

**INSTITUIÇÃO AC&T – ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA, MICOLOGIA E
VIROLOGIA LABORATORIAL CLÍNICA E HOSPITALAR**

ROBERTA LIMA BASTOS MOTTA DE MORAES

Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Microbiologia, micologia e virologia laboratorial clinica e hospitalar apresentado a Instituição AC&T – Academia de Ciência e Tecnologia como requisito para a obtenção do título de especialista sob orientação do (a) Profa. Dra. Margarete T. Gotardo de Almeida.

NOVOS ANTIBIÓTICOS CONTRA BACTÉRIAS GRAM POSITIVAS

SÃO CARLOS

2018

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	03
1. OBJETIVOS	04
2. MATERIAIS E MÉTODOS	04
3. RESULTADOS	04
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	07
REFERÊNCIAS	08

RESUMO

Sabe-se, então, que antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Por essa razão o desenvolvimento deste artigo de conclusão de curso ser relacionado ao tema sobre novos antibióticos contra patógenos gram-positivos. Vê-se em estudos o quão importante são as pesquisas voltadas para esse assunto e o quanto tem contribuído para a indústria farmacêutica e também para o desenvolvimento do trabalho em Medicina. O trabalho refere-se a uma pesquisa de caráter bibliográfico, com revisão da literatura tendo como base artigos científicos pesquisados na Base de dados Scielo. Vê-se, então neste primeiro momento o quão resistentes as bactérias ou patógenos tem se mostrados dentro das Ciências Biológicas. Viu-se nos estudos selecionados que quando um antibiótico é descoberto e introduzido no mercado, sua utilidade clínica começa a diminuir até um ponto em que há um aumento na restrição de seu uso, ou seja, quando os patógenos passam a ser resistentes a esse antimicrobiano. Desta forma, nota-se que as novas estratégias de pesquisa em produtos naturais microbianos em micro-organismos pouco explorados e a utilização de ferramentas genômicas para o acesso a novos produtos naturais, aliadas aos novos ensaios biológicos adotados nas triagens, podem acelerar o processo de descoberta de novos antibióticos, que são extremamente importantes.

INTRODUÇÃO

Sabe-se, então, que antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (GUIMARÃES et al., 2010).

Por essa razão o desenvolvimento deste artigo de conclusão de curso ser relacionado ao tema sobre novos antibióticos contra patógenos gram-positivos. Vê-se em estudos o quão importante são as pesquisas voltadas para esse assunto e o quanto tem contribuído para a indústria farmacêutica e também para o desenvolvimento do trabalho em Medicina.

O enfoque dado nas duas últimas décadas referente ao controle de infecções gram negativas pode inadvertidamente ter contribuído para o surgimento de bactérias gram-positivas como importantes patógenos nosocomiais. Os hospitais agora estão enfrentando o controle de infecções causadas por organismos multirresistentes, em particular estafilococos resistentes à meticilina, pneumococos resistentes à penicilina e eritromicina e enterococos resistentes à vancomicina (SAUNDERS et al., 2018).

A descoberta dos antibióticos representa um dos mais importantes marcos da medicina moderna. A introdução das sulfonamidas em 1930 e da penicilina na década posterior provocaram um grande avanço no tratamento de doenças infecciosas, causando uma drástica diminuição nas taxas de mortalidade e uma enorme sensação de bem-estar.¹ O sucesso dos primeiros antibióticos na cura de doenças até então consideradas letais acarretou uma intensa busca por novas drogas. De fato, as décadas de 40, 50 e 60 do século passado foram marcadas pela imensa quantidade de antibióticos produzidos e rapidamente

incorporados às práticas clínicas. No entanto, nas décadas posteriores houve um declínio na produção destes compostos. (ROCHA et al., 2011, p. 111).

Sabe-se, então, que antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (GUIMARÃES et al., 2010).

Uma das grandes preocupações mundiais quanto ao uso de medicamentos está relacionada à utilização racional de antimicrobianos. O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos desencadeia dificuldades no manejo de infecções e além disso contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais (GUIMARÃES et al., 2010; ROCHA et al., 2011).

Estudos, ainda, afirmam que nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitorização de ações sobre o uso racional de antimicrobianos. Além disso, existem dados limitados sobre o uso desses agentes em hospitais, não sendo o cenário brasileiro diferente.

Além disso atualmente os antibacterianos disponíveis são mais específicos contra infecções por bactérias gram-negativas, sendo mais efetivos do que contra patógenos gram positivos. Assim, pesquisas para o desenvolvimento de drogas eficientes contra organismos patogênicos gram-positivos vem tendo uma importância cada vez maior na indústria farmacêutica justamente pelo auto índice de resistência desses patógenos aos medicamentos já existentes no mercado.

1. OBJETIVOS

Buscar artigos científicos relacionados com o tema escolhido para o desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso e desta forma explicar quais os achados relevantes para a área da Medicina e Farmacêutica nessas pesquisas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho refere-se a uma pesquisa de caráter bibliográfico, com revisão da literatura tendo como base artigos científicos pesquisados na Base de dados Scielo.

3. RESULTADOS

3.1. TIPOS DE PATÓGENOS RELEVANTES

Pesquisadores em seus estudos apontam que as bactérias surgiram na terra há bilhões de anos e para sobreviver desenvolveram mecanismos de resistência aos antibióticos que são encontrados livres na natureza. Sendo assim, não é de se surpreender o fato de muitos antibióticos serem lançados nas últimas décadas, que são em sua ampla maioria de origem natural ou semissintética, terem utilidade limitada na época de sua descoberta e em pouco tempo se tornarem obsoletos (SAUNDERS et al., 2018).

As bactérias são organismos unicelulares, identificados pela primeira vez por Van Leeuwenhoek por volta dos anos 1670, após a invenção do microscópio. Porém, somente no século XIX a possibilidade destes micro-organismos serem causadores de processos infecciosos começou a ser levada em consideração. Esta hipótese surgiu após os experimentos de Louis Pasteur, que demonstrou que algumas linhagens de bactérias eram importantes para processos de fermentação e, também, que as bactérias eram de ampla distribuição pelo meio ambiente responsáveis ainda pela causa de algumas doenças (ROCHA et al., 2011).

Vale mencionar alguns tipos de patógenos resistentes, os estreptococos, estafilococos, enterococos e pneumococos (SAUNDERS, et al., 2018) onde são descritos abaixo, resumidamente, a que se refere cada um desses patógenes.

- Estreptococos: são resistentes à penicilina e têm causado sérios problemas terapêuticos. A alta frequência de linhagens, desse tipo de patógeno, resistentes à penicilina constituem uma das principais causas da pneumonia bacteriana humana, acarretando o aumento desta frequência em várias partes do mundo. Além disso, esses patógenos também apresentam resistência aos macrolídeos.

- Estafilococos: as infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, tanto hospitalares quanto domiciliares, apresentam morbidade e mortalidade elevadas. O aumento crescente da frequência desse patógeno resistentes à oxacilina (ORSA) e a possibilidade do aparecimento de amostras resistentes à vancomicina tornam importante o desenvolvimento de novas drogas com atividade antiestafilocócicas.

- Enterococos: embora normalmente colonizantes do trato gastrointestinal e genital feminino, os enterococos têm-se destacado, nos últimos anos, como patógenos importantes em infecção hospitalar. Dados norte-americanos já os apontam como segunda causa mais comum de infecção nosocomial, estando particularmente associados a infecções do trato urinário, infecções de ferida cirúrgica e bacteremias. Paralelamente ao aumento da incidência, tem-se observado rápido aumento na frequência de cepas resistentes aos antimicrobianos de uso corrente.

- Pneumococos: são infecções respiratórias agudas causadas por *S. pneumoniae* e são causa de elevada morbimortalidade em crianças de países em desenvolvimento. A cada ano, 150 mil óbitos em menores de cinco anos ocorrem nas Américas; 90% destas mortes estão concentradas nos países ou regiões mais pobres do continente. A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem enfatizado a necessidade de se tratar precocemente as pneumonias em menores de cinco anos e do uso de penicilinas e cotrimoxazol, como as principais drogas para tratar pneumonias leves e moderadas no nível primário de atenção.

Vê-se, então neste primeiro momento o quanto resistentes as bactérias ou patógenos tem se mostrados dentro das Ciências Biológicas e o quanto os cientistas, médicos e farmacêuticos têm se empenhado para encontrar novos métodos de

3.2. BUSCA POR NOVOS ANTIBIÓTICOS

Entre os anos 1940-1960 vários antibióticos foram descobertos através de triagens de produtos naturais microbianos, sendo a maioria deles eficazes para o tratamento de bactérias Gram positivo: b-lactâmicos (cefalosporina), aminoglicosídeos (estreptomicina), tetraciclina (clortetraciclina), macrolídeos (eritromicina), peptídeos (vancomicina) e outros (cloranfenicol, rifamicina B, clindamicina e polimixina B). Neste período apenas três derivados sintéticos foram introduzidos no mercado: isoniazida, trimetropim) e metronidazol (GUIMARÃES et al., 2010; Suárez et al, 2009; von Nussbaum et al. 2006).

Entre os anos 60 e 80 foram introduzidos no mercado antibióticos semi-sintéticos eficazes para o tratamento de patógenos Gram positivo e Gram negativo, análogos aos antibióticos naturais já existentes. A maioria deles foi

obtida a partir de protótipos naturais microbianos, como derivados β -lactâmicos (análogos de penicilina e cefalosporina, ácido clavulânico, aztreonam), análogos da tetraciclina, derivados aminoglicosídicos (gentamicina, tobramicina, amicacina) (GUIMARÃES ET AL., 2010; SUARÉZ ET AL, 2009; DURANTE-MANGONI ET AL, 2009; VON NUSSBAUM ET AL. 2006).

Entre os anos 1980-2000 as principais ferramentas utilizadas para a busca de novos antibióticos foram a genômica e as triagens de coleções de compostos, em detrimento às triagens de produtos naturais microbianos. Este período é marcado pela modificação do mercado de antibióticos pela introdução da classe das fluoroquinolonas sintéticas na metade dos anos 1980, desenvolvidas a partir do ácido nalidíxico. Alguns antibióticos baseados em protótipos naturais, como imipenem (derivado β -lactâmico) e análogos da eritromicina (derivado macrolídeo) também foram introduzidos neste período. A combinação de dois derivados semi-sintéticos de produtos naturais microbianos, quinupristina e dalfopristina, foi aprovada para uso em infecções causadas por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina em 1999 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) (GUIMARÃES ET AL., 2010; SUARÉZ ET AL, 2009; DURANTE-MANGONI ET AL, 2009, DRLICA ET AL., 2008; MOELLERING ET AL., 2008; HAPPI ET AL., 2005)

A partir de 2000, poucos antibióticos foram introduzidos para a terapêutica antimicrobiana. Em 2001, apenas um antibiótico de origem sintética da classe das oxazolidinonas foi introduzido no mercado farmacêutico, a linezolida (GUIMARÃES ET AL., 2010)

Viu-se nos estudos selecionados que quando um antibiótico é descoberto e introduzido no mercado, sua utilidade clínica começa a diminuir até um ponto em que há um aumento na restrição de seu uso, ou seja, quando os patógenos passam a ser resistentes a esse antimicrobiano, ou seja, o surgimento de cepas resistentes.

Várias abordagens relacionando a química dos produtos naturais e técnicas de biologia molecular têm sido desenvolvidas visando a obtenção de moléculas naturais, que possam ser usadas como protótipos para o desenvolvimento de novos antibióticos, porém o período para testes e aplicação

ao ser humano leva tempo razoável e enquanto isso os patógenos continuam se tornando cada vez mais resistentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Poder-se-ia estender este trabalho de conclusão de curso por mais algumas páginas. O assunto é vasto, porém sem muitas referências bibliográficas atuais pois os estudos dentro das Ciências com os produtos naturais permanecem em fase de testes.

Desta forma, nota-se que as novas estratégias de pesquisa em produtos naturais microbianos em micro-organismos pouco explorados e a utilização de ferramentas genômicas para o acesso a novos produtos naturais, aliadas aos novos ensaios biológicos adotados nas triagens, podem acelerar o processo de descoberta de novos antibióticos, que são extremamente importantes em um contexto de rápido desenvolvimento de resistência pelas bactérias aos agentes terapêuticos disponíveis.

Notou-se, ainda, que não há muitas referências atuais sobre a temática abordada, o que faz sugerir o quão importante é a continuidade em pesquisas relacionadas a esse assunto para todas as Ciências Biológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GUIMARAES, D. O., MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim. Nova*, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010.

ROCHA, D. P., PINTO, G. F., RUGGIERO, R., OLIVEIRA, C. A., GUERRA, W. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. *Quim. Nova*, Vol. 34, No. 1, 111-118, 2011.

SAUNDERS, T., QUEIROZ, L., BENÍCIO, L. Bactérias gram-positivas resistentes a antibióticos. Moreira Jr Editora | RBM Revista Brasileira de Medicina. P. 23-26. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2899&fase=imprime. Acessado em 04/09/2018.

von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5072.

Suaréz, C.; Gudiol, F.; *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* **2009**, 27, 116.

Durante-Mangoni, E.; Grammatikos, A.; Utili, R.; Falagas, M. E.; *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2009**, 33, 201.

Drlica, K.; Malik, M.; Kerns, R. J.; Zhao, X.; *Antimicrob. Agents Ch.* **2008**, 52, 385

Happi, C. T.; Gbotosho, G. O.; Folarin, O. A.; Akinbove, D. O.; Yusuf, B. O.; Ebong, O. O.; Sowunmi, A.; Kyle, D. E.; Milhous, W.; Wirth, D. T.; Oduola, A. M. J.; *Acta Trop.* **2005**, *95*, 183; Mobashery, S.; Azucena, E. F. Em *Encyclopedia of Life Sciences*, Nature Publishing Group: London, 2002, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/emrw/9780470015902/els/article/a0001993/current/pdf>, acessada em Novembro 2008.

Moellering, R. C. Jr.; *Clin. Infect. Dis.* **1998**, *27*, S135; Dzidic, S.; Suskovic, J.; Kos, B.; *Food Technol. Biotech.* **2008**, *46*, 11.