

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

RENAN CORRÊA BRAGA

**HISTÓRIA DOS ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Vitória

2019

RENAN CORRÊA BRAGA

## **HISTÓRIA DOS ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria das Graças Silva Mattêde

Vitória

2019

Renan Corrêa Braga

## **HISTÓRIA DOS ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Vitória, 22 de maio de 2019.

---

Profª Drª Maria das Graças Silva Mattêde  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
Orientadora

---

Profª Maria da Graça von Kruger Pimentel  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

---

Drº Firmino Braga Neto  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

*Dedico este trabalho a Deus, fonte de sabedoria e que tudo sustenta. Aos meus pais, Antônio Carlos e Maria Madalena e a minha família, que me deram apoio em todos os momentos difíceis. À professora Dr<sup>a</sup> Graça, pelo incentivo e dedicação.*  
*Renan*

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço primeiramente a Deus, fonte de toda sabedoria e ciência, causa da minha existência e amor incondicional.*

*Aos meus pais e familiares, por terem me dado todo o apoio para chegar até aqui sem medir esforços.*

*À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria das Graças Silva Mattêde, por ter me dado a oportunidade de realizar este trabalho e confiar na sua realização desde o início.*

*“A humildade é necessária ao que deseja aprender”.*  
*(Hugo de São Vitor)*

## RESUMO

**Objetivo:** Revisar bibliografia sobre história dos antibióticos com a finalidade de tornar melhor a compreensão sobre a epidemiologia de doenças infectocontagiosas com grande importância. **Método:** Pesquisa qualitativa e descritiva de revisão de literatura. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, SCIELO e arquivos físicos de bibliotecas. **Resultado:** Os dados apontaram para a descrição da descoberta dos micro-organismos, além da maior compreensão sobre os mecanismos de contágio de doenças infecciosas. As referências também elucidaram sobre a história do surgimento das principais classes de antibióticos e sua farmacologia. **Considerações finais:** A compreensão da história dos antibióticos é de extrema importância para o profissional de saúde para entendimento da epidemiologia atual e farmacologia.

**Palavras-chaves:** Antibióticos. História. Infecção. Farmacologia.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to look at the history of antibiotics. This would make the comprehension of the epidemiology of infectious contagious disease better, also considering its great impact on the human history. **Method:** This is a qualitative and descriptive review of literature on books and articles that could be find at PubMed and SciELO. Also, the author searched on libraries for references. **Result:** The data pointed for the historical discovery of the micro-organisms and their mechanisms of contamination that could lead to infectious diseases. The references also showed about the historical discovery of the main classes of antibiotics and their pharmacology. **Final considerations:** The comprehension of the history of antibiotics is of extreme importance for the professional, for knowing the current epidemiology and pharmacology.

**Keywords:** Antibiotics. History. Infection. Pharmacology.



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>2 MÉTODO.....</b>	<b>12</b>
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>13</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O conceito de transição epidemiológica é bastante comum hoje em dia, caracterizando a maneira como o perfil epidemiológico das doenças passou, desde o último século, de uma predominância de doenças infectocontagiosas para doenças crônicas.<sup>1</sup> O entendimento desse fenômeno não pode ser explicado por uma única causa. Fato é que o resultado disso aponta para maior longevidade das populações, com consequências sobre a saúde de uma maior incidência de doenças cardiometabólicas e oncológicas.

Como exemplo, na América Latina, tal fato pode ser atribuído aos avanços na tecnologia para saúde, progresso dos sistemas de saúde e mudanças nos estilos de vida das populações.<sup>1</sup> Não podemos excluir dessa análise, certamente, os avanços no saneamento básico e políticas públicas de combates a endemias.

Fato bastante importante nessa análise, talvez de uma ótica mais específica mas não menos impactante, são os avanços na terapêutica antimicrobiana. Os chamados antibióticos tiveram sua expansão principalmente entre as décadas de 1950 a 1970, na chamada “Era de Ouro”.<sup>2</sup> Com isso, é indispensável trazer ao conhecimento uma análise histórica dos pressupostos que levaram à maior compreensão da fisiopatologia de doenças infectocontagiosas e conseqüentemente o desenvolvimento da terapêutica farmacológica contra esses agentes.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Objetivo Geral:**

Realizar uma revisão de literatura sobre a história dos antibióticos e sua relação com importantes fatos da medicina.

### **1.1.2 Objetivos específicos:**

Descrever sobre história do surgimento de antibióticos e seu impacto sobre a epidemiologia de doenças infectocontagiosas de grande importância na história humana.;

Ampliar o conhecimento sobre os antimicrobianos e sua relação com os micro-organismos.

## **2 MÉTODO**

Revisão de literatura descritiva, qualitativa. Foram consultadas bases de pesquisa de dados SciELO (Scientific Eletronic Library on Line), PubMed/MEDLINE, LILACS, mediante o emprego dos descritores: Antibióticos. História. Infecção. Farmacologia.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Impacto das substâncias antimicrobianas da antiguidade até as primeiras medicações:

O uso de antimicrobianos é provavelmente um dos mais impressionantes eventos na história da medicina. A quantidade de vidas salvas com relação às doenças infectocontagiosas, as quais flagelaram a humanidade por séculos, são incontáveis. O termo “antibiótico” foi primeiro usado em 1889 por Vuillemin, utilizado para definir a relação de antagonismo de crescimento entre dois micro-organismos. Em décadas posteriores observou-se que o crescimento de bactérias podia ser inibido na presença de alguns fungos, principalmente do gênero *Penicillium*. Com isso, ainda em 1941, Selman Waksman propôs o uso do termo “antibiótico” para qualquer substância capaz de inibir o crescimento bacteriano, inclusive caso fossem semissintéticas.<sup>3</sup> Dessa forma, ainda hoje utilizamos seja em farmacologia ou na linguagem popular o vocábulo “antibiótico” com essa finalidade.

Ao contrário do que muitos pensam hoje, o uso de substâncias antibióticas não se restringiu à chamada “Era de Ouro”. Traços de tetraciclina, por exemplo, foram encontrados em esqueletos de homens sudaneses da Núbia que viveram no período entre 350-550 D.C. Um outro exemplo de exposição a antibióticos é a de ossos do fêmur do período final do império romano, originados do Oasis Dakhleh, no Egito. Esses ossos apresentavam uma discreta presença de fluorocromo, um composto relacionado com uma dieta na qual a tetraciclina esteja presente. A presença de tetraciclina nessas populações possivelmente gerou um efeito protetor sobre as pessoas, uma vez que a quantidade de infecções documentadas na população de sudaneses da Núbia foi muito pequena, e nenhum traço de infecção óssea foi encontrada nas amostras do Oasis de Dakhleh (Armelagos, 1969; Cook et al., 1989).<sup>4,5</sup>

Provavelmente esses fungos foram utilizado por gregos, romanos, cartagineses, hebreus e filisteus. Parece que bolores de *Penicillium* foram utilizados por egípcios e hebreus, e alguns ainda são utilizados em regiões do Himalaia como o Butão.<sup>3</sup> Existem outros exemplos na história humana, como a medicina tradicional chinesa,

que utilizou durante muito tempo plantas do gênero *Artemisia*, da qual se extraiu em 1970 a droga anti-malária de nome artemisina.<sup>6</sup>

Nós costumeiramente associamos o início da “era dos antibióticos” ao nome de e Alexander Fleming (Figura 1) e Paul Ehrlich (Figura 2). A ideia de Ehrlich, de criar uma “bala mágica”, a qual poderia atingir seletivamente as bactérias deu-se conforme a observação do uso da anilina, uma molécula capaz de corar algumas bactérias e outras não. Até então, a sífilis, doença causada pela bactéria *Treponema pallidum*, era tratada com o uso de sais de mercúrio. Iniciou-se, então, uma extensa tentativa, já em 1904, de se descobrir alguma substância capaz de atingir o patógeno. Foi quando Ehrlich, junto com o químico Alfred Bertheim e o bacteriologista Sahachiro Hata, sintetizaram centenas de compostos organoarsênicos, derivados de um uma droga extremamente tóxica de nome Atoxyl e os testaram em ratos infectados pelo treponema.<sup>3,7</sup>

**Figura 1 - Alexander Fleming em seu laboratório, no St. Mary's Hospital, Londres. Local onde descobriu a penicilina.**



**Fonte: Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.<sup>19</sup>**

**Figura 2 - Paul Ehrlich.**



**Fonte: Thorburn, AL.<sup>9</sup>**

Apenas em 1909 esses pesquisadores chegaram a uma droga de nome Salvarsan, e depois, a um derivado seu de nome Neosalvarsan, menos tóxico. Essa medicação (classe conhecida como arsfenaminas, por conter arsênico), que passou a ser utilizada no tratamento da sífilis, foi um sucesso enorme para a época, a tal ponto que apenas na década de 1940 passou a perder seu protagonismo para as penicilinas, cujo papel seria essencial para auxiliar os enfermos na Segunda Grande Guerra.<sup>8,9</sup>

Além dos esforços relatados, outras tentativas concomitantes à época foram realizadas na busca de uma terapêutica antimicrobiana. Ainda desconhecido pela maioria das pessoas foi a tentativa de criação da primeira droga que poderíamos chamar de antibiótico. Recebeu o nome de “Pyocynase” e foi preparada por Emmerich e Low (1899), a partir da *Pseudomonas aeruginosa* (antigo *Bacillus pycyanus*). Os dois perceberam que o extrato dessas bactérias era ativo contra algumas bactérias. Houve inclusive tentativa de utilização clínica dessa substância, mas a sua toxicidade para humanos os fez abandonar o tratamento com ela.<sup>3,10</sup>

A descoberta do salvarsan, prontosil e penicilina foram fundamentais para o avanço

da medicina e dos antimicrobianos. Ainda que incipientes à época, foram as primeiras tentativas bem sucedidas de tratamento e abriram a possibilidade para o desenvolvimento de outras drogas posteriormente. Essas pesquisas só puderam avançar, contudo, a partir da verdadeira compreensão da natureza dessas doenças: que havia um patógeno (um micro-organismo) e que era possível desenvolver algo para combatê-lo. Somente o desenvolvimento da bacteriologia foi capaz de proporcionar tal conhecimento e uma exposição sobre sua história é necessária para melhor esclarecimento desse período.



## 3.2 UMA MELHOR COMPREENSÃO DOS MECANISMOS DE CONTÁGIO

### 3.2.1 A higienização das mãos e a bacteriologia

O século XIX foi definitivamente um período de grandes descobertas em torno das doenças infectocontagiosas, não podemos, portanto, deixar de mencionar a extrema contribuição feita por Semmelweis (Figura 3), o qual em 1847, em Viena, descobriu a necessidade de se lavar as mãos ao se realizar procedimentos obstétricos. Houve uma queda de 18% para 1% de mortalidade materna após o procedimento. A grande causa das mortes era a febre puerperal.

Figura 1 - Semmelweis conduzindo anti-sepsia em hospital de Viena.



Fonte: Ferreira, JC.<sup>20</sup>

Em 1843, Oliver Wendell Holmes, em Boston, havia chegado às mesmas conclusões de Semmelweis. Entretanto, essas descobertas foram encaradas como ridículas pela comunidade científica da época. É importante dizer que ambas antecederam as descobertas dos bacteriologistas Robert Koch (Figura 4) e Louis Pasteur (Figura 5), na década de 1880, quando finalmente confirmaram a hipótese de que micro-organismos causam doenças. Um curioso fato, é o de que ainda em 1546, Girolamo Fracastoro (Figura 6), um médico veronês havia declarado na sua obra "*De contagione et contagiosis morbis et eorum curatione libri tres*" que algumas pequenas "sementes de doença" seriam capazes de contaminar as pessoas, o que

somente seria confirmado cerca de 300 anos depois.<sup>3,11</sup>

**Figura 2 - Robert Koch.**



**Fonte: Blevins, SM.<sup>21</sup>**

**Figura 3. Louis Pasteur.**



**Fonte: Berche, P.<sup>22</sup>**

Figura 4 - Retrato de Girolamo Fracastoro, Veneza, 1538.



H I E R O N Y M I E R A C A S T O R I I .

Fonte: Stratman-Thomas,  
WK.<sup>23</sup>

Durante o século XIX, a crescente mortalidade devido a infecções de focos cirúrgicos fez com que crescesse constantemente uma tendência a abolir dos hospitais qualquer tipo de cirurgia, chegando J.E. Erichsen, um futuro presidente da "*Royal College of Surgeons*" a declarar "O abdomen, torax e cérebro serão para sempre fechados para cirurgia por um sábio cirurgião."<sup>12</sup> Nessa mesma época, o trabalho de Semmelweis era desconhecido. Entretanto, a situação começou a mudar quando Joseph Lister (Figura 7), um professor de cirurgia da Inglaterra, entrou em contato com a obra "*Reserches sur la putrefaction*", de Louis Pasteur.<sup>12</sup> O trabalho de Pasteur buscava explicar como os micro-organismos são responsáveis pelo

processo de fermentação, o qual Lister acreditava também ocorrer em feridas e focos cirúrgicos. Segundo essa ideia, ele começou a utilizar ácido carbólico em uma concentração de 5% para o tratamento dessas feridas e o resultado foi excelente em relação a melhora dos pacientes.<sup>13,14</sup>

**Figura 5 - Joseph Lister. Foto por Emery Walker.<sup>13</sup>**



**Fonte: Lathan, SR.<sup>13</sup>**

A mortalidade para procedimentos cirúrgicos à época era de até 50%, uma vez que não havia adequada higienização de mãos, instrumentais e equipamentos. Em 1876, Lister viajou para os Estados Unidos e impressionou o cirurgião Dr. William Halsted (Figura 8) com suas descobertas. Em 1884, ao se dirigir para Nova York, Halsted se recusou a realizar os procedimentos cirúrgicos à maneira antiga, passando a ferver os instrumentais antes da cirurgia. Em 1883, Gustav Neuber, um cirurgião alemão, passou a utilizar as ideias de Lister e foi o primeiro a utilizar uma espécie de proteção para a cabeça durante o ato cirúrgico. Jan Mikulicz, um cirurgião austro-polonês, foi o primeiro a utilizar máscaras e luvas em cirurgias (Figura 9), ainda em

1897. No Hospital John Hopkins, onde trabalhava Halsted, o Dr. Joseph Bloodgood publicou, em 1899, um trabalho no qual mostrava que após a realização de 450 cirurgias de hérnia houve uma queda de próximo a 100% das taxas de infecções quando em uso de luvas.<sup>3,13</sup>

**Figura 8 - William Halsted em 1880, prestes a se tornar um dos principais cirurgiões do John Hopkins Hospital.**



**Fonte: Lathan, SR.<sup>13</sup>**

**Figura 9 - Um exemplar de uma das primeiras luvas utilizadas em procedimentos cirúrgicos.**

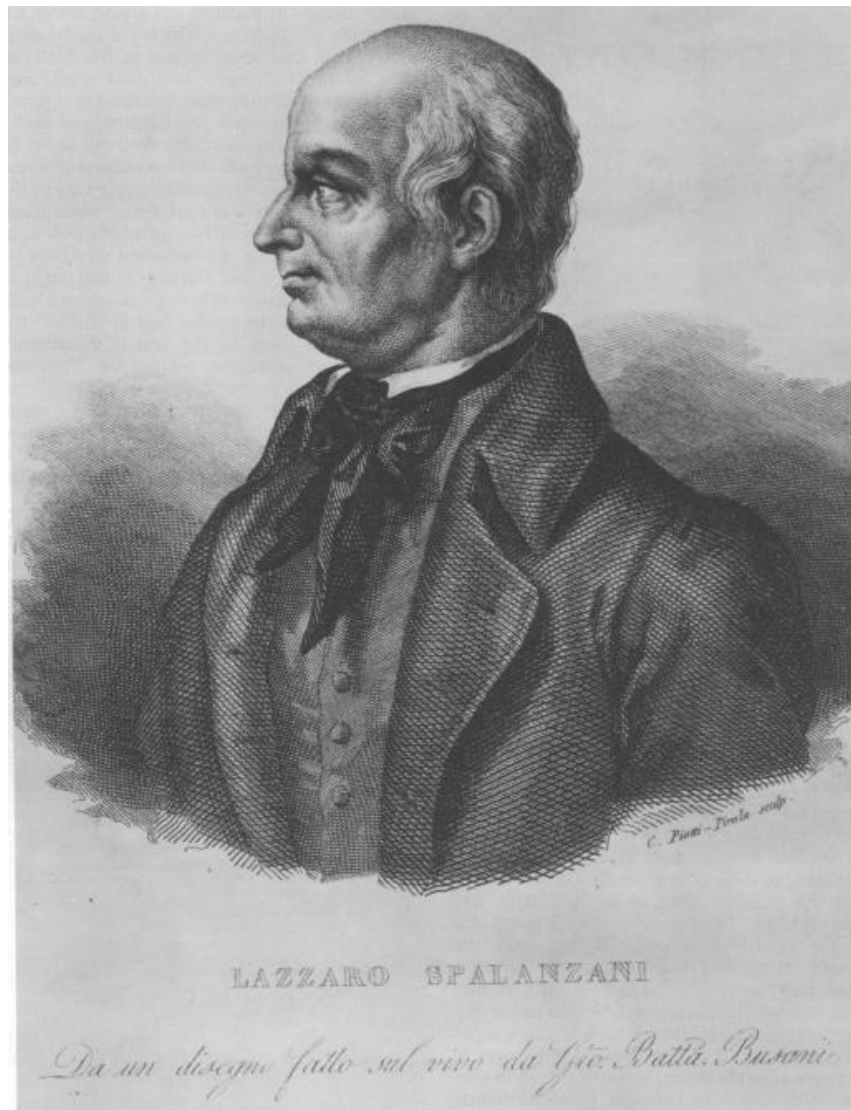


**Fonte: Lathan, SR.<sup>13</sup>**

A ideia de que certas doenças poderiam ser transmitidas por micro-organismos foi ficando mais clara com o passar das experiências do século XIX. Entretanto, a ideia, apesar de não confirmada, já era antiga. Marcus Terentius Varro havia dito no primeiro século antes de Cristo no trabalho *De rerum rusticarum agricultura* (livro I, capítulo 12) que “a existência de certos animais cujo tamanho os olhos não podem ver, através do ar ou da boca entram no corpo e causam doenças graves”. Em 1519 Van Hutten propôs a existência de “pequenos vermes voadores” que poderiam estar relacionadas ao que hoje chamaríamos de micro-organismos. Paracelsus também afirmava a existência de “pequenos organismos vivos” como agentes causadores de doenças. Um dos primeiros relatos de um micro-organismo foi observado em 1656 por Athanasius Kircher (1602 – 1680) que acreditou ter visto “pequenos vermes” em sangue de pacientes que sofriam de peste.<sup>3</sup>

No meio do século XVIII, um italiano chamado Lazzaro Spallanzani (1729 – 1799) (Figura 10) foi o primeiro a conseguir cultivar bactérias em garrafas contendo uma solução de carne numa tentativa de refutar a hipótese da geração espontânea. Foi uma das primeiras pessoas a estudar os desinfetantes, ao utilizar uma série de substâncias contra suas culturas bacterianas (cânfora, terpentina, enxofre, água salgada, vinagre) notando que algumas tinham efeito positivo em sua eliminação.<sup>3</sup>

**Figura 10 - Lazzaro Spallanzani por Giovanni Battista Busani.**



**Fonte: Doetsch, RN.<sup>24</sup>**

A invenção do microscópio é atribuída a Zacharias Jansen (1588 – 1628), entretanto parece que a primeira pessoa a utilizá-lo na verdade foi Galileo (1564 – 1642). Acredita-se que Galileo criou um microscópio em 1610 e em 1624 enviou uma lente a Frederico Cesi. O nome “microscópio” foi dado em 1625 por Giovanni Faber em seu trabalho com animais mexicanos.<sup>3</sup>

Um dos pais da protozoologia e bacteriologia certamente é Antonie van Leeuwenhoek (1632 – 1723) como demonstrado na Figura1, que construiu um pequeno aparato com lentes biconvexas entre duas placas de bronze e prata além de um pequeno orifício. A magnificação era de x50 até x300. A descoberta de van

Leeuwenhoek é relatada em cerca de 30 cartas escritas para Henry Oldenberg, o secretário da *Royal Society of London*.<sup>3</sup>

**Figura 11 - Retrato de Leeuwenhoek por Jan Verkolje em 1686, com a idade de 54 anos.**



**Fonte: Lane, N.<sup>25</sup>**

Carl von Linné (Carolus Linnaeus) na 12 edição do *Systema naturae* (1767), aceitando a hipótese de vários doutores, assumiu que certas doenças poderiam ser causadas por pequenos organismos. Seu sistema foi adotado por Otto Frederik Müller, que descreveu um gênero de nome *Monas*, para o que hoje incluiria bactérias. Entretanto, o progresso em taxonomia seria devido a Frederich Gmelin em sua reedição de *Systema naturae*, tendo adicionado o gênero *Bacillaria*.<sup>3</sup>

O pai da patologia clínica é François-Xavier Bichat (1771 a 1802). Ele estudou as mudanças post-mortem causadas por doenças em vários órgãos. Seus estudos



estão relatados em diversos trabalhos, incluindo *Anatomie descriptive* (1801 até 1803).<sup>3</sup> Já o estabelecimento de uma anatomia clínica por Laennec (1781 até 1826) serviu para o desenvolvimento da ciência, proporcionando conferências clinicopatológicas e abertura para o estudo da fisiopatologia, instrumento fundamental para compreender posteriormente a ação de micro-organismos em estados patológicos.<sup>3</sup>

Em 1813, Petit e Serres descreveram a febre enteromesentérica. Em 1820, Pierre Bretonneau propôs o nome do agente como *dothienenteritis*, o qual seu discípulo, Armand Trousseau, simplificou para *dothienenteria*. Em 1862, Charles Marchison atribuiu sua origem ao ato de beber água com conteúdos fecais, dando clara evidência para a importância do ambiente na gênese da doença, o que mais tarde seria compreendido pelos mecanismos de contágio. Em 1880 Carl Eberth descreveu bacilos que identificou em órgãos acometidos pelo tifo. Uma das consequências desses fatos foi a criação da epidemiologia moderna por John Snow, que demonstrou em 1855 que a maneira de transmissão da cólera se dava por água contaminada com conteúdos fecais.<sup>3</sup>

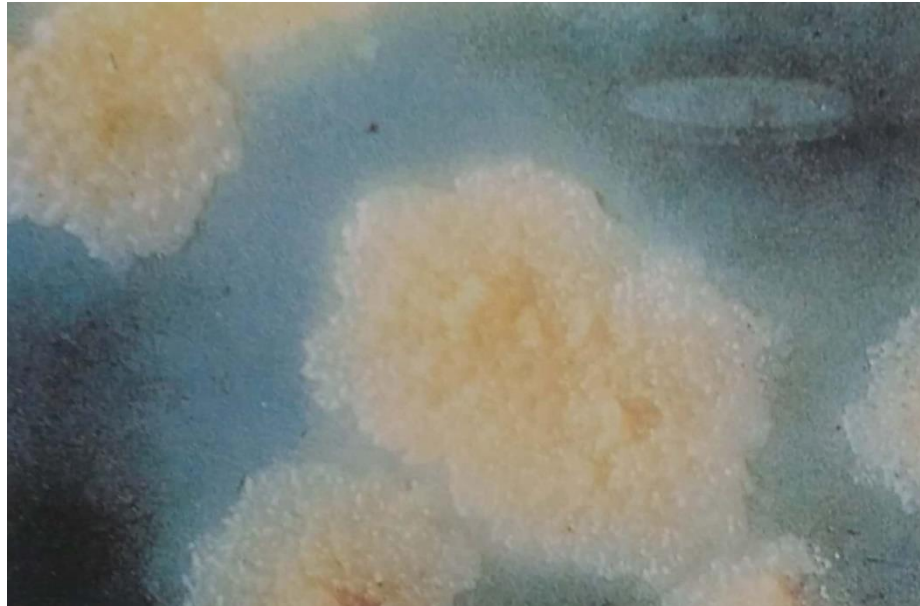
Foi dado a Pasteur o crédito de ter finalmente refutado a teoria da geração espontânea de Aristóteles, além da identificação de que certos fenômenos como a putrefação, fermentação e certos tipos de acidificação ocorriam devido a agentes microbianos. Foi a partir dele a constatação de que certo micro-organismo era capaz de causar uma doença através de seus estudos sobre cólera com galinhas.<sup>3</sup>

Em 1887 Anton Weichselbaum, de Vienna, detectou um micro-organismo em uma amostra de paciente com meningite purulenta negativa para a coloração de Gram, uma técnica recentemente descrita. Somente em 1903 seria possível confirmar a patogenicidade de seu micro-organismo através do estudo sistemático do líquido cerebrospinal, graças a punção lombar, uma técnica desenvolvida por Quincke em 1890.<sup>3</sup>

Estafilococos foram descritos em 1876 por Pasteur, os gonococos por Albert Neisser em 1879 e os bacilos da difteria por Friedrich Loeffler em 1883. O agente causativo da coqueluche foi descrito por Jules Bordet e Octave Gengou em 1906, e o agente

causativo da peste por Alexandre Yersin em 1894.<sup>3</sup> No ano de 1865, Jean Villemin demonstrou que a inoculação em coelhos e porcos da guinea de material de lesões tuberculosas de humanos causava doenças pulmonares. Em 1882 Robert Koch descobriu finalmente que o agente patogênico era o *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 12).<sup>3</sup>

**Figura 12 - Crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* em ágar Löwenstein-Jensen.**



**Fonte: Murray, PR.<sup>26</sup>**

Ao mesmo tempo, o agente causativo da malária foi descrito por Charles Laveran (1880), o da toxoplasmose por Charles Nicolle e L. Manceaux (1908), do abscesso amebiano por Robert Koch e G. Gaffky (1886 e 1887), da tripanossomíase por J. E. Dutton (1902) e A. Castellani (1903). *Leishmania* foi “oficialmente” descoberto por W. B. Leishman (1865 – 1926) e C. Donovan em 1903, entretanto a primeira observação do parasita foi feita em 1885 por D. Cunningham (1843 – 1914) e Borowski em 1898.<sup>3</sup>

### 3.2.2 A estranha história da febre amarela

Uma das situações mais curiosas da história da medicina é sem dúvida a discussão em torno do contágio da febre amarela, pois, apesar das descrições já feitas da bacteriologia, como exposto anteriormente, a compreensão sobre seu mecanismo de contágio permaneceu incompreendido até tempos recentes do século passado.

Em 15 de fevereiro de 1898, uma explosão no porto de Havana, em Cuba, iniciou a guerra espanhola-americana, quando tropas dos EUA aportaram no local. Durante o conflito, morreram mais soldados por doenças infectocontagiosas do que pela própria guerra. A febre tifoide foi responsável por uma quantidade cinco vezes maior de mortes do que as próprias batalhas. A quantidade de febre amarela também foi enorme, contabilizando 1575 casos e 231 mortes. A resposta dos EUA foi a criação de uma equipe liderada pelo Major Walter Reed (Figura 13) com a finalidade de esclarecer cientificamente as causas desse quadro, especialmente para a febre amarela.<sup>15</sup>

**Figura 13 - Major Walter Reed.**



**Fonte: Carballo, EC.<sup>15</sup>**

Carlos J. Finlay (Figura 14), principal personagem desse evento, nasceu em 3 de dezembro de 1833 em Porto Príncipe, Cuba. Em 1865, esse médico oftalmologista apresentou um trabalho de nome “*The Etiology of Yellow Fever*”, na qual buscava esclarecer as causas da febre amarela. Em 1879 os EUA enviaram a Cuba a primeira comissão para avaliação da doença. Stanford Chaillé, um patologista de Nova Orleans foi fundamental para suas conclusões, uma vez que o foco de suas pesquisas muitas vezes se voltou para a microscopia. Depois de analisar o tecido de pacientes que faleceram pela febre amarela, Finlay concluiu que a lesão primária deveria ser no endotélio vascular, o qual, enfraquecido pelo agente infeccioso, justificaria as hemorragias encontradas. Essa hipótese não poderia ser explicado pelos miasmas ou vapores venenosos, duas teorias bastante fortes para a época.<sup>15</sup>

**Figura 14 - Carlos J. Finlay.**



**Fonte: Carballo, EC.<sup>15</sup>**

A formulação posterior da hipótese requeria alguma forma de vetor para o agente. Para Finlay, para que houvesse a inoculação do agente da febre amarela, deveria ser necessário que algum agente pudesse pegar o material inoculável dos vasos sanguíneos de algum portador para transportá-lo a uma pessoa sadia. O mosquito, para ele, poderia satisfazer essas qualidades a partir da sua picada.<sup>15</sup>

Em dezembro de 1880 Finlay começou a estudar os diferentes tipos de mosquito que existiam em Havana. Das espécies mais prevalentes que existiam na região, as do gênero *Culex* estavam entre uma de suas principais suspeitas. Esses mosquitos possuem um hábito diurno, voô baixo e depositam ovos em água estagnada.<sup>15</sup>

Finlay utilizou soldados para inocular o agente da doença através de mosquitos contaminados. Constatou-se o desenvolvimento de albuminúria, icterícia e febre, sinais da febre amarela. Tudo foi relatado no "*The Mosquito Hypothetically Considered as the Agent of Transmission of Yellow Fever*", um grande trabalho que realizou, o qual, entretanto foi recebido com incredulidade pelos seus colegas.<sup>15</sup>

Foi somente em 23 de outubro de 1900 que Walter Reed anunciou no "*American Public Health Association*", em Indianópolis, que finalmente aceitava a teoria da transmissão pelo mosquito. Para isso, foi necessário que 2 de seus colegas fossem infectados pela picada do mosquito, vindo um a falecer, quando aceitaram se submeter a uma pesquisa que hoje seria eticamente inaceitável. Os participantes eram expostos a mosquitos infectados, a fim de provar que seriam os verdadeiros transmissores da doença. A incredulidade da época acabou por resultar na morte de alguns participantes por complicações da febre amarela.<sup>15</sup>

### 3.3 O DESENVOLVIMENTO DAS CLASSES DE ANTIBIÓTICOS

#### 3.3.1 Sulfonamidas

As sulfonamidas (Figuras 15 e 16) foram os primeiros agentes quimioterápicos eficazes por via sistêmica a tratar infecções bacterianas em seres humanos. As pesquisas realizadas por I.G. Farbenindustrie em 1932 resultaram no registro de patente do Prontosil, um corante azo contendo um grupamento sulfanilamida. Domagk observou que o uso desses compostos em camundongos infectados por estreptococos combatia a doença. No ano de 1933 Foester observou que o tratamento de um lactente de 10 meses com sepse por estafilococos foi bem sucedido através do Prontosil. Outros resultados positivos foram obtidos posteriormente no tratamento da sepse puerperal e infecções por meningococos. Tal fato levou ao maior estudo da quimioterapia antibacteriana e contribuiu para o surgimento de medicamentos como diuréticos inibidores da anidrase carbônica e hipoglicemiantes do tipo sulfonilureias, uma vez que possuem estrutura molecular semelhante.<sup>7</sup>

A concepção da época estava voltada para a questão de que o átomo de enxofre no grupo sulfonamida poderia explicar a ação bactericida da molécula. Foi então que Tréfouël preparou derivados nos quais o átomo de enxofre era oxidado. O derivado mais ativo foi a dapsona, importante agente no tratamento da hanseníase.<sup>3</sup>

Figura 15 e 16 - Alguns exemplos de sulfonamidas

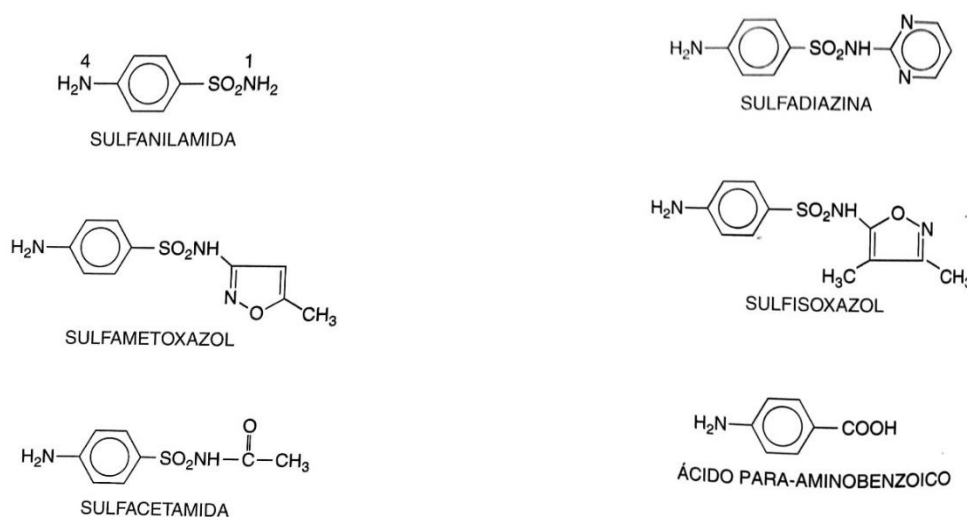
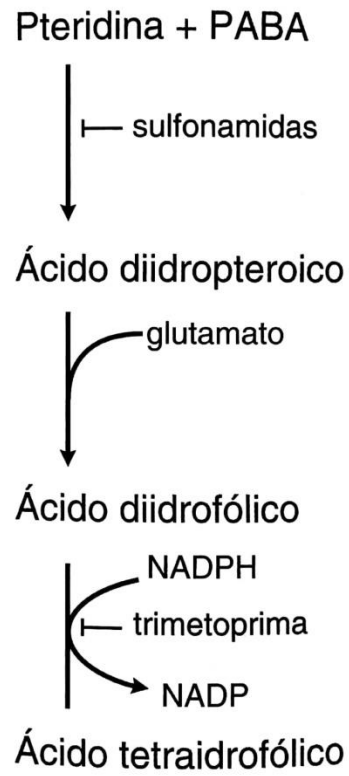


Figura 17 - Mecanismo de ação das sulfonamidas. PABA (ácido para-aminobenzoico).



Fonte: Brunton, LL.<sup>7</sup>

### 3.3.2 Antibióticos $\beta$ -lactâmicos

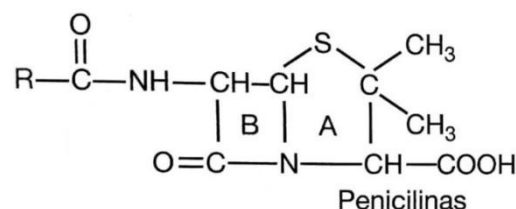
#### 3.3.2.1 As penicilinas

Em 1729, Pier Antonio Micheli em seu trabalho *Nova plantarum genera* descreveu o que hoje seriam fungos *Penicillium*, e ao mesmo tempo aceitou-se que a taxonomia de Linnéu *Mucor crustaceus* (1742) continha alguns tipos desses fungos. O gênero, criado por Link em 1809 é na verdade um grupo de fungos.<sup>3</sup>

A história da penicilina é bem conhecida, *grosso modo*, inclusive pelo público geral não especializado. Foi em 1928 que Alexander Fleming observou o crescimento de bolor em uma de suas culturas, inibindo o crescimento de bactérias ao redor. Nessa época, Fleming estudava o crescimento de *Staphylococcus* em um laboratório do *St. Mary's Hospital*, em Londres. Como o bolor pertencia ao gênero *Penicillium*, Fleming batizou de penicilina a substância que havia descoberto.<sup>7</sup>

Foi apenas uma década depois que pesquisadores da Universidade de Oxford desenvolveram a penicilina (Figura 18) como agente terapêutico sistêmico. Os líderes dessa pesquisa foram Florey, Chain e Abraham. Inicialmente a substância foi administrada a camundongos que possuíam infecção estreptocócica, tendo grandes efeitos terapêuticos. Em 1941 a penicilina foi finalmente administrada a pacientes que sofriam de infecções estreptocócicas e estafilocócicas. À época, a produção e purificação da penicilina era extremamente difícil, sendo necessário 100L do caldo obtido do bolor para tratar um paciente em 24h. A pureza desse composto também era de apenas cerca de 10%. À essa época, chegou-se inclusive a reaproveitar a urina de pacientes tratados.<sup>7</sup>

Figura 18 - Estrutura geral de uma penicilina, sendo A (anel tiazolina) e B (anel  $\beta$ -lactâmico).



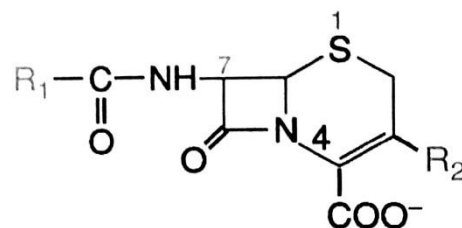


As pesquisas aumentaram nos EUA, devido aos grandes resultados terapêuticos. Ainda em 1942 foram produzidas 122 milhões de unidades de penicilina, sendo os primeiros estudos clínicos conduzidos na Yale University e na Clínica Mayo. Em 1943 o cirurgião geral do exército americano autorizou o estudo do antibiótico em um hospital militar, sendo depois o medicamento adotado em todos os serviços médicos das forças armadas americanas. Nessa época, a dose de 100.000 unidades de penicilina custava vários dolares, sendo hoje equivalente a apenas alguns centavos.<sup>7</sup>

### 3.3.2.2 Cefalosporinas

As cefalosporinas (Figura 19) surgiram a partir do estudo do *Cephalosporium acremonium* por Brotzu em 1948. O composto foi obtido a partir de uma saída de esgoto no mar da Sardenha. Observou-se que o filtrado não purificado desses fungos inibia o crescimento *in vitro* de *S. aureus* e curava infecções por estafilococos e febre tifóide em humanos. Inicialmente foram identificadas três substâncias chamadas cefalosporinas P, N e C. A partir da cefalosporina C, observou-se que seu núcleo ativo era composto pelo ácido 7-aminocefalosporânico. O acréscimo de cadeias laterais à molécula deu origem a compostos semissintéticos com potente atividade antimicrobiana.<sup>3,7</sup>

Figura 19 - Núcleo cefêmico de uma cefalosporina com a indicação dos radicais R1 e R2.



Núcleo cefêmico

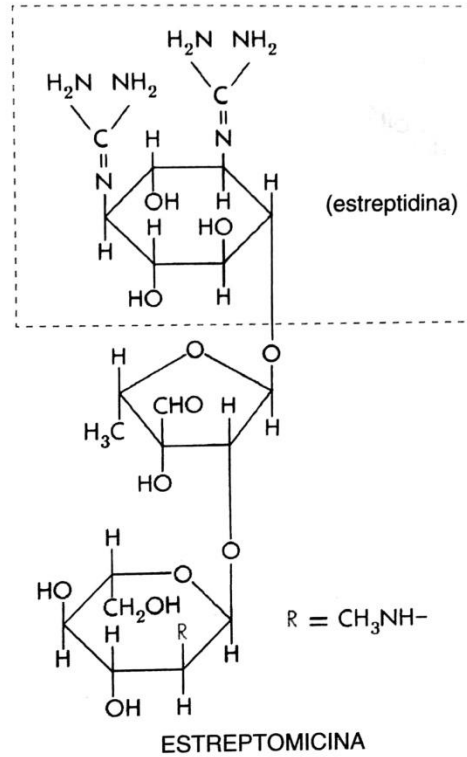
Fonte: Brunton, LL.<sup>7</sup>

### 3.3.3 Aminoglicosídeos

A capacidade de um grande número de actinomicetos de inibir o crescimento de fungos e bactérias foi estabelecido no final do século XIX. Em 1890, Gasparini foi o primeiro a relatar essas propriedades em uma espécie bacteriana que ele chamou de *Streptothrix*. Rudolf Lieske em 1921, Gratia e Dath em 1924 e Rosenthal em 1925 observaram a atividade antimicrobiana do *Streptothrix* de Gasparini, o qual era na verdade o *Streptomyces*. Sua presença ubíqua foi demonstrada por M. Nakhimovskaia em 1937. Análises sistemáticas da fermentação produzida por diferentes espécies de actinomicetos começou em 1939 no laboratório de Waksman, na Universidade de Rutgers. Em 1939, Waksman e seus colegas mostraram que 43% das cepas de actinomicetos testados produziram substâncias que possuíam atividade antimicrobiana. A primeira molécula isolada foi a actinomicina em 1940. Entre 1939 e 1943, Waksman e seu grupo isolaram numerosas moléculas. Todas elas eram muito tóxicas para serem usadas terapêuticamente. Somente estudos posteriores foram capazes de fornecer substâncias mais seguras no tratamento de infecções.<sup>3</sup>

A estreptomicina (Figura 20) foi o primeiro composto isolado de cepas de *Streptomyces griseus*. A gentamicina e netilmicina têm sua origem a partir do *Micromonospora*. A tobramicina tem sua origem a partir da nebramicina, que é produzida pelo *Streptomyces tenebrarius*. A amicacina (derivada da canamicina) e netilmicina (derivada da sisomicina) são compostos semissintéticos. Alguns aminoglicosídeos como a arbecacina, isepamicina e sisomicina não foram introduzidos na prática clínica nos EUA devido alternativas menos tóxicas e mais potentes. Os aminoglicosídeos são fármacos de primeira escolha para número limitado de infecções históricas, como peste, tularemia e tuberculose.<sup>7</sup>

Figura 20 - Estrutura da estreptomicina, um aminoglicosídeo.

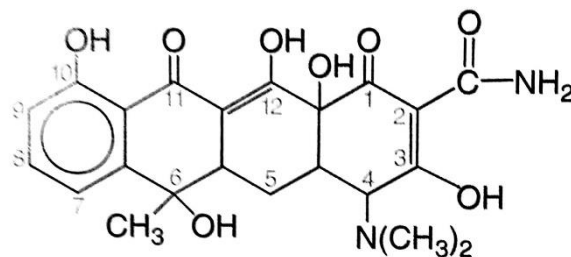


Fonte: Brunton, LL.<sup>7</sup>

### 3.3.4 Tetraciclina

A clortetraciclina é o protótipo dessa classe, e foi introduzida em 1948, não sendo mais utilizada. As tetraciclina (Figura 21) são derivados semissintéticos da clortetraciclina.<sup>7</sup>

**Figura 21 - Estrutura geral de uma tetraciclina. A substituição em algumas posições da molécula gera os demais fármacos da classe.**



**TETRACICLINA**

Fonte: Brunton, LL.<sup>7</sup>

O primeiro grande grupo de antibióticos de amplo-espectro foram as ciclinas e o cloranfenicol. A clortetraciclina (aureomicina) foi a primeira molécula do grupo das ciclinas descrito. Em julho de 1948, em um encontro da *Academy of Sciences of New York*, Benjamin J. Duggar, da Universidade de Wisconsin, apresentou a aureomicina, extraída da fermentação de *Streptomyces aureofaciens*. Pouco tempo depois, Kane, Finlay e Sabin em 1949, da Pfizer, relataram uma oxitetraciclina isolada do *Streptomyces rimosus*.<sup>3</sup>

A tetraciclina é muito mais estável e obtida a partir da redução da clortetraciclina. Era obtida através da fermentação dos produtos do *S. Aureofaciens*, *S. Rimosus* e *Streptomyces viridofaciens*. Em 1972 a minociclina estava disponível. Dois derivados semissintéticos foram preparados das oxitetraciclina, sendo a metaciclina em 1965 e a doxiciclina em 1967. A doxiciclina foi um dos primeiros antibióticos capazes de ser administrados em uma única dose.<sup>3</sup>

Apesar de grande entusiasmo para época do surgimento dessas medicações, a evidência de contraindicações durante a gravidez e de efeitos colaterais na criança em período de crescimento fizeram com que a utilização desse grupo declinasse

com o tempo. Entretanto, uma vez que possuem grande efeito contra germes intracelulares (como clamídias e ricketísias) seu uso permaneceu ainda nos dias atuais. O interesse também ressurgiu quando percebeu-se uma boa atividade contra *Plasmodium falciparum* resistente às cloroquinas. A doxiciclina é prescrita em alguns lugares (sudeste asiático) como prevenção da malária. Recentemente, algumas combinações de claritromicina com minociclina foram propostas para o tratamento da lepra lepromatosa.<sup>3</sup>

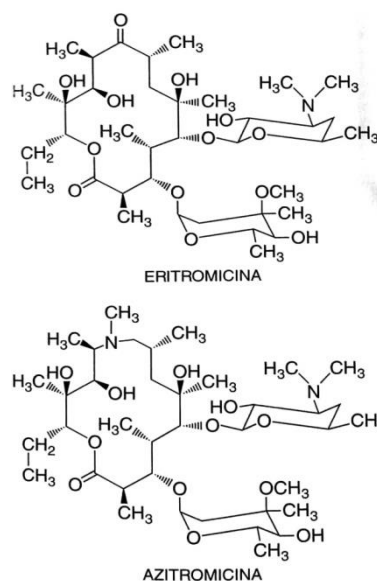
### 3.3.5 Cloranfenicol

Dois grupos de pesquisa trabalhando em diferentes laboratórios descobriram o cloranfenicol praticamente simultaneamente. O primeiro trabalhava no Osborn Botanical Laboratory da Universidade de Yale, onde P. R. Burkholder isolou a substância de uma colônia de *Streptomyces venezuelae* obtido em Caracas, Venezuela.<sup>3</sup> Devido a seus efeitos adversos graves é reservado para segunda linha de tratamento em infecções potencialmente fatais.<sup>7</sup>

### 3.3.6 Macrolídeos

Os macrolídeos são caracterizados por possuir um núcleo de lactona central com 14 a 16 membros.<sup>3</sup> A eritromicina (Figura 22) foi descoberta a partir do *Streptomyces erythreus* em 1952 por McGuire e col. A claritromicina e azitromicina são derivados semissintéticos da eritromicina.<sup>7,16</sup> O interesse sobre a eritromicina ressurgiu na comunidade médica após emergência de infecções por *Legionella*.<sup>3</sup>

**Figura 22 - Dois exemplos de antibióticos macrolídeos. Eritromicina e azitromicina.**

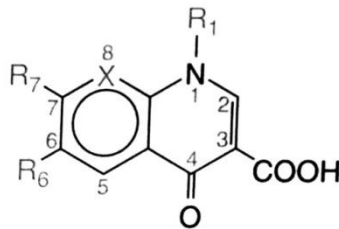


Fonte: Brunton, LL.<sup>7</sup>

### 3.3.7 Quinolonas

A primeira quinolona (Figura 23) a ser descrita foi o ácido nalidíxico. Tal composto foi isolado como subproduto da síntese de cloroquina, em 1962, descrito por Lesher et al.<sup>3,7,17</sup> A combinação de átomos de fluor com anel pirrolidina ou piperazina deu origem às fluoroquinolonas.

**Figura 23 - Estrutura geral de uma quinolona. Observe a posição dos radicais (R1, R6 e R7). Os grupos substituintes são os que caracterizam os membros dessa classe.**



Fonte: Brunton, LL.<sup>7</sup>

**Tabela 1 – História do desenvolvimento das principais classes de antimicrobianos.**

Arsfenaminas	1910
β-lactâmicos	1929
Sulfonamidas	1935
Polipeptídeos	1939
Aminoglicosídeos	1943
Tetraciclina	1945
Anfenicóis	1947
Lipopeptídeos	1947
Macrolídeos	1950
Oxazolidinonas	1952
Glicopeptídeos	1953
Estreptograminas	1953
Ansamícinas	1957
Quinolonas	1962
Lincosamidas	1963

Fonte: Adaptado de Aminov R.<sup>18</sup>

## 4 DISCUSSÃO

A era das penicilinas trouxe notória contribuição para o decréscimo da mortalidade e morbidade das populações.<sup>3</sup> O uso das penicilinas durante a Segunda Guerra Mundial salvou incontáveis vidas<sup>8</sup>. Além disso, a introdução da penicilina G e posteriormente da estreptomicina reduziu a mortalidade em 30% no ano de 1947 comparado a 1938 aumentando a expectativa de vida, a qual passou de 42 anos em 1960 para 70 em 1967.

Um estudo do *British Ministry of Health* mostrou que a introdução da penicilina G em 1941 reduziu a mortalidade infantil para sífilis congênita. As razões decresceram de 1.5 em 1000 no ano de 1910 para 0,01 em 1000 em 1954. Não apenas nos territórios britânicos, a mortalidade e morbidade devido a sífilis decresceu consideravelmente em todos os continentes, como foi evidenciado em uma publicação de 1962 pela Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>3</sup>

Em 1962 o *British Ministry of Health* afirmou que ganhos importantes em relação ao número de mortes infantis ocorreram após a introdução de antimicrobianos. A mortalidade infantil estava em 27000 mortes entre crianças com idades entre 1 e 14 anos em 1930, comparado com 5000 em 1960. Sabemos que a mortalidade infantil e puerperal eram problemas muito maiores de saúde pública no passado, situação que mudou não apenas com a introdução dos antimicrobianos mas com uma maior compreensão da transmissão das doenças infectocontagiosas.

A introdução da estreptomicina e outros agentes teve um grande efeito com a mortalidade relacionada a tuberculose. Escarlatina, erisipela e outras enfermidades causadas por estreptococos podiam ser curadas; complicações renais e cardíacas decresceram em número. A combinação da estreptomicina e penicilina G forneceu um tratamento para a endocardite bacteriana.<sup>3</sup>

A introdução de antimicrobianos aliada ao seu uso forneceu, contudo, ao longo do tempo o surgimento de infecções por agentes que antes eram meramente curiosidades de laboratório, ou raramente acometiam seres humanos, como o

*Mycobacterium avium*. O perfil epidemiológico e o aumento da resistência bacteriana às antigas terapêuticas se tornou um problema intrínseco da saúde.<sup>3</sup>

Apesar de um indiscriminado uso de antimicrobianos, principalmente da classe das sulfas, como um das primeiras a serem produzidas, é importante observar que Fleming foi a primeira pessoa a alertar para o fato de que as bactérias poderiam desenvolver resistência caso a quantidade de antibiótico utilizado fosse muito baixa ou por um pequeno período de tempo.<sup>3,15</sup>

Talvez a pouca compreensão dos mecanismos por trás das doenças infectocontagiosas, sendo relativamente recente as descobertas da bacteriologia, tenham contribuído para o mal uso desses medicamentos no início de sua descoberta. Os mecanismos de contágio, como vetores e fômites foram de conhecimento concomitante à época.



## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A compreensão da história dos antibióticos e das doenças para as quais foram projetados é de extrema importância para o profissional de saúde, uma vez que clarifica a razão de seu uso, além do perfil epidemiológico de doenças atuais com perfil de cronicidade.

Ademais, surtos epidêmicos podem sempre ocorrer, devendo o profissional estar sempre atento quanto ao comportamento de tais fenômenos. Estudar o passado e como essas doenças se comportavam é de grande auxílio para que haja um melhor manejo atual.

O uso indiscriminado dos antibióticos também é grande problema atualmente. Observa-se que as últimas classes de antibióticos foram desenvolvidas apenas na década de 1970, o que torna temerário o aumento de resistência bacteriana em nosso meio devido ao número restrito de classes no arsenal terapêutico.

## REFERÊNCIAS

1. Borges GM. Health transition in Brazil: regional variations and divergence/convergence in mortality. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2017 Aug 21;33(8). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00080316>
2. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2017 Jun;133:4–19. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.10.001>
3. Bryskier A. *Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals*. Washington: ASM Press; 2005.
4. Bassett E, Keith M, Armelagos G, Martin D, Villanueva A. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350). *Science* [online]. 1980 Sep 26;209(4464):1532–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.7001623>
5. Cook M, Molto E, Anderson C. Fluorochrome labelling in roman period skeletons from dakhleh oasis, Egypt. *American Journal of Physical Anthropology* [online]. 1989 Oct;80(2):137–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.1330800202>
6. Liao F. Discovery of Artemisinin (Qinghaosu). *Molecules* [online]. 2009 Dec 21;14(12):5362–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules14125362>
7. Brunton LL, Kollmann BC, Chabner BA. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 12 ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2012.
8. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2011 Dec;1241(1):17–32. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06354.x>
9. Thorburn, AL. Paul Ehrlich: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854-1915). *Sexually Transmitted Infections* [online]. 1983;59(6) :404-405. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.59.6.404>
10. Pyocyanase in the treatment of diphtheria. *The Lancet* [online]. 1909 Feb;173(4460):560–1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)50234-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)50234-7)

11. Iommi Echeverría V. Girolamo Fracastoro y la invención de la sífilis. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* [online]. 2010 Dec;17(4):877–84. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-59702010000400002>
12. Pitt D, Aubin J-M. Joseph Lister: father of modern surgery. *Canadian Journal of Surgery* [online]. 2012 Oct 1;55(5):E8–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1503/cjs.007112>
13. Lathan SR. Caroline Hampton Halsted: the first to use rubber gloves in the operating room. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2010;23(4) :389-92
14. Smith KA. Louis Pasteur, the Father of Immunology? *Frontiers in Immunology* [online]. 2012;3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00068>
15. Carballo, EC. Carlos Finlay and yellow fever: triumph over adversity. *Military medicine* [online]. 2005;170(10) :881-885. Disponível em: <https://doi.org/10.7205/milmed.170.10.881>
16. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The Macrolides: Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 1999 Jun;74(6):613–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4065/74.6.613>
17. Andersson MI. Development of the quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. 2003 May 1;51(90001):1–11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg212>
18. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2017 Jun;133:4–19. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.10.001>
19. Nossa capa: Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2009 Oct;45(5):I–I. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442009000500001>
20. Ferreira JC. Vultos da medicina anti-sepsia (1ª parte). *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba* [online]. 2002;4(1-2) :89-91. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/download/105/12338>
21. Blevins SM, Bronze MS. Robert Koch and the “golden age” of bacteriology. *International Journal of Infectious Diseases* [online]. 2010 Sep;14(9):e744–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2009.12.003>
22. Berche P. Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. *Clinical Microbiology and Infection* [online]. 2012 Oct;18:1–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03945.x>
23. Stratman-Thomas WK. Girolamo Fracastoro (1478-1553)—and Syphilis. *California and western medicine* [online]. 1930;33(4) :739-742. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1657561/pdf/calwestmed00464-0043.pdf>

24. Doetsch RN. Lazzaro Spallanzani's Opuscoli of 1776. *Bacteriological reviews* [online]. 1976;40(2) :270-5.
25. Lane N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) "Concerning little animals." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [online]. 2015 Mar 6;370(1666):20140344–20140344. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0344>
26. Murray PR, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiologia médica*. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.