



Penicilina: Efeito do Acaso e Momento Histórico no Desenvolvimento Científico

Carolina Maria Fioramonti Calixto e Éder Tadeu Gomes Cavalheiro

O acaso e o momento histórico podem ser decisivos na descoberta e no desenvolvimento da ciência. Um exemplo relevante desse tipo de evento científico se refere à descoberta da penicilina, a qual aconteceu ao acaso e cuja necessidade de antibióticos durante a II Guerra Mundial levou governo e sociedade a se unirem para a produção em massa dessa substância.

► penicilina, estrutura e função, antibióticos, Alexander Fleming ◀

Recebido em 08/11/2011, aceito em 26/06/2012

O objetivo geral deste trabalho é oferecer subsídios teóricos para que o professor de ensino médio, ou mesmo de química orgânica em nível superior, possa discutir a influência de eventos científicos na história e vice-versa.

Pode ocorrer que uma descoberta científica significativa não seja transformada em benefício para a sociedade até que um dado fato ou momento histórico reforce a sua real necessidade e as dificuldades para essa transformação sejam contornadas, mesmo que à custa de esforços das pessoas envolvidas e investimentos financeiros. Entretanto, o mais comum é que ocorra o inverso, quando uma necessidade gera esforço e investimento para a solução do problema.

O foco específico deste trabalho é a descoberta da penicilina como um produto natural, seguida das dificuldades de sua produção em massa e a influência de um evento histórico – no caso, a II Guerra Mundial – no desenvolvimento científico, pois a necessidade de antibióticos para tratamento dos soldados feridos motivou investimentos do governo americano e esforços da sociedade civil e da comunidade científica em prol da busca de meios para tal produção. Finalmente pode-se destacar a determinação

estrutural da penicilina, que possibilitou – e continua possibilitando – modificações estruturais com o propósito de contornar o problema da resistência dos microorganismos ao produto natural e às modificações iniciais.

Tal exemplo pode se prestar tanto para aulas de química como de disciplinas correlacionadas como farmácia, biologia, medicina, medicina veterinária e outras.

Todos os conceitos e as informações decorrentes da descoberta, obtenção, estrutura e atividade biológica podem ser explorados didaticamente a partir da motivação provocada pelo aspecto histórico e pela

aplicação dos antibióticos em nosso cotidiano.

No ensino médio, todo esse contexto poderia ser usado como atrativo da atenção dos alunos para a importância das substâncias orgânicas devido à presença dos diversos grupos funcionais que compõem a estrutura da penicilina e lhe conferem suas propriedades, inclusive a atividade biológica. A partir dessa premissa, seria mostrada a importância de estudar individualmente as diferentes funções orgânicas, respeitados os conteúdos daquele nível de ensino.

A seguir, são apresentados os diferentes aspectos,

No ensino médio, todo esse contexto poderia ser usado como atrativo da atenção dos alunos para a importância das substâncias orgânicas devido à presença dos diversos grupos funcionais que compõem a estrutura da penicilina e lhe conferem suas propriedades, inclusive a atividade biológica.

que os autores propõem para serem abordados como subsídios aos objetivos propostos.

A história da penicilina

Muitas vezes, a descoberta científica tem um quinhão de acaso. Aliado a isso, o momento histórico também pode influir nesse desenvolvimento. A descoberta da penicilina – o primeiro antibiótico a ser produzido de forma biossintética – passa por esse exemplo.

A penicilina foi descoberta por acaso, em uma das experiências de Alexander Fleming, e representou um marco importante na era dos antibióticos, pois a partir dela, foi possível diminuir expressivamente o número de mortes causadas por doenças infecciosas. Aqui, as necessidades de medicamento para o tratamento de combatentes feridos durante a II Guerra Mundial também contribuíram para o avanço científico.

Em 1928, no laboratório do St. Mary's Hospital, em Londres, durante os estudos com uma cultura de bactérias do gênero *Staphylococcus*, o médico e professor de bacteriologia Alexander Fleming observou a presença de um bolor contaminando uma de suas culturas, o qual havia provocado a morte dessas bactérias (Goodman e Gilman, 2010).



Figura 1: Fotografia de Alexander Fleming (Desmentindo Verdades, 2011).

Após essa constatação, Fleming isolou esse bolor e descobriu que pertencia ao gênero *Penicillium* (Figura 2), atribuindo, assim, o nome de *penicilina* à substância antibacteriana. Foi constatado também que ela era capaz de inibir o crescimento de muitas das bactérias comuns que infectavam o ser humano (Fleming, 1947).

Após uma década da descoberta do fungo, os pesquisadores Florey, Chain e Abraham, da Universidade de Oxford, empenharam-se na investigação da penicilina como agente terapêutico sistêmico. Em 1940, esses pesquisadores constataram que a penicilina bruta disponível produzia efeitos terapêuticos notáveis quando administrada via parental em animais experimentalmente infectados com estreptococos (Fleming, 1947).

Em 1941, Abraham e seus colaboradores publicaram os primeiros resultados clínicos terapêuticos de vários pacientes gravemente enfermos por infecções refratárias a todas

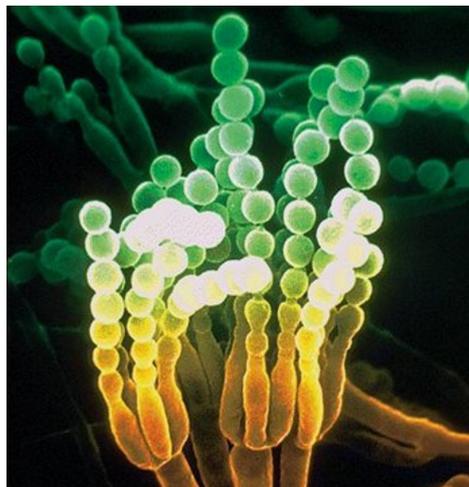


Figura 2: Imagem do fungo *Penicillium* (Tudo sobre plantas, 2012).

as outras terapias da época (Goodman e Gilman, 2010).

Em virtude do grande sucesso no uso da penicilina nas práticas médicas, foi necessário produzi-la em larga escala. Entretanto, esse fator representava um grande desafio, pois nessa época, eram necessários quase 100 L do caldo no qual havia crescido o bolor para se obter uma quantidade do antibiótico suficiente para tratar um paciente durante 24 horas (Goodman e Gilman, 2010).

Devido a esse inconveniente, em 1942, os EUA iniciaram um amplo programa de incentivo à pesquisa com o objetivo principal de produzir a penicilina em larga escala. Durante esse ano, foram produzidos 122 milhões de unidades de penicilina. Deve-se lembrar que a unidade internacional da penicilina (U) é a atividade específica de penicilina contida em $0,6 \mu\text{g}$ do sal sódico cristalino da penicilina G, portanto 1,0 mg de penicilina G sódica pura equivale a 1667 U. Os primeiros estudos clínicos foram conduzidos na Universidade Yale e na Clínica Mayo com resultados notáveis (Goodman e Gilman, 2010). No dizer de Fleming (1947),

“O desenvolvimento da penicilina em grande escala constitui uma história maravilhosa. Governos, fabricantes, cientistas e todos, desde o operário mais humilde, desempenharam sua parte. Havia o estímulo da guerra e grande número de colaboradores de toda espécie possuía parentes próximos nas forças combatentes. A penicilina demonstrara aumentar consideravelmente a probabilidade de cura dos



Figura 3: Fotografia da apresentação comercial da penicilina (Mcientífica, 2012).

feridos e diminuir o seu sofrimento físico. Os pesquisadores sentiam que estavam realizando algo para seus próprios amigos e parentes e nisto foram auxiliados pelas autoridades...

Em meados de 1942, Fleming (1947) relatou sua primeira experiência no tratamento de um paciente com a penicilina concentrada, como descrita a seguir.

“Homem de meia idade, com meningite estreptocócica, estava à morte, apesar do tratamento sulfamídico. O estreptococo era sensível à penicilina e Florey foi bastante gentil em me dar todo o seu estoque de penicilina para experimentar neste caso – o primeiro caso de meningite a ser tratado. Após poucos dias de tratamento, com injeções intramusculares e intrarraquidianas, o paciente estava fora de perigo e teve uma convalescença sem incidentes”

Em 1943, duzentos pacientes já haviam sido tratados com penicilina, a qual passou a ser adotada por todos os serviços médicos das Forças Armadas dos EUA (Goodman e Gilman, 2010).

A produção do antibiótico em larga escala teve um avanço decisivo a partir do procedimento de fermentação profunda para a biossíntese da penicilina. De uma produção inicial total de algumas centenas de milhões de unidades por mês, a quantidade fabricada atingiu mais de duzentos trilhões de unidades em 1950 (Goodman e Gilman, 2010).

Nessa época, a primeira penicilina comercializada custava valores dispendiosos por dose. Em 1976, o pesquisador Beecham descobriu um intermediário biossintético, o ácido 6-amino penicilâmico. Com isso, a obtenção da penicilina passou a ser semissintética, que reduziu significativamente os custos de comercialização (Menegatti et al., 2001).

A química das penicilinas

Como subsídio para o uso do tema em aula, fornecem-se as informações a seguir.

A penicilina foi isolada inicialmente por Ernst Chain em 1942 nos laboratórios da Dra. Dorothy Hodgkin, em Oxford, Inglaterra, tendo representado um grande desafio em relação à elucidação da sua estrutura.

Entretanto, apenas em 1944, chegaram ao laboratório da Dra. Hodgkin cristais, provenientes dos EUA, com qualidade suficiente para serem analisados usando dados cristalográficos, que revelaram a estereoquímica completa da molécula da penicilina, incluindo um anel β -lactâmico, pouco usual, que fora proposto poucas semanas antes por E. P. Abraham (Perutz, 1994).

A produção do antibiótico em larga escala teve um avanço decisivo a partir do procedimento de fermentação profunda para a biossíntese da penicilina. De uma produção inicial total de algumas centenas de milhões de unidades por mês, a quantidade fabricada atingiu mais de duzentos trilhões de unidades em 1950 (Goodman e Gilman, 2010).

Algumas bactérias produzem uma enzima chamada penicilinase, uma beta-lactamase, ou seja, uma enzima capaz de quebrar o anel β -lactâmico. Uma vez que as penicilinas contêm esse grupo β -lactâmico em sua estrutura básica, a ruptura desse anel promove a inativação do antibiótico. Assim, a molécula de penicilina é quebrada e deixa de funcionar.

Como informação adicional, a Dra. Hodgkin recebeu o Prêmio Nobel de Química em 1964 pelas determinações estruturais de moléculas biologicamente importantes, usando técnicas de raios X (Perutz, 1994).

A estrutura básica das penicilinas consiste em um anel de tiazolúrico (A) ligado a um anel β -lactâmico (B), ao qual se fixa uma cadeia lateral (R). O próprio núcleo da penicilina constitui o principal requisito estrutural para a atividade biológica, portanto, qualquer alteração química ou transformação metabólica nessa parte da molécula leva à perda de toda a atividade antibacteriana.

A cadeia lateral determina muitas das características antibacterianas e farmacológicas de um tipo particular de penicilina. A penicilina G (benzilpenicilina, R = benzil), por exemplo, é a que apresenta maior atividade antimicrobiana, sendo a única penicilina natural utilizada clinicamente nos dias atuais.

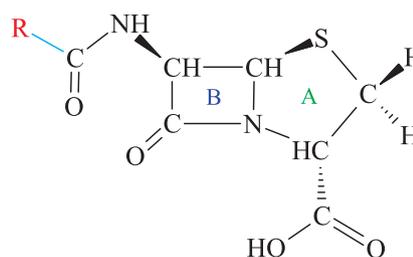


Figura 4: Fórmula estrutural geral da penicilina.

Classificação das penicilinas

Segundo Goodman e Gilman (2010), a classificação mais conveniente das penicilinas é feita considerando-se o seu espectro de atividade antimicrobiana. A Tabela 1 apresenta tal classificação.

A Figura 5 apresenta, no centro, a estrutura básica da penicilina e as cadeias laterais das penicilinas conhecidas.

A partir dessa figura, nota-se que é possível obter uma grande variedade de substâncias, mudando-se as cadeias laterais, substituintes da estrutura básica da penicilina. Cada uma delas apresenta atividade antimicrobiana específica e estreitamente

relacionada com a cadeia lateral, conforme demonstra a Tabela 1. Um eventual tratamento com antibióticos permite valer-se das diferentes estruturas para uma infecção específica.

Algumas bactérias produzem uma enzima chamada penicilinase, uma beta-lactamase, ou seja, uma enzima capaz de quebrar o anel β -lactâmico. Uma vez que as penicilinas

Tabela 1: Classificação das penicilinas e suas principais propriedades antimicrobianas (Goodman e Gilman, 2010).

| Nome genérico | Principais propriedades |
|--|---|
| <i>Penicilina G e Penicilina V</i> | Altamente ativos contra cepas sensíveis de cocos <i>Gram</i> -positivos. Não apresentam resistência à <i>penicilinase</i> . |
| <i>Meticilina, Nafcilina, Oxacilina, Cloxacilina e Dicloxacilina</i> | Atividade antimicrobiana menos potente contra os microrganismos sensíveis à Penicilina G. Apresentam resistência à <i>penicilinase</i> . |
| <i>Ampicilina e Amoxicilina</i> | Atividade antimicrobiana é ampliada para incluir determinados microrganismos <i>Gram</i> -negativos. Esses fármacos são administrados com um inibidor de <i>betalactamase</i> , tais como <i>clavulanato</i> ou <i>sulbactam</i> , para impedir a hidrólise por <i>betalactamases</i> de amplo espectro. Não apresentam resistência à <i>penicilinase</i> . |
| <i>Carbenicilina, Indanil-carbenicilina e Ticarcilina</i> | Atividade antimicrobiana é ampliada para incluir espécies de <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> e <i>Proteus</i> . Esses agentes são inferiores à ampicilina contra cocos <i>Gram</i> -positivos. Não apresentam resistência à <i>penicilinase</i> . |
| <i>Mezlocilina, Azlocilina e Piperacilina</i> | Excelente atividade antimicrobiana contra <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> e alguns outros microrganismos <i>Gram</i> -negativos. A piperacilina retém a atividade da ampicilina contra cocos <i>Gram</i> -positivos e contra <i>L. monocytogenes</i> . Não apresentam resistência à <i>penicilinase</i> . |

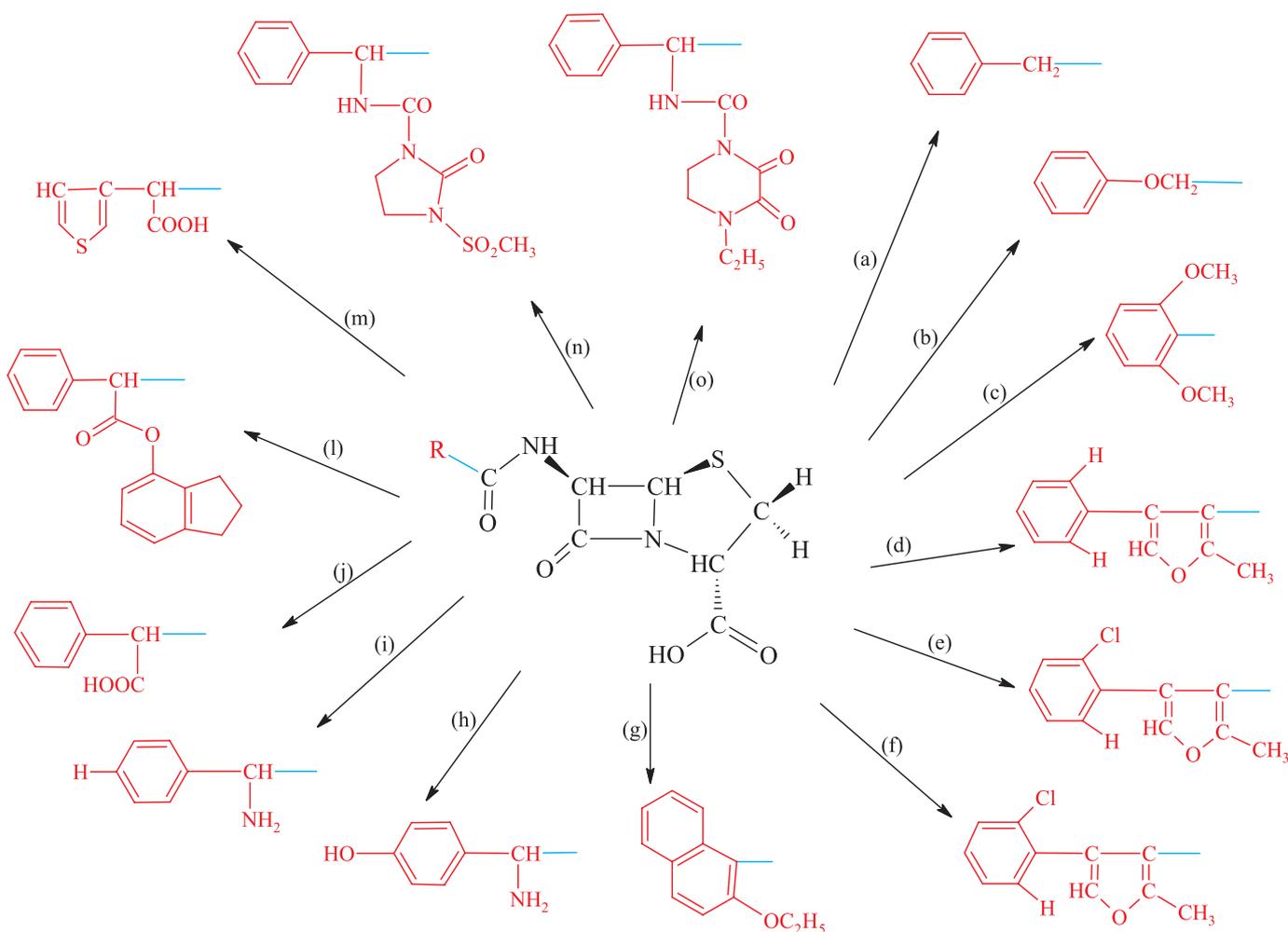


Figura 5: Fórmulas estruturais das penicilinas: Estrutura básica (centro, R = H) e cadeias laterais substituintes (em vermelho): (a) penicilina G; (b) penicilina V; (c) meticilina; (d) oxacilina, (e) cloxacilina; (f) dicloxacilina, (g) nafcilina; (h) amoxicilina; (i) ampicilina; (j) carbenicilina; (l) indanil-carbenicilina; (m) ticarcilina; (n) mezlocilina; (o) piperacilina.

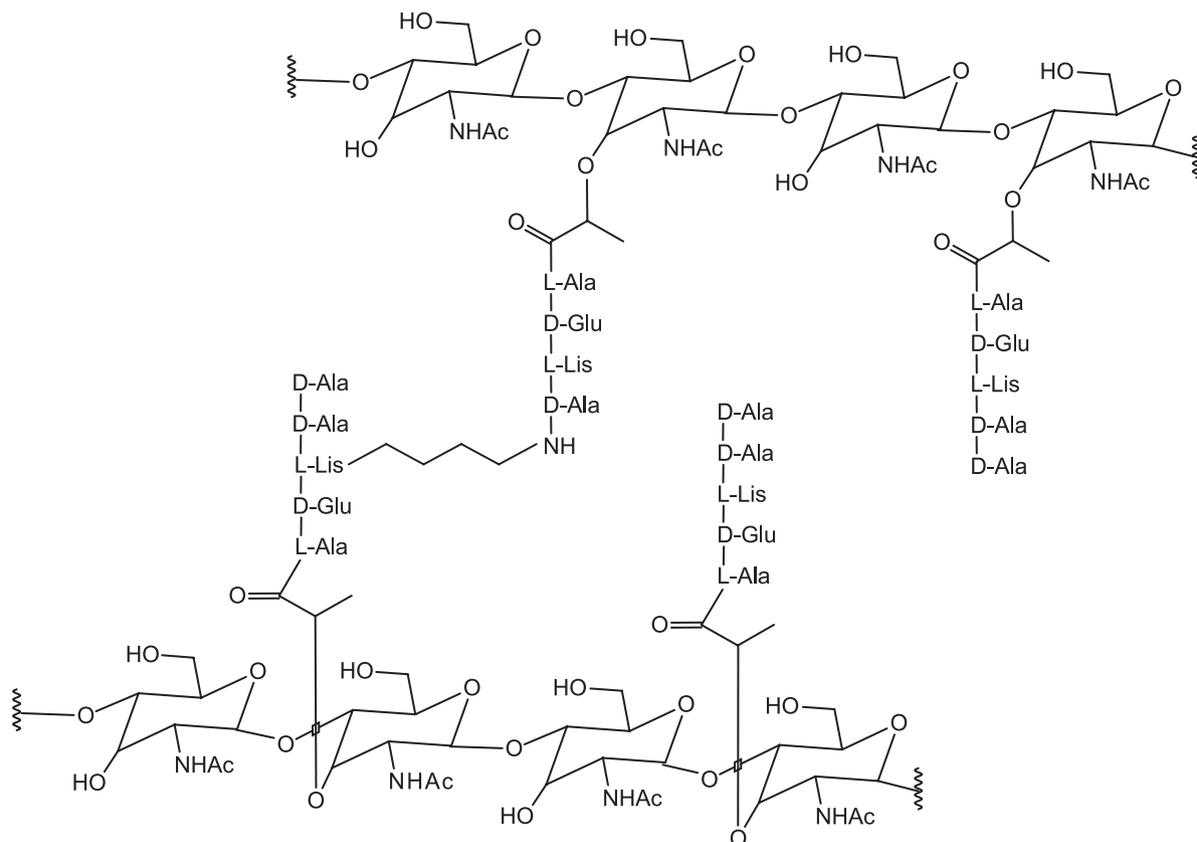


Figura 6: Fórmula estrutural do peptidoglicano maduro (Silveira et al., 2006).

contêm esse grupo β -lactâmico em sua estrutura básica, a ruptura desse anel promove a inativação do antibiótico. Assim, a molécula de penicilina é quebrada e deixa de funcionar. Tais bactérias são resistentes a antibióticos que possuem o anel β -lactâmico na estrutura.

Dessa forma, a modificação estrutural na preparação dos antibióticos também pode ser direcionada para evitar a ação da *penicilinase*, gerando estruturas resistentes ou não a essa enzima.

Didaticamente, a Figura 5 permite mostrar vários grupos funcionais; discutir as possibilidades de modificar uma substância; e revelar a importância do conhecimento das reações orgânicas para o preparo de medicamentos.

Mecanismo de ação das penicilinas

Os antibióticos β -lactâmicos têm a capacidade de atuar de maneira eficaz e seletiva sobre algumas bactérias. Embora, na literatura, o mecanismo dessa ação seja muito discutido e incompleto, muitos pesquisadores apresentaram informações suficientes para a compreensão do fenômeno básico.

Segundo Goodman e Gilman (2010), a parede celular das bactérias é essencial para o seu desenvolvimento e crescimento, sendo o peptidoglicano (Figura 6) um importante componente da parede celular, que proporciona uma estabilidade mecânica rígida em virtude da sua estrutura reticulada com elevado número de ligações cruzadas.

De acordo com Silveira et al. (2006), o peptidoglicano é biossintetizado pela polimerização de um lipídeo catalisada pela enzima *transglicosilase*, que produz o peptidoglicano

imaturo, constituído de cadeias longas de polissacarídeos, os quais são transversalmente ligados por *transpeptidases* para formar o peptidoglicano maduro. As penicilinas inibem a enzima *transpeptidase*, de forma que não ocorre a síntese do peptidoglicano, provocando uma rápida lise das bactérias.

O peptidoglicano maduro é constituído de cadeias de glicano, que consistem em filamentos lineares de dois amino-açúcares alternados (*N*-acetilglicosamina e ácido *N*-acetilmurâmico), unidos por meio de ligações cruzadas por cadeias peptídicas como apresentado na Figura 6 (Goodman e Gilman, 2010).

O uso indiscriminado de antibióticos

É importante destacar em sala de aula o risco causado pelo uso indiscriminado de antibióticos, o que tem relação direta com a formação do cidadão consciente e responsável com seus hábitos.

Atualmente, um dos grandes problemas da saúde pública é o uso abusivo e indiscriminado dos antibióticos, que pode causar a resistência bacteriana a esses tipos de medicamentos como também tem contribuído no aumento do número de intoxicações. O uso indevido se deve à automedicação e ao uso de doses incompletas desses medicamentos.

Esse aumento de resistência ocorre por adaptações biológicas, pelas quais o microrganismo desenvolve mecanismos de defesa contra a ação do antibiótico. Isso exige desenvolvimento frequente de novas drogas, mais potentes e mais ativas.

A necessidade de desenvolver frequentemente novas drogas se relaciona com esses fatos. Assim, as cadeias laterais e os grupos funcionais adicionados (Figura 5) à estrutura geral da penicilina (Figura 4) mudam as propriedades da substância e, conseqüentemente, sua ação biológica.

Com base nesses problemas, em 26 de outubro de 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela Resolução da Diretoria Colegiada nº 44, determinou que os antibióticos vendidos nas farmácias e drogarias do país só poderão ser entregues ao consumidor mediante receita de controle especial em duas vias. A primeira deve ficar retida no estabelecimento farmacêutico, e a segunda deve ser devolvida ao paciente com carimbo para comprovar o atendimento (ANVISA, 2011).

Considerações finais

Ao longo deste texto, foram apresentados aspectos históricos e obtenção e relação estrutura/atividade relativos à penicilina e seus derivados. Em consonância com os objetivos, essas informações poderiam ser usadas como subsídio para promover uma discussão inicial sobre o tema em uma forma de debate sobre os aspectos teóricos envolvidos.

Referências

ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+noticias+anos/2010+noticias/venda+de+antibioticos+so+podera+ocorrer+com+retencao+da+receita+na+farmacia>, Acessado em: 18 jul. 2012.

Mcientífica. Disponível em: <http://www.blog.mcientifica.com.br/alexander-fleming-a-penicilina/>, Acessado em out. 2011.

DESMENTINDO verdade. *Benfeitor da semana: Alexander Fleming*. Disponível em: <http://desmentindoverdades.blogspot.com.br/2011/06/benfeitor-da-semana-alexander-fleming.html>. Acessado em: out. 2011.

FLEMING, A. *Penicilina e suas aplicações práticas*. São Paulo: Progresso, 1947.

GOODMAN, L.S. e GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2010.

Deve ficar evidente desse debate a importância da penicilina e, conseqüentemente, das moléculas orgânicas em geral na sociedade contemporânea, provocando assim o efeito motivador para o estudo das funções orgânicas no ensino médio e dos conteúdos mais avançados de química (e bioquímica) no ensino superior.

A Figura 5 mostra claramente uma ampla gama de temas do conteúdo de química orgânica, que incluem: estrutura e sua relação com a atividade biológica; estereoquímica; quiralidade;

saturação de ligações; anéis aromáticos e alifáticos; heteroátomos; presença de funções orgânicas na atividade da molécula; entre muitos outros.

Agradecimentos

FAPESP: bolsa DR 2008/02590-1 (CMFC) e projeto de pesquisa 2010/11080-7.

Carolina Maria Fioramonti Calixto (cmcalixto@hotmail.com), bacharel e mestre em química pelo Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, é doutoranda pelo IQSC/USP. São Carlos, SP – Brasil. **Éder Tadeu Gomes Cavalheiro** (cavalheiro@iqsc.usp.br), licenciado e bacharel em química pela Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, mestre pelo Instituto de Física e Química de São Carlos da USP, doutor e livre-docente pelo IQSC/USP, é professor associado do IQSC/USP. São Carlos, SP – Brasil.

MENEGATTI, R.; FRAGA, C.A. e BARREIRO, E.J. A importância da síntese de fármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, n. 3, p. 17-22, 2011.

PERUTZ, M. Dorothy Hodgkin (1910-1994). *Nature*, v. 371, p. 20, 1994.

SILVEIRA, G.P.; NOME, F.; GESSER, J.C.; SÁ, M.M. e TERENZI, H. Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana. *Química Nova*, v. 29, n. 4, p. 844-855, 2006.

TUDO SOBRE PLANTAS. *A descoberta da penicilina*. Disponível em: <http://www.tudosobreplantas.net/213-descoberta-da-penicilina>. Acessado em: jun. 2012.

Para saber mais:

SUPER. *A penicilina*. Disponível em: http://super.abril.com.br/superarquivo/1988/conteudo_111060.shtml

Abstract: *Penicillin: Effect of Chance and Historical Moment in Scientific Development.* A chance occurring event and historical moment can be crucial in the discovery and development in science. A very interesting example of such event refers to the penicillin, whose discovery took place by chance and the need of antibiotics during Second World War led government and society to come together for mass production of this substance.

Keywords: penicillin, structure and function, antibiotics, Alexander Fleming.