



Linha de produção na França da combinação de amoxicilina com clavulanato de potássio

# BUSCA SEM FIM

Após período de declínio, procura por antibióticos contra microrganismos resistentes aos tratamentos atuais precisa ganhar fôlego

Ricardo Zorzetto

**U**ma notícia promissora no combate às bactérias resistentes a medicamentos surgiu em maio de 2023. Com o auxílio de inteligência artificial, pesquisadores do Canadá e dos Estados Unidos identificaram um composto com ação potente e específica contra *Acinetobacter baumannii*, uma bactéria que frequentemente causa infecções graves nos pulmões e no trato urinário de pessoas internadas em hospitais. Esse patógeno integra a lista criada em 2017 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) das bactérias contra as quais se buscam novos tratamentos com urgência porque os antibió-

ticos atuais já não conseguem eliminá-las (ver reportagem na página 12).

A equipe liderada por James Collins, do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), nos Estados Unidos, e Jonathan Stokes, da Universidade McMaster, no Canadá, treinou um modelo computacional para reconhecer as propriedades de 480 compostos com alguma ação contra *A. baumannii* entre os 7.684 já testados para combater o microrganismo. Depois, apresentou ao modelo outras 6.680 moléculas sem ação antibiótica conhecida, a fim de que o programa encontrasse aquelas com maior probabilidade de matar o patógeno. Em poucas horas, a lista de 6.680 compostos foi reduzida para 240, algo que levaria dias ou meses

pelos métodos tradicionais de testagem. Quarenta das 240 moléculas foram capazes de inibir o crescimento de *A. baumannii* em laboratório. Uma em especial saiu-se bem – a abaucina – e seguiu para os testes em animais. O caminho ainda é longo até que possa vir a se tornar um antibiótico para uso humano.

Ainda que reduzam o tempo gasto na triagem de compostos, a modelagem computacional e a inteligência artificial, por si só, não devem resolver a questão da resistência aos antibióticos. O problema é tão antigo quanto o uso desses compostos pela medicina moderna e, na avaliação de especialistas, exigirá ações diversas: do emprego rigorosamente controlado desses medi-

camentos na saúde humana e animal à prevenção de infecções por meio de higiene e, quando possível, de vacinação, além de, claro, o desenvolvimento de novos medicamentos.

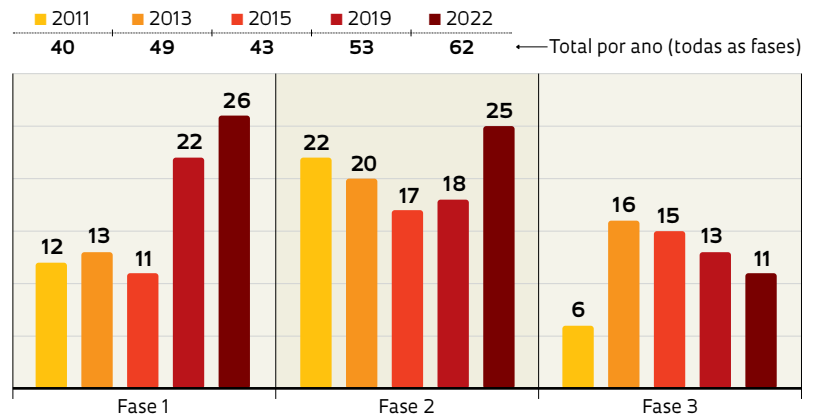
O primeiro antibiótico sintético de que se tem notícia foi a arsfenamina, um composto contendo arsênio identificado em 1907 no laboratório do médico alemão Paul Ehrlich (1854-1915), embora haja pistas de que preparos com produtos naturais fossem usados desde a Antiguidade.

Em testes com coelhos em 1909, Ehrlich e o bacteriologista japonês Sahachiro Hata (1873-1938) demonstraram que a arsfenamina era capaz de eliminar a bactéria da sífilis (*Treponema pallidum*) sem matar os animais. O trabalho abriu caminho para que, no ano seguinte, o composto, com o nome comercial de Salvarsan, passasse a ser usado no tratamento dessa doença sexualmente transmissível que acompanhava a humanidade havia séculos. Em 1928, porém, surgiram os primeiros relatos de casos em que o Salvarsan não surtia mais efeito contra algumas variedades de *T. pallidum*.

O mesmo ocorreu com a penicilina. O composto foi identificado em 1928 pelo médico escocês Alexander Fleming (1881-1955) em uma cultura da bactéria *Staphylococcus aureus* contaminada por acaso com um fungo do gênero *Penicillium* em seu laboratório no Saint Mary's Hospital, em Londres, e logo passou a ser usado para tratar infecções. Ainda levaria mais de uma década para que outros pesquisadores conseguissem purificar o

## CANDIDATOS A ANTIBIÓTICO EM DESENVOLVIMENTO

O gráfico mostra o número de compostos em cada fase dos testes clínicos



FONTE BUTLER, M. S. ET AL. THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS. 2023

princípio ativo e dominar a produção em grande escala. No entanto, mesmo antes do uso amplo da penicilina na Segunda Guerra Mundial, quando salvou a vida de milhares de soldados, já havia sinais de que as bactérias poderiam se tornar resistentes ao medicamento.

Fleming sabia disso e passou a chamar a atenção para o problema, inclusive no discurso feito ao receber o Nobel de Medicina de 1945. “Não é difícil tornar micróbios resistentes à penicilina em laboratório, expondo-os a concentrações insuficientes para matá-los... Existe o perigo de que o homem ignorante possa facilmente subdosar-se e, ao expor os seus micróbios a quantidades não letais

da droga, torná-los resistentes”, afirmou o médico escocês.

Tem sido assim. O uso disseminado desses compostos na saúde humana, animal e na produção agrícola vem sendo acompanhado do surgimento de bactérias resistentes a diferentes antimicrobianos. “As previsões de Fleming revelaram-se precisas: a utilização incorreta, por vezes um verdadeiro abuso, de antibióticos, acelera o desenvolvimento e a propagação de bactérias resistentes a eles”, escreveram o químico Marco Terreni, da Universidade de Pávia, na Itália, e seus colaboradores em um artigo de revisão sobre novos antibióticos, publicado em 2021 na revista *Molecules*.

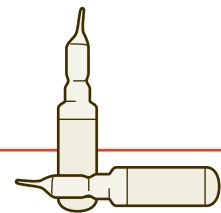
## JOGO DE GATO E RATO

Antibióticos perdem efeito contra bactérias poucos anos após começarem a ser usados no combate a infecções

### AÇÃO

1910

Com o nome comercial de Salvarsan, a arsfenamina começa a ser usada para tratar sífilis



### DESCOBERTA

1907

O grupo do médico alemão Paul Ehrlich identifica ação da arsfenamina contra bactérias

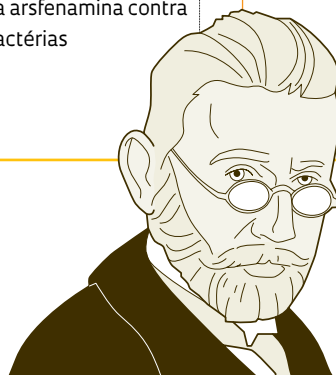
1928

O médico escocês Alexander Fleming observa efeito de composto produzido pelo fungo *Penicillium chrysogenum* contra bactérias

### RESISTÊNCIA

1928

Surgem as primeiras cepas de bactérias resistentes à ação do Salvarsan



“É como um jogo de xadrez”, afirma a farmacêutica bioquímica Ilana Camargo, coordenadora do Laboratório de Epidemiologia e Microbiologia Moleculares (LEMiMo), instalado no *campus* de São Carlos da Universidade de São Paulo (USP). Seu grupo se dedica a caracterizar bactérias resistentes a múltiplos antibióticos e a identificar novos compostos com o potencial de combatê-las. O mais recente encontrado por eles é um derivado sintético da plantaricina 149, peptídeo produzido pela bactéria *Lactobacillus plantarum*. Nos testes *in vitro*, a molécula eliminou 60 bactérias de diferentes espécies e linhagens com graus variáveis de resistência a medicamentos já disponíveis no mercado, segundo artigo publicado em fevereiro de 2023 na *Antibiotics*. “Sempre que pensamos ter colocado uma bactéria ‘em xeque’ com um novo antibiótico, logo ela encontra uma forma de escapar”, conta.

Desde o início do século XX, dezenas de antibióticos já foram identificados. São moléculas que pertencem a diferentes classes e apresentam mecanismos de ação distintos. Uma proporção importante delas – superior a 75%, segundo alguns pesquisadores – é de origem natural, produzida por outros microrganismos. Por um longo período, uma das campeãs em fornecer novos antibióticos foram as bactérias do gênero *Streptomyces*. Um artigo de revisão publicado em 2019 por pesquisadores do Reino Unido na revista *Current Opinion in Microbiology* estima que essas bactérias, encontra-

das no solo e em vegetação em decomposição, foram a fonte de 55% dos antibióticos descobertos entre 1945 e 1978. Neomicina, estreptomina, griseomicina e cloranfenicol estão entre eles. Quase sempre, no entanto, pouco tempo após a introdução de um novo composto no mercado, as bactérias se tornam resistentes a ele. Em alguns casos, a mais de um antibiótico (*ver linha do tempo entre as páginas 19 e 21*).

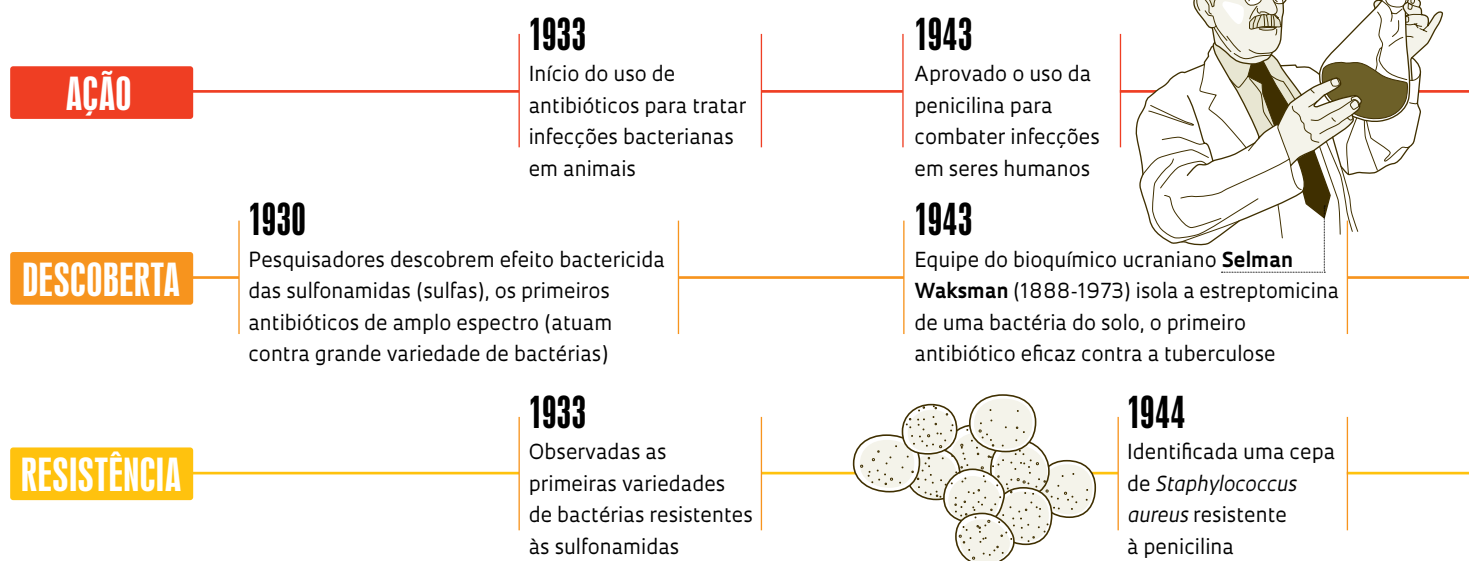
**A**té o final dos anos 1970, as grandes empresas da indústria farmacêutica solucionavam a questão lançando um novo antibiótico, produzido com base em moléculas extraídas de outras bactérias ou fungos e com estrutura química diferente dos anteriores. Mas esses compostos começaram a escassear porque se tornou mais difícil encontrá-los nos microrganismos mais estudados. “Os frutos ao alcance da mão já haviam sido colhidos”, conta Camargo, que integra o Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) apoiados pela FAPESP. “Passou a ser necessário investir em pesquisas para modificar a estrutura química de moléculas já conhecidas”, explica.

A facilidade anterior de obter novos antibióticos e o bom desempenho dos então disponíveis criavam uma falsa sensação de segurança, que se somou a

uma mudança importante na indústria farmacêutica. No início dos anos 1980 uma nova geração de gestores chegou à direção das grandes empresas e reorientou o foco dos investimentos para o desenvolvimento de medicamentos mais caros e lucrativos, destinados a tratar o câncer e doenças associadas ao estilo de vida, como o diabetes, relataram o químico Matthew Todd, da University College London, no Reino Unido, e colaboradores em 2021 na revista *Wellcome Open Research*. “O problema central do *pipeline* de antibióticos vazio não é científico, mas econômico”, afirmaram.

O retorno advindo da venda dos novos fármacos, mais caros e difíceis de se obter, em geral, não pagava o custo do desenvolvimento. E, segundo alguns especialistas, os lucros com as vendas caíam ainda mais com a chegada ao mercado das versões genéricas desses medicamentos. “Nesse período, várias grandes indústrias fecharam departamentos inteiros e encerraram programas de triagem e desenvolvimento de antibióticos”, lembra a bioquímica brasileira Andréa Dessen, coordenadora do Grupo de Patogênese Bacteriana do Instituto de Biologia Estrutural (IBS), em Grenoble, França.

O que antes era feito pela indústria farmacêutica ficou a cargo dos laboratórios universitários e das startups, que até encontram moléculas promissoras, mas não conseguem completar o ciclo de desenvolvimento de uma nova medicação. “Os laboratórios acadêmicos não têm capacidade de cumprir todas



as etapas e muitas dessas pequenas empresas vão à falência por não conseguir manter o nível necessário de investimento”, completa Dessen.

O resultado foi uma queda na aprovação de antibióticos baseados em moléculas inovadoras, que levou as décadas seguintes a serem chamadas de um período de “vazio de descobertas”. Somente nos Estados Unidos, essa redução foi de 56% entre os períodos 1983-1987 e 1998-2002, segundo levantamento coordenado pelo médico Jack Edwards Jr, da Universidade da Califórnia em Los Angeles.

O mundo passou a prestar mais atenção ao assunto em 2014, quando a OMS publicou o primeiro relatório global de resistência antimicrobiana, mostrando que o problema já estava disseminado pelo planeta. Nas duas últimas décadas, mais de 50 iniciativas – públicas e privadas, nacionais e internacionais – foram criadas para incentivar o desenvolvimento de novos antibióticos contra bactérias resistentes.

Mas uma análise dos principais programas em andamento nos Estados Unidos, na União Europeia e no Reino Unido, coordenada por Elias Mossialos, especialista em políticas de saúde do Imperial College London, no Reino Unido, mostrou que falta coordenação entre as diferentes iniciativas e que os incentivos ainda estão concentrados nas fases iniciais de pesquisa, o que deve dificultar que novos medicamentos cheguem ao mercado. “Essas iniciativas representam um avanço, mas são insuficientes diante da dimensão do problema”, afirma Dessen.



Andrew Moyer (1899-1959), que descobriu como produzir penicilina em grande escala

Dezenove novos antibióticos e quatro combinações de alguns já existentes chegaram ao mercado de 2013 a 2022. Nenhum deles pertence a uma classe nova, capaz de combater as variedades de bactérias resistentes a medicamentos, segundo um artigo de revisão publicado em 2023 no *The Journal of Antibiotics* pela equipe de Mark Blaskovich, da Universidade de Queensland, na Austrália. Na década passada, no entanto, aumentou o número de compostos candidatos a antibióticos que se encontravam em alguma das três fases de testes em seres humanos antes da liberação para o uso clínico. Eram 40 em 2011 e 62 em 2022. A maior parte deles (82%) se encontrava nas fa-

ses 1 e 2 dos ensaios clínicos, nas quais parte dos compostos é eliminada por ser tóxica ou não produzir o efeito desejado.

Dos 62 atualmente em avaliação, 34 eram moléculas inovadoras – apenas para comparação, 159 compostos novos para tratar diferentes formas de câncer foram lançados no mundo desde 2012. “Houve um ganho de ímpeto, mas muitos dos compostos em fase 2 ou 3 de testes são adaptações de estruturas já conhecidas, o que aumenta o risco de os microrganismos se tornarem resistentes a eles”, afirma Dessen. ■

O projeto e os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.

## 1950

Entre o final da década anterior e o início desta, antibióticos começam a ser usados para tratar e prevenir infecções em animais

## 1997

União Europeia restringe o uso de antibióticos para estimular o crescimento de animais de criação

## 2015

OMS declara resistência aos antimicrobianos, uma emergência de saúde global

## 1987

Pesquisadores identificam em bactérias moléculas formadas por peptídios e lipídios com ação antibiótica. Foi a última classe nova de antibiótico descoberta

## 1961

Surgem variedades de *Staphylococcus aureus* contra as quais a meticilina e outras penicilinas já não têm mais efeito

## 1986

Aparecem espécies de *Enterococcus* resistentes à vancomicina e a grande parte dos antibióticos

