



## UM BREVE HISTÓRICO SOBRE A ORIGEM E USO DE ANTIMICROBIANOS E TENDÊNCIAS PARA O FUTURO

Maria Luisa Lopes da Silva<sup>1</sup>, Ádria Paes de Souza Costa<sup>2</sup>, Aira Cristiny da Silva Nunes<sup>3</sup>, Hanna Roberta Monteiro Chagas<sup>4</sup>, Yasmin Kellen Chagas Batista<sup>5</sup>, Nilson Veloso Bezerra<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica de biomedicina Universidade do Estado do Pará (UEPA), [maria.lldsilva@aluno.uepa.br](mailto:maria.lldsilva@aluno.uepa.br)

<sup>2</sup> Acadêmica de biomedicina, Universidade do Estado do Pará (UEPA), [adriapaescosta@gmail.com](mailto:adriapaescosta@gmail.com)

<sup>3</sup> Acadêmica de biomedicina, Universidade do Estado do Pará (UEPA), [airacristiny04@gmail.com](mailto:airacristiny04@gmail.com)

<sup>4</sup> Acadêmica de biomedicina, Universidade do Estado do Pará (UEPA), [roberta62442@gmail.com](mailto:roberta62442@gmail.com)

<sup>5</sup> Acadêmica de biomedicina, Universidade do Estado do Pará (UEPA), [yasminkellenbatista@gmail.com](mailto:yasminkellenbatista@gmail.com)

<sup>6</sup> Doutor em Entomologia com Ênfase em Controle Microbiano, Professor na Universidade do Estado do Pará (UEPA), [nbezerra@yahoo.com](mailto:nbezerra@yahoo.com)

### Resumo

**Objetivo:** A descoberta dos antimicrobianos indubitavelmente reformulou a forma como estudamos e escolhemos práticas clínicas, sendo um grande avanço para a garantia da saúde pública; porém, conforme foram descobertos novos fármacos, foram selecionadas populações resistentes às terapias. Assim, este estudo objetiva abordar as novas ferramentas estudadas para contornar essa problemática. **Metodologia:** Este trabalho trata-se de um artigo de revisão narrativa; foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar, onde foram selecionados artigos que obrigatoriamente abordavam pontos de relevância para a temática proposta. **Resultados/discussão:** Foram encontrados na literatura a coadministração de antibióticos, a busca por microrganismos produtores de antimicrobianos em ambientações diferentes, utilização de soluções, nanopartículas, fagos e *Machine Learning*. **Conclusão:** Apesar do viés negativista relacionado ao aumento de bactérias multirresistentes com a concomitante limitação terapêutica, ainda há muitos campos de estudo não explorados que podem garantir o combate a esses organismos de forma responsável.

**Palavras-chave:** Antimicrobianos; Actinomicetos; Farmacorresistência Bacteriana; Novas terapias.

**Área temática:** Bacteriologia.

### INTRODUÇÃO

Realização



Apoio





# II SEMANA DA MICROBIOLOGIA

Apesar da descoberta dos antimicrobianos ser popularmente atribuída ao século XX, evidências sugerem que eles existem há muito mais tempo, com registros arqueológicos descrevendo práticas medicinais em diversas etnias e o uso de terapias com características antimicrobianas semelhantes às atuais (Hutchings *et al*, 2019). Os antimicrobianos são agentes capazes de atuar na contenção de populações de microrganismos, como bactérias, parasitos e fungos. Dentro dessa classificação, existem os antibióticos, que provém do termo ‘antibiose’ empregado nas publicações de Paul Vuillemin para explicar acerca de interações desarmônicas entre espécies (Nicolaou; Rigol, 2018; Baranova *et al*, 2023).

O uso clínico de antibióticos começou com Emmerich e Löw, que extraíram a piocianase da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* (conhecida na época como *Bacillus pyocyaneus*) para tratar difteria, meningite e como enxaguante bucal (Gonçalves; Vasconcelos, 2021). Em 1928, Fleming observou a morte de bactérias próximas ao mofo, levando à descoberta da penicilina, que revolucionou a terapia antimicrobiana. Esses achados, mesmo acidentais, permitiram a popularização da penicilina (Tan; Tatsumura, 2010; Gerberi, 2024).

A partir da descoberta da penicilina, outros antibióticos por meio da utilização de microrganismos, como fungos e bactérias, surgiram. Particularmente, os actinomicetos possuem uma enorme utilidade para a produção de agentes farmacológicos, pois são bactérias que possuem um proteoma único capaz de sintetizar diversos compostos bioativos com mecanismos de ação variados (Simeis; Serra, 2021).

Na década de 1940, conhecida como a *Golden Age* dos antimicrobianos, surgiram medicamentos produzidos por microrganismos do gênero *Actinomyces* com o auxílio da plataforma de Waksman, como aminoglicosídeos, tetraciclina, glicopeptídeos e macrolídeos, além de outros antimicrobianos derivados de bactérias e fungos. Embora muitos desses medicamentos ainda sejam utilizados no tratamento de infecções e como agentes antiblásticos, o aumento de bactérias multirresistentes tem gerado preocupações, pois os avanços na microbiologia e farmacoterapia não acompanham a rápida seleção de genes de resistência. Este estudo visa investigar o desenvolvimento, avanços e

## Realização



## Apoio





refinamentos na produção de fármacos antimicrobianos, reconhecendo a contribuição histórica para essas descobertas (Hutchings *et al.*, 2019).

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, em que foram pesquisados trabalhos em bases de dados secundárias, como o Pubmed, Google Scholar e Scielo. Dentro das bases de dados, foram utilizadas as palavras-chave “antimicrobial”, “bacterial resistance”, “antimicrobial potential” e “novel therapies on antimicrobials”, sem utilização de filtros, datados de 1945 até 2024, haja vista a proposta da revisão. Mediante a busca das palavras-chave, foram selecionados artigos conforme título e resumo, que obrigatoriamente continham informações acerca da concepção e utilização de fármacos antimicrobianos no passado ou com o desenvolvimento de novas estratégias para a utilização medicamentos que combatem bactérias.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de peptídeos antimicrobianos tem se destacado devido à sua abundância na natureza e facilidade de produção em laboratório. Esses peptídeos foram encontrados em diversos organismos, como plantas e insetos, e a exploração de cepas de *Actinomyces* em ecótopos pode ser uma alternativa para combater a resistência bacteriana, que ameaça a eficácia dos fármacos. O gênero *Actinomyces* é relevante por seu potencial na síntese de novos antimicrobianos, tornando essencial o estudo de ecossistemas pouco explorados, como os manguezais (Simeis; Serra, 2021; Boparai; Sharma, 2020).

Ainda, a fagoterapia que utiliza fagos para combater infecções bacterianas, é uma alternativa promissora para pacientes com cepas resistentes a múltiplos antibióticos, oferecendo uma abordagem personalizada e altamente eficaz. Contudo, enfrenta desafios logísticos, como a incerteza de que um único fago seja capaz de combater diferentes bactérias ou até mesmo variantes da mesma cepa, devido à resistência bacteriana, o que limita sua comercialização em larga escala. Além disso, em pacientes imunocompetentes, a eficácia dos fagos pode ser comprometida pela ação das imunoglobulinas humanas, que neutralizam seu efeito lítico. Apesar dessas dificuldades, a fagoterapia pode ser uma

### Realização



### Apoio





opção de última instância ou complementar a outros tratamentos farmacológicos (Hatfull *et al.*, 2022).

As soluções iônicas, compostas por substâncias eletrolíticas e polímeros, são amplamente empregadas na farmacologia devido às suas propriedades que favorecem a formulação e metabolização de medicamentos, melhorando a solubilidade e permeabilidade, com menor toxicidade. Recentemente, observou-se seu potencial antimicrobiano, pois formam poros na membrana bacteriana, causando extravasamento de citoplasma e morte celular. Embora não sejam o agente principal, podem ser co-administradas com antimicrobianos para potencializar seu efeito. Similarmente, o uso de nanopartículas pode causar danos à membrana, além modular a expressão gênica e a sinalização celular por exposição a metais e óxidos metálicos, interrompendo funções metabólicas vitais, como a síntese de ATP, degradação de proteínas estruturais e replicação de DNA, levando à morte por estresse oxidativo (Roy *et al.*, 2022).

Uma alternativa para combater as cepas bacterianas resistentes é o uso de *Machine Learning*, que combina Inteligência Artificial com algoritmos matemáticos e computacionais para prever padrões de resistência a antimicrobianos e descobrir novas moléculas terapêuticas. Essa tecnologia é viável devido aos avanços na compreensão da estrutura molecular de antimicrobianos existentes e ao uso de estudos proteômicos e metabolômicos, que permitem processar grandes volumes de dados para identificar novas estruturas químicas para fármacos (Panjla *et al.*, 2024).

## CONCLUSÃO

A diversidade de mecanismos de resistência bacteriana e a crescente necessidade de novas terapias são desafios diante da adaptabilidade das bactérias, o que pode levar a um cenário futuro semelhante ao período pré-penicilina, com infecções sem opções de tratamento. No entanto, este estudo evidenciou os esforços da comunidade acadêmica para aprimorar terapias existentes e explorar áreas pouco conhecidas, com o objetivo de preservar a saúde dos pacientes. Embora haja desafios metodológicos, os resultados são promissores, destacando o potencial de estratégias como o entendimento dos mecanismos de resistência, a exploração de novos ambientes, a co-administração de fármacos, o uso

### Realização



### Apoio





de nanotecnologia e a aplicação de *Machine Learning* para previsões e desenvolvimento de novos tratamentos.

### REFERÊNCIAS:

BARANOVA, A.; ALFEROVA, V.; KORSHUN, V.; TYURIN, A. Modern Trends in Natural Antibiotic Discovery. **Life (Basel)**. v. 13(5) p. 1073, 2023. doi: 10.3390/life13051073.

BOPARAI, J.; SHARMA, P. Mini Review on Antimicrobial Peptides, Sources, Mechanism and Recent Applications. **Protein Pept Lett**. v. 27(1) p. 4-16, 2020. doi: 10.2174/0929866526666190822165812.

GONÇALVES, T.; VASCONCELOS, U. Colour Me Blue: The History and the Biotechnological Potential of Pyocyanin. **Molecules**. v. 26(4) p. 927, 2021. doi: 10.3390/molecules26040927.

HATFULL, G.; DEDRICK, R.; SCHOOLEY, R. Phage Therapy for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. **Annu Rev Med**. v. 73 p. 197-211, 2022. doi: 10.1146/annurev-med-080219-122208.

HIBBERT, T.; KRPETIC, Z.; LATIMER, J.; *et al.* Antimicrobials: An update on new strategies to diversify treatment for bacterial infections. **Adv Microb Physiol**. v. 84 p. 135-241, 2024. doi: 10.1016/bs.ampbs.2023.12.002.

HUTCHINGS, M.; TRUMAN, A.; WILKINSON, B. Antibiotics: past, present and future. **Curr Opin Microbiol**. v. 51 p. 72-80, 2019. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008. Epub 2019 Nov 13.

NICOLAOU, K.; RIGOL, S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. **J Antibiot**. v. 71, p. 153–184, 2018. <https://doi.org/10.1038/ja.2017.62>.

PANJLA, A.; JOSHI, S.; SINGH, G.; *et al.* Applying Machine Learning for Antibiotic Development and Prediction of Microbial Resistance. **Chem Asian J**. v. 19(18), e202400102, 2024. doi: 10.1002/asia.202400102.

ROY, S.; SARKHEL, S.; BISHT, D.; *et al.* Antimicrobial mechanisms of biomaterials: from macro to nano. **Biomater Sci**. v. 10(16) p. 4392-4423, 2022. doi: 10.1039/d2bm00472k.

SIMEIS, D.; SERRA, S. Actinomycetes: A Never-Ending Source of Bioactive Compounds-An Overview on Antibiotics Production. **Antibiotics (Basel)**. v. 10(5) p. 483, 2021. doi: 10.3390/antibiotics10050483.

TAN, S.; TATSUMURA, Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. **Singapore Med J**. v. 56(7) p. 366-7, 2015. doi: 10.11622/smedj.2015105.

### Realização



### Apoio

