

descobriu a penicilina. O trabalho enfatiza a importância da descoberta e suas repercussões na prática clínica e na

Microbiologia. Penicilinas/história.

Infecções na antiguidade

Desde o início dos tempos o homem procurou controlar as doenças a fim de manter sua sobrevivência. As primeiras referências concernem a prática da medicina no Egito, milênio a.C., com os egípcios. Os egípcios uniam a medicina e a teologia de maneira muito íntima; usavam ervas e outros produtos como leite, mel, sal ou alho. Nenhum deles era considerado eficaz no tratamento de infecções sem o uso de invocações

No entanto, não podemos afirmar seguramente que todos os componentes fossem benéficos. O efeito bactericida do açúcar em relação a *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, entre outros, foi comprovado por Rahal et al., em 1936³. Obviamente, os povos antigos não tinham o conhecimento da existência dos microorganismos, e seus tratamentos eram conduzidos de forma bastante

empírica. Somente a partir de Robert Koch, que comprovou o papel patogênico dos microorganismos no século XIX a partir da elaboração dos quatro Postulados de Koch (usados até hoje na descoberta de patógenos, como a relação entre a *Helicobacter pylori* e as úlceras pépticas), cientistas começaram a realizar pesquisas relacionadas à antibiose.

O conceito de antibiose em medicina e o isolamento da penicilina

Em meados do século XIX, sabia-se que medidas sanitárias, adotadas previamente a procedimentos cirúrgicos e obstétricos, eram capazes de reduzir significativamente as infecções pós-operatórias. Os exemplos mais claros disso foram a adoção da lavagem das mãos por Semmelweis e a esterilização, introduzida por Joseph Lister nesta mesma época, por meio de uma solução de fenol (ácido carbólico)⁵. No entanto, o fenol possui um efeito tóxico importante, sendo o seu uso em

¹ Acadêmico(a) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

² Médico assistente do Serviço de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Professor colaborador da FMUSP.

Endereço para correspondência: Vitor Ribeiro Paes. Av. Dr. Arnaldo, 455, Subsolo. CEP: 01246-903 São Paulo, SP. E-mail: vrpaes@gmail.com

pacientes restrito⁸. Levando-se em consideração a alta prevalência de doenças infecciosas naquela época, em especial a tuberculose, a sífilis e a febre puerperal, grandes esforços foram empregados para que medicações antibacterianas eficientes fossem descobertas.

Apesar do conhecimento de longa data da ação do bolor de pão sobre as infecções bacterianas, a primeira ação visível de antibiose – termo criado por Vuillemin em 1889 para descrever uma substância que matasse os microorganismos sem produzir ação lesiva sobre o corpo humano, complementado pela teoria da toxicidade seletiva de Paul Ehrlich (1854-1915) – gerado pelo fungo *Penicillium* foi feita por John Tyndall, em 1875, durante seus estudos sobre presença de bactérias no ar, quando percebeu que a presença do fungo *P. notatum* levava a um estado de “morte ou dormência” nas bactérias. Observação similar foi feita em 1896 pelo estudante de medicina francês Ernest Duchesne ao injetar o

fungo e uma bactéria patogênica em um cachorro e perceber que ele não desenvolvia nenhuma doença. Anos mais tarde, em 1925, Gratia, em Liege (Bélgica), comentou os efeitos de secreções do fungo sobre culturas de *Bacillus anthracis*^{4,9}.

Estas descobertas, entretanto, não chegaram a ter grandes repercussões no mundo científico de então, em especial pela descoberta da arsefenamina, comercialmente denominada Salvarsan, composto 606 (em referência ao número do frasco em que estava armazenada) ou “bala mágica”, por Sahachiro Hata (1873-1938) e Ehrlich, em 1909, para tratamento da sífilis, e pelo uso de corantes para tratar algumas das infecções mais graves, como o vermelho de tripan para a doença do sono africana (trypanossomíase), uma das pragas que acometiam os europeus durante a sua investida colonizadora na África. Apenas em 1928, com os estudos de Fleming sobre a lisozima, foi possível isolar a substância responsável pela ação antibacteriana dos extratos de *Penicillium*^{4,12}.

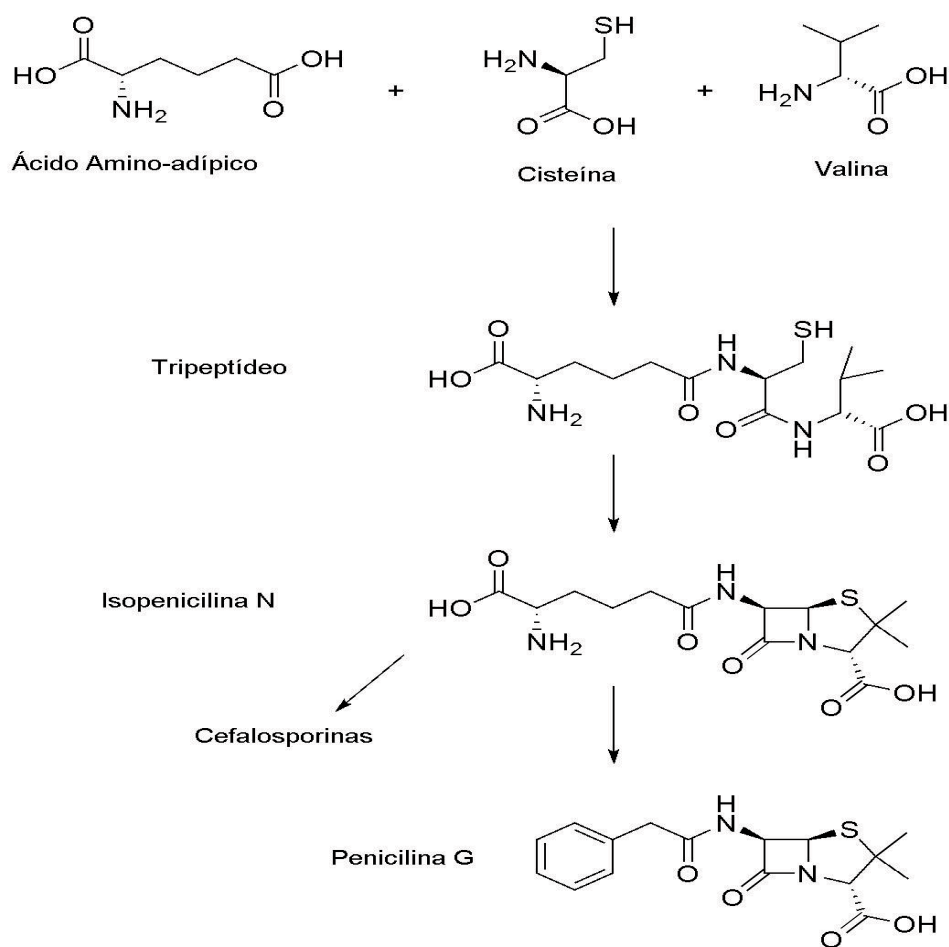


FIGURA 1. A biossíntese da penicilina G de Fleming

A descoberta da penicilina em si, em 1928, é uma história amplamente difundida e é usada como exemplo em várias demonstrações sobre o método científico e sobre a ação do acaso em Medicina: Fleming viajou e deixou acidentalmente uma amostra de *Staphylococcus aureus* ser contaminada por esporos do fungo *Penicillium notatum*, que cresceu na placa gerando um halo de inibição de crescimento. Curiosamente, as condições climáticas daquela época – calor e umidade acima do normal - foram atípicas, permitindo o crescimento específico desse bolor e dificultando a reprodutibilidade do experimento, atrasando em quase dez anos o desenvolvimento da penicilina⁴.



FIGURA 2. Alexander Fleming em selo das ilhas Faroé

A expansão do uso de antibióticos

Apesar de Fleming ter isolado a penicilina em 1928, seu uso terapêutico mostrou-se muito pequeno de início devido à impossibilidade de se reproduzir satisfatoriamente o experimento; à falta de incentivos de seus superiores para utilizar a penicilina em portadores de sífilis (o que limitou seu uso a pequenas afecções de pele e olhos); e à incapacidade de obter grandes quantidades de penicilina estável. Nos anos 30, pesquisadores como Paine, Rainstruck e Reid tentaram expandir o uso da penicilina, mas enfrentaram as mesmas limitações de Fleming.

Os estudos para o uso da penicilina para fins quimioterápicos sistêmicos iniciaram-se com Howard Florey (1898-1968), um patologista australiano que trabalhava na Universidade de Oxford (Inglaterra), a partir de colônias de *P. notatum* obtidas por seu chefe, George Dreyer, diretamente de Fleming. Os estudos foram financiados pela Fundação Rockefeller em 1939, mesmo com o período de recessão enfrentado pelos Estados Unidos, em parceria com o bioquímico alemão Ernst Chain (1906-1979), foragido do nazismo vigente na Alemanha, sob a condição de não testar a nova substância em seres humanos. Durante seus estudos, Florey e Chain concluíram que a penicilina não era uma enzima, como Fleming pensara, mas uma substância química, que se estabilizava ao ser liofilizada. Além disso, trataram com sucesso quatro ratos inoculados com cepas letais de *Streptococcus*,

obtendo resultados similares em outros vinte e sete inoculados com diferentes bactérias. Os resultados, publicados na *Lancet* com o trabalho *Penicilin as a chemotherapeutic agent*, permitiram um acordo com os Estados Unidos e Canadá, que receberiam as pesquisas caso a Inglaterra fosse invadida pelos alemães⁴.



FIGURA 3. Howard Florey (esq.) e Ernst Chain (dir.)

Foi durante a guerra, em 1941, que Florey rompeu o acordo com seus financiadores e iniciou a inoculação em humanos, obtendo, de início, resultados desastrosos devido à falta de pureza da droga. A purificação e produção em escala industrial para teste em seres humanos (incluindo-se aí todos os membros do laboratório de Florey e Chain) ficou a cargo do bioquímico Norman Heatley (1911-2004). Seus estudos permitiram o tratamento de um policial com septicemia, que não pôde ser concluído devido à incapacidade de fornecer a quantidade necessária, mas já revelando a possibilidade de tratamentos prolongados, considerando-se a resposta positiva à administração da penicilina. Mais tarde, cinco crianças foram tratadas com sucesso, sendo que uma delas, morta por ruptura de um aneurisma de carótida, não apresentava nenhuma evidência de infecção à autópsia. As dosagens corretas necessárias para o tratamento foram acertadas a partir de 187 pacientes, tratados pela esposa de Florey, Margaret Jennings. Os resultados foram publicados em 1941 e anunciados com grande furor pela imprensa não-médica. Quatro anos mais tarde, a pioneira da cristalografia com raios X, Dorothy Hodgkin (1910-1994), conseguiu determinar a estrutura química da penicilina, uma de suas descobertas mais conhecidas e que lhe deu o Prêmio Nobel de Química em 1964^{4,11}.

Controvérsias nas pesquisas

A partir da publicação dos resultados, iniciou-se uma grande controvérsia sobre quem, verdadeiramente, realizara os experimentos relatados por Florey e Chain.

Almroth Wright, no jornal *London Times*, em 1941, exigiu que Fleming levasse parte do crédito, tanto pelo fato de ele ter se aprofundado na descoberta da substância e de ter cedido às amostras usadas por Florey e Chain. Naquele mesmo ano, Martin Dawson demonstrou que, em maio daquele ano, um mês antes do artigo revolucionário, usou penicilina em humanos e apresentou seus resultados na *American Society of Clinical Investigation*.

A polêmica, entretanto, se arrastou por mais alguns anos, em especial no concernente a Fleming, Florey e Chain, sendo apenas resolvida em 1945, quando os três dividiram o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina. Entretanto, ainda dentro da imprensa leiga, a história anterior a Fleming é ignorada, o que se evidencia por artigos como o citado na carta de *Reginald Altwater* na *American Journal of Public Health* em 1952⁴.

Os efeitos epidemiológicos e científicos da descoberta de antibióticos

Independente do responsável pela descoberta dos antibióticos, é inegável que estes provocaram alterações significativas no perfil epidemiológico das doenças. Novos antibióticos foram descobertos, tendo-se como substrato inicial fungos do gênero *Penicillium*, muitos com maior eficácia e rentabilidade que o *P. notatum*. A incidência de infecções reduziu-se sensivelmente, permitindo inclusive a erradicação

de doenças, como a febre reumática nos Estados Unidos. Foi possível também a redução de casos de tuberculose nos países desenvolvidos, em especial com a descoberta da estreptomomicina nos anos 50. A possibilidade de tratar a sífilis de forma mais eficaz e com menos efeitos colaterais trouxe à baila as questões éticas do caso Tuskegee, que versava sobre a evolução da sífilis quando não tratada em cidadãos americanos de classe mais baixa, culminando com o relatório Belmont nos anos 70, que delimitou os princípios da pesquisa clínica e, *a posteriori*, os quatro princípios da relação médico-paciente (autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça)¹⁰.

Entretanto, o uso indiscriminado de antibióticos para tratamento de infecções para a qual estes não estão recomendados (doenças virais e fúngicas, por exemplo), trouxe uma nova questão, ainda presente nos dias de hoje: a resistência bacteriana a antibióticos devido à seleção das cepas mais resistentes, levando a um aumento na quantidade de infecções nosocomiais, em especial aquelas promovidas pelo *Staphylococcus aureus*¹. Mesmo assim, algumas substâncias similares à penicilina, como a benzilpenicilina benzatina, são utilizadas no tratamento de infecções estreptocócicas⁷ e sífilíticas², demonstrando de forma cabal a importância das descobertas dos antibióticos, independente de seu descobridor, quase oitenta anos após a cunhagem do termo *penicilina* por Fleming.

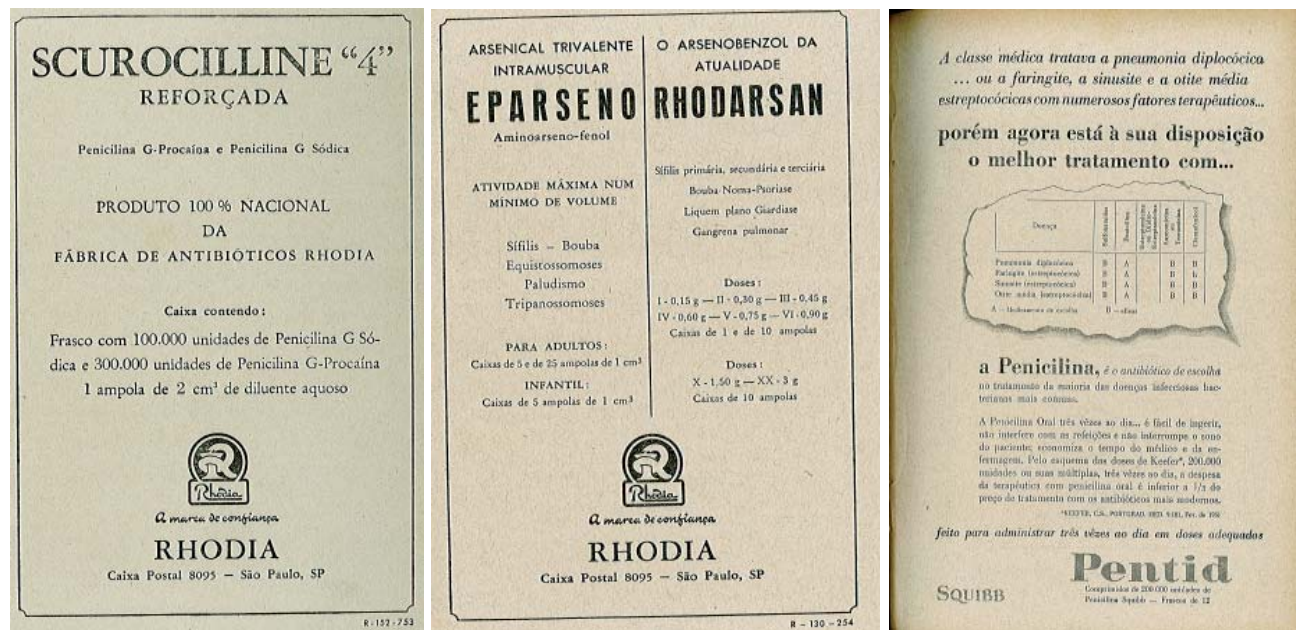


FIGURA 4. Propagandas da penicilina (dir. e esq.) e compostos arsênicos da época pré-penicilina (meio), publicados na Revista de Medicina nos anos 50¹³

Ferreira MVC, Paes VR, Lichtenstein A. Penicillin: eighty years. Rev Med (São Paulo). 2008 out.-dez.;87(4):272-6.

ABSTRACT: Eighty years ago, Alexander Fleming discovered the penicillin. This paper stress the context in which the penicillin was discovered and its repercussions on clinical practice and epidemiology.

KEYWORDS: History of medicine. Microbiology. Penicillins/history.

REFERÊNCIAS

1. Croft AC, D'Antoni AV, Terzulli SL. Update on the antibacterial resistance crisis. Med Sci Monit. 2007;13(6):RA 103-118.
2. French P. Syphilis. BMJ. 2007;335(7585):143-7.
3. Guthrie D. History of medicine. London; 1920.
4. Kennedy M. A brief history of disease, science and medicine: from the ice age to the genome project. Califórnia: Asklepiad Press; 2004.
5. Lister J. On a new method of treating compound fracture, abcess, etc., with observations on the condition of suppuration. Lancet. 1867;1:326-9, 387-9, 507-9. Reprinted Medical Classics, 1937;2:28-71.
6. Rahal F, Mimica I, Pereira V, Athie E. O açúcar no tratamento local das infecções das feridas cirúrgicas. Rev Col Bras Cir. 1983;10(4):135-6.
7. Spina GS. Doença reumática: negligenciada, mas ainda presente e mortal. Rev Med (São Paulo). 2008;87(2):128-41.
8. International Programme on Chemical Safety. Environmental health criteria 161 [cited 2008 Dec 2]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc161.htm>.
9. Penicillin e links associados [cited 2008 Dec 2]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Penicillin_e_links_associados.
10. Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male [cited 2008 Dec 2]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee_Study_of_Untreated_Syphilis_in_the_Negro_Male.
11. QMCWEB apresenta 100 anos de Química: um passeio pelas pesquisas premiadas com o Prêmio Nobel [citado 3 dez. 2008]. http://www.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/nobel_prize/nobel_frames.html.
12. Antibióticos e quimioterápicos [citado em 3 dez. 2008]. Disponível em: <http://www.unb.br/ib/cel/microbiologia/antibioticos/antibioticos.html>.
13. Anúncios de propagandas de penicilina publicados na Revista de Medicina (São Paulo), nos anos 50.