

Sulfamidas: a glória e os azares

Sulphonamides: glory and misfortunes

Barros Veloso*

Sumário

O autor conta a história que culminou, em 1935, com a descoberta das sulfamidas e faz referência a alguns azares que se seguiram e que retiraram parte do brilho a esta importante descoberta científica.

Palavras chave: *Prontosil, sulfamidas, Ehrlich, Domagk, substâncias antibacterianas*

Abstract

The author recounts the story of the discovery of sulphphonamides and refers to some of the misfortunes that, in some way, reduced the glory of this important scientific event.

Key words: *Prontosil, sulphphonamides, Ehrlich, Domagk*

Em Fevereiro de 1935, a revista *Deutsche Medizinische Wochenschrift* publicava um artigo intitulado "Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen" (Uma contribuição para a quimioterapia das infecções bacterianas). O seu autor, Gerhard Domagk, que trabalhava há alguns anos na I. G. Farbenindustrie da Bayer, em Elberfeld, dava assim a conhecer a acção antibacteriana de uma substância química, o *Prontosil*, em ratinhos infectados com doses letais de estreptococos patogénicos.

Os resultados eram surpreendentes e revelavam que, afinal, era mesmo possível encontrar o que muitos cientistas procuravam há várias décadas: um agente antibacteriano capaz de actuar nos organismos vivos, sem produzir efeitos secundários proibitivos.

Esta descoberta, como é óbvio, tinha atrás de si uma longa história que começou a tomar forma a partir da segunda metade do século XIX. Nessa altura, Inglaterra, França e Alemanha, já em pleno processo de industrialização, disputavam entre si a hegemonia mundial e lançavam-se na conquista voraz de matérias-primas e de novos mercados. Entre estas três potências europeias tinha-se instalado um clima de rivalidade nem sempre pacífica, que iria estender-se à Medicina, sobretudo na área que maiores preocupações provocava na

altura: as doenças infecciosas e parasitárias. (Recorde-se que os exploradores europeus, ao saírem do seu santuário, viam acrescentar-se, às doenças que já conheciam, outras com efeitos não menos mortíferos que abundavam nas regiões tropicais, tais como a malária e a doença do sono).

Na França de Napoleão III e da 3ª República, iria então surgir Louis Pasteur; na Alemanha de Kayser e de Bismark, Robert Koch; na Inglaterra vitoriana, Joseph Lister. Ora, foi graças a estes três homens que, em pouco tempo, ficou definitivamente conhecida a relação entre doenças infecto-contagiosas e microrganismos; que se estabeleceram as regras básicas da assepsia e da antisepsia; e que se assistiu à fundação da Imunologia moderna (baseada na tríade bactéria-antigénio-anticorpo) que iria manter-se operacional até meados do século XX.

Só depois de adquiridos estes conhecimentos é que se tornou possível passar à etapa seguinte: a procura de medicamentos capazes de debelar as infecções no Homem. É verdade que, logo nessa altura, se começaram a desenvolver as chamadas substâncias anti-sépticas que destruíam as bactérias *in vitro*. Mas os seus efeitos tóxicos eram tão graves que excluía a hipótese de qualquer aplicação terapêutica.

Na transição do século XIX para o século XX, surgiu então outra figura notável da Medicina: o alemão Paul Ehrlich. Dotado de sólidos conhecimentos e de uma forte personalidade, iria influenciar, com algumas ideias-chave, grande parte da investigação das décadas seguintes.

Nessa altura, o mundo científico encontrava-se profundamente dividido acerca do caminho que conduziria à terapêutica das doenças infecciosas. De um lado, situavam-se aqueles que, na esteira de Pasteur, estavam convencidos de que a solução estaria no reforço das defesas orgânicas. (Por ironia do destino, entre estes contava-se Almroth Wright, director do laboratório aonde mais tarde Fleming descobriria a penicilina). Do outro lado, alinhavam os que acreditavam que seria possível encontrar uma ou mais substâncias capazes de actuar selectivamente contra as bactérias.

Ehrlich, que pertencia a este segundo grupo, foi quem, pela primeira vez, empregou o termo "quimioterapia" convencido como estava de que, mais cedo ou mais tarde, surgiria uma substância química com acção específica sobre as bactérias, mas inócua para as células do organismo hospedeiro. Essa substância seria, segundo as suas próprias palavras, semelhante a uma "bala mágica", capaz de destruir, sem estragos, um alvo claramente identificado. Nesta linha de pensamento, adoptou o método de experimentar, às cegas, vários compostos, numerados pela ordem de entrada nos ensaios, con-

*Director do Serviço 1 do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

vencido de que algum deles acabaria por revelar as propriedades pretendidas. Para conseguir os seus objectivos, desenvolveu uma ideia que iria marcar, no futuro, a investigação médica: os “modelos animais”. Graças a isso, passou a ser possível testar os efeitos farmacológicos e terapêuticos dos vários produtos químicos em animais de laboratório e extrapolar, depois, os resultados para o organismo humano. Por outro lado, Ehrlich, impressionado com a afinidade de certos corantes para as paredes bacterianas, admitiu que seria provavelmente dentro deste grupo de substâncias químicas que iria ser encontrada a tão procurada “bala mágica”.

Inspirado nos trabalhos de Schaudinn que, no Instituto Serológico de Berlim, descobrira o *Treponema pallidum* (erradamente considerado parente do tripanosoma), Ehrlich começou a experimentar às cegas uma longa lista de compostos arsenicais orgânicos. Quando, em 1910, atingiu o número 606 desta série, tinha finalmente encontrado uma substância com acção inibitória sobre o *Treponema*. Nascia, assim, o Salvasan que, embora com efeito modesto e alguns efeitos secundários, constituía o primeiro sinal de que a terapêutica das infecções bacterianas poderia estar ao alcance da Medicina.

Era esta a situação quando, em 1921, Gerhard Domagk, então jovem médico, começou a trabalhar no Hospital da Cidade, em Kiel. Aí, além da actividade clínica, fazia investigação, tendo-se dedicado, desde muito cedo, ao estudo do sistema retículo-endotelial (SRE) que tinha sido descrito por Aschoff pouco tempo antes. Em 1923, o seu crescente interesse pela Anatomia Patológica permitiu-lhe um contacto com o Prof. Walter Gross, Director do Instituto de Patologia da Universidade de Greifswald, que o convidou para seu assistente. Domagk aceitou e, apesar das difíceis condições financeiras, resultantes da inflação galopante, que então se viviam na Alemanha e que limitavam os recursos para a investigação, retomou com entusiasmo a tarefa de esclarecer o problema que continuava a seduzi-lo: a importância do SRE. Foi ao conduzir experiências em ratos esplenectomizados que observou, pela primeira vez, aquilo que supôs ser um fenómeno inédito, mas que ele próprio verificou depois que tinha sido já descrito anteriormente: a fagocitose de eritrócitos pelas células do endotélio hepático e pelas células de Kupffer.

A partir daí, Domagk começou a interessar-se pela estudo da degradação e da fagocitose das bactérias. Em ratos infectados com estafilocos, conseguiu demonstrar que os microrganismos eram fagocitados pelas células do SRE, ao mesmo tempo que, na vizinhança, se acumulava substância amilóide. Contudo, quando previamente procedia à sensibilização dos animais ou à fragilização dos cocos, os fenómenos de fagocitose intensificavam-se e envolviam a actividade de outras cé-

lulas, nomeadamente dos leucócitos mononucleares. Estes achados fizeram nascer em Domagk a ideia de que poderiam existir substâncias capazes de actuar sobre as bactérias, tornando-as mais vulneráveis às defesas orgânicas: era, no fundo, uma forma mitigada de “quimioterapia” das infecções bacterianas.

Os resultados destas investigações foram publicados nos “*Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie*” com este título: “A importância do SRE na destruição dos agentes patogénicos e na origem da substância amilóide”.

Entretanto, em 1925, o Prof. Walter Gross foi convidado para ocupar um lugar na Universidade de Münster e Domagk acompanhou-o, certamente sem lhe passar pela cabeça que, sessenta anos mais tarde, o Instituto de Patologia aonde iria trabalhar receberia o seu nome. Aí Domagk passou a ser responsável por um laboratório aonde teve oportunidade de continuar a desenvolver a experimentação na área das infecções bacterianas e dos tumores.

Num país como a Alemanha, que então se situava na vanguarda da investigação e do progresso tecnológico, o trabalho de Domagk não poderia passar despercebido. Por isso, não surpreende que, em 1927, o Prof. Heinrich Hörlein, que dirigia a pesquisa farmacêutica da I.G. Farbenindustrie em Elberfeld, o tenha convidado para montar e dirigir um instituto de patologia e de bacteriologia experimental.

Em Elberfeld, Domagk concentrou inicialmente a sua atenção nos problemas que já o tinham ocupado em Münster: o combate às doenças infecciosas e aos tumores malignos. Mas as suas primeiras tentativas saldaram-se num completo fracasso. Consistiram em estudar a influência, sobre as bactérias, de certas proteínas extraídas do SRE de animais saudáveis. Foi depois deste falhanço que resolveu concentrar as suas atenções no estudo de compostos químicos capazes de lesar as bactérias e de as tornar mais vulneráveis aos mecanismos naturais de defesa.

Começou então por imaginar um modelo experimental adequado para as suas pesquisas: ratos infectados com estirpes virulentas de estreptococos obtidas a partir de doentes com sepsis. Utilizando este método, passou a poder observar as alterações histológicas provocadas pela infecção e avaliar até que ponto as substâncias testadas revelavam capacidade para lesar ou destruir as bactérias.

Foi nessa altura que iniciou uma estreita colaboração com dois químicos da Bayer: Fritz Mietzsch e Josef Klarer. Centenas de compostos sintetizados por eles eram fornecidos a Domagk, que avaliava as suas propriedades antibacterianas, primeiro *in vitro* e a seguir nos ratiños infectados. Foi um trabalho minucioso e metódico,

que envolveu uma grande variedade de substâncias: sais de metais pesados, compostos de arsénio e antimónio, derivados da acridina, etc. Mas os resultados iniciais foram decepcionantes. Por vezes, as substâncias revelavam actividade antibacteriana, mas possuíam graves efeitos secundários; outras vezes, actuavam *in vitro*, mas a sua eficácia nos animais infectados era nula.

Apesar disso, Domagk não desanimou e, em 1931, começou a experimentar um grupo de corantes azóicos com uma estrutura química semelhante à acridina. Estes corantes tinham uma característica especial que os distinguiu dos outros: possuíam um radical sulfonamida, considerado responsável pela forte aderência às proteínas da lã, razão pela qual eram muito apreciados pelos técnicos da indústria têxtil.

Quando lhe foi fornecido o composto dessa série com o número de código KL 695, Domagk verificou que, *in vitro*, ele não possuía qualquer actividade contra o estreptococo, mas, mesmo assim, decidiu ensaiá-lo em ratos infectados. Porquê? Ter-se-á tratado de um momento de inspiração, ou da teimosia de um investigador que não desanimava ao primeiro fracasso? O mais provável é que Domagk tenha apenas obedecido à sua ideia inicial de que os agentes antibacterianos se limitariam a enfraquecer e fragilizar os microrganismos, criando condições para que os mecanismos naturais de defesa actuassem eficazmente. Por isso, não seria de estranhar que a sua actividade se revelasse exclusivamente *in vivo*. A verdade é que o KL 695, para além de ser bem tolerado, possuía, nos ratinhos, uma acção antibacteriana muito superior à de todas as outras substâncias anteriormente ensaiadas.

Face a estes resultados, Domagk continuou a investigar e decidiu experimentar o KL 730, um outro corante azóico de molécula mais pequena, inicialmente conhecido por *estreptozone* e mais tarde registado como *Prontosil rubrum*. Faltavam cinco dias para o Natal de 1932 quando realizou o ensaio decisivo em dois grupos de ratos, infectados com doses letais de estreptococos. Às 48 horas, os ratos que tinham sido injectados com KL 730 continuavam vivos e activos, enquanto os ratos do grupo controlo estavam mortos. Além disso, nos animais tratados não foram encontradas bactérias nem lesões dos tecidos. Domagk repetiu por várias vezes esta experiência e obteve sempre os mesmos resultados. Concretizava-se, assim, o velho sonho de Ehrlich de vir um dia a encontrar-se uma substância química com actividade bacteriostática e com efeitos secundários desprezíveis.

Contudo, apesar de serem tão importantes, estes achados foram mantidos no maior dos segredos durante dois anos, por motivos nunca totalmente esclarecidos. Há quem pense que Domagk não quis correr riscos e procurou confirmar os seus próprios resultados, ao mesmo

tempo que aguardava a realização de ensaios clínicos com o *Prontosil*. Especulou-se também se esta pausa de dois anos não terá sido motivada por atrasos no registo da patente. Mas patente de quê? Do *Prontosil*? Ou será que Domagk suspeitou que a acção bacteriostática não residia no corante, mas sim num dos radicais, e tenha procurado ganhar tempo até esclarecer esta questão?

Seja qual for a explicação, a verdade é que a descoberta de Domagk só foi divulgada em 1935, juntamente com dois ensaios clínicos, um de Klee e Römer e outro de Schreus, que demonstravam, de forma inequívoca, a eficácia do *Prontosil*.

O impacto causado no mundo da Medicina foi enorme e, em França, médicos do Instituto Pasteur, chefiados por Tréfouël, iniciaram imediatamente o estudo da nova substância. Surgiu então o primeiro azar nesta história das sulfamidas: ao contrário do que imaginara Ehrlich e do que, aparentemente, teria pensado Domagk, os investigadores franceses demonstraram que, de facto, a acção bacteriostática não era devida ao corante, mas sim ao radical sulfonamida, o qual, ao separar-se no organismo, da molécula de *Prontosil*, ficava livre para actuar sobre as bactérias. A sulfonamida, porém, já tinha sido sintetizada pelo químico austríaco Paul Gelmo, em 1908, e não podia, por isso, ser patenteada.

Claro que nada disto retira mérito à extraordinária descoberta de Domagk a qual só foi possível graças à persistência, ao profissionalismo e à rara intuição de um grande cientista. Por isso, não constituiu surpresa que, em 1939, a Academia de Estocolmo decidisse galardoa-lo com o Prémio Nobel da Medicina.

Mas surgiu então um segundo azar: Hitler, irritado com o facto de, em 1936, o Prémio Nobel da Paz ter sido atribuído a Carl von Ossietzky, editor do jornal liberal e pacifista *Weltbühne*, decretou que, no futuro, nenhum alemão seria autorizado a aceitar o Prémio. Domagk teve, por isso, de esperar pelo fim da II Grande Guerra para, em 1947, receber o diploma e a medalha, mas não o prémio pecuniário: este, de acordo com os regulamentos, tinha sido já incorporado nos fundos da Academia.

Entretanto, o *Prontosil* desencadeava a primeira grande revolução no combate às doenças infecciosas. A sua eficácia revelava-se não apenas contra o estreptococo, mas igualmente contra o pneumococo, o gonococo, o meningococo e muitas outras bactérias. Para a história ficaram registados dois casos tratados nessa altura com êxito absoluto: a filha do próprio Domagk, portadora de uma sepsis contraída na sequência da picada de uma agulha e que estava em risco de ser submetida à amputação de um dos membros superiores; e o filho do Presidente Franklin Roosevelt, atingido por uma grave linfangite purulenta.

Nos anos seguintes, Domagk e o *Prontosil* receberam 60 prêmios internacionais (entre os quais o Grand Prix da Exposição Mundial de Paris, em 1937) e foram objecto de diversas homenagens. Era o reconhecimento da importância de uma descoberta, capaz, por si só, de modificar o rumo da Medicina e da História.

Porém mais um azar, o terceiro, iria ensombrar a carreira das sulfamidas e relegá-las para um lugar secundário que realmente não mereciam. Em 1941, Florey e Chain, depois de investigarem durante cerca de dois anos o fenómeno de antibiose do *Penicillium notatum* sobre o estafilococo, descrito por Fleming, faziam os primeiros ensaios terapêuticos com a penicilina. Os resultados eram verdadeiramente espantosos: um líquido amarelado, produzido por um fungo, curava em poucas horas infecções bacterianas gravíssimas e revelava, além disso, importantes vantagens. Por um lado, possuía um efeito bactericida muito mais potente e incluía entre as suas vítimas o temível estafilococo que escapara à acção das sulfamidas; por outro lado, parecia não ter quaisquer acções secundárias (as sulfamidas, apesar de relativamente inócuas, revelavam, nalguns casos, efeitos indesejáveis de certa gravidade). A Medicina entrava, assim, na era dos antibióticos, com a vasta panóplia de grupos farmacológicos que viria a nascer: aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos, penicilinas semi-sintéticas, cefalosporinas, monobactâmicos e tienamicinas.

Contudo, nas décadas que se seguiram à descoberta de Domagk, as sulfamidas iriam conhecer ainda um período áureo. Vários grupos de investigadores lança-

ram-se imediatamente na busca de derivados da sulfonamida: em Inglaterra, surge, assim, a sulfapiridina (1938) e, nos E.U.A., o sulfatiazol (1939). Em 1940, é introduzida a sulfadiazina, que, substituiu as anteriores e que, nos anos sessenta, era ainda utilizada com grande eficácia no tratamento das pneumonias bacterianas e das meningites meningocócicas. Diversas modificações da molécula e a adição de novos radicais conseguiam melhorar a solubilidade, a absorção e o tempo de acção. Algumas preparações comerciais chegaram a conquistar enorme popularidade, como foi o caso do Madribon® (metadimetoxina) que durante muitos anos mereceu a especial preferência dos nossos pediatras.

Mas, após uma fase de apogeu, o declínio das sulfamidas era inevitável. Nos anos 70, o conhecimento dos seus mecanismos de acção conduziu à associação a um antimalárico, o trimetoprim, que iria potenciar significativamente o seu efeito antibacteriano. É assim que uma sulfamida, o sulfametoxazol, continua a aparecer nos formulários farmacêuticos, agora escondida sob o nome registado de co-trimoxazol. Para além desta, apenas figura uma outra, o sulfametizol, com indicação no tratamento das infecções urinárias por colibacilo. E mais nada.

É evidente que isto não retira qualquer parcela de mérito à extraordinária descoberta de Domagk. Ao demonstrar a actividade bacteriostática do *Prontosil*, após anos de trabalho paciente e obstinado no seu laboratório de Elberfeld, concretizou o velho sonho de Ehrlich e virou, assim, uma das páginas mais brilhantes da História da Medicina.

Bibliografia consultada

A Pioneer who made Medical History. Bayer A G. Leverkusen, 1989
Namora F. Deuses e Demónios da Medicina. Círculo de leitores. 1977
Dousset J-C. Histoire des Medicaments: des origines à nos jours. Payot, Paris, 1985
Weinstein L. As sulfamidas, in Goodman and Gillman. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4ª Edição, 1970. The Macmillan Company

Medicina e saúde. História da Medicina, vol. II. Abril Cultural, São Paulo, 1970
Williams T I. Howard Florey: penicilin and after. Oxford University Press, 1984
100 Years for the Progress of Medicine. Bayer A G. Leverkusen, 1988