

ANTIBIÓTICOS EM OFTALMOLOGIA

Dr. Arthur Amaral Filho *

Dr. Antônio Santiago Malta *

Dr. Jacques Tupinambá *

Dr. José Luiz Lemos da Silva *

INTRODUÇÃO

Distinguidos pela Sociedade de Oftalmologia de São Paulo com a incumbência, aliás honrosa para nós, de relatar neste IV Congresso Sul-Americano Meridional de Oftalmologia o sugestivo e muito atual tema — Antibióticos em Oftalmologia, procuramos subdividir o assunto, afim de melhor explaná-lo.

Assim, dividimos o nosso trabalho em capítulos que foram distribuídos do seguinte modo :

Capítulo I : — Dr. Arthur Amaral Filho — Histórico e Classificação.

Capítulo II : — Dr. Jaques Tupinambá — Farmacologia dos Antibióticos.

Capítulo III : — Dr. Antonio S. Malta — Terapêutica pelos Antibióticos.

Capítulo IV : — Dr. José Luiz Lemos da Silva — Resistência aos Antibióticos
— Reações Secundárias e Tóxicas — Incompatibilidades.

CLÍNICA OFTALMOLÓGICA DE MULHERES DA SANTA CASA
DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
(SERVIÇO DO DR. JACQUES TUPINAMBÁ)

CAPITULO I

HISTÓRICO — CLASSIFICAÇÃO

HISTÓRICO

Desde 1877 Pasteur e Joubert observaram que o crescimento de certos organismos transportados pelo ar inibiam o desenvolvimento do antraz, e sugeriram que êste fato poderia ter uma importância terapêutica. Desde então, têm-se visto muitos exemplos de produção de uma substância por um micróbio que inibe o crescimento de outros. Estas inibições são devidas a produtos metabólicos recentemente denominados «antibióticos».

Das tentativas para a utilização destas substâncias em medicina, a mais importante foi conseguida por Emmerich e Loew (1899), que extraíram Piocinase do *Ps. pyocyanea* e Dubos que extraiu Gramicidina, uma mistura de dois polipéptidos procedente do *B. brevis*.

Mais de 3.500 substâncias antibióticas diferentes foram isoladas e estudadas desde 1942, e apesar da maioria não ter demonstrado utilidade clínica devido à fraca potência ou teor elevado de toxidez, cada ano pelo menos uma tem apresentado grande valor terapêutico.

A história dos antibióticos, praticamente tem início com a descoberta da penicilina pelo Prof. Alexander Fleming, do Departamento de Inoculação do St. Mary's Hospital de Londres.

Como um dos alunos de Sir Almroth Wright, durante toda sua carreira, a destruição das bactérias pelos leucócitos apresentou profundo interesse a Fleming. Durante a guerra de 1914-18 passou muito tempo a investigar problemas em relação com as feridas

infectadas, ficando impressionado pelo poder antibacteriano dos leucócitos contidos no pus das feridas sépticas. Resultava também das referidas observações, naturalmente, que os antisépticos químicos de uso corrente eram mais destrutivos para os leucócitos que para as bactérias.

Nos anos que se sucederam à guerra, continuou a concentrar sua atenção para os leucócitos e antisépticos e em 1924 foi possível demonstrar claramente, por um simples método, esta capacidade anti-leucocitária dos antisépticos, e indicar que se a ação anti-leucocitária de um antiséptico era maior que sua ação antibacteriana, não era provável que o referido antiséptico tivesse êxito no tratamento de uma ferida infectada.

Em 1922 descreveu a Lisozima, poderoso fermento antibacteriano que se produz naturalmente nos tecidos humanos e secreções, na clara do ôvo da galinha doméstica e noutros sítios.

Em setembro de 1928, encontrava-se trabalhando sobre a variação das colónias estafilocócicas, conseqüente a uma comunicação do Prof. Bigger que tinha demonstrado ser possível a produção de colónias com aspectos diferentes partindo da cultura pura de um estafilococo piogeno ordinário. Durante estas observações examinava de vez em quando placas de cultura de estafilococos por meio de um microscópio de dissecação, o que exigia a retirada da tampa temporariamente e a exposição da cultura à contaminação pelo ar. Depois de examinadas, algumas placas de cultura eram colocadas na incubadora e outras eram deixadas à temperatura ambiente. O exame —posterior de uma destas últimas demonstrou a formação de uma colónia de fungos para um lado da placa de cultura. A referida contaminação com um fungo não era inesperada em tais circunstâncias, mas o surpreendente era que precisamente nesta —placa de cultura as colónias estafilocócicas, até a uma distância bastante importante à volta dos fungos, encontravam-se evidentemente sofrendo a lise. A que tinha na sua origem uma colónia estafilocócica bem desenvolvida, era agora uma débil sombra do seu primitivo ser.

Devido ao fato de sempre estar à busca de novos inibidores bacterianos, Fleming ficou intrigado pela substância anti-bacteriana produzida pela colônia de fungos desenvolvida nesta placa de cultura.

Continuando suas observações, trasladou alguns esporos para um tubo de cultura de meio de Sabouraud, meio habitual para o crescimento de fungos; obtendo uma cultura pura, provocou seu crescimento em caldo nutritivo ordinário usado pelos bacteriologistas. Na superfície houve o desenvolvimento de uma massa com aspecto de feltro. Após uma semana verificou que o líquido da cultura diluído umas 500 a 800 vezes, inibia completamente o crescimento de estafilococos, sendo duas ou três vezes mais forte neste aspecto que o ácido fênico puro.

O fungo correspondia ao gênero *Penicillium*, sendo a substância ativa de constituição química desconhecida batizada com o nome de **Penicilina**, e o fungo identificado mais tarde como *Penicillium notatum*, espécie descoberta por Westling no *hyssópo* em putrefação, na Noruega.

A substância ativa difundia-se no ágar e inibia as diferentes bactérias até uma distância variável segundo a sensibilidade à Penicilina. O estafilococo, estreptococo, pneumococo, gonococo e bacilo diftérico não cresceram perto da penicilina, porém outras bactérias não sofreram inibição, tais como o *B. coli* ou o *H. influenzae*.

Concluiu Fleming que a penicilina possuía uma ação específica sobre certas bactérias, não afetando outras, e que, por certas provas, carecia de efeito venenoso, não sendo tóxica ao ser injetada em animais.

Devido à sua instabilidade e ao pequeno número de casos infectados no hospital em tempo de paz, o seu emprego clínico não foi continuado com perseverança. O uso com fins terapêuticos práticos, ficou em suspenso até que os investigadores de Oxford iniciaram os seus trabalhos.

Os trabalhos de Oxford sobre atibióticos tiveram início em 1938.

Para as investigações iniciais foram escolhidas a Piocinase e a Penicilina, entre certo número de antibióticos conhecidos, porém devido ao fato de ser ativa contra uma série importante de organismos patogênicos, a escolha recaiu sobre a Penicilina, mesmo sendo levada em conta a sua instabilidade.

As primeiras injeções de Penicilina no indivíduo humano revelaram a existência de determinada substância nos preparados de Penicilina impura, que produzia calafrios e rápida elevação da temperatura; estas anormalidades não tinham sido observadas nas injeções praticadas em animais. Descobriu-se logo, por felicidade, que o efeito piretogênico não era consequente à Pencilina, porém a uma impureza passível de ser eliminada.

Após a identificação das propriedades quimioterápicas da Penicilina, prosseguiu-se em Oxford o trabalho de esclarecimento da sua constituição química, na Escola Sir William Dunn, pelos Drs. E. P. Abraham e E. Chain em colaboração com o Dr. Wilson Baker e Sir Robert Robinson, no Laboratório Dyson Perrins. Vários tipos foram isolados, sendo a Penicilina G a de maior emprêgo na clínica, sob a forma de sal sódico ou potássico.

Em 1939, dez anos após a descoberta da Penicilina por Fleming, nos Estados Unidos, R. J. Dubos e colaboradores relataram ter isolado dos produtos metabólicos de um bacilo do solo, *Bacillus brevis*, uma substância muito ativa contra as bactérias Gram-positivas, porém aparentemente inerte contra as Gram-negativas.

Nesta mesma ocasião, Hooger-Heide trabalhando no Instituto Franklin, conseguiu isolar uma substância que mais tarde revelou-se idêntica à descrita por Dubos, e o grupo do Instituto Rockefeller denominou-a **Gramicidina**, devido à sua atividade contra os microorganismos Gram-positivos.

Pesquisas sucessivas mostraram que a substância elaborada pelo Dr. B. Brevis é constituída de duas frações, das quais uma solúvel em acetona anidra, ativa contra as bactérias Gram-positivas e por isso denominada Gramicidina, e outra, **Tirocidina**, insolúvel em acetona anidra e ativa também contra as bactérias Gram-negativas, sendo entretanto esta última bem menos ativa que a Gramicidina.

Como a separação das duas frações fosse bastante difícil, resultou que, na prática, os ensaios terapêuticos foram realizados só com a mistura das duas substâncias, diferenciada pelo nome de **Tirotricina**.

Sendo a Tirotricina altamente hemolítica, não pode ser empregada por via parenteral, tendo apresentado resultados animadores por aplicação local. O nome Tirotricina, proposto por Hotchkiss e Dubos, tem sua origem na expressão genérica Tyrothrix, usada por Duclaux para designar as espécies bacterianas esporuladas e aeróbias. Os dois componentes da Tirotricina, a Gramicidina e a Tirocidina, tiveram estas denominações, a primeira em homenagem ao biólogo americano Gram, e a segunda devido ao seu elevado teor de tirosina.

Em 1944 o Dr. Selman A. Waksman de quem Dubos, o descobridor da Tirotricina, foi discípulo, auxiliado por seus colaboradores Woodruff, Bugie e Albert Schatz, na cidade de New Jersey, foi o primeiro a descrever a **Estreptomicina**, substância antibacteriana elaborada pelo *Streptomyces griseus* (*Actinomyces griseus*).

Deste antibiótico, por hidrogenação, derivou um composto, a **Dihidroestreptomicina**.

Tanto a Estreptomicina como a Dihidroestreptomicina, são usadas sob a forma de cloridrato, sulfato ou complexo cloreto de cálcio.

Juntamente com a Estreptomicina, Waksman e os colaboradores descobriram também a **Actinomicina**, extraída do *Actino-*

myces antibioticus, e a **Estreptomina** do *Actinomyces leventulae*. Dessas três substâncias, a única não tóxica ao organismo humano é a Estreptomina, ao passo que a Actinomicina, também formidável destruidora de micróbios, revelou-se mortal aos pacientes numa proporção calculada em 10 véses superior aos cianetos.

Pouco mais tarde, em 1945, Johnson e colaboradores deram a conhecer uma substância derivada do *Bacillus subtilis*, a **Bacitracina**, antibiótico que somente deve ser empregado em aplicações tópicas por sua grande toxidez renal.

Em 1947, Stanley e colaboradores, ao mesmo tempo que Ainsworth e colaboradores, isolaram uma série de 5 antibióticos, as **Polimixinas**, do *Bacillus polymyxa*; as Polimixinas usadas atualmente, isto é, a **B** e a **E**, apresentam reduzido o fator nefrotóxico, presente nas outras formas produzidas.

O primeiro antibiótico de «largo espectro» a ser isolado, foi a **Cloromicetina** ou Cloranfenicol; foi obtida por Ehrlich (1947-48) e por Carter em 1948; é o único antibiótico produzido sinteticamente em escala comercial, com iguais propriedades terapêuticas. Tem ação preponderante contra os germens Gram-negativos.

Em 1948 ainda, Duggar isolou a **Aureomicina** ou **Clortetraciclina**, do *Streptomyces aureofaciens*. Como sucedeu a outros antibióticos de «largo espectro», o uso tem sido limitado devido às náuseas, vômitos e diarréias, que se manifestam em 10 — 30% dos pacientes. Em indivíduos que não toleram a droga por via oral, têm sido experimentadas soluções tamponadas de antibiótico por via venosa. Entretanto, tais soluções são instáveis, sendo tentada a obtenção de composto mais estável, pela exclusão do átomo de cloro da molécula de Clortetraciclina. A substância resultante, a **Tetraciclina**, é mais solúvel e mais estável do que a Clortetraciclina e a **Oxitetraciclina** (**Terramicina**). Com a Tetraciclina, as manifestações de intolerância ocorrem menos frequentemente.

Um ano mais tarde, em 1949, Finlay anunciava a descoberta da **Terramicina** ou **Oxitetraciclina**; é um antibiótico de «largo espectro» conseguido com o desenvolvimento de um actinomiceto do solo, o *Streptomyces rimosus*, assim denominado devido ao aspecto gretado da cultura na superfície de um meio de ágar; pode ser administrada tanto por via oral como parenteral, apresentando baixa toxidez.

Ainda no mesmo ano, isto é, em 1949, o gênero *Streptomyces* fornecia mais um antibiótico ao mundo científico, a **Neomicina**, descoberta por Waksman e Le Chevalier, produzida pelo *Streptomyces fradiae*. É um antibiótico de «espectro estreito» e de ação preponderante contra os germens Gram-negativos.

Foi no ano de 1952 que apareceu o antibiótico, até o momento, considerado como dos possuidores de mais amplo espectro, o de menor toxidez e maior estabilidade, a **Tetraciclina**; foi obtida por intermédio de Porter de produtos de elaboração do *Streptomyces alboniger*, podendo porém, também ser preparada por hidrogenação catalítica da Aureomicina (Clortetraciclina). Dos três antibióticos do grupo (Clortetraciclina ou Aureomicina, Oxitetraciclina ou Terramicina, Tetraciclina), a Tetraciclina supera a barreira hematóliquórica mais fácil e regularmente que os outros.

No mesmo ano de 1952, McGuire e colaboradores, anunciaram a descoberta de novo antibiótico dotado de grande atividade antibacteriana, extraído dos filtrados de cultura de um *Streptomyces* isolado de amostra de terra proveniente da ilha Panay, nas Filipinas. Sucessivamente o microorganismo foi identificado por Waksman e Henrici, como sendo o *Streptomyces erythreus* (devido à cor de ferrugem que confere aos líquidos de cultura), e ao novo antibiótico foi dado o nome de **Eritromicina**; no homem, em raros casos foram registrados sintomas de intolerância por parte do aparelho digestivo, sendo portanto possuidor de baixo teor tóxico.

Finalmente, por apresentar interesse clínico, pode ser citado o aparecimento da **Magnamicina** ou **Carbomicina**, revelada por Tanner em 1952, e obtida de culturas de *Streptomyces halstedii*; é de

largo espectro, alcançando sobretudo as bactérias Gram-positivas e não apresenta fenômenos tóxicos graves.

CLASSIFICAÇÃO

Os antibióticos, para maior facilidade de estudo, podem ser divididos, de acôrdo com o seu «espectro», em 3 grandes grupos :

- 1) Antibióticos de espectro estreito, com ação preponderante sôbre os germens Gram-positivos. Neste grupo podem ser incluídos: a Penicilina, Tirotricina e Bacitracina.
- 2) Antibióticos de espectro estreito, com ação preponderante sôbre os germens Gram-negativos. Estariam incluídos neste grupo: a Estreptomicina, Neomicina e a Polimixina.
- 3) Antibióticos de largo espectro, incluindo : a Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, Cloromicetina, Eritromicetina e Magnamicina.

Sete destes antibióticos : Penicilina, Estreptomicina, Dihidroestreptomicina, Cloromicetina, Tetraciclina, Clortetraciclina e Oxitetraciclina, formam o reduto de nossa luta contra as doenças infecciosas.

O espectro das doenças tratadas com estas drogas vem sendo ampliado quasi que cada ano. Atualmente são dominadas em grande parte as infecções por pneumococos, estreptococos, meningococos, gonococos e estafilococos, sífilis, pian, mal de pinto, doença de Weill, febre recorrente, úlcera tropical, angina de Vincent, numerosas infecções cirúrgicas, urinárias e intestinais; amebíase, brucelose, peste, tularemia, tuberculose, doenças devidas a certos virus de molécula grande e rickettsias, incluindo a pneumonia atípica primária, psitacose, linfo-granuloma venéreo, tracoma, febre das Montanhas Rochosas, tifo epidêmico e endêmico, febre Q.; também são notavelmente dominadas outras doenças, como o granuloma inguinal, cancro mole, doença de Carrión, coqueluche, difteria, meningite gripal, ântrax, actinomicose, vaginite por *Trichomonas vaginalis* e febre por mordidas de ratos. Têm os antibióticos, ao lado destas infecções específicas, amplo emprêgo em Oftalmologia, Cirurgia oral e Odontologia.

Para cobrir as falhas destes sete antibióticos, dispomos então da segunda linha de defesa, contra diversas infecções, representada principalmente pela Tirotricina, Bacitracina, Polimixina, Neomicina, Eritromicina e Magnamicina, sem citar os mais recentes antibióticos, já conhecidos, porém ainda sob as mais cuidadosas observações clínicas.

REFERÊNCIAS

- 1) ALEXANDER FLEMING — A descoberta da penicilina.
- 2) E. CHAIN e H. W. FLOREY — A descoberta das propriedades quimioterapêuticas da penicilina.
- 3) HENRY WELCH — Desenvolvimento, produção e regulamentação dos antibióticos nos Estados Unidos — Antibiotics e chemotherapy — Abril, 1955.
- 4) SIDNEY ROSS — Tratamento da meningite piógena infantil — Antibiotics e chemotherapy — Abril, 1955.
- 5) DUKE-ELDER — Recent Advances in Ophtalmology.
- 6) CIRO REZENDE — C. A. CARVALHO — L. Q. SALGADO — Quimioterápicos e antibióticos em oftalmologia.
- 7) J. MENDONÇA DE BARROS — Progressos recentes no terreno da Oftalmologia.
- 8) LAERTES GUIMARAES — Antibióticos em Oftalmologia.
- 9) RAVINA, A — A magnamicina, novo antibiótico.
- 10) HUCKNEY — Observações sobre o emprêgo clínico de viomicina.
- 11) MCGUIRE — A eritromicina — Antibiotics e chemotherapy.
- 12) WAKSMAN — LE CHEVALIER — Science, 1949 — Neomicina.
- 13) FINLAY e Cols. — Terramycin, a new antibiotic. — Science, 1950.
- 14) MINGOJA — Penicilina versus Sulfanilamida. Arquivos de Biologia, 1943.
- 15) PICCINELLI — A atividade antibiótica da tetraciclina — Farmaco, 1954.