

O Ensino da Antibioterapia: Estado da arte

Maria José Saavedra

João Carlos Sousa

Resumo

A elevada mortalidade pelas doenças infecciosas, sobretudo epidêmicas, mobilizou os cientistas na pesquisa de compostos naturais e produtos de síntese química dotados de propriedades antimicrobianas. Fazendo um pouco de história, referimos Paul Ehrlich, que utilizou o primeiro agente quimioterapêutico -Salvarsan, mais tarde Gerhard Domagk, que utilizou um pro-fármaco precursor de uma sulfamida. Em 1928, Alexander Fleming, descobriu de forma "casual" a penicilina, o primeiro antibiótico. Posteriormente em 1941 Howard Florey e Ernest Chain isolam e purificam a penicilina o que permitiu a sua utilização em larga escala -Era dos Antibióticos. A utilização dos antibióticos (AB) no tratamento das doenças infecciosas constituiu um dos maiores avanços da Medicina no séc. XX. No entanto a sua utilização em larga escala promoveu o aumento da incidência de estirpes multiresistentes aos AB, sobretudo em ambiente hospitalar. Adicionalmente verifica-se uma ocorrência cada vez mais elevada de estirpes resistentes na comunidade-humanos, animais e ambiente. O conhecimento dos mecanismos de ação e da ineficácia dos diferentes grupos farmacológicos de antibióticos é vital para o desenvolvimento de futuros microbianos, estando a ser estudados microrganismos do solo com a finalidade de encontrara novos fármacos. De realçar que a OMS preconiza que caminhamos rumo a uma "era pós-antibiótico". Se não houver um plano de ação global para o "uso racional de antibióticos" a OMS prevê que em 2050 a resistência aos antibióticos, poderá matar mais de 10 milhões de pessoas.

Palavras-chave: antibioterapia; resistência; antibióticos

Abstract

The current research on infectious diseases, especially with epidemic potential, has mobilized the scientific community to research on the natural substance and chemical probing products with antimicrobial properties. In a brief history of antibiotics, we refer to Paul Ehrlich, who used the first chemotherapeutic agent - Salvarsan, later Gerhard Domagk, who used a sulfamide precursor prodrug. In 1928 Alexander Fleming "casually" discovered penicillin, the first antibiotic. Later in 1941 Howard Florey and Ernest Chain isolate and purify penicillin that can be used on a large scale - Antibiotics Era. The use of antibiotics (AB) in the treatment of infectious diseases is one of the greatest advances of medicine in the 19th century. However, its large-scale use has increased the incidence of multidrug-resistant processes in AB, especially in a hospital setting. Besides, there is an increasing occurrence of resistant strains in different communities - humans, animals and in the environment. Understand the mechanisms of action and the ineffectiveness of the diverse pharmacological groups of antibiotics is crucial to provide further new antibiotic therapies in the near future. Recent studies have highlighted the soil-derived microorganisms as a novel approach to identify new drug substances. In this context, it is noteworthy that the World Health Organization (WHO) considers that we are moving towards a "post-antibiotic era". If there is no global action plan for "rational use of antibiotics" WHO predicts that in 2050 the global impacts of antibiotic resistance on human health will be catastrophic, killing more than 10 million people worldwide.

Keywords: antibiotic therapy; resistance; antibiotics

O ENSINO DA ANTIBIOTERAPIA: ESTADO DA ARTE

Na antiguidade, acreditava-se que a doença poderia ser causada por diversos factores tanto naturais como sobrenaturais. Eram muitas vezes relacionadas com crenças religiosas, ou com o ambiente, com insectos ou outros animais, com o clima, entre outros. Foi sempre primordial para os

cientistas tentar descobrir compostos com capacidade para combater as fortes epidemias que dizimavam as populações, As doenças infecciosas de etiologia bacteriana foram sempre um grave problema para as sociedades, não só pela sua fácil e rápida propagação, como pela elevada mortalidade e morbidade que causam. O tratamento destas infecções requer o uso terapêutico de antibióticos^{1,2}. Desde o século XVI, estão reportados vários casos de sucesso, onde eram utilizados composto naturais com capacidade para tratar diversas doenças. Como o caso de Thomas Sydenham (conhecido como o "Hipócrates Inglês", que utilizou a casca da cinchona no tratamento da malária, descobrindo-se mais tarde que a quinina era responsável pelo efeito terapêutico. Mas só no século XIX as bactérias foram consideradas agentes etiológicos de diversas doenças infecciosas. A primeira definição geral para o termo de antibiótico foi proposta por Selman Abraham Waksman³ considerado por alguns o "pai dos antibióticos", que afirmava que antibiótico era qualquer classe de moléculas orgânicas que inibiam ou matavam micróbios por interações específicas com alvos bacterianos, mas sem qualquer consideração sobre a sua fonte ou classe em particular. É apenas uma simples descrição do efeito e do uso⁴.

Fazendo um pouco de história, referimos Paul Ehrlich, que utilizou em 1896 o primeiro agente quimioterapêutico, um composto de arsénio, o Salvarsan para o tratamento da sífilis e mais tarde, em 1912, Sahachino Hato descobre um novo derivado de arsénio, o neosalvarsan, menos tóxico que permitiu a sua utilização terapêutica em larga escala. Gerhard Domagk em 1935 utilizou prontossil, um pro-fármaco precursor de uma sulfamida. É em 1928 que acontece o evento que revolucionou a história da medicina. A descoberta da penicilina por Alexander Fleming acontece apenas por acaso, de forma acidental. Em Agosto desse ano, Alexander, director do Departamento de Bacteriologia no St. Mary's em Londres, regressa ao seu laboratório depois de férias e é então que observa numa placa de Petri haver um grande halo à volta da cultura de *Staphylococcus* devido à contaminação pelo fungo *Penicillium notatum*. Ou seja, observou que as colónias de *Staphylococcus* tinham a capacidade de crescer em toda a placa, excepto nas zona do fungo contaminante onde as colónias de *S.aureus* estavam lisadas concluindo assim, que o fungo *Penicillium* teria capacidade para inibir o crescimento bacteriano, através da substância antiestafilocócica que produzia, conhecida posteriormente como

¹ Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1, pp. 134

² Sousa, J. C. (2006). *Manual de Antibiótico Antibacterianos*. Porto, Fundação Fernando Pessoa

³ Kresge, N.; Simoni, R. D. e Hill, R. L. (2004). Selman Waksman: the Father of Antibiotics. *Journal of Biological Chemistry*, 279, pp. e7

⁴ Davies, J. e Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74, pp. 417-433

penicilina⁵. A penicilina é um antibiótico beta-lactâmico, anti-parietal e dotado de baixa toxicidade^{6,7}. Esta descoberta levou a uma enorme expectativa, acreditando-se que as doenças infecciosas estariam terminadas, mas o aparecimento de estirpes de *S. aureus* produtoras de beta-lactamases plasmídicas rapidamente quebraram essa ideia.

Posteriormente em 1941 Howard Florey e Ernest Chain isolam e purificam a penicilina o que permitiu a sua utilização em larga escala e entramos na denominada Era dos Antibióticos. São relatados vários casos de sucesso onde a administração da penicilina resulta na cura da doença. Só após a Segunda Guerra Mundial foi possível às companhias farmacêuticas produzirem quantidades significativas de penicilina, começando imediatamente a ser administrado em casos de pneumonia, difteria, sífilis, gonorreia, escarlatina e em muitas outras infecções^{8,9,10}. Pela descoberta da penicilina e pelos seus efeitos curativos em diversas doenças infecciosas, Fleming, Chain e Flory recebem em 1945 o Prémio Nobel da Medicina. Após esta descoberta, muitas foram as moléculas de antibióticos identificadas, como por exemplo a estreptomicina (1944) a partir de colónias de *Streptomyces griseus*; o cloranfenicol (1947) extraído de colónias de *Streptomyces venezuelae*; a vancomicina (1956) extraídas de colónias de *Streptomyces orientalis* e a gentamicina (1963) extraídas de colónias de *Micromonospora purpura*.

Nos finais dos anos 50 e 60, devido à evolução das técnicas de síntese química e dos processos de fermentação, foi possível a criação de novas moléculas, por modificações no núcleo base da penicilina, o ácido 6-aminopenicilânico (6-APA). Com a descoberta do ácido aminocefalosporânico (7-ACA), foi possível obter moléculas semi-sintéticas derivadas da cefalosporina C^{11,12}.

A utilização dos antibióticos (AB) no tratamento das doenças infecciosas constituiu um dos maiores avanços da Medicina no séc. XX, no entanto a sua utilização em larga escala promoveu o aumento da incidência de estirpes multiresistentes aos AB, sobretudo em ambiente hospitalar¹³. Os

⁵ Ligon, B. L. (2004). Penicillin: its discovery and early development. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 15, pp. 52-57

⁶ Koyama, N.; Inokoshi, J. e Tomoda, H. (2012). Anti-infectious agents against MRSA. *Molecules*, 18, pp. 204-224

⁷ Suarez, C. e Gudiol, F. (2009). Beta-lactam antibiotics. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica*, 27, pp. 116-129

⁸ Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1, pp. 134

⁹ Davies, J. e Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74, pp. 417-433

¹⁰ Sousa, J. C. (2016). Antibióticos. Vol.1 Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa

¹¹ Sousa, J. C. (2006). Manual de Antibiótico Antibacterianos. Porto, Fundação Fernando Pessoa

¹² Sousa, J. C. (2016). Antibióticos. Vol.1 Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa

¹³ Alanis A.J. (2005) Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res*. 36 (6): 697-705

antibióticos têm a capacidade de impedir a multiplicação de bactérias, interferindo na síntese proteica, ou de as destruir, sem ter efeitos tóxicos para as células humanas. Conhecem-se diversos mecanismos de acção antibacteriana: os β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemos) inibem a síntese de peptidoglicano da parede celular; os aminoglicosídeos, tetraciclina e macrólidos ligam-se às subunidades ribossomais inibindo a síntese proteica; as quinolonas impedem a replicação do DNA por interacção com a DNA girase ou a topoisomerase IV; e as sulfonamidas inibem a síntese de folato, essencial na formação de purinas e alguns aminoácidos. A prática de antibioterapia veio a demonstrar que o uso sistemático de antibióticos promove a selecção de estirpes resistentes aos antibióticos. Adicionalmente verifica-se uma ocorrência cada vez mais elevada de estirpes resistentes na comunidade—humanos, animais e ambiente decorrente não só de uma utilização de antibióticos em contextos extra-hospitalares, mas também do fluxo de bactérias e ou genes de resistência entre diferentes nichos ecológicos. A mobilidade dos elementos genéticos bacterianos torna possível a disseminação dos genes de resistência aos diferentes antibióticos e a sua acumulação em alguns clones multirresistentes. São determinantes para este fenómeno a existência de plasmídeos, transposões, integrões e cassetes genéticas de resistência nas células bacterianas.

A incidência crescente de estirpes bacterianas resistentes aos vários grupos de antibióticos deve promover a pesquisa de novos fármacos dos vários grupos, bem como a pesquisa de antibióticos naturais ou de síntese química com diferente composição química das moléculas actualmente disponíveis assim como com outros mecanismos de acção^{14,15,16,17}. O conhecimento dos mecanismos de acção e da ineficácia dos diferentes grupos farmacológicos de antibióticos é vital para o desenvolvimento de futuros microbianos, estando a ser estudados presentemente microrganismos do solo, não cultiváveis em condições laboratoriais, com a finalidade de encontrar novos fármacos. O uso abusivo e por vezes inapropriado dos antibióticos modificou em grande escala a ecologia bacteriana, promovendo o aumento da incidência de estirpes resistentes aos antibióticos. As espécies bacterianas actuais já não têm o perfil das estirpes selvagens e por isso existe uma estratégia conjunta de estruturas internacionais a fim de analisar as mudanças na ecologia das espécies bacterianas patogénicas para o Homem. O número de pessoas com infecções causadas por bactérias resistentes aumenta a cada dia, no entanto, a descoberta de novos antibióticos não acompanha este aumento. Um dos relatórios da Organização Mundial de Saúde¹⁸ realça este facto e salienta que actualmente as

¹⁴ Frieri, M., Kumar, K., Boutin, A. (2017). Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*, 10(4): 369–378

¹⁵ Livermore D. (2012) Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents*.39(4):283-94

¹⁶ Sousa, J. C. (2006). *Manual de Antibiótico Antibacterianos*. Porto, Fundação Fernando Pessoa

¹⁷ Sousa, J. C. (2016). *Antibióticos*. Vol.1 Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa

¹⁸ WHO, 2017:

infecções causadas por bactérias resistentes, apresentam difícil tratamento, devido ao aumento da resistência das bactérias aos antibióticos disponíveis.

Segundo o relatório da European Food Safety Authority¹⁹ e da European Centre for Disease Prevention and Control²⁰, de fevereiro de 2017, as bactérias isoladas em humanos, animais e alimentos apresentam resistência a um número amplo de antibióticos. São de particular preocupação, as bactérias patogênicas e oportunistas com capacidade de resistir, simultaneamente, a diferentes antibióticos, de grupos distintos – bactérias multirresistentes. O ECDC e o Center for Disease Control and Prevention (CDC) estabeleceram uma terminologia internacional para descrever os perfis de resistência a antibióticos. Além disso, a OMS, elaborou uma lista com vários agentes patogênicos que desenvolveram alto nível de resistência. Entre estes, encontram-se as bactérias patogênicas com a denominação de ESKAPE, que inclui *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. de elevada relevância devido a serem organismos patogênicos humanos responsáveis por causar inúmeras infecções apresentando muitas delas multirresistência, sendo tal facto, um dos grandes desafios na prática clínica.

Em novembro de 2017 a Organização Mundial de Saúde publicou uma lista global de “agentes patogênicos prioritários” resistentes aos antibióticos – um catálogo de 12 famílias de bactérias que representam a maior ameaça para a saúde humana de forma a promover a pesquisa e desenvolvimento de inovadores antibióticos, como parte dos esforços da OMS para enfrentar a crescente resistência global aos antimicrobianos. A lista da OMS é dividida em três categorias de acordo com a urgência em que se necessitam novos antibióticos: prioridade crítica, alta ou média. Adicionalmente, reforçou que devem ser tomadas medidas, que abranjam todos os sectores da sociedade, para se reduzir o impacto e limitar o aumento da resistência aos antibióticos. Também a FAO defende a abordagem “One Health” (Uma Saúde) – procurando uma acção combinada entre factores ambientais, saúde animal e saúde humana, reunindo profissionais de saúde humana, veterinários, especialistas em sanidade animal, biólogos, sociólogos, economistas, ecologistas, assim como outros intervenientes, para trabalhar em questões associadas a agentes infecciosos/resistência a antibióticos num sistema holístico. Neste contexto, organizações nacionais e internacionais,

http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812
(Acedido em 21/06/2019)

¹⁹ European Food Safety Authority e European Centre for Disease Prevention and Control. (2017). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food. *EFSA Journal*, 15(2)

²⁰ European Centre for Disease Prevention and Control. (2016). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC

estabeleceram estratégias com objectivo de prevenir a ocorrência e disseminação da resistência bacteriana. As estratégias passam por: (i) utilizar de modo mais restrito os antibióticos e apenas quando prescritos por profissionais de saúde; (ii) incentivar a instrução a profissionais de saúde, para o correto uso de antibióticos (dosagem e duração da toma dos antibióticos); (iii) promover e aplicar boas práticas de higiene, em todos os sectores; (iv) intensificar os sistemas de vigilância com o objectivo de monitorizar o uso de antibióticos e a resistência bacteriana, em saúde humana e animal, e também, na cadeia alimentar; e (v) investir na investigação de novos antibióticos e instrumentos de diagnóstico²¹. Numa visão global, dada a situação da resistência aos antibióticos e do aumento de bactérias multirresistentes, estas medidas são estratégicas, no entanto, estão a tornar-se insuficientes. De realçar que a OMS preconiza que caminhamos rumo a uma "era pós-antibiótico". Se não houver um plano de acção global para o "uso racional de antibióticos" a OMS prevê que em 2050 a resistência aos antibióticos, poderá matar de mais de 10 milhões de pessoas. É necessário implementar medidas para as boas práticas no uso de antibióticos e incentivar a pesquisa de novas moléculas, para que a Saúde Pública seja salvaguardada.

SOBRE OS AUTORES:

Maria José Saavedra

Departamento de Ciências Veterinárias, Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 5000-801 Vila Real, Portugal

Centro de Investigação e Tecnologias Agroambientais e Biológicas (CITAB), Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 5000-801 Vila Real, Portugal

saavedra@utad.pt

João Carlos Sousa

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa 4249-004 Porto, Portugal

jcsousa@ufp.edu.pt

²¹ WHO, 2017:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/> (Acedido em 06/06/2019)