada em 1963, a Rifamicina SV, originou-se da Rifamicina B, e foi a primeira substância dessa categoria a ser aplicada em ambiente clínico. Alterações químicas na molécula buscando ajustes

farmacocinéticos buscaram ampliar sua absorção oral e promover uma ação antibacteriana mais intensa e duradoura. A Rifampicina, também conhecida como Rifampin, foi clinicamente introduzida na Itália apenas em 1968. Rifampicina recebeu autorização para ser comercializada nos Estados Unidos em 1971, destinada ao tratamento da tuberculose pulmonar e para portadores de meningococo.

Ainda hoje a Rifampicina mostra-se como medicamento essencial, bastante utilizado no tratamento de doenças infecciosas graves como tuberculose e hanseníase, além de ser eficaz na erradicação de portadores de meningococo e no manejo de infecções por estafilococos, incluindo MRSA. Usada também como agente profilático em cirurgias e em transplantes para prevenir infecções. No entanto, a resistência bacteriana representa um desafio significativo, reque-rendo que seja frequentemente administrada em combinação com outros antibióticos para minimizar o risco de resistência.

16 FOSFOMICINA E O “ESPÍRITO” ESPANHOL

Fosfomicina



Fonte: Wikipedia.

A fosfomicina foi descoberta em 1966 e isolada apenas em 1969 fruto de um trabalho de uma equipe internacional e multiprofissional, formada por médicos e farmacêuticos. Catorze pessoas compuseram o time, onze americanos e três espanhóis. Os espanhóis eram liderados por Justo Martínez Mata e os americanos liderados por Daniel Hendlin e Edward Stapley. O financiamento das pesquisas pela nova droga também se deu de forma bilateral, parte a cargo da Espanhola CEPA (*Compañía Española de Penicilina Y Antibióticos*) e parte pela Americana Merck & Co., Inc.

A história de seu descobrimento inicia-se no ano de 1966 ao escavarem as encostas de um monte localizado ao norte da província de Alicante. Da encosta do monte batizado de “Monte Montgó”, isolou-se um microrganismo que depois foi identificado como *Streptomyces fradiae*. Esse mesmo monte já foi chamado de Jabal, ou seja, onde habitavam javalis. A história nos conta que todos os membros da equipe, ao saírem em viagens de trabalho ou mesmo em férias, levavam consigo frascos para recolher terra que suspeitassem conter microrganismos com potencial antimicrobiano.

Um médico espanhol, de nome Sebastián Hernández Fernández, retornando de uma viagem ao redor do Monte Montgó, trouxe em 18 de abril de 1966 uma amostra. Em julho de 1966 ele envia essa amostra para os Estados Unidos. Após 3 anos de ensaios clínicos e pré-clínicos, em 3 de outubro de 1969, Hendlin, Stapley e outros pesquisadores americanos e espanhóis, publicaram na revista científica Science a descoberta de um novo antibiótico. Nascia então, a Fosfomicina, antes conhecida como Fosfonomicina.

Mas nem tudo era prosperidade. A Merck avaliou que a o novo fármaco apresentava uma produção com rendimento insuficiente e uma instabilidade química, descartando seu uso para administração oral. A falta de interesse da Merck impactou negativamente a CEPA, que vinha financiando a pesquisa por mais de uma década sem ver resultados positivos. Porém em 1970, a CEPA conseguiu obter financiamento adicional e a pesquisa foi transferida para o recém-inaugurado Instituto de Farmacologia Espanhola (IFE), fundado em 1950 com o objetivo de investigar e desenvolver produtos espanhóis para aplicação industrial.

Por volta de 1971 foi descoberto que o antibiótico poderia ser administrado por via oral, iniciando ensaios clínicos no IFE e adaptando à fábrica de Aranjuez para a produção de Fosfomicina por fermentação, comercializada na Espanha como Fosfocina^o.

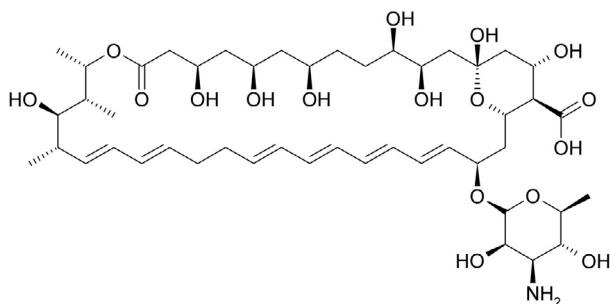
Durante a década de 1990, a Fosfomicina passou por uma notável revitalização, ganhando reconhecimento como um antibiótico versátil, utilizado no tratamento de infecções hospitalares, do trato urinário e genital, além de encontrar aplicações na área veterinária.

Se não fosse a “teimosia” espanhola, possivelmente hoje não teríamos no arsenal terapêutico esse fármaco de grande valor.

Atualmente, é amplamente utilizada no tratamento de infecções bacterianas. Sua eficácia no tratamento de infecções do trato urinário, como cistite não complicada, é particularmente destacada, tanto em adultos quanto em crianças. Além disso, a Fosfomicina também pode ser utilizada no tratamento de outras infecções, como infecções da pele e tecidos moles, infecções respiratórias e algumas infecções gastrointestinais.

17 NISTATINA E DUAS MULHERES

Nistatina



Fonte: Wikipedia.

A descoberta da nistatina é um importante marco na história da medicina, especialmente no campo dos antifúngicos. Esta descoberta está associada aos esforços de duas cientistas americanas, Rachel Fuller Brown, a química e Elizabeth Lee Hazen, a microbiologista, que, durante a década de 1940, estavam determinadas a encontrar soluções eficazes para infecções fúngicas.

Nos anos 1940 e 1950, a descoberta e o desenvolvimento de antibióticos estavam em pleno auge. Era a época de ouro. Enquanto muitos antibióticos estavam sendo descobertos para tratar infecções bacterianas, as infecções fúngicas permaneciam um desafio significativo, especialmente para pacientes imunocomprometidos ou aqueles submetidos a tratamentos com antibióticos a longo prazo. Esses tratamentos muitas vezes alteravam a microbiota normal dos pacientes, levando a infecções por fúngicas de difícil controle.

Hazen, a Microbiologista

Nascida em 24 de agosto de 1885 em Rich, Mississippi, filha de William Edgar Hazen e Maggie Harper Hazen, Elizabeth Lee Hazen ficou órfã aos três anos de idade. Ela e seus dois irmãos foram viver primeiro com a avó materna e depois com um tio paterno, que tinha três filhos próprios. Após frequentar a escola fundamental e média, ela ingressou na faculdade hoje conhecida como Mississippi *University for Women*. Elizabeth, atuou como professora de física e biologia no ensino médio em Jackson, Mississippi. Durante seus anos como professora, aproveitava suas férias frequentando os cursos de verão na Universidade do Tennessee e na Universidade da Virgínia.

Com o firme propósito de estudar na Universidade de Columbia, ela se mudou para a cidade de Nova York. Apesar das dúvidas iniciais das autoridades universitárias de Columbia sobre sua formação educacional no Sul, ela completou um mestrado em biologia. Logo após, ela deu início a um programa em bacteriologia médica no *College of Physicians and Surgeons* de Columbia, que foi interrompido para que ela pudesse servir na Primeira Guerra Mundial em laboratórios de diagnóstico do exército no Alabama e em Nova York.

Após a guerra, ela trabalhou como diretora assistente do laboratório clínico de um hospital na Virgínia Ocidental. Em 1923, retornou ao *College of Physicians and Surgeons* e concluiu seu doutorado em microbiologia quatro anos depois.

Em 1931, ela iniciou suas atividades no Departamento de Saúde do Estado de Nova York, na Divisão do Laboratório de Diagnóstico Bacteriológico, em Nova York. Hazen alcançou importantes

êxitos epidemiológicos, identificando as origens dos surtos de intoxicação alimentar e de antraz. Em 1944, foi escolhida para liderar uma investigação sobre fungos, que Waksman e outros reconheceram estar em uma competição antiga com bactérias e outros microrganismos. Hazen então estudou micologia no *College of Physicians and Surgeons* e montou uma coleção de fungos causadores de doenças na divisão, usada para identificar microrganismos em amostras enviadas por médicos de todo o estado.

Usando a técnica de amostras de solo que Waksman empregou com tanto sucesso, ela havia identificado, em 1948, novos agentes antifúngicos entre as bactérias filamentosas chamadas actinomicetos. Nesse ponto, eram necessários os talentos e o treinamento de um químico para procurar substâncias específicas com propriedades antifúngicas. O chefe da divisão, Gilbert Dalldorf, escolheu uma de suas químicas do *Albany State Laboratory*, Rachel Fuller Brown, para este trabalho.

Albany State Laboratory, hoje Albany College of Pharmacy and Health Sciences



Fonte: Disponível em: <https://www.univstats.com/colleges/albany-college-of-pharmacy-and-health-sciences/>.

Rachel Fuller Brown, a química

Rachel Fuller Brown nasceu em Springfield, Massachusetts. Durante o ensino fundamental, sua família mudou-se para Webster Groves, Missouri. Aos 12 anos, seus pais se separaram e sua mãe voltou para Springfield, levando Rachel e seu irmão. Quando chegou a hora da faculdade, Rachel se matriculou na Mount Holyoke College, graças a uma pequena bolsa de estudos de sua escola secundária e ao apoio financeiro de uma patronesse rica de Springfield. Em Holyoke, ela se formou em história e química. A conselho de Emma Perry Carr, chefe do departamento de química e renomada mentora de mulheres químicas, Rachel fez um mestrado em química na Universidade de Chicago.

Depois de terminar seu mestrado, Rachel ensinou em uma escola particular para meninas. Posteriormente, voltou à Universidade de Chicago em 1924 para fazer doutorado em química e bacteriologia. Com os rendimentos do ensino e do trabalho como assistente de ensino na pós-graduação, conseguiu pagar as bolsas educacionais das quais havia se beneficiado.

O Correios dos EUA e a Nistatina

A colaboração entre Elizabeth Hazen, em Nova York, e Rachel Fuller Brown, em Albany, foi bem-sucedida graças à eficiência do serviço postal dos EUA na década de 1940. Em seu laboratório em Nova York, Elizabeth cultivava organismos encontrados em amostras de solo e os testava *in vitro* para atividade contra dois fungos, *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans*. Se encontrasse atividade, ela enviava, pelo correio, a cultura específica para Albany em um pote de vidro. Rachel, por sua vez, utilizava extrações solventes meticulosas para isolar o agente ativo na cultura. Após isolar o ingrediente ativo, Rachel

o enviava de volta para Elizabeth em Nova York, onde era testado contra os fungos. Se fosse eficaz, sua toxicidade era avaliada em animais.

Quase todos os agentes que matavam os fungos de teste se revelaram altamente tóxicos em animais. Ironicamente, das centenas de amostras de solo enviadas para Elizabeth e Rachel de todo o mundo, a única cultura que passou por todas as barreiras foi originalmente encontrada no solo de um pasto dedicado a pecuária em uma fazenda de um amigo, William Nourse. O microrganismo foi identificado e nomeado em homenagem a ele, como *Streptomyces noursei*. Ela continha uma substância inicialmente chamada de fungicidina, nome que já havia sido utilizado para outra substância. Elas então renomearam a substância como nistatina, em homenagem ao Departamento de Saúde do Estado de Nova York (New York State) – Nystate.

Gilbert Dalldorf, chefe da Divisão, pressionou Elizabeth e Rachel para fazer um anúncio público de sua descoberta em uma reunião regional da Academia Nacional de Ciências. Os próximos passos incluíam a obtenção de uma patente para a nistatina, a produção do medicamento em grandes quantidades e seu teste em ensaios clínicos humanos, para os quais o estado não tinha recursos. Para garantir a patente, Dalldorf recorreu à Research Corporation, que na época prestava serviços legais para cientistas universitários e do setor público.

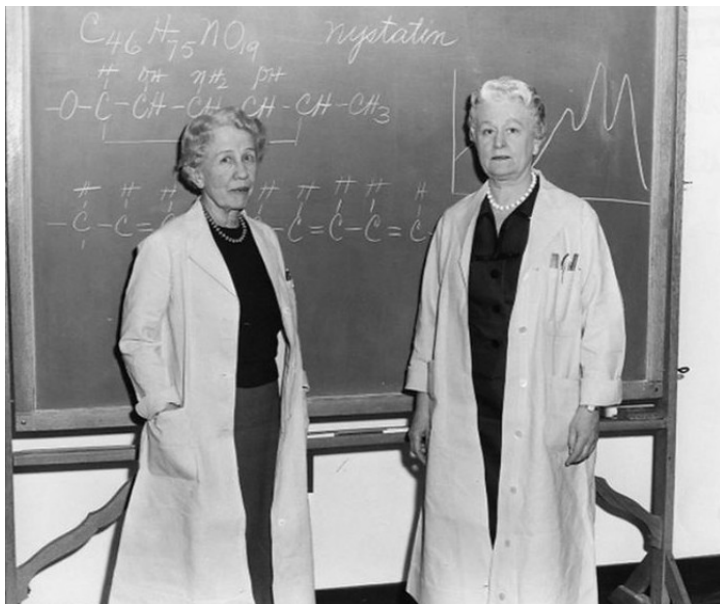
A E. R. Squibb comprou os direitos da patente, conduziu ensaios clínicos e licenciou a produção e comercialização para diversas empresas farmacêuticas. Os royalties dessas atividades foram reinvestidos na pesquisa científica pela *Research Corporation através do Brown-Hazen Research Fund*, que concedia bolsas a pesquisadores nas ciências biológicas durante a vigência da patente.

A descoberta da nistatina por Elizabeth Lee Hazen e Rachel Fuller Brown trouxe avanços significativos no tratamento de

infecções fúngicas e rendeu às cientistas diversos reconhecimentos. Elas foram agraciadas com a Medalha de Serviço Distinto de Nova York e a Medalha de Ouro Squibb em 1955, além de Rachel ter recebido a *Garvan Medal da American Chemical Society*. Ambas foram homenageadas com o *Chemical Pioneer Award do American Institute of Chemists* e, postumamente, introduzidas no *National Inventors Hall of Fame* em 1994. Suas contribuições foram amplamente publicadas e apresentadas em conferências internacionais, consolidando seu impacto na ciência e na saúde pública.

Os royalties provenientes da nistatina somaram US\$ 13,4 milhões. Brown e Hazen destinaram metade desse valor a uma fundação filantrópica para fomentar a pesquisa científica e a outra metade para apoiar o que ficou conhecido como o Fundo Brown-Hazen, destinado a ampliar a pesquisa e a experimentação em biologia e micologia. Entre 1957 e 1978, esse fundo foi a maior fonte individual de financiamento não federal para micologia médica nos Estados Unidos.

Dra. Rachel Brown (1898-1980) e Dra. Elizabeth Hazen (1885-1975)
no NYS Health Department (1953)



Fonte: Science History Institute. Elizabeth Lee Hazen and Rachel Fuller Brown [Internet]. Philadelphia: Science History Institute. Disponível em: <https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/elizabeth-lee-hazen-and-rachel-fuller-brown/>.

18 UM ANTIBIÓTICO NO JARDIM BOTÂNICO DE NOVA YORK

The chemical structure shows a cyclic peptide with eight amino acid residues: Leucine (Leu), Phenylalanine (Phe), Valine (Val), Tyrosine (Tyr), Isoleucine (Ile), Histidine (His), Proline (Pro), and Phenylalanine (Phe). The residues are connected by amide bonds in a closed ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at the chiral centers. The structure is drawn in a complex, non-linear fashion to show the connectivity of the cyclic backbone.

Fonte: Wikipedia.

René Jules Dubos (1901-1982) foi um microbiologista e ambientalista franco-americano cujas descobertas impulsionaram o campo da microbiologia e da medicina. Ele é reconhecido por suas contribuições na descoberta de antibióticos naturais, como a tirocidina e a gramicidina, e por seu papel pioneiro na compreensão da relação entre o ambiente e a saúde humana. Esta descrição tenta, mesmo que de forma simples, explorar sua vida, suas principais descobertas e o impacto duradouro de seu trabalho.

René Dubos nasceu em 20 de fevereiro de 1901, em *Saint-Burrice*, uma pequena vila na França. Desde jovem, ele demonstrou um interesse notável pela natureza e pelas ciências. Ele estudou na Universidade de Paris, onde recebeu um diploma em agricultura.

Seu interesse pela microbiologia foi despertado durante esse período, levando-o a buscar oportunidades de pesquisa nos Estados Unidos.

Em 1927, Dubos se mudou para os Estados Unidos para trabalhar no Instituto Rockefeller para Pesquisa Médica (agora Universidade Rockefeller) em Nova York. Sob a orientação do renomado patologista Oswald Avery, Dubos começou a explorar a capacidade dos microrganismos do solo de produzir substâncias antibacterianas. Sua pesquisa inicial focou-se em encontrar microrganismos que pudessem inibir o crescimento de bactérias patogênicas.

Nos anos 1930, a comunidade científica estava em busca de novos antibióticos para combater infecções bacterianas. Dubos acreditava que os microrganismos do solo que, competem entre eles, por recursos limitados, poderiam ser uma fonte rica de compostos antibacterianos. Ele começou a coletar amostras de solo de várias fontes e a cultivá-las no laboratório do Instituto Rockefeller.

Dubos coletou amostras de solo de locais variados, embora as fontes exatas dessas amostras não sejam frequentemente especificadas. Ele trouxe essas amostras para o laboratório e cultivou os microrganismos presentes em condições controladas. Usando técnicas de microbiologia, ele testou os extratos desses cultivos contra várias bactérias patogênicas, buscando sinais de inibição do crescimento bacteriano.

Em 1939, Dubos conseguiu isolar um composto antibacteriano de uma cultura de microrganismos do solo. Ele chamou este composto de Tirosidina. A Tirosidina mostrou-se eficaz contra várias bactérias patogênicas, tornando-se um dos primeiros antibióticos naturais a ser utilizado em humanos.

René Dubos batizou o antibiótico que descobriu como “Tirosidina” devido à sua composição química. A Tirosidina é um peptídeo antibiótico que contém o aminoácido tirosina. O nome “Tirosidina” deriva, portanto, de “Tirosina”, refletindo a presença desse aminoácido em sua estrutura.

A Tirosidina foi utilizada para tratar infecções bacterianas em uma época em que poucas opções de tratamento estavam disponíveis. Embora a Tirosidina tenha sido eventualmente superada por outros antibióticos mais eficazes, sua descoberta estabeleceu a viabilidade de buscar antibióticos naturais em microrganismos do solo. A metodologia desenvolvida por Dubos inspirou muitos outros cientistas a seguir caminhos semelhantes, levando à descoberta de inúmeros outros antibióticos.

Após o sucesso com a Tirosidina, Dubos continuou sua pesquisa em busca de outros antibióticos naturais. Ele concentrou seus esforços em bactérias do gênero *Bacillus*, conhecidas por suas propriedades antibacterianas. Em 1939, durante suas pesquisas no Instituto Rockefeller, Dubos isolou uma cepa de *Bacillus brevis* que produzia um composto com forte atividade antibacteriana. Estava descoberta a gramicidina.

A gramicidina foi isolada de uma amostra de solo coletada no Jardim Botânico de Nova York. Dubos cultivou a cepa de *Bacillus brevis* em condições laboratoriais, permitindo que os microrganismos crescessem e secretassem substâncias antibacterianas no meio de cultura.

Dubos e sua equipe trabalharam para isolar e purificar o composto antibacteriano produzido pelo *Bacillus brevis*. Eles nomearam este composto de gramicidina em homenagem ao grande

bacteriologista dinamarquês Hans Christian Gram, que por meio de seu método de coloração, dividiu as bactérias em duas categorias principais: gram-positivas e gram-negativas. A purificação da gramicidina envolveu processos de extração e cristalização para obter uma forma pura e ativa.

A gramicidina foi testada contra várias bactérias patogênicas, demonstrando ser altamente eficaz contra bactérias gram-positivas. Durante a Segunda Guerra Mundial, a gramicidina foi utilizada principalmente para tratar infecções tópicas, como feridas, devido à sua eficácia em prevenir infecções em ambientes de combate.

Imagem retratando René Dubos no Jardim Botânico de Nova York – (anos 1930)



Fonte: OpenAI. *Imagem retratando René Dubos no Jardim Botânico de Nova York – (anos 1930)*. DALL-E 11.31.53. GPT-3.5 versão de 7 jul. 2024. Inteligência Artificial. Disponível em: <https://chat.openai.com/>. Acesso em: 7 jul. 2024.

A descoberta da gramicidina foi um avanço significativo na medicina de guerra, contribuindo para a redução da mortalidade por infecções de feridas entre os soldados. Além disso, a gramicidina abriu caminho para a exploração de outros antibióticos derivados de *Bacillus*, ampliando o arsenal de medicamentos disponíveis para combater infecções bacterianas.

René Dubos não foi apenas um pioneiro na descoberta de antibióticos, mas também um visionário que compreendeu a importância da relação entre o ambiente e a saúde humana. Ele cunhou a famosa frase “Pense globalmente, aja localmente”, destacando a interdependência entre as ações locais e os impactos globais.

Dubos escreveu vários livros influentes, incluindo “So Human an Animal”, que ganhou o Prêmio Pulitzer, onde ele discutiu as interações complexas entre saúde, meio ambiente e sociedade. Seus trabalhos inspiraram gerações de cientistas e ambientalistas a considerar a saúde humana em um contexto mais amplo, incluindo fatores ambientais e sociais.

Sua abordagem holística e integrada à saúde e ao ambiente continua a ser relevante hoje, inspirando novas pesquisas e políticas voltadas para a promoção da saúde pública e a sustentabilidade ambiental.

19 O FUTURO DOS ANTIBIÓTICOS E O CONCEITO DE ONE HEALTH

Nos últimos 70 anos, o uso de antibióticos transformou radicalmente as práticas médicas, salvando milhões de vidas ao combater infecções que antes eram consideradas fatais. No entanto, esse uso tem sido acompanhado de desafios significativos, como o aumento da resistência antimicrobiana, com perda do potencial antimicrobiano, que ameaça tornar ineficazes os tratamentos atuais. Nesse contexto, o conceito de *One Health* emerge como uma abordagem integrativa crucial para enfrentar as questões de saúde pública globais, de uma maneira que respeita a conexão entre pessoas, animais, plantas e seus ambientes compartilhados.

A expansão e ocupação descontroladas do ser humano em ambientes anteriormente inexplorados tem levado a um contato mais frequente com novos microrganismos, criando oportunidades para o surgimento de doenças. Isso foi evidenciado pelas recentes epidemias e pandemias, como a COVID-19, que destacaram os perigos de uma interação mal administrada com o meio ambiente.

Além disso, o uso excessivo e muitas vezes inadequado de antibióticos tem contribuído para a resistência antimicrobiana. Isso ocorre tanto em contextos médicos quanto na agropecuária, onde antibióticos são utilizados em larga escala para promover o crescimento e prevenir doenças em animais, muitas vezes sem necessidade.

O conceito de *One Health* reconhece que a saúde humana está intrinsecamente ligada à saúde dos animais e do meio ambiente. Esta abordagem busca promover um esforço coordenado entre diversas

disciplinas científicas e setores para alcançar melhores resultados de saúde pública.

Algumas estratégias devem ser adotadas para prevenção de novas infecções e pandemias:

- a) evitar a invasão de habitats naturais e o contato direto com animais selvagens pode reduzir a emergência de novas doenças zoonóticas;
- b) programas de vacinação: ampliar e melhorar os programas de vacinação para prevenir doenças antes que elas necessitem de tratamento via antibióticos, diminuindo assim a pressão sobre o uso desses medicamentos;
- c) uso responsável de antibióticos: implementar políticas rigorosas para o uso de antibióticos, reservando-os para casos onde são estritamente necessários e garantindo que seu uso seja feito de maneira a minimizar o desenvolvimento de resistência.

A resistência antimicrobiana é uma das maiores ameaças à saúde global no século XXI. A abordagem de *One Health* oferece uma solução viável para mitigar esse problema através de uma ação coordenada que integra a proteção do meio ambiente, o controle de doenças em animais e a promoção da saúde humana. Ao adotar estratégias que reduzam a necessidade de antibióticos e melhoram a gestão de nossos recursos naturais, podemos esperar um futuro onde convivamos de forma mais harmônica com os microrganismos, ao invés de perpetuar um ciclo de resistência e doença.

20 A RELAÇÃO HOMEM-ANIMAL-AMBIENTE E O SURGIMENTO DE EPIDEMIAS

Ao longo das últimas décadas, o mundo testemunhou o surgimento de várias epidemias resultantes de interações entre humanos, animais e meio ambiente. Esses eventos destacam os riscos associados à invasão humana em habitats naturais e a interação com a microbiota animal. Examinaremos casos emblemáticos como a AIDS, a gripe aviária, a gripe suína e a COVID-19 para entender as consequências dessas interações e a importância de estabelecer barreiras biológicas eficazes.

A pandemia de AIDS, identificada nos anos 1980, é amplamente aceita como tendo se originado de vírus similares ao HIV encontrados em chimpanzés e outros primatas. Acredita-se que o vírus tenha sido transmitido aos humanos por meio do contato com sangue infectado durante a caça e consumo de carne desses animais. Esta foi uma das primeiras grandes evidências do perigo das zoonoses emergentes.

A gripe aviária, causada pelo vírus H5N1, surgiu de interações próximas entre humanos e aves domésticas e selvagens. Este vírus, altamente patogênico, demonstrou não apenas a facilidade de transmissão entre aves, mas também o potencial de infecção cruzada para humanos, destacando a vulnerabilidade humana a patógenos de animais que vivem em proximidade.

O vírus H1N1, responsável pela pandemia de gripe suína em 2009, teve origem no México, possivelmente devido à interação próxima entre um menino (paciente zero) e porcos em condições

inadequadas de saúde pública. Este evento reforçou a noção de que as práticas de manejo de animais domésticos podem facilitar o surgimento de doenças zoonóticas.

A pandemia de COVID-19, que teve seus primeiros casos reportados na China em 2019, é suspeita de ter origem em morcegos, com os pangolins sendo possíveis hospedeiros intermediários antes de alcançar os humanos. Este caso destacou ainda mais os riscos de transmissão de doenças em mercados onde animais selvagens são comercializados.

A primeira grande lição dessas epidemias é a necessidade de respeitar os habitats naturais e evitar a interação direta com a microbiota selvagem. A preservação ambiental é crucial não apenas para a saúde do ecossistema, mas também para a proteção da saúde humana.

É fundamental implementar medidas de segurança biológica para evitar a mistura das microbiotas humana, animal e selvagem. Isso inclui controle rigoroso de práticas agropecuárias, monitoramento de saúde em comunidades próximas a habitats selvagens e regulamentação estrita do comércio de animais selvagens.

As interações humanas inadequadas com animais têm levado a crises sanitárias e humanitárias severas. Respeitar a microbiota dos animais e estabelecer barreiras biológicas são passos essenciais para prevenir futuras epidemias. A história das doenças zoonóticas é um claro indicativo de que é necessário reavaliar e adaptar constantemente nossas práticas para coexistir de forma segura e sustentável com o mundo natural.

21 REESTABELECENDO RELAÇÕES ENTRE HUMANOS E MICRO-ORGANISMOS

Desde a descoberta dos antibióticos na década de 1940, a abordagem predominante no tratamento de doenças infecciosas tem sido a erradicação de patógenos. No entanto, esta estratégia resultou no desenvolvimento de resistência antimicrobiana, criando superpatógenos mais difíceis de combater. Portanto, é imperativo redefinir nossa relação com os microrganismos, buscando uma coexistência comensal ao invés de um confronto direto. Trata-se de puro fenômeno Darwiniano, ou seja, quanto mais usam-se antibióticos, tornando o ambiente hostil para bactérias, mais elas se adaptarão e desenvolverão mecanismos de defesa e se tornarão cada vez mais e mais fortes.

A relação entre o Darwinismo e a resistência aos antibióticos é um exemplo claro de seleção natural, um dos conceitos fundamentais do Darwinismo proposto por Charles Darwin. A seleção natural explica como traços genéticos que favorecem a sobrevivência e a reprodução tornam-se mais comuns em uma população ao longo das gerações.

No contexto da resistência aos antibióticos, as bactérias que possuem mutações genéticas que as tornam resistentes a um antibiótico específico têm uma vantagem de sobrevivência significativa quando expostas a esses antibióticos. Essas bactérias sobreviventes podem se reproduzir e passar suas características de resistência para suas descendentes. Com o tempo, o uso contínuo de antibióticos pode levar a uma população de bactérias predominantemente resistentes, pois as variantes sensíveis foram dizimadas pelo antibiótico, reduzindo a concorrência para as cepas resistentes. É isso que temos feito nos últimos 80 anos, criando exemplares resistentes.

Este processo é um exemplo direto de seleção natural porque o ambiente (neste caso, um ambiente contendo antibióticos) favorece organismos com certas características genéticas (resistência a antibióticos) sobre outros. Portanto, a resistência aos antibióticos é um caso de evolução microbiana em resposta à pressão seletiva imposta pelo uso humano de medicamentos antimicrobianos.

Outra importante medida para se conviver com organismos patogênicos é a prevenção da infecção. A pandemia de COVID-19 ilustrou como mudanças comportamentais e medidas sanitárias podem efetivamente reduzir a transmissão de patógenos. A higiene das mãos, o uso de máscaras e o distanciamento social demonstraram ser práticas eficazes que devem ser mantidas e aprimoradas para prevenir futuras infecções.

O fortalecimento da imunidade natural através de um estilo de vida saudável e da vacinação é fundamental. As vacinas têm um papel crucial na prevenção de doenças, permitindo ao corpo humano desenvolver defesas contra patógenos sem a necessidade de exposição direta. Este método não só previne a ocorrência de doenças, mas também reduz a dependência de antibióticos.

Tratamento Racional e Novas Terapias: Quando a prevenção e a imunização não são suficientes para evitar a infecção, o tratamento racional se torna necessário. Isso significa usar antibióticos somente quando essencial e na dosagem e tempo corretos. Além disso, terapias emergentes como o uso de bacteriófagos representam uma alternativa promissora que precisa ser mais explorada. Bacteriófagos são vírus que infectam e destroem bactérias específicas, oferecendo uma maneira direcionada de tratar infecções sem contribuir para a resistência antimicrobiana ou para seleção de exemplares resistentes.

A resistência antimicrobiana, não é mais uma questão de “se”, mas uma questão de “quando”. Trata-se de uma crise global que requer uma abordagem renovada na relação entre humanos e microrganismos. Ao adotar práticas de prevenção eficazes, fortalecer a imunidade com vacinas e utilizar tratamentos racionais, podemos trabalhar em direção a uma coexistência mais harmoniosa. Estas estratégias não apenas controlam melhor as infecções, mas também preservam a eficácia dos antibióticos para gerações futuras, enquanto exploram novas terapias que podem impactar o tratamento de doenças infecciosas.

22 PROCURA POR NOVAS FONTES

A busca por novos antibióticos tem levado cientistas a explorar fontes bastante inusitadas e exóticas, refletindo a necessidade urgente de novos medicamentos diante da crescente resistência antimicrobiana. Algumas dessas fontes incluem:

Saliva de Dragão-de-Komodo: Este grande lagarto é conhecido por sua mordida letal, que se acreditava ser devido a bactérias patogênicas em sua saliva. Estudos recentes, no entanto, sugerem que peptídeos antimicrobianos presentes na saliva podem ser responsáveis por suas propriedades bactericidas, o que torna a saliva uma fonte potencial para novos antibióticos.

Veneno de Insetos e Aracnídeos: Venenos de diversas espécies, como escorpiões, aranhas e abelhas, contêm peptídeos que podem ser eficazes contra bactérias e outros microrganismos. Esses peptídeos são estudados como potenciais antibióticos devido à sua capacidade de romper membranas celulares bacterianas.

Solo e sedimentos marinhos: O solo é uma fonte tradicional e ainda rica em organismos produtores de antibióticos, como as bactérias do gênero *Streptomyces*. Além disso, sedimentos marinhos e organismos aquáticos, como esponjas e corais, são explorados por produzirem compostos únicos que podem atuar como antibióticos eficazes.

Microrganismos de Ambientes Extremos: Bactérias e fungos que vivem em ambientes extremos, como fontes hidrotermais profundas, desertos e regiões polares, são capazes de produzir substâncias bioativas únicas que podem ser utilizadas na medicina.

Plantas e sua microbiota: Plantas e os microrganismos associados a elas são uma fonte constante de novos compostos antibacterianos. O estudo de interações planta-micróbio pode revelar mecanismos de defesa antimicrobiana que são novos para a ciência.

Cocktail de Bacteriófagos: O uso de vírus que infectam bactérias, conhecidos como bacteriófagos, é outra área de interesse. Esses vírus podem ser usados diretamente como tratamento (fagoterapia) ou suas enzimas podem ser exploradas para desenvolver novos antibióticos.

Estas fontes são apenas alguns exemplos de onde pesquisadores estão procurando novos antibióticos, mostrando a diversidade e criatividade necessárias na pesquisa para superar os desafios da resistência antimicrobiana.

23 PARA ALÉM DAS FONTES NATURAIS

O uso de inteligência artificial (IA) e a modelagem molecular são áreas de tecnologia que estão revolucionando a descoberta e o desenvolvimento de novos antibióticos. Essas abordagens oferecem ferramentas poderosas para acelerar e otimizar o processo de pesquisa, reduzindo custos e aumentando a eficiência. Aqui estão alguns aspectos chave sobre como essas tecnologias estão sendo utilizadas:

Modelagem Molecular: Esta técnica utiliza softwares para modelar a estrutura tridimensional de moléculas biológicas, como proteínas e ácidos nucleicos, permitindo aos pesquisadores entender melhor como essas moléculas interagem com potenciais medicamentos. Na descoberta de antibióticos, a modelagem molecular ajuda a identificar como as substâncias se ligam a alvos bacterianos específicos, prever a eficácia e otimizar as estruturas moleculares para maior atividade e menor toxicidade.

Screening Virtual: Utilizando vastos bancos de dados de compostos químicos, a modelagem molecular pode ser usada para realizar *screening* virtual, procurando moléculas que se encaixem em sítios ativos específicos de proteínas bacterianas. Isso permite a identificação rápida de candidatos promissores sem a necessidade de ensaios físicos iniciais.

Uso de Inteligência Artificial: A IA está transformando a descoberta de fármacos por sua capacidade de aprender padrões complexos e fazer previsões a partir de grandes conjuntos de dados. No contexto dos antibióticos, a IA pode:

- a) prever a interação entre compostos e alvos biológicos, melhorando a seleção de moléculas que possam ser eficazes como antibióticos;
- b) otimizar as propriedades dos fármacos, ajustando as moléculas para melhorar sua eficácia, reduzir a resistência e minimizar os efeitos colaterais;
- c) gerar novas moléculas através de algoritmos de aprendizado de máquina, como redes neurais, que podem propor estruturas químicas completamente novas baseadas em características desejadas.

Como exemplos práticos, temos que em 2020, pesquisadores do MIT (*Massachusetts Institute of Technology*) usaram um modelo de aprendizado profundo para identificar um novo composto, o halicina, que mostrou ser eficaz contra muitas bactérias resistentes em testes laboratoriais.

A halicina é um antibiótico descoberto por meio de um processo inovador utilizando IA para analisar e prever moléculas que poderiam ser eficazes como antibióticos. Esta descoberta foi feita por pesquisadores do MIT e publicada em 2020.

O que torna a halicina particularmente notável é que ela foi identificada usando um algoritmo de aprendizado profundo, que foi treinado para analisar a estrutura química de compostos e prever quais poderiam efetivamente matar bactérias. O modelo de IA usado foi originalmente projetado para identificar moléculas com potencial de inibir o crescimento de células cancerosas. Os pesquisadores adaptaram o algoritmo para procurar estruturas químicas que pudessem bloquear a capacidade das bactérias de produzir energia, interferindo em seu metabolismo.

O nome “halicina” é uma homenagem ao computador HAL 9000 do filme “2001: Uma Odisseia no Espaço”. O composto originalmente foi investigado como possível tratamento para diabetes, mas não teve sucesso nessa aplicação. No entanto, quando testado contra bactérias, mostrou-se extremamente eficaz, inclusive contra cepas resistentes a múltiplos medicamentos, como o MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina).

HAL9000 (Heuristically programmed ALgorithmic computer).
2001: Uma Odisseia no Espaço



Fonte: Wikipedia.

Um dos grandes benefícios da halicina é que, nos testes iniciais, as bactérias não desenvolveram resistência a ela, o que é um problema significativo com muitos antibióticos atuais. Isso indica seu potencial como uma nova classe de antibióticos que poderia ser usada em infecções que atualmente são difíceis de tratar devido à resistência antibiótica.

A descoberta da halicina é um exemplo promissor de como as tecnologias de IA podem ser aplicadas na pesquisa biomédica para acelerar a descoberta de novos medicamentos e abordar algumas das questões mais desafiadoras na saúde global.

The Doctor (1891) - Samuel Luke Fields (1843-1927)



Fonte: Medicina e arte- o quadro “The Doctor” (1891). Localização – Tate Gallery – Londres. Disponível em: <https://www.oncosp.com/obras-de-arte>.

Em um mundo enfrentando crescentes ameaças de resistência antimicrobiana, a prudência no uso de antibióticos torna-se vital. A pintura “*The Doctor*” de Sir Samuel Luke Fildes, que captura o desespero de um pai e uma mãe diante da impotência médica contra uma doença infecciosa, serve como um poderoso lembrete dos riscos que corremos se não conseguirmos controlar o uso de nossos recursos terapêuticos mais valiosos.

A resistência a antibióticos é frequentemente alimentada pelo uso excessivo e inadequado dessas substâncias. Como consequência,

doenças antes facilmente tratáveis tornam-se novamente mortais, trazendo-nos de volta a um cenário similar ao pré-antibióticos, onde opções terapêuticas eram limitadas e muitas vezes ineficazes contra infecções severas.

O cenário descrito em *“The Doctor”* ilustra um tempo em que os médicos pouco podiam fazer além de oferecer conforto. Hoje, apesar dos avanços tecnológicos e médicos, corremos o risco de retornar a essa realidade se não mudarmos nossa abordagem em relação ao uso de antibióticos.

Entender o passado para adaptar o futuro. Encoraje a todos a aprenderem com a história dos antibióticos, incluindo as descobertas pioneiras e os erros cometidos. Compreender esse histórico pode ajudá-los a contribuir de maneira mais eficaz e responsável para o desenvolvimento futuro de terapias antimicrobianas.

Fomentar o desenvolvimento de novos antibióticos, bem como de terapias alternativas, como os já mencionados bacteriófagos, pode oferecer novas soluções para o tratamento de infecções resistentes. O investimento em pesquisa também deve incluir métodos para melhorar a imunização e a prevenção de doenças.

Promover a conscientização sobre o uso correto de antibióticos entre profissionais de saúde e o público é essencial. Campanhas educativas podem ajudar a diminuir a demanda por antibióticos para infecções virais, por exemplo, para as quais esses medicamentos são ineficazes.

Implementar políticas mais restritas para a prescrição de antibióticos deve ajudar a garantir que esses medicamentos sejam usados apenas quando absolutamente necessário. Essas políticas

devem ser apoiadas por diretrizes clínicas atualizadas e práticas baseadas em evidências.

O investimento em pesquisa também deve incluir métodos para melhorar a imunização e a prevenção de doenças. A pintura “*The Doctor*” reflete uma era em que a medicina muitas vezes se encontrava impotente diante das doenças infecciosas. Para evitar um retorno a essas circunstâncias, é crucial que preservemos os antibióticos como uma linha de defesa preciosa, usando-os de maneira responsável e investindo em alternativas inovadoras.

Desta forma, poderemos assegurar que as futuras gerações tenham as ferramentas necessárias para combater infecções de maneira eficaz e segura e que esse quadro não seja uma premonição, mas apenas mais uma bela obra de arte.

REFERÊNCIAS

- ABOUT PHARMA. *Storia della cefalosporina che restò in Sardegna*. Disponível em: <https://www.aboutpharma.com/scienza-ricerca/storia-della-cefalosporina-che-resto-in-sardegna/>. Acesso em: 14 jun. 2024.
- AMERICAN Chemical Society National Historic Chemical Landmarks. *Penicillin production through deep-tank fermentation*. Disponível em: <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/penicillin.html>. Acesso em: 14 jun. 2024.
- AMERICAN Chemical Society. *Gertrude Elion*. Disponível em: <https://www.acs.org/education/whatischemistry/women-scientists/gertrude-elion.html>. Acesso em: 14 jun. 2024.
- AMERICAN Chemical Society National Historic Chemical Landmarks. *Penicillin production through deep-tank fermentation*. Disponível em: <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html#:~:text=On%20March%201%2C%201944%2C%20Pfizer,culture%20in%20Brooklyn%2C%20New%20York>. Acesso em: 14 jun. 2024.
- ARAÚJO, Ana Brígida Neves. *As doenças infecciosas e a história dos antibióticos*. Porto: Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde, 2013.
- BAYER. *Gerhard Domagk*. Disponível em: <https://www.bayer.com/en/history/gerhard-domagk>. Acesso em: 14 jun. 2024.
- BISACCHI, G. S. Origins of the Quinolone class of antibacterials: an expanded “discovery story”. Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 58, p. 4874-4882, mar. 2015. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/jm501881c>. Acesso em: 29 jul. 2024.
- BO, G. Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 6, Suppl. 3, p. 6-9, 2000. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(15\)30266-4/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(15)30266-4/fulltext). Acesso em: 29 jul. 2024.
- BUTLER, M. S. *et al.* Glycopeptide antibiotics: back to the future. *The Journal of Antibiotics*, v. 67, n. 9, p. 631-644, Sept. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25118105/>. Acesso em: 29 jul. 2024.

CALFEE, D. P. Rifamycins. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. (eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005. Cap. 26.

CALIDAD e Inocuidad Alimentaria. *Historia de la estreptomicina*. Disponível em: <https://calidadeinocuidadalimentaria.wordpress.com/2021/11/01/historia-estreptomicina/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

COOPER, G. L.; GIVEN, D. B. *Vancomycin*: a comprehensive review of 30 years of clinical experience. New York: Park Row Publishers, 1986.

DOMAGK, G. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, v. 61, n. 7, p. 250–253, 1935. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1129486>. Acesso em: 2 set. 2024.

DUGGAR B. M. Aureomycin: a product of the continuing search for new antibiotics. *Ann N Y Acad. Sci.*, Nova York, v. 30, n. 51 (art. 2), p. 177-81, nov. 1948. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18112227/>. Acesso em: 29 jul. 2024.

ESPACENET. US2653899A - *Erythromycin production*. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/023080663/publication/US2653899A?q=pn%3DUS2653899>. Acesso em: 14 jun. 2024.

EUROPEAN HEART JOURNAL. v. 41, n. 47, p. 4453, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/47/4453/6053501>. Acesso em: 14 jun. 2024.

FILIPIKNOW. *Abelardo Aguilar and the discovery of erythromycin*. Disponível em: <https://filipiknow.net/abelardo-aguilar-erythromycin/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

FLIPSCIENCE. *Erythromycin*. Disponível em: <https://www.flipscience.ph/flipfacts/erythromycin/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

FRIENDS OF ALBANY HISTORY. *Dr. Elizabeth Lee Hazen*. Disponível em: <https://friendsofalbanyhistory.wordpress.com/tag/dr-elizabeth-lee-hazen/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

GAYNES, R. The discovery of Penicillin - new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging Infectious Diseases*, v. 23, n. 5, p. 849-853, May 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403050/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

HEALTH MATTERS. *Bacitracin discovery*. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20210227164020/https://healthmatters.nyp.org/bacitracin-discovery/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

HISTORY of Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*, v. 42, Supl. 1, p. S5, 2006. Disponível em: <https://www.ficm.ac.uk/blog/vancomycin>. Acesso em: 14 jun. 2024.

IBRAHIM, A. *et al.* *Pneumocystis jiroveci pneumonia: a review of management in human immunodeficiency virus (HIV) and non-HIV immunocompromised Patients*. *Avicenna Journal Medicine*, Noida, v. 13, n. 1, p. 23-34, mar. 2023. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-1764375>. Acesso em: 2 set. 2024.

INDEPENDENT. *Obituary: George Hitchings*. Disponível em: <https://www.independent.co.uk/news/obituaries/obituary-george-hitchings-1151262.html>. Acesso em: 14 jun. 2024.

JAMA. Bacitracin, a new antibiotic. *Journal of the American Medical Association*, v. 129, n. 14, p. 953-954, 1945. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/276750>. Acesso em: 30 jul. 2024.

JOHNSON, B. A.; ANKER, H.; MELENEY, F. L. *Bacitracin: a new antibiotic produced by a member of the b. subtilis group*. *Science*, v. 102, n. 2650, p. 376-377, Oct. 1945. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.102.2650.376>. Acesso em: 29 jul. 2024.

JUKES, T. H. Some historical notes on chlortetracycline. *Reviews of Infectious Diseases*, Chicago, v. 7, n. 5, p. 702-707, sept./oct. 1985. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/4453725>. Acesso em: 29 jul. 2024.

KARGER. *Paul Ehrlich: contributions to immunology and neuroscience*. Disponível em: <https://karger.com/jin/article/8/2/111/180697/Paul-Ehrlich-1854-1915-and-His-Contributions-to>. Acesso em: 14 jun. 2024.

KARGER. *Paul Ehrlich: contributions to pharmacology and therapeutics*. Disponível em: <https://karger.com/pha/article-pdf/82/3/171/3420569/000149583.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2024.

LADY SCIENCE. *Forgotten women researchers in the race for antibiotics*. Disponível em: <https://www.ladyscience.com/features/forgotten-women-researchers-in-the-race-for-antibiotics-2021>. Acesso em: 14 jun. 2024.

MAKING penicillin possible: Norman Heatley remembers. *ScienceWatch*, Oxford, 2007. Archived from the original on 21 February 2007. Disponível em: https://web.archive.org/web/20070221041204/http://www.sciencewatch.com/interviews/norman_heatly.htm. Acesso em: 2 set. 2024.

McGUIRE, J. M. *et al.* Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother*, Northfield, v. 2, n. 6, p. 281-3, June. 1952. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24541924/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

MURRAY, J. F.; SCHRAUFNAGEL, D. E.; HOPEWELL, P. C. Treatment of tuberculosis: a historical perspective. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 12, n. 12, p. 1749–1759, dec. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26653188/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

NCPEDIA. *Elion and Hitchings*. Disponível em: <https://www.ncpedia.org/biography/elion-and-hitchings>. Acesso em: 14 jun. 2024.

NELSON, M. L.; LEVY, S. B. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci.*, n. 1241, p. 17-32, Dec. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191524/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

NEMESIS MAGAZINE. *L'intuizione di Brotzu e Spanedda*: dalle acque di Su Siccu la straordinaria scoperta delle cefalosporine. Disponível em: <https://www.nemesismagazine.it/storie-lintuizione-di-brotzu-e-spanedda-dalle-acque-di-su-siccu-la-straordinaria-scoperta-delle-cefalosporine/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

NOBEL PRIZE. *George Hitchings biographical*. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/hitchings/biographical/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

NOBEL PRIZE (org). *Paul Ehrlich – Biographical*. Nobel Prize Outreach AB 2024. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/biographical/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

NYU. *Bacitracin*. Disponível em: <https://web.archive.org/web/20140428190211/https://files.nyu.edu/jmm257/public/other/bacitracin.html>. Acesso em: 14 jun. 2024.

OTTEN, H. Domagk and the development of the sulphonamides. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 17, n. 6, p. 689–690, June 1986. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/17/6/689/734551?login=true>. Acesso em: 30 jul. 2024.

PÉREZ, P. R. Fosfomicin: 50 years of a great discovery (1969-2019). *Archivos Españoles de Urología*, v. 75, n. 6, p. 482-488, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36138496/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

REBSTOCK, M. C. *et al.* Chloramphenicol (Chloromycetin). IV. Chemical Studies. *Journal of the American Chemical Society*, v. 71, n. 7, p. 2458-2462, 1949. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja01175a065>. Acesso em: 2 set. 2024.

RIFKIND, D.; FREEMAN, G. L. Prontosil and the sulfonamides. The Nobel Prize Winning *Discoveries in Infectious Diseases*, p. 39-42, 2005. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/288226450_Prontosil_and_the_sulfonamides. Acesso em: 30 jul. 2024.

ROSEN, W. *Miracle cure: the creation of antibiotics and the birth of modern medicine*. New York: Viking, 2017.

RUBINSTEIN, E.; KEYNAN, Y. Vancomycin Revisited – 60 Years Later. *Frontiers in Public Health*, v. 2, p. 217, oct. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401098/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

SCARPA, B. Homage from one Sardinian to another. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 6, Suppl. 3, p. 3-5, 2000. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(15\)30265-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(15)30265-2/fulltext). Acesso em: 30 jun. 2024.

SCIENCE HISTORY INSTITUTE. *Elizabeth Lee Hazen and Rachel Fuller Brown*. Philadelphia: Science History Institute. Disponível em: <https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/elizabeth-lee-hazen-and-rachel-fuller-brown/>. Acesso em: 23 jun. 2024.

SCIENCE HISTORY INSTITUTE. *George Hitchings and Gertrude Elion*. Disponível em: <https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/george-hitchings-and-gertrude-elion/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

SEMINARS in Pediatric Infectious Diseases. v. 14, n. 1, p. 60-63, jan. 2003.

SEMINARS in Pediatric Infectious Diseases. v. 15, n. 1, p. 58-64, jan. 2004.

SENSI, P. History of the development of Rifampin. *Reviews of Infectious Diseases*, Chicago, v. 5, Supl. 3, jul./aug. 1983. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/4453138>. Acesso em: 30 jul. 2024.

SMITHSONIAN MAGAZINE. *One girl's mishap led to the creation of the antibiotic Bacitracin*. Disponível em: <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/one-girl-mishap-creation-antibiotic-bacitracin-180963236/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

SPMI. *Gerhard Domagk and the development of the Sulphonamides*. Disponível em: https://www.spmi.pt/revista/vol04/eng_vol4_n3_1997_174_177.pdf. Acesso em: 30 jul. 2024.

THE NATIONAL World War II Museum. *Dorothy Hodgkin and Penicillin Insulin*. Disponível em: <https://www.nationalww2museum.org/war/articles/dorothy-hodgkin-penicillin-insulin>. Acesso em: 14 jun. 2024.

THE NEWS TODAY. *Iloilo News*. Disponível em: <https://www.thenewstoday.info/2005/05/03/iloilonews3.htm>. Acesso em: 14 jun. 2024.

WHAT IS BIOTECHNOLOGY. *Salvarsan*. Disponível em: <https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/exhibitions/antimicrobial/index/salvarsan>. Acesso em: 14 jun. 2024.

WIKIPEDIA. *Eritromicina*. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Eritromicina>. Acesso em: 14 jun. 2024.

WIKIPEDIA. *Giuseppe Brotzu*. Disponível em: https://it.wikipedia.org/wiki/Giuseppe_Brotzu. Acesso em: 14 jun. 2024.

WOMED. *History of vancomycin*. Disponível em: https://www.wdms.org/wp-content/uploads/2020/08/womed_jul-aug11.pdf. Acesso em: 14 jun. 2024.

WRIGHT, P. M.; SEIPLE, I. B.; MYERS, A. G. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. *Angewandte Chemie International*, v. 53, n. 34, p. 8840–8869, aug. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24990531/>. Acesso em: 30 jul. 2024.