



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Benedito Geraldes Neto

**Das Sangrias à Penicilina: O Saber Médico e
o Tratamento da Sífilis**

São José do Rio Preto
2009

Benedito Geraldes Neto

**Das Sangrias à Penicilina: O Saber Médico e
o Tratamento da Sífilis**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile

Coorientador: Prof. Dr. Wilson Daher

**São José do Rio Preto
2009**

Geraldes Neto, Benedito

Das sangrias à penicilina: O saber médico e o tratamento da sífilis / Benedito Geraldes Neto

São José do Rio Preto, 2009

163 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile

Coorientador: Prof. Dr. Wilson Daher

1. Sífilis; 2. Penicilina; 3. Tratamento da Sífilis; 4. História da Medicina; 5. História da Sífilis; 6. Doenças Sexualmente Transmissíveis; 7. Salvarsan.

Benedito Geraldes Neto

**Das Sangrias à Penicilina: O Saber Médico e
o Tratamento da Sífilis**

Banca Examinadora

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre

Presidente e Orientador: **Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile**

2º Examinador: **Prof. Dr. Humberto Liedtke Junior**

3º Examinador: **Profa. Dra. Maria Filomena Pinto da C. Coelho**

Suplentes: **Prof. Dr. Paulo César Naoum**

Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

São José do Rio Preto, 21/10/2009

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| Dedicatória | i |
| Agradecimentos | ii |
| Epígrafe | iii |
| Resumo..... | iv |
| Abstract..... | vi |
| 1. Introdução | 01 |
| 1.1. Por que Estudar História da Medicina | 03 |
| 1.2. Referencial Teórico | 05 |
| 1.3. Objetivos | 08 |
| 2. Material e Método | 09 |
| 3. Resultados e Discussão | 13 |
| 3.1. Uma nova e Trágica Doença..... | 17 |
| 3.1.1. Como Chamar a Nova Doença?..... | 19 |
| 3.1.2. O Quadro Clínico..... | 21 |
| 3.1.3. As Influências Teóricas..... | 24 |
| 3.1.4. Os Primeiros Métodos Terapêuticos | 27 |
| 3.1.5. Os Tratamentos “Específicos”: O Mercúrio e o Guáiacó | 30 |
| 3.2. Duas Doenças, Uma só ou Nenhuma? | 36 |
| 3.2.1. A Polêmica | 42 |
| 3.3. A Sífilis e as Revoluções do Século XX | 48 |
| 3.3.1. A Revolução no Conhecimento: A Primeira Década do Século XX..... | 48 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 3.3.2. | A Revolução nos Conceitos: a Bala Mágica | 55 |
| 3.3.3. | A Revolução no Tratamento: O Salvarsan | 64 |
| 3.4. | Antes da Penicilina..... | 72 |
| 3.4.1. | Os Tratamentos Pré-Penicilina..... | 76 |
| 3.4.2. | Recomendações Gerais | 85 |
| 3.5. | A Descoberta da Penicilina | 87 |
| 3.6. | A Penicilina no Tratamento da Sífilis..... | 111 |
| 3.6.1. | Penicilina e Sífilis no Brasil..... | 125 |
| 4. | Conclusões | 136 |
| 5. | Referências Bibliográficas..... | 139 |

Dedico este trabalho a:

João Soares Geraldes e Maria de Lourdes Sperli Geraldes

Pelos 80 anos recém-completados.

Pelo exemplo de caráter, dignidade, desprendimento e amor.

Pelo orgulho que tenho em ser filho deles.

Agradecimentos

- ✓ Ao **Prof. Dr. Domingo Braile**, pelo acolhimento amigo, orientação segura e incentivo constante.

- ✓ Ao **Prof. Dr. Wilson Daher**, pela harmoniosa convivência e pelas intervenções e correções sempre oportunas e objetivas.

- ✓ À **Profa. Dra. Maria Filomena Coelho**, pela paciência com que avaliou e criticou o texto e por descomplicar a História que eu teimava em complicar.

- ✓ À minha mulher **Sônia Mara** e meus filhos **João Thiago** e **Felipe**, que me apoiaram, estimularam, entenderam minhas dificuldades e relevaram minhas manias.

- ✓ À minha filha **Ana Raquel**, que ainda revisou e corrigiu os textos.

- ✓ Aos **meus irmãos** e **sobrinhos** pelo carinho, interesse e disponibilidade.

- ✓ Aos amigos da FAMERP, **José Antonio**, **Fabiana**, **Rose**, **Adília** e **Cláudia** pela boa vontade e simpatia com que resolveram meus problemas.

- ✓ E, em especial, à **Zaida Aurora**, irmã e professora, que me pegou pela mão. Sem ela não haveria este trabalho.

“De modo que acreditar na medicina seria a suprema loucura se não acreditar nela não fosse loucura maior, pois desse amontoado de erros se desvencilharam com o tempo algumas verdades.”

Marcel Proust (1871-1922) *in* O caminho de Guermantes

Introdução: O atual conhecimento técnico sobre etiologia, formas de contágio, quadro clínico e tratamento da sífilis levou mais de quatro séculos para ser construído. O objetivo desta dissertação é identificar e discutir as mudanças ocorridas no saber médico sobre a doença ao longo desse tempo, particularmente com relação ao tratamento. **Material e Métodos:** Foi realizada pesquisa bibliográfica de natureza histórica, tendo como fontes principais os periódicos médicos das épocas estudadas. A pesquisa foi complementada com indicações bibliográficas encontradas nos artigos dessas revistas, artigos históricos e livros-textos de dermato-sifilografia. **Resultados:** A sífilis surgiu na Europa no final do século XV, na forma de uma grave epidemia. As primeiras explicações para o seu aparecimento foram místicas e astrológicas. Os médicos tentavam tratar os doentes com base nas teorias hipocrático-galênicas do equilíbrio dos humores. O tratamento com mercúrio começou a ser empregado já no século XVI e visava à eliminação de humores nocivos. Na mesma época surgiu a percepção conceitual de um grande mal venéreo, todas as doenças de transmissão sexual seriam uma única doença e teriam a mesma causa. No século XVIII apareceram as primeiras vozes discordantes, estabelecendo-se rumorosa polêmica entre os que defendiam a unicidade das doenças venéreas e os que acreditavam serem elas enfermidades distintas. As duas correntes basearam-se em experimentos com inoculações para provar suas posições. A polêmica só foi desfeita no segundo quartil do século XIX graças aos trabalhos de Ricord na França, cujos experimentos também se basearam em inoculações. No alvorecer do século XX, foram descobertos o

agente da sífilis e o teste diagnóstico de Wassermann que abriram o campo de pesquisas. Até essa época o único tratamento específico era o mercúrio. A primeira grande revolução terapêutica ocorreu em 1910 quando Paul Ehrlich, baseado em então avançados conceitos imunológicos, apresentou o Salvarsan, um arsenical, cuja descoberta foi fruto de um trabalho exaustivo, metódico e visionário. Ele imaginava conseguir a “bala mágica”, a droga capaz de eliminar a infecção sem lesar o organismo. Com esses avanços, o campo de pesquisas na terapêutica da sífilis foi largamente ampliado, surgindo novas técnicas e conceitos de tratamento. A penicilina, descoberta por Fleming em 1928 e viabilizada por Florey *et al.* no início da década de 1940, foi o marco de uma nova era na medicina ao proporcionar a cura de diversas doenças infecciosas. Foi introduzida no tratamento da sífilis em 1943 revelando-se capaz de suprimir a infecção treponêmica, praticamente sem efeitos adversos. Inicialmente usada em associação com outras drogas, tornou-se o tratamento de escolha na sífilis, com respaldo de numerosos ensaios terapêuticos. **Conclusões:** Desde os conceitos primitivos místicos e astrológicos, até o advento da teoria microbiana e da penicilina, o saber médico sobre a sífilis sofreu um processo de evolução gradativa, entremeado por rupturas com antigos saberes e frequentes disputas entre coletivos de pensamento conflitantes. A consolidação das mudanças no pensamento médico necessitou do respaldo experimental e do rompimento com paradigmas estabelecidos.

Palavras-Chave: 1. Sífilis; 2. Penicilina; 3. Tratamento da Sífilis; 4. História da Medicina; 5. História da Sífilis; 6. Doenças Sexualmente Transmissíveis; 7. Salvarsan.

Introduction: The current technical knowledge on the etiology, infection forms, clinical picture and treatment of the syphilis comprised more than four centuries to be built. The objective of this research is to identify and to discuss the changes on the medical knowledge on the disease along that time, particularly regarding the treatment. **Material and Methods:** Bibliographical research of historical nature was performed. Medical newspapers of the studied times were the main sources. The research was complemented with bibliographical indications found in the papers of these magazines and in dermato-syphilography textbooks. **Results:** Syphilis appeared in Europe in the end of the 15th century, spreading as a serious epidemic. The first explanations for its emergence were mystic and astrological. The doctors tried to treat the patients on the basis of hypocritical-galenic theories of the balance of the humors. Treatment with mercury started to be used in the 16th century and aimed at eliminating harmful humors. At the same time, the conceptual perception of a great venereal illness has appeared; all of the diseases of sexual transmission would be a single disease, and they would have the same cause. In the 18th century, the first tuneless voices appeared settling down highly controversial among ones that defended the uniqueness of the venereal diseases and the ones that believed they could have different pathologies. Both currents were based on experiments with inoculations to prove their positions. The controversy was only undone in the second quartile of the 19th century due to Ricord's work in France, whose experiments were also based on inoculations. In the beginning of the 20th century, syphilis agent and the

Wassermann's diagnosis test were discovered that opened the field of research. Until that time, the only specific treatment was the mercury. The great first therapeutic revolution occurred in 1910 when Paul Ehrlich based on their advanced immunological concepts, introduced the Salvarsan, an arsenical, whose discovery was the result of an exhausting, methodical and visionary work. Ehrlich imagined to get the "magic bullet", the drug able to eliminate the infection without impairing the organism. With these progresses, the field of research on the syphilis therapeutics was broadly extended appearing new techniques and treatment concepts. The penicillin, discovered by Fleming in 1928, was viable by Florey and collaborators in the beginning of the decade of 1940. It was the mark of a new era in Medicine since it has provided the cure of several infectious diseases. It was introduced in the treatment of the syphilis in 1943, being effective to cure the treponemic infection, mainly without adverse effects. Initially used in association with other drugs, it became the choice treatment for syphilis, with support of numerous therapeutic trials. **Conclusions** - From the primitive, mystic and astrological concepts until the advent of the microbial theory and the penicillin, the medical knowledge on syphilis has passed a gradual-evolution process , intermixed by ruptures with old knowledge and frequent disputes among collective of conflicting thought. The consolidation of the changes in the medical thought has needed the experimental support and breaking with established paradigms.

Keywords: 1. Syphilis; 2. Penicillin; 3; Treatment of Syphilis; 4. History of Medicine; 5. History of Syphilis; 6. Sexually Transmitted Diseases; 7. Salvarsan.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Sabemos hoje que a sífilis é uma doença infecto-contagiosa, causada por uma bactéria denominada *Treponema pallidum* e que o contágio ocorre pelo contato com lesões infectantes, principalmente por meio do ato sexual. Outra forma de contaminação é a vertical, ou seja, da mãe para o feto, causando a sífilis congênita.

A primeira manifestação clínica da doença é a lesão no local de inoculação, o cancro duro, que aparece após período de incubação de cerca de duas semanas e constitui a sífilis primária. A sífilis secundária aparece de quatro a oito semanas depois do cancro e se manifesta por diversos tipos de lesões cutâneas. Após um período de remissão da sintomatologia de um a vários anos podem surgir lesões localizadas, graves, destrutivas na pele e em órgãos internos, principalmente nos sistemas nervoso e cardiovascular, constituindo a sífilis cutânea tardia, a sífilis neural e a sífilis cardiovascular. O diagnóstico laboratorial pode ser feito pela identificação do treponema nas lesões por meio do exame microscópico em campo escuro; pela realização de testes sorológicos antilipídicos não-treponêmicos como o VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) e o RPR (*Rapid Plasma Reagin*) e por testes treponêmicos de maior especificidade como o FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*), o TPHA (*Treponema pallidum Hemagglutination*) e a reação tipo ELISA com antígeno treponêmico. A doença é eficientemente tratada pela penicilina, droga de baixo custo e de fácil

administração.^(1,2) Em julho de 1998 foi publicada por Fraser *et al.*⁽³⁾ a sequência completa do genoma do *Treponema pallidum*.

O conhecimento médico sobre a sífilis, portanto, é bastante satisfatório para os padrões técnicos contemporâneos. Conhecem-se bem o seu agente etiológico, as formas pelas quais ocorre o contágio e o quadro clínico. As manifestações clínicas e os exames laboratoriais permitem um diagnóstico seguro e existe uma forma de tratamento muito eficiente. Para se chegar a este estágio de conhecimento, todavia, foram necessários mais de quatro séculos de avanços gradativos no saber médico, cujos problemas serão abordados neste trabalho.

Durante todo esse tempo, a sífilis foi um grave problema de saúde pública em todo o mundo, com importantes repercussões políticas, religiosas e morais. O seu combate sempre foi visto pela classe médica como prioritário e mobilizou governos e diversos setores da sociedade. Por mais de quatrocentos anos, médicos de todo o mundo empenharam-se em quase sempre frustrantes tratamentos para combater a doença, até que finalmente surgiu a penicilina, droga que se mostrou capaz de eliminar a infecção e produzir a cura da sífilis em todas as suas formas.

1.1. Por que Estudar História da Medicina

O estudo da História da Medicina pode parecer uma atividade excitante e divertida ao satisfazer a curiosidade a respeito da medicina do passado, repleta de situações e fatos pitorescos, se vista com os olhos do presente, mas, mais

que isso, ela é muito rica em representações e significados, se entendida com a percepção da época em que ocorreram. Com a medicina prática, pragmática, objetiva, sem tempo a perder dos dias de hoje, muitos dos médicos tendem a considerar o estudo da História da Medicina como uma forma de saber supérfluo, uma desnecessária erudição. Essa é, a nosso ver, uma avaliação precipitada.

O historiador Peter Burke afirma que “tudo tem um passado que pode em princípio ser reconstruído e relacionado ao restante do passado”.⁽⁴⁾ O entendimento do passado proporciona a oportunidade de acompanhar a evolução da mentalidade científica ao longo do tempo, de perceber como evoluem idéias e conceitos, de tomar consciência de como foram formadas as bases que sustentam o conhecimento atual e de como essas bases poderão alicerçar também novos progressos.

Como bem salienta a professora Claudia Beltrão da Rosa, o estudo da história da ciência traz à luz “quatro problemáticas essenciais: a retificação dos conceitos, a ideia de ruptura epistemológica, a positividade do erro e a relatividade da ideia de verdade na ciência.”⁽⁵⁾ Assim, para usar um exemplo relacionado ao tema abordado neste trabalho, o tratamento da sífilis com mercúrio, que hoje pode parecer-nos absurdo, já encheu de esperança muitos médicos e doentes, bem como é possível que sejam questionadas no futuro as técnicas terapêuticas atuais.

O estudo da história da medicina justifica-se pelas reflexões que suscita, não só as de caráter técnico, capitais, mas também as de natureza ética e

moral, igualmente fundamentais e que ajudam a compreender o papel do médico e da medicina na sociedade.

1.2. Referencial Teórico

Duas obras influenciaram decisivamente a escolha e delimitação do tema desta pesquisa e serviram de guia para diferentes abordagens: *Le Mal de Naples: histoire de la syphilis*, do historiador francês Claude Quézel,⁽⁶⁾ e *Tributo a Vênus: A luta contra a sífilis no Brasil da passagem do século aos anos 40*, do antropólogo brasileiro Sérgio Carrara.⁽⁷⁾

Na obra de Quézel, encontra-se uma narrativa detalhada sobre a história da sífilis desde o seu aparecimento até o início da década de 1980 e uma rica análise das repercussões e representações da doença. O livro de Carrara analisa com profundidade todo o processo de enfrentamento da doença nas quatro primeiras décadas do século XX, as representações sociais que ela inspirou e o papel dos médicos nesse processo, especialmente o dos sífilógrafos.

De certa forma, as duas obras se completam, pois enquanto Quézel aborda a história da doença no cenário mundial a partir da França, que era o centro irradiador da cultura científica, Carrara discorre sobre as várias faces da sífilis no Brasil. Na sua obra, Carrara analisa o que a doença representou como ameaça – à saúde, à moral, aos costumes à família e à própria espécie humana, as reações sociais que provocou e as estratégias utilizadas para enfrentá-la. Este autor mostra ainda um quadro muito claro da ação dos

médicos, particularmente dos sifilógrafos, da sua organização e influência na sociedade e no governo.

No estudo dos aspectos epistemológicos relacionados à medicina e à sífilis, foram considerados os conceitos do médico polonês Ludwik Fleck, expostos inicialmente em 1935 no livro *Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache* (Gênese e Desenvolvimento do Fato Científico). Na época seu trabalho teve limitada repercussão, mas ganhou importância ao ser redescoberto, na década de 1960, por Thomas Kuhn e após sua tradução para o inglês na década de 1970.⁽⁸⁾ Para ilustrar suas reflexões, Fleck utiliza justamente a história da sífilis.

Entre seus conceitos fundamentais destacam-se o de coletivo de pensamento e o de estilo de pensamento. O primeiro seria o produto do intercâmbio de ideias e interação intelectual de uma comunidade de pessoas. O estilo de pensamento pode ser definido como a capacidade que as pessoas teriam de reconhecer ou perceber um fato científico de uma forma especial e característica. O coletivo de pensamento exerce coerção sobre o indivíduo, mesmo que este não a perceba.⁽⁹⁻¹¹⁾

Na composição do coletivo de pensamento destacam-se duas forças, que Fleck chama de círculos esotéricos e exotéricos. O primeiro é constituído pelos especialistas, que são os produtores do conhecimento e o segundo refere-se aos componentes apresentados como “leigos esclarecidos”.⁽¹⁰⁾

Para Fleck, o conhecimento é produto de condicionamento social e um processo de natureza histórica, desenvolvido ao longo do tempo. Para ele a descoberta é sempre produto do coletivo. A descoberta individual ocorre por

meio de condicionamentos determinados pelo coletivo de pensamento e pelo estilo de pensamento. Assim, quando Schaudinn descobriu o *Spirochaeta pallida* em 1905, essa descoberta foi decorrente dos conhecimentos acumulados progressivamente, que mostravam que a sífilis tinha todas as características de uma doença causada por um micro-organismo.⁽¹¹⁾ Para Fleck, a ciência é historicamente preparada por coletivos. Os fatos científicos frequentemente estão relacionados a ideias antigas, embora muitas vezes vagas e mal definidas, que são as pré-ideias ou proto-ideias.⁽¹²⁾

Em seu livro *Genesis and Development of a Scientific Fact*, Fleck utiliza-se da história da sífilis para explicar os seus conceitos. No capítulo “Como se originou o conceito atual da sífilis”, o autor mostra que essa enfermidade foi definida de algumas maneiras diferentes, conforme o coletivo e o estilo de pensamento de cada momento histórico. Assim, ao aparecer na Europa no final do século XV, época em que a astrologia era uma forma de conhecimento importante, muitos autores se utilizaram dos astros para explicar a origem da doença. A sociedade religiosa da época influenciou também o coletivo de pensamento que determinava que a moléstia era decorrente de punição divina à licenciosidade sexual. Outra categoria de estilo de pensamento se desenvolveu mais tarde, apresentando a sífilis como a doença que era curada pelo mercúrio. Era um conceito que Fleck nomeou como de base empírico-terapêutica. Desenvolveu-se depois o conceito decorrente da experimentação em que os coletivos de pensamento determinaram a formação dos grupos dos unicistas e dualistas, ou seja, entre os que apontavam a sífilis e as outras doenças sexualmente transmissíveis como sendo um mesmo Mal Venéreo e os

que diziam que se tratavam de doenças diferentes. Ambos baseavam-se em métodos experimentais, particularmente utilizando a inoculação do pus das lesões em humanos. Era o conceito experimental-patológico. Por fim, Fleck apresenta a ideia segundo a qual a lues determinava a corrupção do sangue, onde algum tipo de veneno seria a causa da doença e responsável pela variada sintomatologia.⁽⁹⁾

1.3. Objetivos

Esta dissertação tem como objetivo principal o estudo de material bibliográfico como forma de desvelar as mudanças ocorridas no saber médico ao longo do tempo com relação à sífilis e às mudanças ocorridas no meio científico, especialmente aquelas relacionadas ao tratamento. Tem como objetivos específicos a realização de estudo retrospectivo acerca dos diversos métodos terapêuticos empregados no combate à doença; a análise da evolução do conhecimento científico relacionado à sífilis, a apresentação dos dados históricos relevantes associados às descobertas do Salvarsan e da penicilina e a avaliação da reação da comunidade científica ao advento dessas novas drogas.

2. MATERIAL E MÉTODO

2. MATERIAL E MÉTODO

Este trabalho, de natureza qualitativa, foi baseado em pesquisa histórica de fontes bibliográficas, sendo as fontes principais os artigos publicados em periódicos científicos nacionais e internacionais na primeira metade do século XX. Foram consultados também livros de referência da área de dermatologia e sifilografia das décadas de 1930 e 1940 e artigos analíticos e retrospectivos relacionados aos temas pesquisados.

A pesquisa do material bibliográfico referente ao período histórico anterior ao advento da penicilina foi feita *in loco* principalmente nas bibliotecas universitárias da Universidade de Brasília e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na biblioteca da Sociedade Brasileira de Dermatologia e também com auxílio dos sites eletrônicos de busca como PubMed, Medline, LILACS, Scielo, Google Acadêmico.

Para a pesquisa relacionada ao advento da penicilina e o período que se seguiu, foram analisados em primeiro lugar os trabalhos clássicos e fundamentais de cada tema, cujas referências foram obtidas dos textos dos livros didáticos e de livros relacionados à História da Sífilis, como as obras de Quézel e Carrara já citadas. Depois, foi estabelecido como base de pesquisa o exame sistemático e cronológico dos artigos relacionados à sífilis e à penicilina contidos nas revistas: *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *Anais da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia* e *Brasil Médico*. A primeira está disponível na Biblioteca Central da Universidade de Brasília e o acesso às duas últimas foi conseguido nas bibliotecas da Faculdade de Saúde

Pública da USP e da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Os textos dessas revistas e dos antigos livros didáticos de Dermatologia serviram como base para a pesquisa subsequente, na busca das citações e referências obtidas na bibliografia desses textos, que por sua vez proporcionavam novas citações e referências que eram pesquisadas retrospectivamente.

Houve empenho em conseguir sempre a fonte original dos trabalhos, principalmente aqueles clássicos, que noticiavam as descobertas, as análises fundamentais, ou apresentavam as novidades ao público médico. Mesmo assim, grande parte do material foi obtido por via eletrônica, depois impresso para facilitar a visualização.

Quando imaginamos o tema deste trabalho, a ideia principal era avaliar como os médicos brasileiros assimilaram os novos conhecimentos a partir da introdução da penicilina. A princípio, acreditávamos que o médico brasileiro teria enfrentado grandes dificuldades para aceitar a introdução da penicilina no arsenal terapêutico, mas na medida em que avançávamos nas pesquisas verificamos que o seu comportamento a esse respeito era bastante semelhante ao do médico dos países mais desenvolvidos e a informação não demorava muito a chegar ao Brasil.

Resolvemos então concentrar a pesquisa na evolução do conhecimento médico relacionado ao tratamento da sífilis, tentando descobrir os mecanismos epistemológicos que levaram à assimilação de novas técnicas, de novos conceitos e ao rompimento de paradigmas fortemente estabelecidos. Assim, procuramos identificar os principais conceitos médicos existentes e os métodos

terapêuticos utilizados quando do aparecimento da doença na Europa em finais do século XV e analisar as principais mudanças conceituais ao longo do tempo.

Demos destaque aos trabalhos de Paul Ehrlich que consideramos um dos pilares da medicina moderna ao desenvolver conceitos fundamentais que ajudaram a criar as bases da quimioterapia, imunologia e hematologia e que foi quem produziu o primeiro medicamento eficiente contra uma doença infecciosa.

Finalmente, concentramos nossas pesquisas nos acontecimentos a partir do descobrimento da penicilina, droga que se mostrou capaz de curar completamente a infecção sífilítica e procuramos analisar as maneiras pelas quais a comunidade científica estabeleceu as bases do tratamento antissifilítico, determinou as doses mais efetivas, o tempo de tratamento mais adequado e como assimilou os novos conceitos desencadeados pela antibioticoterapia.

As pesquisas foram limitadas aos aspectos relacionados à sífilis adquirida recente, nas formas primária e secundária. O desenvolvimento da dissertação será feito na forma de narrativa de natureza histórica, descritiva e analítica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como se trata de uma pesquisa de natureza qualitativa, consideramos como resultados as informações coletadas das fontes pesquisadas e dividimos o tópico em seis subcapítulos, contemplando diferentes aspectos da evolução do conhecimento sobre a sífilis.

No primeiro subcapítulo, *Uma nova e trágica doença*, abordamos o surgimento da sífilis na Europa, no final do século XV e seus desdobramentos subsequentes. Procuramos descrever o impacto provocado pela nova doença na sociedade da época, suas principais representações e como foi entendida e enfrentada pelos médicos renascentistas ao longo do século XVI.

No segundo subcapítulo, *Duas doenças, uma só ou nenhuma?*, apresentamos os conceitos teóricos que inicialmente apontavam todas as doenças venéreas, particularmente a gonorreia e a sífilis, como sendo manifestações de um único mal venéreo, os principais sustentadores dessa teoria e as bases de sua sustentação. Mostramos também como surgiram as contestações no sentido de considerar sífilis e gonorreia – e as outras doenças de transmissão sexual - como entidades clínicas diferentes, como foi modificado o estilo de pensamento da comunidade médica nas épocas em que ocorreram e como isso influenciou o tratamento da doença.

A primeira grande revolução no tratamento da sífilis é abordada no terceiro subcapítulo *A Sífilis e as Revoluções do Século XX* em que procuramos demonstrar o surgimento de uma nova maneira de pensar na medicina, por meio da figura do médico alemão Paul Ehrlich, que não só

descobriu a arsphenamina, droga que representou grande esperança de cura da sífilis, como lançou as bases para o desenvolvimento de vários campos do conhecimento médico, como a hematologia, a imunologia e a quimioterapia. Nesse tópico são apresentados também os formidáveis avanços científicos relacionados à sífilis ocorridos na primeira década do século XX, ocasião em que foram descobertos um modelo animal para estudo da doença, o seu agente etiológico e o teste diagnóstico capaz de identificar a presença do *Spirochaeta pallida*.

No subcapítulo *Antes da penicilina*, procuramos desvendar a situação da sífilis no período imediatamente anterior ao advento da penicilina, abordando aspectos epidemiológicos e, particularmente, o estágio do conhecimento então existente relacionado à patogenia e aos métodos de tratamento empregados. Tentamos analisar a maneira pela qual novas técnicas terapêuticas foram incorporadas ao estilo de pensamento médico.

Em *A descoberta da penicilina*, descrevemos os diversos aspectos envolvidos na descoberta da penicilina nas duas fases do seu desenvolvimento: a descoberta por Alexander Fleming no final da década de 1920 e sua viabilização, cerca de dez anos depois, pela equipe de Oxford, comandada por Howard Florey. Julgamos pertinente reservar um tópico especial para o tema por conta da importância da descoberta, tida por alguns como a maior do século XX, e também pelos aspectos epistemológicos envolvidos, como foram sendo agregados novos conceitos, novas técnicas de pesquisa, avaliando também os aspectos políticos e econômicos envolvidos no processo.

Finalmente, em *A penicilina no tratamento da sífilis*, apresentamos os principais eventos históricos relacionados à introdução da penicilina no tratamento da sífilis procurando analisar as repercussões ao advento da nova droga no seio da classe médica, os avanços no conhecimento, a procura da dose ideal, da melhor forma de administração, os estudos comparativos com as técnicas anteriormente empregadas e a participação do médico brasileiro nesse processo.

3.1. Uma Nova e Trágica Doença

A origem da sífilis tem sido assunto controverso, alimentando polêmicas que já duram mais de quinhentos anos entre os partidários das teorias do Novo e do Velho Mundo. A primeira teoria sustenta que a doença era endêmica na América e que de lá teria sido introduzida na Europa pelos marinheiros de Cristóvão Colombo. A teoria do Velho Mundo, ou Unitária, se apoia na tese de que as treponematoses já existiriam no território europeu e seriam causadas por um único micro-organismo, que com o passar do tempo foi se diferenciando e adquirindo características que aumentaram sua virulência e permitiram a transmissão sexual e o desencadeamento de epidemias.^(6,13,14)

Polêmicas à parte, é fato amplamente aceito pela historiografia que no final do século XV irrompeu na Europa uma epidemia muito grave de sífilis, até então uma doença desconhecida.⁽¹⁵⁾ Existe vasta documentação histórica que aponta estreita ligação entre a eclosão da epidemia e a campanha militar do rei Carlos VIII da França realizada nos últimos anos do século XV.

Em 1494, o rei de França Carlos VIII, O Afável, adotou uma ofensiva militar com o intuito de conquistar o reino de Nápoles, cujo trono reivindicava. Esse fato foi muito significativo para a História Política da Europa e particularmente a da Itália, gerando consequências que perduraram até o terço final do século XIX. Um outro acontecimento, porém, fez com que a incursão militar de Carlos VIII mudasse para sempre a história da humanidade nos cinco continentes: o desencadeamento da epidemia de uma doença até então desconhecida - a sífilis - que a partir daí se constituiu em grave problema de

saúde pública em praticamente todos os países do mundo, até meados do século XX.

Os cerca de 12.000 homens do exército do rei da França eram na maioria mercenários recrutados em diversos locais. Esses soldados entraram em Roma em dezembro de 1494, onde permaneceram sem encontrar resistência, entre orgias e comemorações, durante cerca de um mês. Tomaram então o caminho de Nápoles, acompanhados por uma legião de prostitutas. A entrada em Nápoles, no dia 22 de fevereiro de 1495, também não encontrou oposição. Seguiram-se novas comemorações e novo período de orgias, - ao ponto dessa incursão militar ser chamada na época de “a guerra da fornicção”⁽¹⁶⁾ até que a reação de forças de Veneza, Milão, Espanha, Império Germânico e do papado, os obrigaram a se dirigir para o norte da Itália. Em 06 de julho de 1495 ocorreu a batalha de Fornovo, ponto onde começa a história documentada da sífilis por meio do relato de dois médicos venezianos que serviam no front: Marcellus Cumano e Alexandri Benedetto.

Cumano deixou preciosas descrições do quadro clínico de uma nova doença e terrível doença apresentada pelos soldados. Descreveu lesões que comparou a grãos de milho na glândula e no prepúcio e a posterior ocorrência de pústulas em todo o corpo, que por sua vez eram seguidas por dores terríveis em braços e pernas que deixavam os soldados desesperados. Benedetto, em publicação de 1497, descreveu o terror provocado na época por aquela doença desconhecida que vira nos soldados, - que ele já atribuía a contato venéreo - causadora de grande sofrimento e horror, segundo ele pior do que o causado pela lepra ou pela elefantíase.^(6,17)

Quando o exército de Carlos VIII foi dissolvido, ainda em 1495, os mercenários regressaram a seus países de origem, deixando focos da nova doença nos locais por onde passaram, o que está registrado em crônicas, poemas e relatos de médicos da época. A assustadora moléstia disseminou-se rapidamente pela Europa e em menos de uma década todo o continente foi tomado de assalto pela epidemia. Já em 1495, muitas cidades da Itália e do sul da França foram acometidas. No ano de 1496 a epidemia chegou a Paris, contaminou toda a Suíça e atingiu a Alemanha, a Áustria e a Trácia. A Inglaterra e a Escócia foram assoladas em 1497 e, entre 1499 e 1502, a doença já havia se instalado no centro e no norte da Europa.⁽⁶⁾

3.1.1. Como Chamar a Nova Doença?

Há quase unanimidade entre os que escreveram sobre a sífilis na época do seu aparecimento de que se tratava de uma doença desconhecida na Europa antes dos últimos anos do século XV. A profusão de nomes que recebeu é um forte indício de que ela era considerada uma doença realmente nova, mas ao mesmo tempo demonstra um comportamento recorrente nas epidemias: a procura do culpado.⁽¹⁸⁾ A sífilis era a doença do “outro”, do “estrangeiro”, que precisava ser responsabilizado pela nova praga.⁽¹⁹⁾

Inicialmente, a doença desconhecida recebeu dos franceses o nome de Mal de Nápoles enquanto que os italianos a chamaram de Mal Francês, mas por onde passava ia recebendo novas denominações: Mal Polonês, Mal Germânico, Mal Espanhol, Mal Cristão, sempre culpando o vizinho ou os

desafetos. Os espanhóis a chamavam de Bubas, os portugueses de Boubas. O termo *lues venérea* ou simplesmente *lues*, cujo significado em latim é algo como peste, epidemia e ainda hoje empregado como sinônimo de sífilis, surgiu também no século XVI, idealizado por Jean Fernel, um dos mais importantes médicos franceses do século XVI, no livro “*De lues venérea curatione perfectissima*”, publicado postumamente em 1579.⁽²⁰⁾ Também foram usadas denominações como mal venéreo, Pudendraga e vários outros. A expressão *Morbus venereus* ou doença venérea foi introduzida por Jacques de Béthencourt, médico francês que rejeitava a denominação de Mal francês ou Mal gálico.⁽²¹⁾

O médico espanhol Diaz de Ysla publicou em 1539 um tratado denominado *Tractado contra el mal serpentino; que vulgarmente en España es llamado bubas*, no qual justifica tal denominação: “*eu não posso pensar em outra coisa com a qual ela poderia ser naturalmente comparada do que com a serpente porque do mesmo modo que a serpente é um animal feio, repugnante e assustador, a doença é feia, repugnante e assustadora*”.⁽²²⁾

O nome sífilis surgiu em 1530 em um poema escrito pelo médico Girolamo Fracastoro, de Verona, intitulado *Syphilis sive morbus gallicus* em que conta o mito do pastor Syphilus que, por causa de blasfêmia contra o deus Sol, em razão da seca que matava o seu gado, foi punido com a doença.⁽²³⁻²⁵⁾ Apesar do grande sucesso desse livro - teve impressas mais de cem edições no século XVI -, o termo “sífilis” só começará a ser usado de fato no final do século XVIII. Até lá, a moléstia continuará sendo chamada principalmente pelo nome dos desafetos, ou por mal venéreo, morbo venéreo. A denominação mais

frequente era de Mal Francês, que Fracastoro considerou uma retaliação dos italianos pelo insulto dos franceses ao chamá-la Mal Italiano. A partir do final do século XVIII, o termo sífilis já era largamente empregado na Europa, assim como *lues* ou *lues venérea*.⁽²⁴⁾ No Brasil, até o século XIX era conhecida também como Mal venéreo, Mal-Gálico ou simplesmente Gálico.⁽¹⁹⁾

3.1.2. O Quadro Clínico

Os relatos dos médicos que escreveram sobre a sífilis no final do século XV e começo do XVI dão conta da dramática irrupção da epidemia de grande virulência, tanto pela gravidade e agressividade das lesões cutâneas, como pela rapidez com que o quadro clínico se desenvolvia, levando a intenso sofrimento e muitas mortes.⁽⁶⁾

Uma das mais expressivas obras sobre sífilis da época é o “Tratado sobre las pestíferas bubas” de 1498, escrito em castelhano, e não em latim como era usual, por Francisco Lopez de Villalobos. Na obra, um poema de 2500 versos, o autor escreve sobre a nova doença que tinha “uma pestilência jamais vista, em verso ou em prosa, em ciência ou em história” e já identifica que a lesão do pênis é a primeira a aparecer e precede em vários dias a erupção cutânea e as intensas dores de cabeça e articulares.⁽²⁶⁾

Em 1497, Gaspar Torrella, médico do papa Alexandre VI, escreveu um livro chamado *Tractus cum consiliis pudendragam, seu Morbum Gallicum*, no qual se encontra o primeiro registro das fases primária, secundária e terciária do Mal Francês em um mesmo paciente. Nos detalhes do quadro clínico pode-

se perceber a gravidade das manifestações clínicas, a intensa virulência que caracterizava a moléstia e a rapidez com que ela evoluía. Torrella, ao relatar o quadro clínico de um paciente que alegou ter curado, descreveu a úlcera peniana, que desapareceu em seis dias. Dez dias depois, apareceram pústulas em todo o corpo, acompanhadas por dores articulares generalizadas. Após nova remissão das manifestações clínicas, passados quatro meses surgiram grandes nódulos nos membros.⁽⁶⁾ Nesse caso, temos que apontar o senso de observação do médico espanhol, uma vez que, na época, não existia o conceito que individualizava os estágios clínicos da doença.

Um personagem interessante dos primeiros tempos da sífilis na Europa é o alemão Joseph Grunpeck, que foi o autor da primeira obra impressa sobre o Mal Francês, publicada em 1496, cuja maior parte é dedicada às explicações astrológicas para o surgimento da nova doença. Já nessa ocasião, Grunpeck dizia que o sofrimento causado pelo Mal Francês não podia ser comparado à lepra, pois esta era mais facilmente suportada.⁽²⁷⁾ Acontece que em 1498 o próprio Grunpeck, que era uma espécie de secretário particular e historiador do Imperador Maximiliano, contraiu a nova moléstia. Escreveu então outra obra, o *Libelus Josephi Grunpeckii de mentalagra, alias morbo gallico*, publicado em 1503, no qual narra, de maneira dramática, o próprio sofrimento e chama a atenção para a gravidade da enfermidade, pois “nada de tão terrível era conhecido até então”. Descreve a pústula no pênis, que ficou tão inchado que “as duas mãos não podiam circundá-lo”, e deixava uma secreção de aparência pútrida, pústulas por todo o corpo e dores terríveis nos ossos e na cabeça.⁽⁶⁾

Merece igualmente destaque a figura de Ulrich Von Hutten, um cavaleiro alemão ligado à Reforma Protestante de Lutero, que, como Grunpeck, também foi acometido pelo Mal Francês e deixou relatos notáveis sobre o próprio infortúnio. No livro *De Guaiaci Medicina et Morbo Gallico*, Von Hutten também aponta para a gravidade das manifestações clínicas dos primeiros tempos e refere-se às pústulas como tendo uma coloração verde escura e produzindo uma secreção purulenta muito fétida. Segundo ele, o mau cheiro, característico, por si só, já identificava um doente e a dor era muito intensa, “como se o enfermo tivesse sido posto sobre o fogo.”⁽²⁸⁾

Nicolo Leoniceno, que morreu em 1524 aos 96 anos de idade, professor da Universidade de Ferrara e um dos mais influentes médicos de seu tempo, no livro *Liber de Morbo Gallico*, publicado postumamente em 1535, também aponta o aspecto repulsivo e o grande sofrimento causado pelas lesões que “primeiro aparecem nas partes íntimas e depois em todo o corpo”.^(15,29)

Já na segunda década do século XVI, todavia, diversos registros mostram que a doença se tornou menos grave, com abrandamento das suas manifestações clínicas, passando a assumir características mais parecidas com as da sífilis dos nossos dias. Vários dos autores da época, como Fracastoro, Benedictus e Von Hutten, atestaram a atenuação da virulência. Fallopio chegou a vaticinar a erradicação do Mal Francês. Fernel, mais realista e profético, assegurou que a doença venérea jamais terminaria.^(6,30)

3.1.3. As Influências Teóricas

O surgimento da sífilis no continente europeu ocorreu no período histórico atualmente conhecido como Renascimento, período caracterizado por inquietação cultural nas artes e na ciência, num movimento contínuo, fruto de tensões já observadas no período medieval. Numerosas descobertas científicas ocorreram em várias áreas do conhecimento, como a matemática, a física, a medicina, a astronomia. A invenção da imprensa foi fundamental para a circulação do conhecimento e para a produção de novos conceitos. No pensamento científico e nas artes, o homem passou a ser o objeto de interesse num movimento intelectual que foi denominado de humanismo. Uma das principais características do período é a reverência aos autores clássicos, principalmente os gregos, nos quais acreditava-se estar a essência de toda a sabedoria. ^(31,32)

Na medicina, essa reverência se manifesta na manutenção de muitos dos conceitos hipocrático-galênicos, sendo que todo o pensamento fisiopatológico dos ensinamentos das universidades da época se apoiam na teoria do equilíbrio dos humores, cujas bases estão no tratado “Da natureza do Homem”, um dos livros do *Corpus Hipocraticum*, então com quase dois milênios de vigência. O *Corpus Hipocraticum* é uma coleção de tratados e escritos médicos, cuja autoria a tradição atribuiu a Hipócrates, mas que na verdade foi produzido por diversos autores em diferentes épocas. Ele é composto por cerca de 70 livros sobre variados assuntos e foi redigido em sua maioria entre 430 e 330 aC. O tratado “Da Natureza do Homem” foi escrito provavelmente

por Polibo, genro e discípulo de Hipócrates, conforme opinião de influentes helenistas recentes, tendo recebido posteriormente diversas contribuições de Galeno de Pérgamo.⁽³³⁾

Segundo a teoria hipocrático-galênica, o corpo humano seria uma mistura de quatro humores: sangue, fleugma, bilis amarela e bilis negra, que seriam representações dos quatro elementos fundamentais da natureza: ar, terra, água e fogo, os quais formariam todas as coisas existentes na natureza, conceito herdado de Empédocles de Agrigento (490-435 aC). Cada um desses elementos teria um par de qualidades: quente/seco, quente/úmido, frio/seco e frio/úmido. Assim, o sangue seria quente e úmido, a bilis amarela seria quente e seca, a bilis negra seria fria e seca enquanto que a fleugma seria fria e úmida. Dependendo da predominância de cada humor, as pessoas teriam características distintas de personalidade. No tipo sanguíneo prevaleceria humor sangue, no tipo colérico predominaria a bilis amarela, o fleumático estaria relacionado com a maior concentração de fleugma e no tipo melancólico predominaria a bilis negra.⁽³⁴⁾

A saúde dependeria do equilíbrio e da mistura desses humores no organismo. Da predominância ou da deficiência de pelo menos um deles, viriam as doenças. Alcmeon, de Crotona, médico e filósofo, precursor de Hipócrates, com ideias identificadas com a política, característica essencial do pensamento grego, dizia que era necessária a isonomia dos humores para a manutenção da saúde. A predominância de um dos humores (a monarquia) seria prejudicial.⁽³⁵⁾ O desequilíbrio dos humores seria devido ao excesso, à falta ou à corrupção de algum deles. Caberia ao médico identificar a causa do

desequilíbrio e tomar as medidas necessárias para manter a harmonia entre esses humores. Essa teoria constituiu a base fisiopatológica do pensamento médico por mais de dois milênios e só foi abandonada totalmente no século XIX, com o advento da teoria celular de Virchow.

Deve-se ressaltar que os médicos da época tinham a noção de contágio, mas não de infecção. Substâncias externas, venenos, ar viciado, poderiam de alguma forma penetrar no organismo e corromper os humores. Girolamo Fracastoro foi o primeiro a sugerir que o contágio pudesse estar associado a algo objetivo, a algum princípio tangível. Na sua publicação de 1546, “*Contagion*”, associava a propagação das doenças a minúsculas partículas, que ele chamou de *semminaria contagione*, partículas essas que poderiam ser transmitidas pele a pele ou carreadas por objetos e roupas.⁽³⁶⁾ Jean Fernel dizia que a lues era adquirida por contágio e decorrente de algum tipo de veneno, o que estava “acima de nossa compreensão”.⁽⁶⁾

No final do século XV, na Europa, a assistência médica era prestada por três grupos de profissionais: os médicos, os barbeiros-cirurgiões e os boticários. Os médicos eram formados em faculdades de medicina e tratavam essencialmente das doenças internas. Os cirurgiões-barbeiros atuavam nas manifestações exteriores das doenças, faziam sangrias, cauterizações, drenavam abscessos. Os boticários preparavam e vendiam medicamentos. Era frequente que esses profissionais fossem empregados de pessoas poderosas, como o papa Alexandre VI, que mantinha um corpo de sete médicos a seu serviço.⁽³⁴⁾

3.1.4. Os Primeiros Métodos Terapêuticos

O Mal Francês, como todas as doenças, era, portanto, resultado do desequilíbrio dos humores. O trabalho dos médicos era identificar qual dos humores estava em desequilíbrio e como retirar a matéria corrompida ou corruptora do corpo. No caso do Mal Francês, a fleugma era o fluido mais importante. Eram utilizados sudoríficos, sangrias, laxantes, cauterizações das feridas com ferro quente e dietas rigorosas.

Na verdade, os médicos estavam atônitos, sem saber como fazer frente à doença desconhecida, que chegara abruptamente, com extrema virulência. Seus tratamentos frequentemente causavam mais sofrimento do que alívio. O grande número de doentes e o intenso sofrimento fizeram com que proliferassem os charlatães e os chamados “empíricos”, práticos que não detinham o saber das universidades, mas vários deles eram legalmente licenciados para exercer, com restrições, o atendimento a doentes.⁽¹⁵⁾ Os charlatães eram audaciosos, experimentavam vários tipos de tratamento e foram de fato os introdutores do mercúrio no tratamento do Mal Francês.

Bem ilustrativo a esse respeito é o relato de Joseph Grunpeck, em que expõe seu desapontamento com os médicos, que não conseguiram curá-lo e que mostram seu “desagrado com o mau cheiro que ofende o seu olfato acostumado a perfumes e em contaminar seus dedos, sempre aquecidos por constante contato com largas somas de ouro, obrigados a tocar tão sórdidas úlceras”. Recorreu a charlatães, sendo que um deles conseguiu melhorar sua doença friccionando pomadas de mercúrio diante de um forno quente.⁽⁶⁾

Entre as formas de tratamento tentadas, apareciam algumas curiosas, como os banhos de imersão total em óleo de oliva, que também era usado para banhos quentes. Esse tipo de tratamento deve ter feito algum sucesso, tendo em vista a preocupação, já em 1498, do Comitê de Saúde de Veneza em proibir a revenda de óleos nos quais as pessoas portadoras do Mal Francês haviam sido imersas, porque lá se encontravam muitas imundícies como crostas e restos de pele.⁽¹⁵⁾ Houve também a tentativa de vários outros tratamentos agressivos, como a cauterização das lesões primárias e secundárias com ferro em brasa ou a amarração da base do pênis, durante horas, para evitar que o veneno da doença se espalhasse pelo corpo,⁽³⁷⁾ certamente sem sucesso.

Gaspar Torrella relatou ter conseguido a cura de cinco pacientes por meio de tratamento feito à base de purgativos, sangrias, sudoríficos, pílulas de celandina e aloe, e fricções com unguentos e fricções de resina. Um dos tratamentos que Torrella recomendava para o tratamento das úlceras penianas era cortar uma rã (viva) ao meio e passá-la no pênis. Uma alternativa seria envolver o pênis com a carne ainda quente de um frango ou pombo esfolados vivos e cortados em dois. Até o século XVIII houve quem recomendasse tal método.⁽⁶⁾ Jeanselme no seu *Traité de La Syphilis*, de 1931, considerava tal método terapêutico tão repugnante, “que sua pena se recusava a traduzir” esta parte do texto de Torrella, que foi mantida em latim.⁽¹⁷⁾

Torrella, em 1497, provavelmente também foi o primeiro a recomendar a utilização da *stufa sicca* no tratamento do mal francês, técnica que se tornou comum no século XVI e que consistia em colocar pedras quentes sobre uma

camada de areia no fundo de um recipiente, que podia ser um barril de vinho. Dentro desse barril era improvisado um assento perfurado, onde o doente permanecia sentado, submetido ao calor. O tratamento era feito em uma ou duas sessões diárias de uma ou duas horas cada, três vezes por semana. O paciente permanecia longo tempo sem ser alimentado. A ideia de Torrella era provocar calor intenso em um ambiente pequeno e fechado, para desencadear sudorese, com o objetivo de eliminar completamente os maus humores que ainda permaneciam no organismo nos estágios finais dos tratamentos.⁽¹⁵⁾

No canto LXIII do seu “Tratado sobre las pestíferas bubas”, Francisco Lopes de Villallobos oferece uma receita para os casos que necessitam de tratamento mais forte: arsênico e enxofre amarelo, combinado com heléboro negro e resina de pinho, que deviam ser misturados com cinza de alho, adicionados de incenso e mirra, tocinho de porco, babosa, níquel, mercúrio, óleo, suco de limão ou cidra. O unguento assim preparado era aplicado nas lesões.⁽²⁶⁾ Trata-se da primeira referência ao emprego de arsênico na sífilis.

O célebre anatomista italiano Gabriele Fallopio (1523-1562), tinha também um remédio peculiar, que consistia em um pedaço de pano contendo uma mistura dos seguintes ingredientes: vinho, raspas de guáiaço, flocos de cobre, mercúrio precipitado, raiz de genciana, corais vermelhos, cinzas de marfim, chifre queimado de veado. Esse preparado deveria ser colocado sobre a glândula logo após o ato sexual e ali permanecer por quatro ou cinco horas. Disse que usou isso em milhares de homens e chegou a jurar por Deus Todo-Poderoso que não houve nenhuma falha.⁽⁶⁾

3.1.5. Os Tratamentos “Específicos”: O Mercúrio e o Guáiaço

Como as principais manifestações da sífilis eram cutâneas, as primeiras tentativas de tratamento foram com medicamentos utilizados para outras doenças de pele, como para a sarna, então uma moléstia muito prevalente. Entre esses medicamentos estava o Unguento Sarracênico, recomendado por Guy de Chauliac desde 1363, conhecido por documentos manuscritos, pois a imprensa só seria inventada no século XV. Esse medicamento tinha na sua fórmula o *argentum vivum*, que é o mercúrio, na proporção de uma parte em nove, e era empregado uma vez por semana.⁽³⁸⁾

O mercúrio já era empregado no tratamento de diversas doenças de pele desde o tempo de Al Razi (Rhazes) (850-925 d.C) e Ibn Sina (Avicena) (979-1037d.C.), médicos e alquimistas persas de forte influência na medicina ocidental,⁽¹⁵⁾ mas os médicos relutavam em utilizá-lo por conta de seus graves efeitos colaterais, tais como a intensa salivação, perda de dentes, dores abdominais intensas, que, aliás, já eram apontados pelo próprio Chauliac. Além disso, o mercúrio era desaconselhado pelos autores clássicos, como Galeno e Paulo de Egina,⁽¹⁵⁾ pelos quais os médicos renascentistas eram intensamente influenciados.⁽³⁸⁾

Na falta de melhor opção e para fazer frente aos charlatões e empíricos que o empregavam largamente, o mercúrio passou a ser utilizado sistematicamente pelos médicos, em doses cada vez maiores. Nos primeiros anos após o aparecimento da epidemia, as pomadas mercuriais eram

empregadas de diversas formas, principalmente como fricções, e se tornaram o tratamento preferido pela maioria dos médicos da época. Como o objetivo era expelir a matéria mórbida do organismo, os médicos incrementavam o tratamento promovendo situações que aumentavam a sudorese, como aplicar o unguento mercurial e manter o doente por longo tempo em ambientes muito aquecidos.⁽¹⁵⁾

A utilização do mercúrio se devia à sua capacidade de provocar intensa salivação e diurese em doses altas, proporcionando assim condições para que fossem eliminadas as substâncias mórbidas que corrompiam e desequilibravam os humores.⁽³⁹⁾ Em geral, esse tratamento era feito em ambiente fechado, aquecido, ou mesmo em frente ao fogo, para estimular a sudorese. O preparado com mercúrio era aplicado diariamente durante período de tempo que variava de 5 a 30 dias, dependendo da crença do médico. Utilizavam-se também as fumigações, que eram feitas em uma cabine muito aquecida, utilizando principalmente o cinnabar (sulfureto de mercúrio).

Ruy Dias de Ysla recomendava a aplicação do mercúrio em unguentos, com especificações para cada forma da doença, lembrando que o sucesso do tratamento dependia da obediência a algumas regras, entre elas: dieta adequada, restrição do vinho, exposição ao ar, não fazer uso errado de sangrias e purgativos.⁽²²⁾

O genovês Johannis de Vigo (1460-1520), médico do papa Julio II publicou a obra *Practica in arte chirurgica copiosa* na qual se encontra uma descrição minuciosa do quadro clínico da sífilis, caracterizando os diferentes estágios e o aspecto da transmissão sexual. Vigo, que testemunhou a explosão

da epidemia, manifesta seu ceticismo quanto aos tratamentos sintomáticos preconizados por Galeno e Avicena, mas se mostrava maravilhado quanto aos efeitos da aplicação de pequenas doses de mercúrio, que em uma semana era capaz de eliminar as dores, cicatrizar as úlceras e clarear as erupções.⁽⁴⁰⁾ Foi possivelmente o introdutor do mercúrio na forma de emplastro, preparação que pelo menos até 1944, ainda figurava na farmacopeia brasileira.⁽⁴¹⁾

Os graves efeitos colaterais dos unguentos mercuriais provocavam resistências: já em 1497, Alexandri Benedetto relatava paralisias, amolecimento e perda dos dentes. Gaspar Torrella em 1498 responsabilizava o mercúrio pela morte de pacientes ilustres. Francisco Lopes de Villalobos, autor do mais antigo trabalho em espanhol sobre as “bubas”, era radicalmente contra o emprego do mercúrio, a ponto de chamar de idiotas os seus defensores. Admitia, entretanto, o uso desse metal nas lesões e em doses baixas.⁽⁶⁾ O aumento da salivagem, sinal de intoxicação pelo mercúrio, era visto como meio de se eliminar a substância nociva da doença. Botal, um dos médicos que escreveu sobre o tratamento do Mal Francês, em 1563 chegou a preconizar a quantidade de saliva necessária para um tratamento efetivo: inicialmente um chopine (465 ml) aumentando para um pinte (930 ml) após cinco ou seis dias.⁽⁶⁾

Quem também merece destaque como defensor do uso do mercúrio na sífilis é Philippus Theophrastus Aureolus Bombastus Von Hohenheim, autoapelidado Paracelso, para ser comparado a Celso. Nascido em 1493 na então Suábia, em uma região que hoje é parte da Suíça, Paracelso foi um médico importante daquele tempo, marcado por seu temperamento rebelde, místico e agressivo. Renegava o culto aos autores clássicos, tão caros aos

médicos renascentistas, chegando a queimar publicamente obras de Galeno e Avicena. Paracelso foi pioneiro na tese de que as doenças poderiam ser causadas por agentes externos e que necessitavam de tratamentos específicos.⁽⁴²⁾ Introduziu o uso de sais inorgânicos nos tratamentos, argumentando que a dose empregada era o que definia se uma substância seria ou não tóxica.⁽⁴³⁾

Paracelso empregou o mercúrio no tratamento do Mal Francês por via interna,⁽¹⁵⁾ não com o intuito de eliminar humores nocivos, como preconizavam os métodos hipocráticos-galênicos, mas para combater diretamente o veneno causador da doença no organismo. Embora diversos historiadores o apontem como o introdutor do mercúrio no tratamento da sífilis, na verdade o uso deste metal já era corrente quando ele apresentou suas teorias. Paracelso ainda tentou introduzir o arsênico como terapêutica específica, mas esse tratamento foi rejeitado por ter provocado algumas mortes entre seus pacientes.⁽⁴⁴⁾ Quase quatrocentos anos depois, os sais de arsênico seriam responsáveis pela primeira grande revolução no tratamento medicamentoso da sífilis.^(45,46)

O guáiaço chegou a concorrer com o mercúrio pela “especificidade” na cura da lues. Era utilizado como sudorífico para eliminar os fluidos corrompidos do organismo. A resina utilizada no tratamento era extraída do cerne (denominado *Lignum vitae*) de uma árvore nativa do Caribe, o *Guaiacum officinale*, que, justamente por causa dessa suposta propriedade terapêutica, foi chamado de Pau Santo, Madeira da Vida. Na época, parte da popularidade do guáiaço advinha da crença de que a sífilis era doença enviada por Deus como castigo à luxúria dos homens e que Ele havia colocado a cura no mesmo

local de onde viera a moléstia, ou seja, no Novo Mundo, hipótese mais aceita na época para a origem da doença.

O uso do guáiacó foi popularizado a partir de 1519, quando Ulrich Von Hutten, outro personagem importante da história da sífilis, publicou o livro *De guaiaci medicina et morbo gallico*. Nessa obra, Von Hutten, que também mostra seu desencanto com os médicos, relata que estava a ponto de suicidar-se pelo sofrimento, quando experimentou o tratamento com guáiacó e graças a ele ficou recuperado. Von Hutten morreu aos 35 anos em consequência do Mal Francês.⁽⁶⁾ O próprio Girolamo Fracastoro, a quem a história da lues está fortemente ligada, acrescentou em 1530 um novo livro aos dois já existentes da sua obra *Syphilis sives morbus gallicus* para apresentar as qualidades do pau-santo, por influência do cardeal Bembo, secretário do papa Leão X.⁽⁴⁷⁾

Jacques de Bittencourt, francês de Rouen, outro dos autores pioneiros, publicou em 1527 uma obra de extenso nome: *Nova penitentialis quadragesima, necnon purgatorium, in morbum gallicum, sive venereum, una cum dialogo aquae argenti, ac ligni gaiaci colluctanctium, super dicti morbi curationis praelatura opus fructiferum*. Nesse trabalho, o mercúrio e o guáiacó são apresentados como personagens que descrevem suas virtudes em diálogo com o autor, a quem pedem para decidir qual deles é o melhor. Bethencourt decide-se pelo mercúrio, que era capaz de curar. Além disso, a dieta empregada como coadjuvante no tratamento pelo mercúrio era menos danosa do que a preconizada para o guáiacó, que exigia um jejum de 40 dias. Essa dieta rigorosa era explicada pelo fato de que o tratamento com o guáiacó era

de natureza penitencial, para fazer frente a uma doença adquirida pela devassidão.⁽⁶⁾

Ao longo do tempo, o mercúrio foi empregado por diversas vias de administração: na forma de unguentos em fricções na pele, em fumigações, por via oral, retal, em injeções intramusculares e endovenosas. Permaneceu como o principal método terapêutico da sífilis até o alvorecer do século XX, quando Paul Ehrlich introduziu o Salvarsan, mas mesmo assim permaneceu em uso e só foi completamente abandonado como método terapêutico da sífilis na década de 1950.⁽⁴⁸⁾

3.2. Duas Doenças, uma só ou nenhuma?

Quando a epidemia de sífilis irrompeu na Europa no final do século XV, as explicações astrológicas estavam entre as primeiras que foram apresentadas pelos médicos. A conjunção de Júpiter com Saturno sob o signo de Escorpião na casa de Marte, que ocorreu no dia 24 de novembro de 1484, foi apresentada como o motivo da epidemia. O bom Júpiter, impotente ante aos maus Saturno e Marte, não impediu a eclosão da epidemia. Os órgãos sexuais eram comandados pelo signo de Escorpião e era justamente por isso que as primeiras manifestações da nova doença ocorriam nesses locais.⁽⁹⁾ O estudo da influência dos astros tinha um importante papel na medicina da época, especialmente na determinação do prognóstico. Todo bom médico havia aprendido a arte da Astrologia, disciplina essencial nos ensinamentos das universidades ocidentais.⁽⁴⁹⁾ Joseph Grunpeck apresenta o dia 25 de novembro de 1484 como a data dessa conjunção planetária, ocasião em que o benévolo Júpiter foi suprimido por Saturno, e a ação desses planetas alterou a mistura dos humores, que perderam sua natureza e se deterioraram, tornando-se malcheirosos e venenosos. O mau cheiro vinha da sujeira de Saturno, um planeta fétido e sujo e de Marte vinha o fogo, que torturava os doentes.⁽²⁷⁾ A explicação astrológica era aceita, adotada e difundida por importantes médicos renascentistas como o italiano Girolamo Fracastoro e os espanhóis Juan Almenar e Pedro Pintor.⁽⁶⁾

A pronta identificação da transmissão sexual do Mal Francês levou a sociedade cristã ocidental daqueles tempos a considerar a doença como

castigo divino, pela vida em libertinagem, pela transgressão às leis de Deus, que, irado, mandara a doença como punição. Grande parte dos médicos e dos religiosos, tanto os católicos quanto os protestantes, consideravam a doença como produto do pecado e os doentes como pecadores.⁽⁵⁰⁾ Alguns dos tratamentos agressivos empregados, como jejuns prolongados, tinham conotação punitiva, penitencial.

Essas eram as bases daquilo que Fleck chamou de princípio ético-místico, para explicar o entendimento do desenvolvimento do conceito da sífilis.⁽⁹⁾ O estilo de pensamento da comunidade médica da época fazia com que essas explicações, fundamentadas na astrologia e na religião, fossem perfeitamente plausíveis.

Ainda no século XVI, surgiu a percepção de que a doença era causada por um veneno, uma substância mórbida capaz de ser transmitida de uma pessoa a outra. Girolamo Fracastoro em 1546, no seu livro *De contagione*, apresenta a ideia de que o mecanismo do contágio das doenças poderia estar relacionado a minúsculas partículas, que ele chamou de *seminaria contagione*.⁽³⁶⁾

Já nas primeiras décadas do século XVI, logo após a eclosão da grande epidemia do Mal Francês, todavia, começou a confusão conceitual entre sífilis e gonorreia, que passaram a ser consideradas como uma mesma doença, como manifestações de um amplo mal venéreo. Paracelso foi um dos introdutores desse conceito ao usar, em 1530, a denominação de gonorreia francesa ou *Gonorrhoeae gallica* para a sífilis.^(51,52) A gonorreia, termo que já era utilizado por Galeno no século II, certamente já era conhecida quando a

epidemia de sífilis irrompeu violentamente na Europa nos últimos anos do século XV.^(44,53) Na própria Bíblia Sagrada, em *Leviticus*, 15, existem referências explícitas à doença, inclusive com a utilização do termo gonorreia em algumas traduções brasileiras.⁽⁵⁴⁾ A sífilis, por outro lado, era uma enfermidade totalmente ignorada na Europa até o final do século XV.

Jacques de Béttencourt em 1527 foi o primeiro a considerar as manifestações da gonorreia como um sintoma da sífilis.⁽⁵¹⁾ Ele foi também o primeiro a usar a denominação de *morbus venereus*, procurando nominar a doença com seu modo de transmissão, que seria vergonhoso e imoral.⁽⁶⁾ Formava-se, portanto, a ideia de um mal venéreo mais amplo, que podia se apresentar clinicamente de diversas maneiras, todas tendo como causa o coito considerado impuro e pecaminoso. Com o advento do Mal Francês, as feridas, secreções, verrugas, processos inflamatórios e outros comprometimentos genitais passavam a ser encarados como parte de um grande e único mal, de natureza venérea. Esse conceito da unicidade das doenças venéreas logo se tornou universal e foi ecoado em publicações de Antonio Musa Brasavola, Benedetto Vitori, Jean Fernel, Gabriello Fallopio, Ambroise Paré, todos influentes médicos do século XVI.⁽⁵¹⁾

Estabeleceu-se, então, o dogma de que as doenças de transmissão sexual seriam de uma única natureza, teriam a mesma causa. Os sintomas da gonorreia, do cancro mole, da sífilis, seriam manifestações de uma mesma entidade mórbida, quando muito gradações sintomáticas, indicativas de maior ou menor gravidade, de melhor ou pior prognóstico.

Na primeira metade do século XVIII, numa obra de grande importância histórica, o *Morbus venereis libri sex*, publicado em 1736 e aumentada em mais três livros na segunda edição em 1740, Jean Astruc considera que todas as doenças por transmissão sexual são causadas por um *vírus venereum* e englobadas sob a denominação genérica de *lues venerea*.⁽¹⁵⁾ Deve-se levar em conta que o pensamento da época ainda não contemplava a noção de microorganismos e de infecções como os entendemos hoje. A expressão “vírus venéreo” deve ser entendida como um “veneno” transmitido por contato sexual.

O cirurgião escocês John Hunter, que é considerado o pai da cirurgia científica moderna na Grã-Bretanha, chamava o veneno causador da doença venérea de “veneno mórbido”, para distinguir dos outros venenos, animais, vegetais e minerais e os classificava como simples e composto. O veneno seria simples se infectasse o organismo ou só local ou só constitucionalmente. Seria chamado de composto se produzisse a infecção tanto local quanto constitucionalmente.⁽⁵⁵⁾

A unicidade das doenças venéreas era ainda a teoria mais aceita na época e Hunter um de seus mais ferrenhos defensores. Deve ser destacado aqui um experimento descrito em seu livro *Treatise on the venereal disease*, publicado em 1767, que foi aceito como prova científica de que gonorreia e sífilis seriam expressões clínicas de uma única doença. Esse experimento consistiu na punção de dois pontos do pênis, glândula e prepúcio, com uma lanceta que havia sido mergulhada em secreção purulenta de um paciente com gonorreia.⁽⁵⁵⁾

Muitos autores acreditam que o cirurgião teria inoculado seu próprio pênis com pus de gonorreia. O próprio editor do livro de Hunter em uma edição de 1835, diz, com todas as letras, que “o autor inoculou a si mesmo com pus de gonorreia e a consequência foi a produção de cancros, seguida pelo bubão e pelos sintomas secundários”.⁽⁵⁵⁾ Existem também relatos de notas manuscritas do próprio Hunter em que ele diz textualmente que provocou em si mesmo um cancro, que era proveniente de material de gonorreia: “*I have produced in myself a chancre by matter from a gonorrhoea that point is now settled*”.⁽⁵⁶⁾ Hunter, entretanto, descreve a experiência na terceira pessoa, sendo que no mesmo livro ele se utiliza frequentemente das narrativas na primeira pessoa ao se referir a si próprio, sugerindo a possibilidade de que essa inoculação tenha sido feita em um outro indivíduo. Tomando como verdadeira a experiência de Hunter, o que deve ter acontecido é que o material inoculado provinha de pessoa portadora de ambas as doenças – sífilis e gonorreia. Dado o prestígio e influência do cirurgião, suas conclusões repercutiram intensamente, de modo a sedimentar e dar validade científica a um fato que hoje sabemos incorreto, mas que na época teve plena aceitação.

As dúvidas históricas que existem são se Hunter teve realmente sífilis e se foi feita a autoinoculação. Mesmo tentando olhar a história com os olhos da época em que os fatos aconteceram, é difícil acreditar que alguém pudesse deliberadamente provocar em si próprio uma doença que conhecia muito bem, tendo plena ciência de suas graves consequências. Acrescente-se que Hunter, na ocasião em que foi feita a experiência, estava prestes a casar-se e teve que adiar o matrimônio por três anos.⁽⁵⁷⁾ Esses são alguns dos motivos pelos quais

a tese da autoinoculação do cirurgião não é aceita por vários historiadores que acreditam tratar-se ou de infecção acidental ou de inoculação em outra pessoa. George Qvist, um dos principais biógrafos do cirurgião, tem a opinião que Hunter nem fez a auto-inoculação e nem teve sífilis e não afasta a hipótese de que a inoculação descrita em sua obra tenha sido feita em um mendigo, o que na época não era considerado como procedimento antiético. Quanto ao adiamento do casamento, Qvist argumenta que isso teria ocorrido por questões financeiras.^(58,59)

Não obstante essas contestações, deve-se a Hunter, nessa experiência, um relato detalhado, minucioso e arguto do desenvolvimento dos cancros, inicialmente no local de inoculação prepucial e mais tarde no ponto onde a glândula foi puncionada. Este experimento, segundo ele, “prova, primeiro, que pus procedente de gonorreia produzirá cancros e (...) que é provável que a glândula não admita a irritação venérea tão rapidamente quanto o prepúcio”.

O cirurgião escocês explicava as diferentes manifestações clínicas com base no sítio de inoculação. Dizia que a gonorreia sempre se origina de uma superfície secretante e o cancro de uma superfície não-secretante. Hunter entendia como secretante todas as superfícies que pudessem dar passagem à matéria purulenta, como boca, olhos, nariz, ânus e uretra e considerava como não-secretante a pele em geral.

A produção do cancro poderia ocorrer por meio de três mecanismos: inoculação da matéria venérea em um ferimento produzido, contato da secreção purulenta com uma lesão qualquer pré-existente ou quando ela fosse

aplicada em uma superfície com cutícula, que quanto mais fina, mais facilmente permitiria que o material mórbido alcançasse a pele.⁽⁵⁵⁾

3.2.1. A Polêmica

A teoria unicista, também chamada identista, prevalecia, portanto, em meados do século XVIII, quando começaram a aparecer as primeiras fortes evidências contrárias, as primeiras vozes discordantes, as dos dualistas, que acreditavam que sífilis e gonorreia eram doenças diferentes, causadas por vírus diferentes.

Francis Balfour, em 1767, em tese de doutoramento apresentada à Universidade de Edimburgo, foi provavelmente o primeiro a advogar que gonorreia e sífilis eram duas doenças distintas, apontando que um paciente com gonorreia não transmitia a sífilis. Mostrou também que o fato de a gonorreia não ser curada pelo mercúrio era um forte argumento a favor da diferenciação entre as duas moléstias.⁽⁵¹⁾ A conceituação da sífilis até o século XIX sempre foi confusa para os médicos e um dos conceitos vigentes à época era o de que sífilis seria toda doença que cede à ação do mercúrio. Esse era um conceito tão arraigado que Michel Cullerier, ele próprio um importante unicista, atacava os “sifilomaníacos” que culpavam a sífilis por qualquer enfermidade que não respondesse aos tratamentos convencionais.⁽⁶⁾

François Swediaur (1748-1824) outro defensor da teoria unicista, e um dos introdutores da denominação de blenorragia para gonorreia aguda e blenorreia para a forma crônica,⁽⁶⁰⁾ sustentava que a dificuldade de uma

infecção por gonorreia produzir as conhecidas manifestações da sífilis se devia ao fato de que a uretra exercia uma barreira contra o veneno mórbido, impedindo-o de alcançar a circulação sanguínea.⁽⁵¹⁾

A tese dualista, ou seja a de que gonorreia e sífilis eram doenças diferentes, recebeu algum impulso com Benjamin Bell em 1797, que demonstrou experimentalmente, também por meio de inoculações de material colhido de cancros e do pus uretral, que gonorreia só produzia gonorreia e sífilis só produzia sífilis.⁽⁶⁾ O que chama a atenção nos estudos de Bell é que seus experimentos foram realizados por meio de auto-inoculações feitas por estudantes de medicina.

Apesar dos experimentos de Benjamin Bell, a polêmica persistiu ainda por longos anos, e, na verdade, a teoria unicista prevaleceu até as primeiras décadas do século XIX.

Além de defender que todas as enfermidades de natureza venérea eram causadas por um único agente, o vírus sífilítico, os unicistas preconizavam também que a sífilis seria uma moléstia com dois tipos de manifestações clínicas: primárias ou locais, e secundárias. Dentre as primárias estariam as lesões como o cancro, placas mucosas, incluindo-se aí também a gonorreia. As secundárias seriam as lesões que apareceriam semanas ou meses após o contato e eram entendidas como uma internalização do “vírus” sífilítico provocando um acometimento generalizado do organismo.⁽⁶¹⁾

Não bastassem as confusões conceituais e debates acalorados a respeito de a sífilis e a gonorreia serem causadas por dois venenos diferentes, ou apenas um, surgiu na França um outro ponto de vista, a teoria fisiológica de

Broussais, segundo a qual as moléstias seriam decorrentes de alterações “fisiológicas”, provocadas por irritações ou inflamações. Desse modo, as doenças venéreas não teriam como causa nenhum veneno, não existiria o “vírus” sífilítico. A causa dessas doenças estaria na irritação dos órgãos sexuais, no coito excessivo.⁽¹⁹⁾ A irritação local, o excesso de atividade sexual, o contato com substâncias ácidas durante o sexo explicariam as manifestações que os unicistas chamavam de primárias. A explicação para os fenômenos sistêmicos ou constitucionais, era um pouco mais complicada e se baseava no princípio da “simpatia” ou afinidade entre os diversos órgãos e sistemas que facilitaria a propagação da sintomatologia, generalizando o acometimento físico.⁽⁶¹⁾

A teoria da simpatia utilizada pelos fisiologistas foi baseada em conceitos que vinham desde o século XVIII, inicialmente por Paul-Joseph Barthez, em 1778, que dizia que o vírus venéreo, depois de provocar ação mórbida no local do organismo onde penetrou, acometeria outros órgãos por um mecanismo de afinidade ou “simpatia” entre eles. Um pouco mais tarde, em 1787, Hunter elaboraria suas próprias ideias a esse respeito, para o qual a ação inflamatória do veneno agiria em todos os órgãos suscetíveis por afinidade e ao mesmo tempo.⁽⁶⁾ Hunter dividia o processo de simpatia em parcial e universal. Na parcial, um órgão simpatizaria com algumas sensações locais ou ações mórbidas e na universal, todo o organismo simpatizaria com essas sensações ou ações mórbidas. Hunter dizia também que uma mesma parte do organismo não pode sofrer duas ações mórbidas diferentes ao mesmo tempo.⁽⁵⁵⁾

Em 1838 o médico francês Philippe Ricord publicou o livro *Traité pratique des maladies vénériennes*, que finalmente sepultou a teoria unicista e fez com que ele se tornasse o mais influente médico em todo o mundo na área das doenças venéreas. O trabalho de Ricord por ter se baseado não mais em opiniões pessoais, ou na tradição, ou na simples observação clínica, mas principalmente em um exaustivo trabalho experimental, produziu conclusões que pareceram incontestáveis aos médicos da época.

O seu experimento consistiu em inocular as secreções dos cancros e o pus da gonorreia em outras partes do corpo do próprio paciente, numa técnica que ficou conhecida como auto-inoculação. A inoculação era considerada positiva quando a lesão era reproduzida no ponto onde fora feita a punção.⁽⁶¹⁾ Foram feitas mais de 2500 inoculações, praticamente em todos os pacientes que tinham dado entrada no Hospital Du Midi em Paris, fornecendo ampla casuística, que ajudou a dar maior credibilidade aos seus resultados e principalmente às suas conclusões.

Os pacientes que foram inoculados com pus de gonorreia apresentaram sempre resultados negativos. Apenas os pacientes que receberam material do cancro reproduziram a lesão no local da inoculação. As inoculações feitas com material obtido de lesões de sífilis secundária também não reproduziam as lesões sífilíticas.

Ricord comprovou experimentalmente e de maneira insofismável (para a época) que gonorreia não produzia sífilis e concluiu que eram duas doenças diferentes, sepultando a teoria unicista. Seu processo de inoculação experimental, entretanto, levou-o a várias conclusões que mais tarde se

mostraram equivocadas. Segundo ele, a gonorreia não teria uma causa específica e seria desencadeada por fatores irritativos e condições locais do trato genital, concordando neste ponto com os fisiologistas. Disse também que as formas secundárias da sífilis não eram contagiosas, pois as inoculações feitas com material das lesões secundárias foram “negativas”. A seu ver, o cancro tinha ação exclusivamente local e quanto mais a doença se internalizava, mais grave e menos específica ficava.⁽⁶¹⁾

No Brasil, toda essa evolução dos conceitos unicistas e dualistas foi repercutida na Gazeta Médica, em uma série de artigos de autoria do estudante de medicina Claudemiro Caldas, da Faculdade de Medicina da Bahia, publicados em 1866 e 1867. O acadêmico, num estilo rebuscado, toma franco partido da teoria dualista:

“E assim os pretensos evangelisadores das pristinas ideias syphilographicas, tentando obstinadamente impugnar a brilhante cohorte de verdades praticas com que a moderna syphilographia se ha enriquecido, pecam irremissivelmente, ou por insciencia, ou porque o manto da prevenção que lhes véla os olhos do espírito, defendendo-lhes o acesso da luz, fá-los permanecer, inalteraveis, nas crenças scientificas dos séculos que foram (...)

Em resumo: os identistas, inscrevendo no lábaro por que pugnam a identidade de todos os symptomas venereos, testificam não só a retrogradação das idéas que abraçam, se não também a confusão cahotica que reina n’essa mesma retrogradação; (...)”

Mostra, todavia, que existiam ainda seguidores da escola identista:

“Não pretendemos, com o que temos dicto, afirmar que a doutrina da identidade não tenha ainda proselytos. Os medicos do Hospital de S. Luiz, em Paris, bastariam para provar o contrario. O que pretendemos mostrar é o abandono quasi completo em que jazem as ideas identistas.”⁽⁶²⁾

A força do método experimental de Ricord, aliada ao seu prestígio pessoal, foi capaz de mudar o estilo de pensamento dos médicos com relação à concepção de mal venéreo, mostrando que sífilis, gonorreia, cancro mole e outras formas de doenças venéreas, não tinham identidade entre si. Uma outra conclusão de Ricord, não menos importante, foi a de que o cancro sífilítico continha uma matéria mórbida que era a causa da sífilis e era capaz de ser transmitida. Ainda não se tinha consciência da existência de micro-organismos, o que dá maior importância às conclusões de Ricord. O conceito de infecção, de agente infeccioso, já vinha sendo concebido há longo tempo, com os conceitos de veneno, de substância mórbida, de vírus, que se adaptavam aos estilos de pensamento de cada época, que procuravam novas explicações para novos conhecimentos que iam sendo agregados lenta e progressivamente.

3.3. A Sífilis e as Revoluções do Século XX

3.3.1. A Revolução no Conhecimento: A Primeira Década do Século XX

A sífilis continuava sendo um grave problema em todo o mundo nos primeiros anos do século XX e o pensamento da época a tinha em conta de ameaça à própria espécie humana, fadada à degeneração por sua causa. Ela não era apenas uma doença infecciosa como as outras. Tinha representações sociais importantes relacionadas à moral, à ética e à religião. Era a doença “vergonhosa”, ligada a profundas questões de sexualidade e moralidade.

A mobilização da sociedade para o combate à enfermidade envolvia discussões acaloradas sobre castidade, casamento, exame médico pré-nupcial, controle policial da prostituição, degeneração da raça por conta das manifestações da sífilis congênita e da ideia de que haveria o comprometimento das gerações futuras. Era a única doença que havia merecido a criação de uma cátedra específica nas Faculdades de Medicina, a Sifilografia. Os especialistas, chamados sifilógrafos, atuavam não só no ensino e na prática clínica, mas também eram os condutores da luta antivenérea, exercendo influência decisiva nas políticas de saúde pública e coordenando a adoção dos procedimentos profiláticos, já que a sífilis era doença ainda incurável.⁽⁷⁾

A medicina científica que vinha se desenvolvendo rapidamente desde o século anterior tinha ainda grande potencial de descobertas, tanto que foram

numerosos os patrocínios governamentais e particulares a pesquisadores e instituições na busca de tratamentos para as doenças.⁽⁶³⁾ Os primeiros anos do século XX foram pródigos em descobertas científicas com relação à sífilis.

Desde o último terço do século XIX, a comunidade médica no mundo todo estava profundamente influenciada pelos trabalhos de Pasteur, Koch e Klebs que apresentaram a teoria microbiana ao mundo científico e provaram que os germes tinham a capacidade de provocar doenças.⁽⁶⁴⁾ As tão temidas moléstias infecciosas puderam ser melhor compreendidas, tinham uma causa, ou melhor, um agente causador que podia ser identificado, estudado e, quem sabe, eliminado. O interesse científico desencadeado pela teoria microbiana fez com que se multiplicassem os estudos e pesquisas na tentativa de se descobrir os agentes etiológicos de várias enfermidades.

As descobertas se sucederam rapidamente. Numerosos micro-organismos causadores de enfermidades foram identificados, como o bacilo da lepra (Hansen/1871), o gonococo (Neisser/1879), o plasmódio da malária (Laveran/1880), o estafilococo (Rosenbach/1882), o estreptococo (Fehleisen/1882), o bacilo da tuberculose (Koch/1883), o bacilo diftérico (Loefer e Klebs/1884) entre outros.⁽⁶⁴⁾ Embora todas as tentativas de encontrar o agente causador da lues tivessem sido infrutíferas, o estilo de pensamento médico no final do século XIX, influenciado pela teoria dos germes, considerava a sífilis como sendo causada por algum tipo de micro-organismo. Sua descoberta era uma questão de tempo.

Na sua edição de novembro de 1882, a Gazeta Médica da Bahia repercutia a publicação das revistas *The Lancet* e *Coimbra Médica*, mostrando

que diversos pesquisadores já haviam apresentado vários comunicados relatando a presença de bactérias em material obtido de lesões sífilíticas, mas sem estabelecer a relação causal entre esses micro-organismos e a doença.⁽⁶⁵⁾

Um médico londrino publicou em 1891 um artigo em que dizia que embora nenhum patologista houvesse provado a existência de um germe causador da enfermidade e todos os métodos de coloração e cultivo houvessem falhado, e que apesar de a maioria dos argumentos nesse sentido fossem especulativos, era praticamente certo que a causa original da sífilis fosse algum tipo de organismo vivo.⁽⁶⁶⁾

De fato, vários cientistas apresentaram diversos micro-organismos como possíveis agentes da sífilis. Em 1869, dois pesquisadores noticiaram o encontro de parasitas completamente diferentes: Hallier viu micrococos no sangue e Klotz encontrou esporos em lesões secundárias de sífilíticos. Salisbury, Bruhlkens e Lostofer também viram seus parasitas. O próprio Klebs, expoente da teoria microbiana, anunciou um bacilo curto e pouco móvel visto nos cancros, em 1878,⁽⁶⁾ ano em que também Cutter identificou formas micelianas. Em 1881 Aufrecht relatou a presença de diplococos em lesões secundárias. Os micrococos também foram vistos por Obraszow, Hirschfeld, Barduzzi, Tornery e Marcus, nos anos seguintes.⁽⁶⁷⁾ De todos os relatos de descoberta de pretensos micro-organismos causadores da sífilis, chama a atenção a comunicação feita em 1837 por Alfred Donné em que relatava a existência de micróbios espiralados em lesões sífilíticas.⁽⁶⁾ Observe-se que esse relato foi feito muitos anos antes do advento da teoria dos germes e o próprio Donné dizia que a “tendência para explicar a propagação das moléstias

contagiosas pela existência de certos animálculos carregados de um princípio deletério, é, como se sabe, muito geral.”⁽⁶⁷⁾

O russo Elia Metchnikoff e o francês Pierre-Paul-Emile Roux, em pesquisas desenvolvidas no Instituto Pasteur em 1903, conseguiram inocular o “vírus” da sífilis em chimpanzés e reproduzir nesses animais o quadro clínico da doença. Mais tarde conseguiram transmitir a doença de um chimpanzé para outro.⁽⁶⁸⁾ Ficava cada vez mais evidente que a sífilis era causada por um micro-organismo.

Em fevereiro de 1905, o professor Franz Eilhard Schulze da Universidade de Berlim fez o anúncio de que seu assistente, o também alemão John Siegel, havia descoberto o micróbio da sífilis. Siegel defendia que os agentes etiológicos da varíola/vacínia, da doença pé-boca, da escarlatina e da sífilis eram protozoários pertencentes a um mesmo gênero que ele chamou de *Cytorrhycles*. Ao suposto agente etiológico da sífilis atribuiu a denominação de *Cytorrhycles luis*. O Serviço Imperial de Saúde alemão, por conta do prestígio de Schulze, resolveu criar uma comissão para confirmar os achados de Siegel, para a qual foram nomeados o sifilologista Erich Hoffmann, o bacteriologista Fred Neufeld e o jovem zoologista Fritz Schaudinn, que também havia sido discípulo de Schulze.^(69,70) Schaudinn era especialista em protozoários, de reconhecida capacidade. Foi ele quem, em 1903, identificou e nomeou a *Entamoeba histolytica* como espécie diferente da *Amoeba coli*, à qual denominou como *Entamoeba coli*.⁽⁷¹⁾

Logo nos primeiros dias de trabalho, mais especificamente no dia 03 de março de 1905, examinando esfregaços colhidos por Hoffmann de lesões

papulosas secundárias, inicialmente sem coloração, Schaudinn percebeu micro-organismos em forma de espiral, pequenos, delicados, móveis e de difícil identificação, mas diferentes das espiroquetas que já eram conhecidas naquela época. Esses micróbios foram melhor observados quando foram corados pelo método de Giemsa, com modificações.^(6,72,73) Dias depois esses mesmos microorganismos foram identificados em material obtido de gânglios, cancros e lesões secundárias. Imediatamente, Schaudinn e Hoffmann publicaram o artigo *Zur Kenntnis der Spirochaete pallida* na revista *Deutsche medizinische Wochenschrift* relatando que esse germe em espiral, que eles chamaram de *Spirochaete pallida*, era encontrado no material proveniente de lesões sífilíticas e somente nessas lesões. Evitaram a princípio, todavia, atribuir-lhe papel etiológico.^(69,72) Posteriormente, em outubro de 1905, Schaudinn e Hoffmann alteraram a denominação de *Spirochaete pallida* para *Treponema pallidum*, classificando o micro-organismo em um novo gênero.

Na verdade, havia grande ceticismo no meio médico alemão com relação à descoberta dos pretensos agentes etiológicos da sífilis. Schaudinn e Hoffmann encontraram um ambiente francamente hostil nas reuniões da Sociedade Médica de Berlim em 17 e 24 de maio de 1905, quando demonstraram os resultados de suas investigações. Tal hostilidade já se manifestava pela recusa do presidente desses encontros, Ernst Von Bergmann, um cirurgião de grande prestígio, em confrontar os trabalhos de Siegel e Schaudinn, limitando-se a discutir apenas o de Schaudinn. Justificou ironicamente esta decisão, dizendo que já era suficiente lidar com apenas um

suposto agente da sífilis. No mesmo tom, Oskar Lassar lembrou que foram apresentados 25 hipotéticos agentes da sífilis nos 25 anos anteriores.

Naquela reunião houve muita resistência da platéia em aceitar a descoberta de Schaudinn. Houve quem atribuisse a artefatos técnicos a visualização das formas espiraladas e quem contestasse a possibilidade de um protozoário (tanto Schaudinn como Siegel acreditavam que o agente da doença era um protista) e não uma bactéria ser a causa da sífilis. Mantendo o sarcasmo, Von Bergmann declarou o fim da reunião “até que outro agente responsável pela sífilis desperte nosso interesse”.⁽⁶⁹⁾

Apesar do ceticismo inicial, imediatamente começaram a aparecer confirmações do achado de Schaudinn e Hoffmann. Ainda em 1905, mais de uma centena de cientistas já haviam constatado a presença do espiroqueta em lesões sífilíticas. Metchnikoff e Roux encontraram o treponema em macacos infectados experimentalmente. Na edição de 10 de junho de 1905 do *British Medical Journal*, o professor de bacteriologia MacWeeney, de Dublin, já identificava os Spirochaete de Schaudinn e Hoffmann.⁽⁷⁴⁾ Sifilógrafos de várias partes da Europa concordaram com o papel etiológico desse micróbio na sífilis. Em abril de 1906, Schaudinn foi aclamado no Congresso Médico Internacional de Lisboa, mas não teve como usufruir desse reconhecimento. Aos 34 anos de idade, na sua viagem de volta para Hamburgo, foi submetido a uma cirurgia de emergência, a bordo do navio, para drenagem de um abscesso amebiano pararectal, e morreu em consequência da septicemia que se seguiu ao procedimento.^(69,70)

Em 1906 ocorreu outro avanço fundamental no conhecimento médico. Wassermann, Neisser e Bruck, dermatologistas e venereologistas alemães, desenvolveram um teste de fixação de complemento capaz de identificar laboratorialmente a infecção sífilítica. Esses cientistas, baseados em recentes progressos na área de imunologia, especialmente nos trabalhos relacionados à fixação do complemento de Jules Bordet e Octave Gengou de 1901, idealizaram um método que consistia basicamente em uma mistura composta pelo soro do paciente a ser testado, um antígeno e o complemento obtido por meio de soro de cobaia. O teste era então feito com a adição de hemácias e um soro hemolítico. O antígeno utilizado pelos cientistas alemães era obtido de um extrato de fígado de recém-nascidos mortos por sífilis congênita.^(75,76)

O teste de Wassermann, como ficou conhecido, sofreu várias modificações e aperfeiçoamentos ao longo do tempo e representou uma verdadeira revolução na abordagem da sífilis, tanto para o diagnóstico, como para guia do tratamento e para adoção de medidas profiláticas.

O conhecimento científico sobre a sífilis sofreu, portanto, uma grande revolução no início do século XX. Em menos de três anos foi esclarecida a etiologia, descoberto um teste que tornava possível a identificação da doença e encontrado um modelo animal no qual a doença podia ser reproduzida experimentalmente. O terreno para se encontrar métodos terapêuticos mais eficientes estava sendo bem pavimentado. Foi nesse cenário que apareceu Paul Ehrlich e deu início a uma nova era no tratamento da sífilis.

3.3.2. A Revolução nos Conceitos: a Bala Mágica

Durante cerca de quatrocentos anos o mercúrio reinou absoluto na terapia antilúética, até ser destronado pela arsphenamina, droga descoberta pelo alemão Paul Ehrlich no final da primeira década do século XX. A trajetória científica de Ehrlich merece ser aqui descrita, até porque a descoberta da arsphenamina é um rico exemplo de formação do fato científico, desde um processo intuitivo inicial até a formação das bases epistemológicas que proporcionaram a sustentação teórica para a descoberta da medicação.

Ehrlich, nascido em 1854 na região da Silésia, ainda estudante de medicina começou a se interessar por corantes biológicos, estimulado pelo patologista Karl Weigert, seu primo, que havia desenvolvido técnicas de coloração de tecidos com anilina. Ehrlich completou o curso de medicina na Universidade de Leipzig em 1878, com a tese doutoral: *“Contribuição para a teoria e prática das colorações histológicas”*. (*“Beiträge sur Theorie und Praxis der histologischen Färbung”*).⁽⁷⁷⁾ Nessa dissertação, comparou a coloração dos tecidos orgânicos com a tintura dos tecidos têxteis, sustentando que em ambos os casos a coloração se devia a reações químicas.⁽⁷⁸⁾

Durante toda a sua carreira científica, Ehrlich permaneceu obstinadamente ligado ao estudo das colorações biológicas, que, aliado ao seu talento em pesquisa médica, com intuição, imaginação e capacidade de dedução muito aguçadas, foi responsável por um grande número de descobertas. Essas lhe valeram o reconhecimento de pioneirismo em pelo menos três grandes áreas da ciência médica: a hematologia, a imunologia e a

quimioterapia. O alicerce do conhecimento nessas áreas foi construído com base em seus trabalhos.

Entre as grandes contribuições do cientista alemão na área de hematologia está a identificação e diferenciação de vários tipos de células do sangue. Já na sua dissertação de conclusão do curso de medicina ele descreveu um novo tipo de células, os mastócitos, identificados por suas colorações. Estudos posteriores com coloração de esfregaços de sangue periférico permitiram-lhe o reconhecimento de células que se coravam de maneira diferente conforme o uso de corantes ácidos ou básicos, preparados a partir da anilina. Com isso, diferenciou claramente os eosinófilos e basófilos e, com um corante neutro capaz de corar tanto células acidófilas como basófilas, descreveu um novo grupo de células, que se corava em violeta e que chamou de neutrófilos. Em um livro escrito com seu colaborador Adolf Lazarus, descreveu diversas anomalias hematológicas como leucocitose, leucopenia e alterações relacionadas com anemia e leucemia.⁽⁷⁹⁾ Outras importantes contribuições foram a primeira descrição da anemia aplástica e a diferenciação de alguns tipos de leucemia ⁽⁷⁸⁾.

Em uma de suas experiências, Ehrlich notou que, ao injetar azul de metileno em uma veia da orelha de um coelho, o corante se difundia pelo organismo do animal, mas tendia a ficar concentrado em células ganglionares. Isso fez com que começasse a imaginar a possibilidade de que algum corante pudesse fixar-se seletivamente em micro-organismos e destruí-los, sem exercer ação tóxica no organismo humano.⁽⁸⁰⁾ Esse foi o embrião, a ideia inicial do conceito que chamou de *Magisken Kuger*, a *Bala Mágica*, que ele definiu

como sendo a substância capaz de encontrar o micróbio infiltrado onde quer que ele estivesse e destruí-lo sem causar danos ao organismo.

Nesse sentido, Ehrlich desenvolveu a teoria segundo a qual as células teriam estruturas na sua superfície capazes de fixar substâncias estranhas ou toxinas. Essas estruturas, que ele chamou de cadeias laterais, seriam produzidas pelas células ante a presença dessas toxinas ou substâncias estranhas e em quantidade maior do que a necessária. O excedente seria lançado na corrente sanguínea, funcionando como proteção para infecções futuras. A ideia das cadeias laterais surgiu em 1885 na tese de habilitação apresentada por Ehrlich à Universidade de Leipzig sobre a necessidade de oxigênio do organismo (*Das Sauerstoff-Bedurfniss des Organismus*). Nesse trabalho, o cientista postulava que o protoplasma celular teria cadeias laterais capazes de se ligarem ao oxigênio, mas a ideia não tinha grande relevância dentro da tese e permaneceu adormecida até 1907.^(77,81)

Em março de 1882, o médico alemão Heinrich Hermann Robert Koch comunicou sua descoberta do bacilo causador da tuberculose, que era “surpreendentemente parecido com o da lepra”, à Sociedade Fisiológica de Berlim. Ehrlich, que estava na plateia, ficou vivamente impressionado com a descoberta de Koch e iniciou imediatamente a pesquisa de um corante que pudesse identificar o bacilo de uma maneira mais rápida. Conseguiu desenvolver um novo método de coloração utilizando fucsina ou violeta de genciana e anilina, ao invés do azul de metileno e hidróxido de potássio empregado por Koch.⁽⁸²⁾ Segundo suas próprias palavras, tal fato ocorreu um dia após a comunicação de Koch: “Já no dia seguinte eu estava apto a

demonstrar um novo protocolo de coloração, o qual foi sinceramente elogiado por Koch”.⁽⁸³⁾ Com essa técnica, mais tarde aperfeiçoada por Ziehl e Neelsen, o processo de identificação do bacilo tornou-se mais fácil e rápido. Isso lhe valeu o reconhecimento de Koch, a quem mais tarde sua trajetória científica estaria intimamente ligada, e que seria fundamental para o prosseguimento de suas pesquisas.

Nessa ocasião, Ehrlich trabalhava como médico da Primeira Clínica Médica do Hospital de Caridade em Berlim, sob a chefia de Friedrich Theodor Frerichs, que o apoiou na sua expectativa de unir as experiências de laboratório com a atividade clínica diária. De 1878, quando foi nomeado, até a morte de Frerichs em 1885, Ehrlich teve um intenso trabalho laboratorial, investigando novos corantes, trabalhando com pesquisas em animais e desenvolvendo estudos para correlacionar alterações clínicas com variações dos exames hematológicos. Carl Gerhardt, o sucessor de Frerichs, todavia, concentrou as atividades do Hospital no atendimento clínico e reduziu muito as atividades de laboratório e ordenou que Ehrlich fosse incorporado ao atendimento clínico diário.⁽⁸⁴⁾

Ironicamente, utilizando a técnica que ele mesmo havia desenvolvido, Ehrlich identificou o bacilo da tuberculose em seu próprio escarro em 1888. Demitiu-se então do Hospital de Caridade e foi buscar tratamento no Egito, de onde voltou, dois anos depois, curado, mas desempregado. Para retomar seus experimentos montou um pequeno laboratório, financiado por seu sogro.

Nessa ocasião, Koch havia sido nomeado diretor do Instituto de Doenças Infecciosas de Berlim e convidou Ehrlich para fazer parte da equipe de

pesquisadores que já contava com nomes como Emil Adolf Von Behring e August Paul von Wasserman, convite prontamente aceito. Na instituição, Ehrlich passou a colaborar com Behring, que estava desenvolvendo avançadas pesquisas sobre soros antidiftéricos. A participação de Ehrlich foi fundamental na padronização das doses do soro, por seus conhecimentos na área de imunologia e seus métodos precisos de quantificação, o que permitiu a viabilização do projeto da toxina antidiftérica.⁽⁷⁸⁾

A ideia das cadeias laterais foi retomada em 1897 de maneira mais elaborada no clássico artigo *“The assay of the activity of diphtheria curative serum and its theoretical basis”*. Nesse artigo, Ehrlich, que trabalhava na busca de uma dose padrão de toxina antidiftérica, já argumentava que as cadeias laterais fazem parte de um sistema imunológico do organismo e apresenta a argumentação como uma “teoria”.⁽⁸⁵⁾ Todo o seu trabalho posterior teve como base essa teoria. Ele acreditava que as células apresentavam determinadas estruturas na sua superfície, às quais chamou de cadeias laterais, que possuíam afinidade química, apenas por coincidência, a elementos estranhos, como as toxinas. Uma vez ligada à toxina, a célula produziria um grande número de cadeias laterais, com a finalidade de se ligar a mais toxinas. O excesso de cadeias laterais produzidas se desprenderia da célula e cairia na corrente sanguínea, funcionando como antitoxinas, ou anticorpos,⁽⁸⁶⁾ e na corrente sanguínea agiriam como que procurando novas toxinas.⁽⁷⁷⁾ Em 1900 Ehrlich passou a chamar essas cadeias laterais de receptores e formulou a imagem de chave e fechadura para explicar o seu funcionamento. Tais ideias com relação às cadeias laterais, que se ligam a antígenos, multiplicam-se para

se ligar a novos antígenos são perfeitamente análogos aos atuais conceitos de receptores dos linfócitos B, responsáveis pela imunidade humoral, ou seja Ehrlich lançava, quase que intuitivamente, a ideia da seleção clonal. As concepções de Ehrlich em relação aos processos imunológicos certamente eram avançadas em relação ao seu tempo, e de seus trabalhos foram criadas as bases da imunologia como ciência, tal como hoje a conhecemos. Temos que atentar para o fato de que naquela época não havia evidência da existência física de anticorpos e o seu raciocínio e capacidade de teorizar, tornam a teoria quase profética.

O primeiro Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina foi concedido a Behring, pela descoberta do soro antidiftérico, mas sabe-se que Paul Ehrlich estava entre os competidores mais fortes, justamente pela teoria imunológica das cadeias laterais.⁽⁸⁷⁾ Ehrlich recebeu indicações oficiais para o Prêmio Nobel de Medicina todos os anos, de 1901 até 1909. Por sua contribuição na área da imunologia, foi finalmente condecorado em 1908, dividindo o prêmio com Elia Metchnikoff, este pela descoberta da fagocitose. Como é comum na história das ciências, Ehrlich foi contestado por alguns contemporâneos, contestações que aliadas à ridicularização da ideia da chave e fechadura no meio médico, talvez tenham sido uma das causas de ter-lhe sido negada a honra sete anos antes.^(77,78) Em 1912 e 1913 voltou a ser indicado para o prêmio, agora pela sua contribuição no tratamento da sífilis.⁽⁸⁸⁾

Além do pioneirismo em hematologia e imunologia, Paul Ehrlich é também o principal precursor da quimioterapia, termo, aliás, que ele mesmo concebeu. Por analogia à teoria das cadeias laterais, ele estendeu o conceito de bala

mágica a determinadas substâncias químicas que tivessem afinidade a micro-organismos e células tumorais e fossem capazes de destruí-los, sem causar prejuízos ao organismo. Suas primeiras pesquisas nesse sentido foram com relação aos corantes, quando num processo intuitivo, imaginava a possibilidade de que, como determinados corantes tinham afinidade por micro-organismos específicos, poderiam ter também a capacidade de eliminá-los.⁽⁸⁹⁾

Em 1899, Ehrlich foi nomeado diretor do recém-criado Instituto Real de Terapia Experimental de Frankfurt, para onde se mudou e onde sua carreira científica atingiu o ápice. Ele tinha algumas características que o talhavam para a pesquisa: grande conhecimento dos avanços daquele tempo, capacidade de teorizar na procura de explicações para os resultados dos seus estudos e competência na experimentação com método, rigor e persistência.

Até então praticamente nada se conhecia ou se praticava com relação aos tratamentos usando substâncias químicas. As poucas substâncias que eram empregadas já eram conhecidas há longo tempo, como quinino e mercúrio, mas a incipiente indústria farmacêutica começava a investir em pesquisa de substâncias com poder medicinal, como aconteceu com a aspirina que teve sua fórmula patenteada pela Bayer e lançada comercialmente em 1900 com grande sucesso.⁽⁹⁰⁾

Ehrlich começou seus trabalhos no novo Instituto com pesquisas em tripanossomíases, particularmente a tripanossomíase africana. Ele já havia utilizado em 1891 o azul de metileno como tratamento para malária, que ele acreditava ser melhor e mais barato que o quinino, mas não obteve sucesso clínico.⁽⁹¹⁾ Em 1903 descobriu juntamente com Kiyoshi Siga o primeiro

quimioterápico: o trypan red, um corante benzopurinico, de baixa toxicidade e ativo contra os tripanossomas. Logo vislumbrou maiores possibilidades nas pesquisas com derivados arsenicais, começando a trabalhar com um composto de arsênico chamado atoxyl, o arsanilato de sódio, que havia sido desenvolvido, em 1905, por Wolferston Thomas e Anton Breinl em Liverpool e que tinha ação deletéria sobre os tripanossomas.^(6,77) O atoxyl era efetivo, porém tinha efeitos colaterais graves, principalmente a toxicidade para o nervo óptico.

Ehrlich conseguiu identificar a estrutura química do atoxyl junto com o químico Alfred Bertheim, e logo começou a fazer modificações nessa estrutura na busca de novos compostos. Produziu a arsacetina, por acetilação, que era efetiva contra treponemas, porém igualmente tóxica para o nervo óptico. Continuou a realizar sucessivas experiências modificando a estrutura química dos compostos arsenicais na busca de um composto menos tóxico e mais efetivo. Um dos compostos desenvolvidos, o de número 418, foi a arsenofenilglicina, que se mostrou efetiva contra tripanossomas nos testes com animais⁽⁷⁷⁾ e no qual o cientista alemão depositou grande esperança. Foi patenteada por Ehrlich e Alfred Bertheim sob o número 888321, no *United States Patent Office*, em 19/05/1908.⁽⁹²⁾

Na conferência que realizou ao receber o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, no dia 11 de dezembro de 1908, Ehrlich disse que a arsenofenilglicina era um agente terapêutico que parecia ideal em experimentos com animais. Segundo ele:

“Com a ajuda dessa substância é realmente possível em qualquer espécie animal e para todos os tipos de infecção por tripanossoma conseguir a cura completa com uma injeção, um resultado que corresponde ao que eu chamo *therapia sterilisans magna*”.⁽⁹³⁾

Em 1909, o japonês Sahachiro Hata, que havia desenvolvido uma técnica para infectar coelhos com sífilis veio trabalhar com Ehrlich e logo passaram a testar um composto arsenobenzenico, a arsphenamine (cloridrato de para-dioxi-meta-diamino-azobenzol), que continha 32% de arsênico e era o resultado da 606ª experiência de modificação da estrutura química dos arsenicais.^(45,80) Ehrlich e Hata observaram sua eficácia em aves infectadas com espiroquetas da febre recorrente e, testando a droga em coelhos infectados com o *Treponema pallidum*, observaram a eliminação dos espiroquetas da sífilis com uma só injeção.⁽⁸⁰⁾ Resolveram então testar a droga em humanos e obtiveram bons resultados em casos de febre recorrente e de sífilis recente. Nesses testes a arsphenamine se mostrou pouco tóxica.⁽⁷⁷⁾

O anúncio desses resultados em 1910, no Congresso Científico de Koenigsberg, por Ehrlich, que havia sido laureado recentemente com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina e gozava de grande prestígio no meio científico, provocou uma imediata reação de otimismo e uma enorme quantidade de pedidos da arsphenamine em todas as partes do mundo. A Hoeschst Chemical Works, que tinha os direitos de comercialização da droga, iniciou imediatamente a sua produção em massa e a arsphenamine foi comercializada com o nome de *Salvarsan*.^(78,91) Foi o primeiro medicamento específico produzido em laboratório e obteve recepção otimista por parte da imprensa

médica e dos profissionais.⁽⁶³⁾ Ehrlich acreditava que, enfim, tinha conseguido a sua *Therapia sterilizans magna*, a cura numa única dose.

3.3.3. A revolução no tratamento: o Salvarsan

A indústria química Hoeschst, entusiasmada com o potencial terapêutico e econômico do Salvarsan, que também ficou conhecido como “606”, distribuiu 65 mil doses gratuitamente para médicos em todo o mundo para testes terapêuticos. Era de se esperar que um medicamento descoberto por um ganhador do Prêmio Nobel, que gozava de imenso prestígio e que mostrara sua eficácia em testes clínicos contra uma doença que representava uma ameaça à própria raça humana, fosse recebida com as honras de uma panaceia, com entusiasmo, pompa e circunstância.

Não foi bem assim. A recepção ao Salvarsan, depois da euforia do primeiro impacto de seu anúncio, foi otimista, porém cautelosa. Logo apareceram na imprensa médica repreensões e reações ao otimismo exagerado de alguns. Começaram a surgir alguns problemas. A dose única imaginada mostrou-se incapaz de eliminar completamente a sífilis. Eram necessárias novas doses. A administração do medicamento era difícil e aparatosa. Os efeitos colaterais passaram a ser relatados e eram frequentes: náuseas, vômitos, e toxicidade neurológica especialmente para o nervo acústico. Recidivas de lesões tidas como curadas também não eram raras.

O professor Edouard Jeanselme, que viria a se tornar o titular da cadeira de dermatologia e sifilografia da Faculdade de Medicina de Paris, foi um dos

médicos que receberam a droga para avaliação e publicou suas observações preliminares no *Journal des Practiciens* em outubro de 1910, em um artigo que foi traduzido e publicado no periódico *Brazil Médico* logo na edição de 01 de janeiro de 1911. Foram submetidos a tratamento 50 doentes com sífilis primária e secundária e os resultados foram muito bons, especialmente nas lesões secundárias. Nas palavras da tradução do *Brazil Médico*:

“Todos os tipos de syphilides infiltradas, papulosas, psoriasiformes, lenticulares e aneiformes, por vezes tão rebeldes ao mercúrio, fenecem mui rapidamente após uma só injeção do “606”. (...) As siphilides das mucosas oferecem os mais bellos sucessos. Placas erosivas ha que se deseccam e epidermisam em menos de uma semana; placas vegetantes fenecem, a sua secreção desaparece e ellas se curam completamente em dez a quinze dias”.⁽⁹⁴⁾

Apesar do sucesso desses casos, prudentemente ele observava que somente se poderia avaliar a capacidade de eliminação dos treponemas com uma única injeção após observação prolongada.

O tom otimista de Jeanselme arrefeceu um pouco no artigo que o *Brazil Médico* traduziu e publicou na edição de 15 de fevereiro de 1911. Nas suas palavras:

“Si não ha duvida que o remédio de Ehrlich goza de um poder therapeutico muito grande, não é menos verdade que sua acção é de curta duração. (...) É um medicamento de grande efficacia, mas não é uma panacéa que convenha applicar-se cegamente a qualquer siphilítico”.

Nesse artigo, baseado no acompanhamento de 77 doentes, o professor francês conclui que o mercúrio deveria continuar sendo a medicação de escolha para o tratamento da lues e o “606” seria excepcionalmente indicado, nos casos em que fosse necessária uma ação rápida e enérgica, quando houvesse contra-indicação ao uso do mercúrio ou quando este fosse considerado ineficaz.⁽⁹⁵⁾

O Professor Wolbarst da Escola de Medicina Clínica de New York, na mesma ocasião tinha opinião bem mais favorável, concluindo que o “606” embora não fosse um medicamento completo contra a sífilis era “o remédio mais poderoso e eficaz que sciencia até agora descobriu”, conforme destacava o *Brazil Médico* em janeiro de 1911.⁽⁹⁶⁾

O Salvarsan era administrado preferencialmente pela via intravenosa ou intramuscular. As técnicas para administração intravenosa de medicamentos eram ainda incipientes, aparatosas e requeriam hospitalização de 24 horas e procedimentos cirúrgicos. A experiência com a aplicação de medicamentos ou líquidos diretamente na veia era ainda muito pequena e o Salvarsan foi um dos primeiros medicamentos a ser administrado por essa via.^(63,97)

A dificuldade de administração endovenosa da medicação fez com que muitos preferissem a via intramuscular. A aplicação do “606” no músculo ou por via subcutânea tinha eficácia equivalente, porém era muito dolorosa e a maioria dos pacientes se queixava muito.⁽⁹⁸⁾ Wolbarst entretanto, dizia que a dor não era a regra,⁽⁹⁶⁾ e Jeanselme esclarecia que ela era bem menor quando a medicação era aplicada no glúteo e não na região do omoplata, local mais utilizado inicialmente.⁽⁹⁴⁾

A técnica de preparo que Ehrlich recomendava para as injeções intramusculares consistia em dissolver 8 grains (1 grain=0,064799g) do medicamento em 3 cc de glicol, com algumas gotas de água. Em seguida eram adicionados 12 cc de água, e após a mistura acrescentados 10,3 cc de hidróxido de sódio, obtendo-se uma solução clara que era completada para 60 cc com água, injetando-se 30 cc em cada nádega.⁽⁹⁹⁾ A dor no local da injeção persistia por horas e mesmo dias e o doente permanecia acamado por uma semana ou mais.

Para as injeções intravenosas, Ehrlich recomendava o preparo de duas soluções, a primeira com 8 grains do medicamento dissolvidas em 0,5 cc de álcool metílico e a segunda com uma mistura de 240 cc de solução salina normal com 10,3 cc de hidróxido de sódio. As duas soluções deveriam ser bem agitadas e misturadas pouco antes da aplicação.⁽⁹⁹⁾

Pouco tempo depois, novos pesquisadores propunham outras técnicas de preparação, como Martin, que recomendava os seguintes passos: colocar a dose adequada do “606” em um recipiente esterilizado de 250 cm³, adicionar 10 a 20 cm³ de soro fisiológico, em seguida adicionar um cm³ de soda do comércio a 40% para facilitar a dissolução. Agitar até a solução ficar perfeitamente límpida. Adicionar soro fisiológico na proporção de 3 cm³ para cada centigrama do “606”. Neutralizar a alcalinidade com a adição de ácido acético a 10% gota a gota. A solução era então colocada em um frasco esterilizado e injetada na veia.

Outra técnica bastante utilizada para a injeção intramuscular do sal insolúvel da arsphenamina foi idealizada por Wechselmann e consistia em

colocar a dose do “606” em um recipiente esterilizado, adicionar 1 a 3 cm³ de soda do comércio e triturar até dissolver. Depois seriam adicionados 8 a 12 cm³ de água esterilizada e algumas gotas de fenolftaleína. A solução seria então neutralizada com ácido acético a 10%. A preparação utilizando o sal solúvel era mais simples, bastava misturar a dose do “606” com água esterilizada.⁽⁹⁵⁾

Nos dois parâmetros idealizados por Ehrlich na concepção da “bala mágica”, ou seja, a capacidade de eliminar a infecção com uma única dose sem causar danos ao organismo, o Salvarsan mostrou-se insuficiente logo nas primeiras experiências. Na medida em que foi sendo incrementada sua utilização, foram surgindo relatos de efeitos adversos, alguns leves, como cefaleia, náuseas, vômitos, febre e outros graves como a toxicidade para os nervos auditivo e óptico,⁽⁶³⁾ e vários casos fatais foram relacionados ao Salvarsan. Em setembro de 1911, Marshall, um ferrenho opositor do medicamento de Ehrlich, em carta ao *British Medical Journal* informava que mais de 40 mortes já haviam sido registradas após a administração do medicamento, além de várias outras que ele tinha ouvido falar e que não foram registradas.⁽¹⁰⁰⁾ Até 1914 já haviam sido relatados 109 casos de morte relacionados ao seu uso.⁽⁷⁷⁾

Mesmo assim, o “606” continuava sendo apoiado pela maioria dos médicos, que viam nessa medicação pelo menos o caminho a ser seguido, o ponto de partida para novas descobertas. Surgiram opositores ferrenhos. Jornalistas antissemitas (Ehrlich era judeu) lançaram campanhas contra o Salvarsan, com a alegação de que o enfrentamento da sífilis devia se basear apenas no estilo de vida, na castidade.⁽⁸¹⁾ Outros condenavam os lucros

obtidos com o medicamento. Um certo Carl Wassman atacou Ehrlich sistematicamente pelos jornais e o processou criminalmente. Ehrlich enfrentava muitos problemas para se defender e acabou sendo salvo pelo dermatologista alemão Karl Herxheimer, que resolveu instruir um processo contra Wassman, o qual acabou sendo condenado a um ano de prisão.^(81,91) Na imprensa médica alguns jornais atacaram o Salvarsan como linha editorial. O venereologista inglês C.F. Marshall desencadeou uma campanha sistemática e feroz contra o “606”, escrevendo a jornais de importância como *The Lancet* e *British Medical Journal*. Suas alegações principais eram o aspecto que considerava antiético do lucro de Ehrlich com a venda do remédio e os riscos à saúde.⁽⁶³⁾

Embora involuntariamente, Ehrlich prestou outro serviço importante à classe médica ao suscitar a discussão a respeito dos procedimentos éticos como relacionamento do profissional com laboratórios e riscos na administração de medicamentos. Ehrlich alertava frequentemente quanto aos riscos e à necessidade de técnica adequada na aplicação do “606”. Sua reputação poderia ser comprometida por problemas com a qualidade do produto.

A arsphenamine fez sucesso entre os médicos brasileiros. Na sessão de 19 de dezembro de 1911 da Sociedade de Medicina e Cirurgia, alguns dos mais influentes sifilógrafos do Brasil apresentaram relatos de casos em que obtiveram ótimos resultados com a medicação: o Dr. Silva Araujo comunicou um caso de lesão peniana em um paciente, mas que não foi possível examiná-lo na primeira consulta, pois o paciente se encontrava em estado de *suinismo*. Quando o doente retornou, de banho tomado, no dia seguinte, o professor

constatou tratar-se de cancro duro com placas mucosas, tendo sido feita uma injeção do “606”. Com apenas dois dias, a lesão entrou em regressão. O Dr. Werneck Machado, outro importante dermato-sifilologista, relatou que atendeu uma paciente de vinte e poucos anos com dores intensas no território do nervo ciático, que exigia o uso constante de morfina para alívio das dores. Feito o diagnóstico de *sciatica de fundo syphilitico, manifestação secundária*, iniciou tratamento com Salvarsan. Após uma injeção de 35 cc, já obteve melhora acentuada das dores, que desapareceram após a segunda injeção, 8 dias depois.⁽¹⁰¹⁾

Ehrlich continuou pesquisando, buscando melhorar a qualidade de seu fármaco, corrigir as técnicas de fabricação e manuseio e melhorar o método de aplicação intravenosa. Também permaneceu na pesquisa para o desenvolvimento de novos compostos. Em 1912, ele sintetizou o “914”, que era menos tóxico, e mantinha propriedades treponemicidas. O “914”, assim chamado por ser o 914º composto testado, foi comercializado com o nome de Neo-Salvarsan.⁽⁷⁷⁾

Na reunião da *Sociedade Brasileira de Dermatologia e Syphilografia* realizada em 20 de setembro de 1912, o Dr. Emile Emery apontava as vantagens do Neo-Salvarsan (“914”) em relação ao Salvarsan (“606”) nos aspectos relacionados à toxicidade. O Dr. Emery concluía com base no estudo dos seus pacientes que a toxicidade do “914” era menor porque não necessitava de alcalinização e que os acidentes que ocorriam com o uso do “606” eram devidos a problemas na preparação do medicamento, principalmente por uma alcalinização defeituosa.⁽¹⁰²⁾

O Salvarsan não foi a bala mágica idealizada por Ehrlich, não conseguiu a cura da lues com uma única dose, tinha efeitos colaterais importantes e dificuldades de administração. Ainda assim representou um avanço formidável no tratamento da sífilis, pela sua superioridade em relação ao mercúrio, até então a única medicação disponível. O aspecto mais importante da história do Salvarsan está relacionado com o personagem central, Paul Ehrlich, cuja trajetória científica foi fundada no conhecimento, na experimentação, na capacidade de teorizar. A partir de um processo certamente intuitivo inicial, buscava explicar teoricamente cada fracasso. Ehrlich dizia que o sucesso de seu trabalho dependia dos quatro “G”: Geduld (paciência), Geschick (perícia, habilidade), Gluck (sorte) e Geld (dinheiro).^(77,80) Certamente ele teve todas essas qualidades.

Em dezembro de 1908, Paul Ehrlich e Elia Metchnikoff foram contemplados com o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina. Embora o prêmio tenha sido concedido a ambos “em reconhecimento aos seus trabalhos em imunologia” e não especificamente por suas contribuições ao estudo e tratamento da sífilis,⁽¹⁰³⁾ os dois cientistas têm em comum uma profunda ligação com a história da lues; Metchnikoff por ter sido o primeiro pesquisador a conseguir inocular o “vírus” da doença em animais e Ehrlich pela descoberta do Salvarsan, o primeiro quimioterápico específico contra uma doença infecciosa.

3.4. Antes da Penicilina

Embora as informações estatísticas disponíveis sobre o período que antecedeu a introdução da penicilina no tratamento da sífilis, no início da década de 1940, sejam falhas, esparsas e pouco confiáveis, alguns dados epidemiológicos do período entre-guerras permitem que se tenha ao menos uma noção da prevalência da sífilis à época. Podemos citar alguns registros estatísticos: entre 1917 e 1919 o exército americano historiou 383.706 casos de gonorreia e sífilis. No período de 1919 a 1925, os dispensários instituídos em Paris para tratamento e profilaxia das doenças venéreas fizeram cerca de 800.000 atendimentos.⁽⁶⁾ Nos Estados Unidos da América, eram apontados índices de prevalência de 5 a 10 % da população geral, taxa que chegava a 25% entre os mais pobres.⁽¹⁰⁴⁾

Durante a 1ª Conferência Nacional de Defesa contra a Sífilis, realizada no Rio de Janeiro em 1940, foram apresentados dados que mostravam que a situação da lues no Brasil era igualmente grave. Humberto Cerruti de São Paulo apresentou estatísticas que mostravam positividade de 20% dos testes sorológicos, considerando o universo dos pacientes internados por qualquer motivo na Santa Casa de São Paulo, no período de 1921 a 1940. Cerruti esclarecia que a partir de 1921, o teste de Wassermann era realizado em praticamente todos os pacientes admitidos nas enfermarias da Santa Casa. Dos 7.474 exames realizados sistematicamente no Laboratório Municipal, cuja clientela era composta predominantemente por domésticas, operários e funcionários municipais, foi encontrada uma positividade de 39% dos testes

sorológicos. Outro dado apresentado foi o de que a sífilis seria a causa de 28% dos pedidos de aposentadoria por motivo de doença nos 15 anos anteriores.⁽⁷⁾

Ainda nessa I Conferência Nacional de Combate Contra a Sífilis, o próprio Ministro da Educação e Saúde, Gustavo Capanema lamentava a alta prevalência da moléstia no Brasil. Segundo ele, entre os militares essa prevalência seria de 50 casos em 1000 e 10% das gestantes do Rio de Janeiro estariam contaminadas. Dados de serviços pré-natais do Brasil apresentavam estatísticas que variavam entre 6,1 a 41% de contaminação das gestantes nos anos de 1938 e 1939.⁽⁷⁾

O médico José Martins Barros realizou em 1947 uma pesquisa nas 147 casas que formavam a zona de meretrício de São Paulo, então confinada no bairro do Bom Retiro. Nesse trabalho foram feitos testes sorológicos para sífilis em 1000 prostitutas das 1085 existentes, tendo sido encontrados resultados positivos em 83,6% dos exames.⁽¹⁰⁵⁾

Com relação às técnicas utilizadas no tratamento da sífilis no início da década de 1940, a droga considerada mais eficiente era ainda o Salvarsan, que fora apresentado com estardalhaço três décadas atrás, mas que depois mostrou ter diversos inconvenientes, particularmente os relacionados aos seus efeitos colaterais e à exigência de técnicas complicadas para sua administração, com necessidade de várias aplicações em tempo muito prolongado. O Neo-Salvarsan ou 914 era o medicamento mais utilizado no início dos anos 1940. Era empregado em injeções semanais durante um ano ou mais, isoladamente ou associado ao bismuto. Nessa época começavam a ser desenvolvidas técnicas de uso intensivo do Neo-Salvarsan em altas doses

e em prazo curto, de sete a dez dias. O 914 era capaz de curar as lesões primárias, mas estava longe de ser a “bala mágica” idealizada por Ehrlich.

A reflexão sobre o fato de a sífilis ser uma doença realmente curável era frequentemente apresentada. Quando o mercúrio era o único medicamento “específico”, a sífilis era considerada como incurável. Com o Salvarsan, a esperança de cura aumentou consideravelmente. August Von Wassermann, o descobridor do teste de fixação de complemento, tinha uma opinião otimista, pois os métodos terapêuticos disponíveis ofereciam “possibilidades ilimitadas de cura”, podia-se recorrer ao mercúrio, ao “606” e ao bismuto. Segundo Wassermann:

“o médico que conhece a força das armas postas à sua disposição pela ciência para a cura desta enfermidade, (...) poderá dizer ao doente quando pela investigação se demonstre a natureza sífilítica, por exemplo, de uma doença cardíaca ou hepática, ou de uma cefalalgia rebelde, que do ponto de vista terapêutico se pode influir mais favoravelmente, pois neste caso o tratamento pode curar-lhe, enquanto que na maioria dos demais casos não se consegue nenhum resultado”.⁽¹⁰⁶⁾

De fato, a sífilis era a única doença infecciosa contra a qual existiam medicamentos capazes de atenuar seus efeitos e mesmo de erradicá-la, especialmente nos casos recentes. No começo da década de 40 do século XX, admitia-se a possibilidade de cura da sífilis, pelo menos nos casos recentes, e a probabilidade de cura era diretamente proporcional ao tempo de evolução da doença. O objetivo do tratamento deveria ser sempre a tentativa de eliminação do treponema, evitando-se os tratamentos paliativos. Estabeleceu-se o dogma

de que a terapêutica inadequada era pior do que nenhum tratamento.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾ Se a medicação fosse ministrada precocemente e se fossem seguidos corretamente os esquemas recomendados, alguns autores chegavam a dizer que poderiam ser alcançados índices de até 90% de remissão clínica e negatificação sorológica,⁽¹¹⁰⁾ podendo chegar a 100% se a terapêutica correta fosse iniciada na fase pré-sorológica, ou seja, no período entre o aparecimento do cancro e a positivação dos testes sorológicos.⁽¹⁰⁷⁾

Por outro lado, a cura da sífilis tardia era considerada muito improvável e o tratamento deveria buscar o alívio dos sintomas, a prevenção de recidivas e a interrupção da cadeia de transmissão. Os sifilógrafos, especialmente os luminares, catedráticos, exerciam grande influência no comportamento do médico comum, a quem cabia o enfrentamento da doença em grande parte do país, num exemplo do que Fleck chamou de círculo esotérico (dos especialistas) e círculo exotérico (dos esclarecidos) na composição do coletivo de pensamento. O Dr. Edgardo Boaventura, diretor do Ambulatório Gaffrée e Guinle de Santos propugnava pelo bom senso:

“o médico prático que trata a syphilis terciária deve ficar entre os especialistas que só querem destruir o treponema, não respeitando a hypofunção dos órgãos, e os clínicos contemplativos da destruição irremediável, deslembrados de que, a therapeutica específica, não reconstituindo os tecidos nobres dos órgãos, evita o prosseguimento das lesões”.⁽¹¹¹⁾

Os critérios de cura eram complicados. A reação de Wasserman era tida como diagnóstico da doença e o pensamento médico da época estabelecia que

só se podia pensar em erradicação do treponema no caso de sua negativação. Pinkus, no final da década de 1920, era taxativo neste sentido:

“Podemos dizer sem temor algum que a reação positiva no homem não existe: a reação de Wassermann positiva é patológica, é um sintoma da sífilis, como a pápula e a goma, ou seja, a reação de Wassermann positiva significa existência de sífilis e isto quer dizer “ameaça de outros sintomas a qualquer momento, tanto mais perigosos, quanto mais tardios.

A reação de Wassermann positiva deve considerar-se como um meio diagnóstico da sífilis. O indivíduo cuja reação de Wassermann resulta positiva é sífilítico. Enquanto permanece positiva, o indivíduo continua sífilítico”.⁽¹¹²⁾

3.4.1. Os Tratamentos Pré-Penicilina

Os tratamentos existentes para a sífilis antes de 1943, quando a penicilina foi introduzida, eram bem definidos. Existiam quatro tipos de drogas ativas: os iodetos, o mercúrio, o bismuto e os derivados arsenicais. As três últimas teriam efeito específico contra o *Treponema pallidum*.

Os iodetos foram utilizados durante longo tempo para as formas terciárias da sífilis. Os mais empregados eram os iodetos de sódio e o iodeto de potássio. Eram drogas não específicas, utilizadas principalmente como coadjuvantes do tratamento. Não tinham efeito espiroquetíca, não interferiam na sorologia, mas encontraram boa indicação nas lesões granulomatosas, para as quais pareciam ter afinidade específica. O iodeto de potássio era ministrado por via oral. A administração intravenosa do iodeto de sódio também era

empregada, com boa indicação na neurosífilis, quando era considerada como uma forma preparatória para o tratamento.⁽¹¹⁰⁾

No início da década de 40 ainda empregava-se o mercúrio, apesar da superioridade dos arsenicais. As formas preferidas eram as injeções intramusculares e também eram usadas as injeções endovenosas e as fricções. Para as injeções utilizavam-se sais solúveis (bicloreto, succinimida, benzoato), enquanto que os insolúveis (salicilatos, bicloreto em óleo) tinham seu uso desaconselhado por sua toxicidade. As fricções mercuriais eram utilizadas há 450 anos e ainda eram consideradas eficientes e seguras.^(107,108,113) A administração oral era pouco usada pela precária absorção e seu uso estava restrito a pacientes idosos e debilitados, aos quais se queria dar um leve alívio, nos casos de sífilis tardia. Joseph E. Moore, professor da *Johns Hopkins University* apresentava uma curiosa indicação para o seu uso: quando fosse necessário preservar o paciente do choque do diagnóstico de sífilis, pois “dar alguma forma de tratamento por injeções pode ser revelador; a medicação oral provê tudo que é necessário sem revelar a natureza da doença”.⁽¹¹³⁾

Metchnikoff e Roux, após terem conseguido a inoculação da sífilis em macacos, prosseguiram em seus experimentos e verificaram que o uso de calomel (cloreto de mercúrio) friccionado após a inoculação do material sífilítico nos macacos conseguia impedir a manifestação da sífilis. Essa experiência foi realizada pela primeira vez em humanos, quando um estudante de medicina chamado Paul Maisonneuve ofereceu-se para sofrer a inoculação, o que acabou sendo feito em janeiro de 1906. A experiência consistiu em inoculações

no pênis de Maisonneuve e na sobancelha de um macaco e em fricções com calomel no ponto de inoculação no estudante, mas não no do macaco. As fricções foram iniciadas meia hora após a inoculação. O resultado final foi o de que no macaco desenvolveram-se as lesões sífilíticas, mas em Maisonneuve nada ocorreu.⁽¹¹⁴⁾ Apesar do grave aspecto ético envolvido (para os nossos atuais padrões), a experiência foi considerada bem sucedida e o calomel passou a ser usado mais tarde, como profilático da sífilis, em fricções após relações sexuais.

O mercúrio era considerado menos eficiente que os arsenicais e o bismuto e tinha indicações restritas: em início de tratamento em velhos, cardíacos e pacientes muito debilitados, em associação com o arsênico, em sífilis infantil, em casos de intolerância ao arsênico e bismuto.^(108,110) Às vezes era usado alternadamente em lugar do bismuto para evitar que o organismo se “acostumasse” com aquela droga.⁽¹⁰⁸⁾

Os sais de bismuto foram introduzidos na terapia da sífilis em 1921 por Sazerac e Levaditi que inicialmente empregaram a droga em coelhos com a treponematose, conseguindo bons resultados e depois o empregaram em humanos, igualmente com sucesso. Os autores basearam-se em experiências de Sauton e Robert em 1916 que o utilizaram em espirilose de galinhas. Antes, em 1889, Balzer havia testado a droga em cães, mas abandonado as pesquisas pelos efeitos tóxicos observados.^(115,116) Os bons resultados iniciais fizeram com que o bismuto tivesse boa aceitação e logo várias preparações foram apresentadas. O sal de bismuto mais empregado no princípio era o tartro bismutato de potássio e de sódio, também chamado de trepol. Todavia, já em

1928 existiam pelo menos 113 apresentações diferentes desse metal na Europa, levando Moore a dizer que a quantidade de preparados de bismuto à disposição do médico era um “verdadeiro caos”, muitos deles lançados prematuramente no mercado, sem as necessárias investigações sobre toxicidade, segurança e eficácia.⁽¹¹³⁾

Os arsenicais eram os medicamentos considerados mais efetivos. Entre os mais utilizados estavam a Arsphenamine (Salvarsan ou “606”), Neoarsphenamine (Neo-Salvarsan ou “914”), Mapharsen (Arsenox), Sulfarsphenamine, Bismarsen, que eram trivalentes, e a Tryparsamide e Stovarsol que eram pentavalentes. Os trivalentes eram tidos como bem mais eficientes que os pentavalentes.

O Salvarsan era avaliado como maior poder treponemicida do que o Neo-Salvarsan, porém era mais tóxico. Era administrado por via endovenosa e exigia técnica sofisticada de preparação e aplicação. O Neo-Salvarsan era considerado cerca de 2,5 vezes menos tóxico que o “606”. A administração pela via intramuscular estava abandonada, por ser muito dolorosa e provocar frequentes necroses locais. O Mapharsen era mais moderno, menos tóxico e provocava menos efeitos colaterais.^(110,117) O Neo-Salvarsan e o Mapharsen eram os preferidos, por conta da praticidade da preparação e da menor quantidade de efeitos colaterais.

A Reação de Jarish-Hersxheimer era o mais comum dos efeitos colaterais dos arsenicais e era caracterizada por febre, dores ósseas, exacerbação das lesões cutâneas, que usualmente apareciam após a primeira injeção do arsenical. Era atribuída à súbita destruição de treponemas com consequente

liberação de suas toxinas.^(113,118) As reações adversas eram muito frequentes, cerca de 25% dos pacientes tratados apresentavam algum tipo de efeito colateral. Cefaleia, náuseas e vômitos eram os mais comuns. Existiam também, embora escassas, graves complicações como anafilaxia, chamada então de “crise nitritoide”, necrose tubular renal aguda e, a quase sempre fatal, hepatite aguda. Num período de oito anos, ocorreram três mortes atribuídas ao tratamento arsenical em cerca de 3.300 doentes tratados na Clínica Mayo, nos Estados Unidos, que, sob o comando de John Stokes e depois de Paul O’Leary, foi um centro pioneiro e de excelência para os padrões da época, tanto no tratamento como nas pesquisas científicas a respeito da sífilis.⁽¹¹⁹⁾

A comissão criada para padronizar o tratamento da sífilis recente, por recomendação da 1ª Conferência Nacional de Defesa Contra a Sífilis realizada em setembro de 1940, já no ano seguinte, recomendava: “O mercúrio só poderá substituir o bismuto em casos excepcionais, quando haja contra-indicação formal ou intolerância por êsse medicamento”.⁽¹²⁰⁾ Esta recomendação, publicada nos Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia em 1941, era rejeitada pelo Dr. Luis Margutti, do Hospital São João Batista no Rio de Janeiro, que atribuía alto poder antissifilítico ao cianeto de mercúrio em injeções endovenosas e intramusculares e dizia em artigo publicado no mesmo periódico e no mesmo ano:

“A moda que atua tão deploravelmente algumas vezes, fez com que o mercúrio fosse relegado a um plano secundário no tratamento da sífilis. Nada mais injusto, visto como o mercúrio e seus sais constituem um elemento espirilicida poderoso e, em muitos casos, incomparável”.⁽¹²¹⁾

No final da década de 40 do século XX, os esquemas mais empregados para o tratamento da sífilis recente eram os que associavam arsenicais e bismuto.

John Stokes apresentava quatro regras para o uso do tratamento com arsphenamine e derivados, abaixo expostas resumidamente:

1. Nunca usar arsphenamine exclusivamente. Sempre usar um metal pesado conjuntamente, ou em sequência.
2. Nunca usar arsphenamine insuficientemente.
3. Usar o arsenical com máxima prudência, com dose inicial baixa, aumentada progressivamente.
4. Nunca usar arsphenamine como teste terapêutico para diagnóstico, pela confusão diagnóstica que pode provocar ao melhorar os sintomas.⁽¹²²⁾

Os esquemas de tratamento eram prolongados, com vários meses de duração. No tratamento da sífilis recente as principais recomendações eram no sentido da utilização da associação arsênico-bismútica. Nos anos 40, utilizava-se frequentemente a associação de Neo-arsphenamina ou Mapharsen e bismuto. O tratamento era desenvolvido em tempo prolongado em esquemas de tratamento contínuo, com a utilização alternada do arsenical ou do bismuto, sem interrupção.

Um dos esquemas previa um tratamento contínuo de 76 semanas (cerca de um ano e meio), começando com 12 semanas de injeções de arsenicais e bismuto e seguidas por seis semanas de subsalicilato de bismuto, dez semanas de arsenicais, oito de subsalicilato de bismuto, dez de arsenicais, dez

de subsalicilato de bismuto, oito de arsenicais e 12 de subsalicilato de bismuto.⁽¹²³⁾

Outros padrões semelhantes eram feitos, alternando as duas drogas, ministradas sem interrupção, por tempo prolongado. Nesta forma contínua de tratamento, os arsenicais e o bismuto não eram aplicados ao mesmo tempo. O início de um implicava na interrupção do outro.⁽¹⁰⁷⁾

Outra forma de terapêutica igualmente empregando os derivados arsenicais e o bismuto, era a descontínua, em que as drogas eram utilizadas em grande parte concomitantemente, com intervalos mais ou menos prolongados de pausas. Esse era o esquema preferido pela comissão constituída a partir das conclusões da 1ª Conferência Nacional de Defesa Contra a Sífilis realizada em setembro de 1940 no Rio de Janeiro para padronizar o tratamento da sífilis. Além de notáveis sifilógrafos, faziam parte dessa Comissão um clínico, um neurologista, um obstetra, um pediatra e um sorologista, para que o “assunto pudesse ser estudado sob suas diversas faces” e as recomendações propostas eram apresentadas como “capazes de satisfazer as necessidades da terapêutica e da profilaxia”.⁽¹²⁰⁾ A Comissão recomendava preferência para os arsenicais trivalentes: “914” (Neo-Salvarsan), novarsenobenzol, Arsenox, sendo que o preferido era o “914”. Recomendava também o método “descontínuo”, em que eram feitas séries de tratamento com arsênico e bismuto, e essas drogas podiam ser empregadas concomitante ou sucessivamente. As séries eram intercaladas por períodos de descanso de no máximo 4 semanas, para evitar a “repululação do treponema”. Deveriam ser realizadas tantas séries quantas fossem necessárias para a negatificação dos

testes sorológicos. Conseguida a negatificação sorológica, deveriam ainda ser empregadas mais três séries para consolidação do tratamento.

Tanto o método contínuo como o descontínuo apresentavam vários inconvenientes: dificuldades técnicas para administração da medicação, efeitos colaterais importantes, tempo prolongado de tratamento e levava a abandonos frequentes do tratamento. Estatísticas americanas mostravam que apenas cerca de 10% dos pacientes com sífilis primária completavam a terapia recomendada e 43% dos doentes com tratamentos irregulares apresentavam recidiva clínica.⁽¹²⁴⁾ A procura de um método de tratamento que diminuísse o tempo e favorecesse a adesão do paciente levou ao desenvolvimento de técnicas em que os arsenicais eram ministrados de maneira intensiva. Essas técnicas eram baseadas na administração do arsenical por via endovenosa, gota a gota, possibilitando o uso de altas doses do medicamento em curto espaço de tempo.

A ideia da utilização dos arsenicais em doses altas num curto espaço de tempo surgiu a partir dos trabalhos de Samuel Hirshfeld, Harold Hyman e Justine Wanger, que publicaram em 1931 um artigo em que demonstravam que certos medicamentos tóxicos podiam ser administrados por meio de injeções endovenosas gota a gota, diluídos, de modo relativamente seguro. Com base nesse trabalho, Chargin, o próprio Hyman e Leifer, do Mount Sinai Hospital iniciaram em 1933 investigação com o uso de neoarsphenamine (Neo-Salvarsan ou "914"), em altas doses, em média 4 g (dose total) ministradas por via endovenosa, gota a gota, durante cinco dias, obtendo bons resultados. Dos

25 pacientes tratados, 15 foram seguidos por cinco anos, sendo que 11 permaneceram soronegativos e dois provavelmente foram reinfetados.⁽¹²⁵⁾

Os mesmos pesquisadores ampliaram então os estudos com a nova técnica, passando também a utilizar o Mapharsen (Arsenox), cujos efeitos foram comparados com o Neo-Salvarsan (“914”) e se revelaram bem menos tóxicos e com eficácia semelhante.⁽¹²⁶⁾ Nesses estudos, que tiveram ampla repercussão no meio científico, os autores relataram um caso de óbito atribuído ao “914” e o Arsenox passou a ter a preferência dos sifilógrafos. No Brasil, os sifilógrafos também repercutiram essa nova técnica de tratamento, reagindo às vezes de maneira entusiasmada,⁽¹²⁷⁾ outras vezes cautelosamente.⁽¹²⁸⁾

Em trabalho de dezembro de 1941, John A. Kolmer e Anna M. Rule mostraram que coelhos suportaram bem injeções diretas de Neoarsphenamine e Mapharsen, com resultados clínicos até melhores do que pelo método de gota a gota, em doses semelhantes.⁽¹²⁹⁾ Logo surgiram novas formas de administração do arsenical em doses altas e curto espaço de tempo, variando a dosagem, o tempo de administração e alguns pesquisadores passaram a estudar os efeitos da injeção diária do arsenical, com preferência pelo Arsenox, ao invés da técnica de administração gota a gota.

As técnicas de arsenoterapia intensiva, capazes de proporcionar bons resultados em curto espaço de tempo, desenvolviam-se rapidamente nos anos 40 e pareciam ser, enfim, o caminho ideal para o tratamento, pois com ele seria possível eliminar o abandono do tratamento por parte dos doentes, tão comum nos prolongados esquemas terapêuticos em voga. Com essas técnicas, que proporcionavam maior adesão por parte dos pacientes, parecia ser possível

quebrar a cadeia de transmissão da sífilis, pela eliminação de maior quantidade de focos contagiantes.

Mesmo com a gravidade dos efeitos colaterais, a arsenoterapia intensiva era uma arma poderosa e o pensamento médico certamente aceitava seus efeitos adversos como inevitáveis, o preço a pagar por um tratamento em tudo mais efetivo do que os antecessores, que eram tão ou mais pródigos em complicações.

3.4.2. Recomendações Gerais

Várias medidas gerais eram aconselhadas pelos diversos autores como coadjuvantes do tratamento. Greenbaum recomendava, como medidas profiláticas, não só a abstinência de relações sexuais, mas que se evitasse qualquer tipo de contato físico do sífilítico com outras pessoas ou com objetos como toalhas, equipamentos de barbear, cachimbos, etc. Recomendava também esquentar utensílios de cozinha após o uso, cuidados nos tratamentos dentários, evitar fumo e bebidas alcoólicas.⁽¹²³⁾

Meirowsky indicava “banhos de ar e de luz” e prática de esportes, mas deveriam ser evitados esforços mentais e físicos e excessos de álcool e fumo. O diagnóstico de sífilis deveria ser comunicado ao paciente com cautela. Aos pacientes moralmente deprimidos deveria ser dito que o prognóstico era favorável. O paciente poderia continuar trabalhando, salvo se necessitasse de grande esforço físico no trabalho. Acentuava que era necessário que o médico dispensasse muito tempo esclarecendo todas as dúvidas do enfermo e entre

esses esclarecimentos, alertasse para o risco do tratamento insuficiente. Durante o tratamento medicamentoso, o doente deveria deitar-se cedo, ter uma vida metódica e fazer um regime alimentar “reconstituente e nutritivo”, evitando alimentos salgados e ácidos e os de difícil digestão, como frutas cruas e saladas.⁽¹⁰⁹⁾

Cuidados gerais de higiene, exercícios regulares ao ar livre, dieta rica em carboidratos eram também recomendações de Andrews, que ainda alertava para a importância do estado mental do paciente para o sucesso do tratamento, que exigia esquemas prolongados, dolorosos e caros. Andrews enfatizava também que o médico tinha o dever de mostrar-se sensível e esperançoso.⁽¹⁰⁷⁾

A sífilis mantinha-se durante todo esse tempo em franca atividade. Era um grave problema no mundo todo. Os medicamentos disponíveis para o seu tratamento, apesar dos constantes progressos do conhecimento, ainda deixavam muito a desejar e salvo em casos em que era instituído precocemente, não garantiam a cura. Programas de prevenção eram a tônica em todo o mundo. Ainda se esperava a “bala mágica” idealizada por Paul Ehrlich, a droga perfeita. A penicilina chegou perto disso.

3.5. A Descoberta da Penicilina

Há 80 anos começava a história de uma descoberta revolucionária, que iria mudar a medicina para sempre, subvertendo conceitos profundamente estabelecidos, alterando e renovando o estilo de pensamento de médicos e de pacientes, com repercussões técnicas, políticas, sociais e econômicas. A história da descoberta da penicilina merece ser aqui detalhada, pela riqueza de suas implicações relacionadas ao saber médico, ao trabalho profissional, aos aspectos econômicos e legais e até às características do comportamento humano que envolveram os personagens.

O personagem central dessa história é Alexander Fleming, que nasceu na Escócia em 06 de agosto de 1881 e mudou-se aos 14 anos para Londres, onde já residia seu irmão Thomas, médico oftalmologista. Fleming ingressou na Escola Médica da Universidade de Londres em 1901, formando-se em 1906. Já nesse mesmo ano começou a trabalhar no Hospital St. Mary, ligado à Universidade, no *Innoculation Department*, então chefiado pelo respeitado patologista e bacteriologista Almroth Wright.⁽¹³⁰⁾ Wright era um chefe carismático e de grande liderança, conhecido tanto pela sua competência e habilidade em relação ao conhecimento médico e à experimentação científica, como pela sua personalidade inflamada, arrogante, de brilhante oratória.⁽¹³¹⁾ As personalidades de Wright e Fleming eram absolutamente opostas. Fleming, apesar de um cientista obstinado e observador, reconhecido como um dos expoentes no conhecimento sobre estafilocos, era modesto, tímido, chegava a ser maçante quando defendia seus pontos de vista. Wright era alto, de

presença marcante. Fleming era baixo, magro, pouco notado. Almroth Wright era muito bem relacionado, tanto no meio científico, quanto no político e social. Tinha uma memória prodigiosa e citava, de cor, passagens inteiras de Shakespeare, Dante, Kipling, e até da Bíblia. Uma de suas citações preferidas era de Claude Bernard: “no campo da observação, a sorte favorece somente aquele que tem a mente preparada”.⁽¹³²⁾

O dia apresentado como o da descoberta da penicilina foi 03 de setembro de 1928, uma segunda-feira. Fleming, que havia sido nomeado professor da Universidade de Londres a partir do primeiro dia daquele mês, estava justamente retornando de férias. Desde 1927 ele estava trabalhando com estafilococos, preparando um capítulo para o livro *A System of Bacteriology*. Várias das placas de Petri com as culturas daquelas bactérias ainda estavam sobre a bancada, onde as deixara antes das férias. Fleming estava examinando cada uma dessas placas de cultura e em determinado momento teve sua atenção voltada para o fato de que uma das placas estava contaminada por um fungo e que nas proximidades desse fungo não havia crescimento dos estafilococos.⁽¹³³⁾ Muito provavelmente influenciado por suas pesquisas anteriores, especialmente as que resultaram na descoberta da lisozima, Fleming logo percebeu que aquele fungo produzia alguma substância que inibia o crescimento da bactéria. A esse respeito ele mesmo escreveu, 15 anos depois, em artigo que explicava como descobriu a penicilina:

“É claro que qualquer bacteriologista já teve não uma, mas muitas vezes lâminas de cultura atacadas pelo bolor. É ainda provável que muitos deles tenham observado as transformações a que me referi, mas devido à falta de

interesse especial por substâncias antibacterianas, tenham simplesmente posto de lado as referidas culturas. Constituiu, porém, uma circunstância feliz o fato de o objetivo de meus estudos me levar sempre à pesquisa de novos agentes antibacterianos.(...) O meu primeiro cuidado foi então tocar a colônia de bolor com um fio de platina e transferir alguns esporos para um tubo de cultura com caldo de Sabouraud”.⁽¹³⁴⁾

Os seus biógrafos registram que quando ele observou o fenômeno da lise bacteriana na placa de Petri, mostrou-a a seu amigo Merlin Pryce que chegara naquele momento ao laboratório dizendo: “isso é engraçado”.^(133,135) Pryce então teria comentado que aquele evento era muito parecido com o que tinha sido observado quando Fleming descobrira a lisozima anos antes.⁽¹³³⁾

Em 1921, em circunstâncias semelhantes, Fleming havia descoberto a lisozima ao colocar gotas de muco nasal proveniente de seu próprio resfriado em uma placa de Petri com colônias de estafilococos e observar que se formava uma área livre de bactérias ao redor do ponto onde estava o muco. Observou ainda que esse muco também tinha a capacidade de clarear culturas bacterianas em suspensão. Em experimentações sucessivas, observou a presença dessa atividade antibacteriana também na lágrima, no leite materno, na clara de ovo e em outros tecidos e secreções corporais. Fleming acreditava que essa substância teria natureza enzimática, o que acabou sendo comprovado em 1937 por Robinson, que pertencia ao grupo de outro personagem e que seria fundamental na história da penicilina: Howard Florey. Fleming continuou suas pesquisas, mas não conseguiu purificar a lisozima e viabilizar seu uso terapêutico, no qual tinha grande expectativa.⁽¹³⁶⁾ Tem

fundamento, portanto, sua alegação de que tinha a mente atenta para a detecção de fenômenos de natureza antibacteriana.

Uma das primeiras providências de Fleming foi fotografar a placa original e transplantar a cultura do fungo para um meio de cultura de modo a assegurar material para futuras observações. Observou que nos dias seguintes o fungo se desenvolvia como uma película e abaixo dela se acumulava uma substância líquida. Fleming resolveu estender a observação sobre essa substância e numa placa de Petri fez um sulco onde colocou esse caldo. Semeou então culturas de vários tipos de bactérias perpendicularmente ao sulco, observando que bactérias como estafilococos, estreptococos e pneumococos não se desenvolviam nas proximidades do local onde inoculava o caldo da cultura. Ficava assim muito consistente a hipótese de que aquele fungo produzia uma substância que tinha a capacidade de inibir o crescimento de certas bactérias. Essa capacidade de inibição bacteriana manteve-se mesmo quando o caldo foi diluído a 1:800.⁽¹³⁷⁾

No seu primeiro artigo sobre a penicilina, *On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae*, publicado em 1929, Fleming apresentou suas principais observações e conclusões a que chegou nos estudos desenvolvidos a partir da observação do fenômeno da lise bacteriana provocada pelo mofo contaminante, que acreditava ser do gênero *Penicillium*. Com o auxílio do micologista Charles La Touche, o fungo foi identificado como sendo o *Penicillium rubrum*,⁽¹³³⁾ difícil de se encontrar na natureza, mas frequente em ambiente de laboratório. Justificava a contaminação ocorrida pela necessidade

que havia, de tempos em tempos, de examinar as placas de cultura de estafilococos que estavam sobre a bancada do laboratório, e consequente exposição dessas placas ao ar. Nesse trabalho Fleming apresentou várias das experiências que havia realizado desde 03 de setembro e resumiu em dez tópicos as principais conclusões a que chegou:

1. *“Um certo tipo de penicillium produz em cultura uma poderosa substância antibacteriana. O poder antibacteriano da cultura alcança seu máximo em cerca de 7 dias a 20° C e depois de dez dias diminui até seu quase desaparecimento em 4 semanas.*
2. *O melhor meio encontrado para a produção da substância antibacteriana foram os caldos nutrientes comuns.*
3. *O agente ativo é prontamente filtrável e o nome ‘penicilina’ foi dado aos filtrados das culturas do fungo.*
4. *A penicilina perde a maior parte de seu poder depois de 10 a 14 dias à temperatura ambiente, mas pode ser preservada por mais tempo, por neutralização.*
5. *O agente ativo não é destruído por fervura por poucos minutos, mas a fervura em soluções alcalinas por uma hora reduz acentuadamente o seu poder. É praticamente destruído em autoclave por 20 minutos a 115° C. É solúvel em álcool, mas insolúvel em éter ou clorofórmio.*
6. *A ação é bem acentuada em cocos piogênicos e no grupo de bacilos diftéricos. Numerosas bactérias são bastante insensíveis, ex. o grupo colitifoide, o grupo influenza-bacilos e os enterococos.*

7. *Penicilina não é tóxica para animais em altas doses e não é irritante. Essas doses não interferem com a função dos leucócitos num grau maior do que os caldos comuns.*
8. *Sugere-se que ela pode ser um eficiente antisséptico para aplicação ou injeções em áreas infectadas com micróbios sensíveis à penicilina.*
9. *O uso da penicilina em placas de cultura obviamente causam muitas inibições bacterianas, o que não é muito evidente em culturas comuns.*
10. *Foi demonstrado seu valor como auxiliar no isolamento de B. influenzae”.*⁽¹³⁷⁾

Almroth Wright teria recomendado a retirada do item 8, que Fleming manteve, numa das poucas vezes que discordou do poderoso chefe do departamento.⁽¹³⁸⁾ O pensamento dominante na época, e particularmente o de Wright, era que apenas as defesas do organismo seriam capazes de eliminar as bactérias.

Como se vê, entre a descoberta do fenômeno da lise bacteriana em torno da colônia do fungo contaminante em setembro de 1928 e a publicação desse artigo em maio de 1929, Fleming avançou consideravelmente no conhecimento sobre a nova substância. Nesse intervalo de tempo, contou com a colaboração de um jovem médico, recém-graduado, Stuart Cradock, que conseguiu desenvolver técnicas de filtragem do caldo de cultivo do *Penicillium*, para extração da substância antibacteriana, que até ser batizada como penicilina, era chamada por Fleming de “caldo de mofo”.

Também foi importante a participação de outro jovem médico, Frederick Ridley, que contribuiu no desenvolvimento de técnicas para purificação da

solução de penicilina, que se revelou, todavia, muito instável.⁽¹³⁹⁾ Ridley conseguiu obter soluções alcoólicas do filtrado, ainda sem utilidade para testes clínicos, e com técnicas de evaporação do álcool a vácuo e adição de água, obteve um produto com alta concentração de penicilina. Mais tarde, adicionando acetona, conseguiu precipitar o crisogênio, responsável pela cor amarela do “caldo de mofo” e que não tem participação no efeito antibiótico. Conseguiram, portanto, um composto com menor grau de impurezas, com maior potência antibiótica que o filtrado da cultura. As experiências clínicas, entretanto, não prosseguiram.⁽¹⁴⁰⁾

Fleming teve dificuldade em encontrar químicos que se dispusessem a enfrentar a tarefa de purificar e isolar a substância ativa do “caldo de mofo”. Só em 1932, Harold Raistrick, professor de bioquímica e especialista em metabólitos fúngicos, realizou vários estudos e experiências nesse sentido, mas também não obteve sucesso. Um desanimado Raistrick, num congresso em Leningrado, em 1935, considerou quase impossível a produção de penicilina para fins terapêuticos.⁽¹³⁵⁾ Apesar do pessimismo, ele teve um importante papel no desenvolvimento da penicilina, quando enviou uma subcultura do *Penicillium* ao micologista Charles Thom, que foi quem identificou o fungo como sendo o *Penicillium notatum* e não o *Penicillium rubrum*, conforme acreditava Fleming.

Fleming tentou verificar alguns aspectos clínicos relacionados à substância que descobrira. Chegou a injetar por via intravenosa a penicilina em coelhos e camundongos, verificando a sua baixa toxicidade, mas estranhamente não teve o cuidado de realizar a etapa seguinte que seria testar

o efeito clínico da penicilina em animais previamente infectados com bactérias. É possível que ele não acreditasse na possibilidade de efeito antibacteriano por drogas de uso interno, como, aliás, era o pensamento de Almroth Wright. Fleming tinha experiência no uso de substâncias antissépticas, havia atuado na Primeira Grande Guerra, e chegou a publicar trabalhos a respeito da utilização de substâncias antissépticas em feridas infectadas.

Por outro lado, Fleming testou o efeito da penicilina, lavando feridas infectadas e em lesões oftalmológicas. O seu primeiro caso documentado de cura de infecção usando a penicilina crua, ou seja, aquela obtida diretamente do filtrado das culturas de *Penicillium notatum*, foi o de um colega médico Dr. K. Rogers, que tinha uma conjuntivite por pneumococos.⁽¹⁴¹⁾

O trabalho de Fleming não despertou grande entusiasmo entre seus colegas londrinos, talvez até pela sua timidez, pela monotonia de sua oratória ou pelo pouco entusiasmo quando defendia seus pontos de vista. Em 13 de fevereiro de 1929, fez uma apresentação de sua descoberta no *Medical Research Club*, ao término da qual não houve sequer uma pergunta por parte da audiência, denotando a falta de interesse no assunto, o que aliás já tinha sido observado anos antes, quando apresentou a descoberta da lisozima.⁽¹³⁵⁾

Fleming ainda produziu uma publicação em 1932, na qual apontou alguns usos possíveis para a penicilina, como isolamento de bactérias insensíveis, demonstração de algumas inibições bacterianas e tratamento de infecções causadas por bactérias sensíveis.

Depois disso, o tema penicilina ficou adormecido até os últimos anos da década de 1930, quando despertou com estardalhaço.

Os principais responsáveis por esse despertar ou pela redescoberta da penicilina foram três cientistas da Universidade de Oxford: Howard Florey, Ernst Chain e Norman Heatley. Florey era australiano, formado em medicina pela Universidade de Adelaide em 1921, aos 23 anos de idade. Mudou-se para Oxford em janeiro de 1922.⁽¹⁴²⁾ Tornou-se titular da cadeira de Patologia da Universidade de Oxford em 1935. Para organizar o departamento de bioquímica, contratou Ernst Chain, bioquímico alemão, judeu, que fugira da Alemanha de Hitler, e Norman Heatley, um jovem microbiologista. Nos trabalhos que desenvolveram juntos, Chain e Florey haviam conseguido purificar a lisozima, descoberta por Fleming em 1921. Na pesquisa bibliográfica sobre lise bacteriana que se seguiu, Chain chegou ao trabalho de Fleming de 1929 e decidiram estudar a penicilina, por ser ativa contra estafilococos e para tentar desvendar os fatores que levavam à sua instabilidade.⁽¹³⁵⁾

Florey e seus colegas certamente foram influenciados pela recente descoberta do Prontosil, uma sulfonamida. O aparecimento das sulfonamidas provou que era possível a cura de infecções bacterianas por agentes quimioterápicos. O Prontosil havia sido sintetizado pelos químicos Klarer e Meitzsch, do laboratório Bayer, em 1932. Em 1935 Gerhardt Domagk publicou um trabalho denominado *Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen*, na revista *Deutsche medizinische Wochenschrift*, no qual mostra que o Prontosil tinha um efeito em camundongos infectados com estreptococos que “nunca tinha sido observado anteriormente”.⁽¹⁴³⁾ O Prontosil era resultado de experimentação com corantes azotados, com métodos baseados nos

experimentos de Paul Ehrlich e que rendeu a Domagk o Prêmio Nobel de Medicina de 1939.⁽¹⁴⁴⁾

Um personagem quase sempre esquecido na história da penicilina é Cecil George Paine, que teve alguma influência na retomada das investigações sobre o antibiótico pelo grupo de Oxford. Paine foi estudante de medicina no St. Mary e no final de 1928, recém-formado, foi trabalhar no Sheffield Royal Infirmary. Conhecia os trabalhos a respeito da penicilina, pois tinha sido aluno de Fleming, de quem conseguiu amostras da cultura do fungo. No final de 1930, utilizou o “caldo de mofo” em crianças com conjuntivite, uma delas gonocócica, obtendo rápido clareamento da lesão. Posteriormente utilizou o mesmo tratamento em um paciente, mineiro, com oftalmia purulenta provocada por infecção devida a corpo estranho. Com o tratamento, as lesões clarearam possibilitando a retirada do corpo estranho. Utilizou o caldo fúngico também em alguns pacientes com sicosse da barba, sem sucesso. Infelizmente, Paine nada publicou a respeito e sua participação tenderia a cair no esquecimento, se não tivesse comunicado esses casos ao próprio Florey, que se lembrou do fato muitos anos depois.⁽¹⁴⁵⁾

Além do relato de Paine, Howard Florey tinha outros motivos para se lembrar da penicilina, pois era um dos editores da revista *British Journal of Experimental Pathology*, em 1929, na qual foi publicado o trabalho de Fleming sobre a descoberta da penicilina. Quando analisamos a produção científica de Florey, observamos que em 1930 ele publicou um trabalho sobre quantidades de lisozima em tecidos de alguns mamíferos e que em 1938 voltou a pesquisar sobre essa enzima.⁽¹⁴²⁾ Esse interesse na lisozima, que fora descoberta por

Fleming, sugere que Florey conhecia bem os trabalhos de Fleming e portanto, devia ao menos se lembrar da penicilina.

No projeto de desenvolvimento e viabilização da penicilina, os trabalhos ficaram divididos: Florey coordenaria todas as atividades e se encarregaria das pesquisas clínicas, Chain trabalharia na purificação e Heatley ficaria responsável por todos os aspectos da pesquisa relacionados à microbiologia, particularmente na manutenção das colônias do *Penicillium notatum*. As diferenças de personalidade provocaram grandes desentendimentos, particularmente entre Chain, que tentava sempre impor suas opiniões, e Heatley, tímido, porém genioso.⁽¹³⁵⁾ Por conta dessas desavenças, Heatley exigiu reportar-se diretamente a Florey.

Chain confirmou a instabilidade do antibiótico e concentrou suas experiências na tentativa de encontrar maneiras de torná-lo mais estável. Conseguiu produzir uma boa quantidade de penicilina crua, provavelmente um extrato alcoólico. Como não possuía licença para testes com animais, solicitou a ajuda de John Barnes, também de Oxford, que injetou essa penicilina em camundongos e constatou que não era tóxica. Como era de se esperar, Florey ficou aborrecido por Chain ter recorrido a Barnes e não a ele, mas o seu pragmatismo contornou os ressentimentos. Repetiu a experiência, comprovando que realmente a substância existente no caldo do fungo não tinha toxicidade para camundongos.

Entre as qualidades de Florey estava a capacidade de liderança e o pragmatismo. Conseguiu contornar desavenças internas e manteve as pesquisas sob o seu estrito controle. Coube a Heatley o desenvolvimento do

aparato que permitiu a produção da penicilina para o desenvolvimento das experiências.⁽¹⁴⁶⁾ A equipe de Oxford teve o grande mérito de ter pessoas certas nos lugares certos, com uma liderança efetiva e pragmática. Florey era um bom gerente, tanto de projetos como de pessoas. Sua capacidade de dirigir e sua liderança, que nunca foi contestada, aliava-se a algumas outras características de personalidade, como idealismo e uma obsessiva dedicação ao trabalho.⁽¹⁴⁷⁾ Além de Heatley e Chain, vários outros cientistas tiveram importante participação na equipe, como Edward Abraham e Margaret Jennings. As principais funções de Abraham eram purificar a penicilina e determinar sua estrutura química. Foi ele quem descobriu a existência do anel β lactâmico.⁽¹⁴⁶⁾ Margaret Jennings participou ativamente dos testes clínicos e dos experimentos dos animais destinados a determinar as características físico-químicas e biológicas da penicilina.⁽¹⁴⁶⁾

Chain conseguiu tornar a penicilina estável, obtendo um pó amarelado com técnicas de liofilização, processo que ele já conhecia bem e com o qual conseguiu eliminar grande parte das impurezas que o filtrado do fungo continha, sem perda da potência antibacteriana.⁽¹⁴⁸⁾ Heatley, por sua vez, obteve aumento da produção do “caldo de mofo” a partir das culturas de *Penicillium*, desenvolvendo técnicas que permitiam fazer várias “colheitas” de penicilina do suco da cultura e conseguiu também automatizar sua extração, o que melhorou consideravelmente a produção.⁽¹³¹⁾ O professor Henry Harris resume assim a participação dos envolvidos no desenvolvimento da penicilina: “Sem Fleming não haveria Chain ou Florey, sem Chain não haveria Florey, sem Florey não haveria Heatley e sem Heatley não haveria penicilina.”⁽¹⁴⁶⁾

Para o prosseguimento dos estudos e ensaios, era fundamental a determinação da quantidade de penicilina existente em um preparado do antibiótico. Para isso, a equipe de Oxford preparou uma amostra padrão de penicilina, e em 1941 criaram as Unidades Oxford, que também ficaram conhecidas como Unidades Florey, para servir de parâmetro de comparação para determinação da potência de outras amostras de penicilina. Definiram uma unidade como sendo a quantidade de penicilina, que quando dissolvida em 1c^3 de água daria a mesma inibição do crescimento de estafilococos que aquela amostra padrão. Essa determinação só podia ser feita por ensaios biológicos, sujeitos a muitas variáveis, daí a necessidade da comparação com a amostra padrão.⁽¹⁴⁹⁾ Mais tarde, a Conferência Internacional sobre a Padronização da Penicilina, realizada em Londres em 1944, estabeleceu a Unidade Internacional e o padrão mestre internacional de penicilina. O padrão mestre é uma amostra do sal sódico de penicilina G e a Unidade Internacional foi definida como a atividade específica da penicilina contida em $0,6\ \mu\text{g}$ do padrão mestre, cujo valor é equivalente ao das Unidades Oxfords estabelecidas anteriormente.⁽¹⁵⁰⁾

Em 15 de maio de 1940, Florey realizou a fundamental experiência, que estranhamente Fleming deixara de fazer: inoculou intraperitonalmente doses letais de estreptococos em oito camundongos. Em dois deles, aplicou 10 mg de um preparado com penicilina por via subcutânea, repetindo a dose após duas e quatro horas. Em outros dois camundongos fez o mesmo, usando 5 mg do concentrado de penicilina. Os quatro restantes não foram tratados e morreram após 15 horas. Os que receberam o antibiótico permaneceram bem.⁽¹⁴²⁾ Essa

foi a experiência crucial. A equipe de Oxford enfim tinha a certeza de que estava diante de uma droga com potencial de mudar os rumos da medicina.

Em pouco tempo a equipe de Oxford, sob o comando rigoroso de Florey, e com base em experimentação metódica e rigorosa, já havia determinado várias das características físico-químicas da penicilina e confirmado a sua pouca toxicidade e o seu grande poder terapêutico em testes com animais. Apesar dos avanços obtidos, a produção do antibiótico ainda era muito trabalhosa e pouco produtora. Eram necessárias grandes quantidades de caldo de cultura do fungo para conseguir-se pequenas quantidades de penicilina e se precisava de grandes quantidades de penicilina para a realização dos testes clínicos que se tornavam mandatórios. Florey criou um departamento em Oxford para a produção do medicamento. A necessidade de aumentar a produção do antibiótico fez com que fosse aproveitado qualquer tipo de recipiente para a produção das culturas.

Embora tivesse plena consciência de que a penicilina não produzia nenhuma toxicidade em animais, Florey precisava ter garantias de que era também atóxica para humanos antes de iniciar os testes clínicos. Solicitou então ao médico Charles Fletcher, a quem convidou para participar dos primeiros ensaios clínicos, que encontrasse um paciente terminal no qual pudesse ser aplicada a injeção do antibiótico. Fletcher encontrou uma senhora de 50 anos com câncer de mama em estágio terminal, que concordou em receber o medicamento. O próprio Fletcher conta que no dia 17 de janeiro de 1941, ele mesmo ministrou, por via endovenosa, cerca de 5.000 unidades de penicilina nesta paciente, que não apresentou efeitos adversos a não ser um

“curioso gosto de mofo na boca” e febre que apareceu quatro horas após a injeção e que foi atribuída a pirogênios presentes na amostra empregada.⁽¹⁵¹⁾

Em fevereiro de 1941, foi feito o primeiro teste clínico com a penicilina em um policial com quadro gravíssimo de septicemia estafilocócica.^(135,152) Ele tinha 43 anos e estava internado na Radcliffe Infirmary e apresentava múltiplos abscessos em face e órbitas, sendo que um dos olhos já tinha sido removido. Apresentava ainda osteomielite de úmero direito, abscessos pulmonares, sinusite purulenta, que levavam a intenso sofrimento.

Charles Fletcher relata:

“O tratamento com penicilina começou no dia 12 de fevereiro de 1941, com 200mg (10.000 unidades) inicialmente, intravenosamente, e depois 300 mg cada 3 horas. Toda a urina do paciente era coletada e a cada manhã eu a levava ao Dunn Laboratory em minha bicicleta de modo que toda a penicilina excretada pudesse ser extraída para ser usada novamente. (...) Quatro dias depois havia uma notável melhora e após 5 dias o paciente estava muitíssimo melhor, afebril e comendo bem e havia óbvia resolução dos abscessos em sua face, couro cabeludo e em sua órbita direita. Todavia, infelizmente o suprimento de penicilina acabou: o pobre homem gradualmente piorou e morreu um mês depois. A dose total dada durante 5 dias foi de somente 220.000 unidades”.⁽¹⁵¹⁾

Notas do diário de Abraham mostram que de 3,7 litros de urina do paciente, foi possível recuperar cerca de 0,5 g de penicilina.⁽¹⁵³⁾

Os necessários testes clínicos requeriam grande quantidade de penicilina e os membros da equipe concentraram-se então na produção de mais

antibiótico, suficiente para cinco ensaios, tendo sido tratados quatro crianças e um adulto, todos com graves infecções. O tratamento com penicilina foi capaz de curar todos os pacientes. Um deles morreu durante o tratamento, mas a autópsia revelou que a causa do óbito foi o rompimento de um aneurisma, a infecção daquele paciente também havia sido debelada.⁽¹³¹⁾

Com a penicilina já com aceitável grau de purificação e estabilização, faltava a produção em larga escala, e a Grã-Bretanha reconheceu essa necessidade, criando a *Therapeutic Research Corporation* com a participação de várias empresas farmacêuticas, entre elas a *Glaxo Laboratories*, a *Wellcome Laboratories*, a *British Drug Houses* e a *Boots Pure Drug Company*. Em 1942 foi criada pelo *Ministry of Supply*, uma comissão para coordenar os diversos aspectos relacionados à produção de penicilina, o *Penicillin Producers Conference*, com representantes desses laboratórios e também da *Imperial Chemical Industries*, do *National Institute for Medical Research*, membros das Universidades de Oxford e Manchester.⁽¹⁵⁴⁾ Eram tempos de guerra, a produção de penicilina se mostrava como uma necessidade estratégica, mas ao mesmo tempo, com Londres sofrendo o cerco alemão, as dificuldades na produção eram muito grandes.

Em vista dessas dificuldades, Florey já tinha viajado para os Estados Unidos em junho de 1941 para tentar sensibilizar os laboratórios americanos na produção em massa do antibiótico. Nessa missão, Florey foi acompanhado apenas por Heatley, o que desagradou a Chain. Nos EUA procuraram em primeiro lugar o *Northern Regional Research Laboratory (NRRL)* do Departamento de Agricultura, em Peoria, Illinois. O NRRL foi responsável por

grandes avanços técnicos, entre eles o desenvolvimento de técnicas submersas de fermentação de culturas do *Penicillium*, a fermentação profunda, o que aumentou em muito a área para crescimento do fungo, muito mais do que apenas na superfície, até então a técnica empregada. Encontrou também novas cepas de *Penicillium* mais produtivas. Com a ajuda de vários amigos cientistas nos Estados Unidos, Florey e Heatley contataram diversos laboratórios, conseguindo que alguns deles se interessassem em investir na pesquisa e produção da penicilina. Com o apoio do governo americano, formou-se um *pool* de laboratórios entre a Squibb, Pfizer e Merck. Depois formou-se outro *pool* composto pela Abbott, Parke Davis, Eli Lilly e Upjohn ao qual se juntaram outros laboratórios como Winthrop-Sterling, Hoffman-La Roche, Schenley. Logo em dezembro de 1941 iniciou-se a troca de informações entre as empresas.⁽¹⁵⁴⁾ Ao contrário das empresas britânicas, que desde o princípio competiam entre si, as companhias americanas adotaram sempre uma política de cooperação mútua, especialmente do ponto de vista técnico, o que certamente contribuiu para o sucesso do projeto de produção em massa do novo antibiótico.⁽¹⁵⁵⁾

A primeira remessa de penicilina foi enviada pelos Laboratórios Merck a Florey em abril de 1942. Até então, toda a droga utilizada nos ensaios clínicos fora produzida pela equipe de Oxford. Em março de 1943, a revista *The Lancet* publicou os resultados altamente positivos do tratamento com penicilina feitos por Florey e por sua esposa, Ethel, durante os anos de 1941 e 1942. Nesse trabalho foram relatados os resultados de tratamento de 15 pessoas por via sistêmica e 172 pelo uso tópico da penicilina. Graves infecções como

septicemia, osteomielite, meningite bacteriana, endocardite estreptocócica foram curadas com as injeções de penicilina por via intramuscular ou intravenosa. Mesmo os tratamentos tópicos curaram grande parte das infecções como processos infecciosos oculares e sinusite crônica.⁽¹⁵⁶⁾ Não havia mais dúvidas: a penicilina era um remédio extraordinário, talvez a materialização da “bala mágica” idealizada por Paul Ehrlich. Jamais qualquer medicamento conseguira eliminar graves infecções bacterianas, sem toxicidade e com tanta presteza.

Fleming tomou conhecimento das pesquisas realizadas pelo grupo de Oxford e manteve-se em contato com eles, mas não participou dos trabalhos. Em 1942 conseguiu com Florey penicilina suficiente para tratar com sucesso um caso grave de meningite. O interesse da imprensa logo apareceu e na edição de 27 de agosto de 1942, o *The Times* publicou um artigo dando destaque à nova droga, todavia sem dar crédito nem a Fleming, nem a Florey. Sir Almroth Wright escreveu ao jornal, reivindicando a “coroa de louros” da descoberta para Fleming, enquanto que Sir Robert Robinson, professor de Oxford, dois dias depois, reivindicava o reconhecimento para Florey, que merecia “pelo menos um buquê”, e dos bonitos.^(133,135) O fato é que a mídia foi tomada de grande interesse pela droga tida como milagrosa, e Fleming tornou-se uma celebridade instantânea. Passou a ser acessível à imprensa, solícito, disponível, comportamento muito diferente do que tinha habitualmente. Florey por sua vez adotou comportamento oposto, tornou-se arredio, avesso à publicidade, o que provavelmente contribuiu para a maior exposição de Fleming na mídia, que passou a tratá-lo como uma espécie de herói.

A fabricação da penicilina tornou-se prioridade quando os EUA entraram na II Grande Guerra. A produção comercial começou em 1943 e em julho daquele ano todo o estoque de penicilina passou para o controle do governo, com destinação exclusiva para uso das Forças Armadas.⁽¹⁵⁷⁾ A penicilina passava a ter importância fundamental na guerra. Seu uso em ferimentos de combate, pneumonias e vários tipos de infecção salvou muitas vidas, recuperou muitos soldados e representou uma estratégica vantagem para os aliados em relação aos exércitos do Eixo.

Em 1944, ainda havia diversos problemas a serem resolvidos para possibilitar a produção em massa da penicilina. Um deles era o custo da produção, ainda muito alto. Swann calcula que a produção de um pound (cerca de 454g) de penicilina pura em 1944 custava algo em torno de 45 mil dólares.⁽¹⁵⁷⁾ Mesmo com o aperfeiçoamento dos meios de cultivo, a produção de penicilina ainda era baixa nas culturas, os métodos de extração eram complicados e com muitos passos, ainda não se conhecia sua estrutura química. A instabilidade da droga ainda era grande, apesar dos avanços obtidos com os processos de liofilização. Os laboratórios americanos estavam investindo pesado na produção de penicilina,⁽¹⁵⁸⁾ tanto em pesquisa como em apoio logístico, inclusive com a construção de prédios destinados exclusivamente para a fabricação da droga. A produção do antibiótico pelos laboratórios dos Estados Unidos da América foi de 21 bilhões de unidades em 1943, em 1945 o total subiu para 7.052 bilhões de unidades e em 1949 foram produzidos 133,22 trilhões de unidades.⁽¹⁵⁴⁾

Com o fim da guerra, a produção de penicilina seguiu a lógica capitalista. Um frasco com 100.000 U.O. já custava menos que um dólar em meados de 1945 e cerca de U\$0,30 em 1947.⁽¹⁵⁹⁾ O preço da penicilina vendida em 1949 era de U\$ 0,10 por 100.000 unidades, consideravelmente menor que os U\$20,00 que custavam em 1943. As vendas em 1948 alcançaram a cifra de cerca de 200 milhões de dólares. Cerca de um quarto da produção de 1949 foi exportada, representando um montante de aproximadamente 40 milhões de dólares.⁽¹⁵⁴⁾

Ainda em 1944, o preparado final da penicilina produzida por laboratórios americanos era um pó pardo-alaranjado, com apenas 20% de substância ativa, ou seja, ainda com elevado índice de impurezas. Esses preparados deviam conter um mínimo de 150 unidades Oxford por mg do pó, por determinação legal do governo americano. As preparações comerciais eram ampolas com a penicilina liofilizada que para serem administradas necessitavam da adição de soro fisiológico ou glicosado, e exigiam conservação em baixas temperaturas.⁽¹⁶⁰⁾

Discutia-se ainda se seu efeito seria bactericida ou bacteriostático. Chain e Florey diziam, concordando com Fleming, que o novo medicamento era bacteriostático, apenas inibindo o crescimento bacteriano.⁽¹⁶¹⁾ Era essa também a opinião do brasileiro Carlos da Silva Lacaz em 1944: “A penicilina é bacteriostática. A cura é tarefa do organismo”.⁽¹⁶²⁾ Sabia-se, todavia, que a penicilina só era efetiva quando aplicada por via parenteral ou por uso tópico. Quando administrada por via oral, era neutralizada pelos ácidos digestivos, e destruída por bactérias quando se utilizava a via retal.⁽¹⁶³⁾

Mais tarde, verificou-se que a penicilina administrada por via oral em cobaias provocava frequentemente a morte desses animais por alterações da flora intestinal no nível do ceco. Aqui, mais uma vez, a sorte esteve ao lado dos pesquisadores, pois se eles tivessem utilizado a via oral e a cobaia para os testes iniciais, é possível que tivessem concluído que a penicilina era tóxica e interrompido os experimentos.

Pelas suas próprias características, pelo que representou, a história da penicilina é cercada de mitos, entre os quais o que aponta que Fleming, pesquisando há tempos e sem sucesso agentes antibacterianos, de repente foi ajudado pelo destino. Esporos do *Penicillium* penetram, pela janela aberta do seu laboratório, caem numa placa com cultura de estafilococos e eliminam as bactérias da placa. Fleming imediatamente percebe o significado daquele achado, ao acaso, porém fruto de um espírito preparado, mas para produzir a penicilina encontra sérias resistências, contra as quais luta durante anos até que os iluminados Florey e Chain, enfim, desenvolvem sua grande descoberta. Segundo Goldsworthy e Mc Farlane, esse tipo de mito se enquadra entre as “quest story”, características das várias culturas humanas, e que envolvem a criação de heróis, a ajuda divina na solução de enigmas.⁽¹⁴⁷⁾

A explicação de que o *Penicillium notatum* teria entrado pela janela e contaminado a placa com estafilococos também é contestada, pois é muito improvável que em um laboratório de bacteriologia, com bancadas junto às janelas, essas ficassem abertas. Outro ponto é que para seu efeito antibiótico o fungo teria que agir em culturas novas de estafilococos, pois não age em culturas velhas, então teria que ter contaminado a placa de Petri antes ou

concomitantemente à semeadura dos estafilococos. Exatamente no andar abaixo do laboratório de Fleming, ficava a sala de um alergista chamado John Freeman, que tinha uma coleção de fungos recolhidos das casas de seus pacientes asmáticos, para estudos sobre dessensibilização e os estudos microbiológicos sobre esses fungos eram feitos por La Touche, o micologista que classificou o fungo de Fleming como *Penicillium rubrum*. A maneira como o *Penicillium* contaminou a placa ainda não está esclarecida. Ressalte-se que de todos os fungos existentes no andar de baixo, somente o *Penicillium notatum* tinha capacidade de produzir substância antibiótica.⁽¹⁴⁰⁾

Outro mito (ou lenda) diz que Fleming teria salvo a vida de Sir Winston Churchill por duas vezes. A primeira de afogamento, quando eram adolescentes e por isso o pai de Churchill teria custeado os estudos do jovem Alexander, e a segunda pelo uso da penicilina quando o então Primeiro-Ministro estava gravemente doente, com pneumonia. Nenhum dos dois mitos, que foram explorados pela mídia, é verdadeiro. O próprio Fleming disse que a história do afogamento era uma agradável fábula. Quanto à pneumonia, Churchill foi realmente acometido pela doença em dezembro de 1943 e foi tratado por Lord Moran do St. Mary's Hospital, com o auxílio do Dr. Bedford. Lord Moran preferiu lançar mão da sulfonamida, que já conhecia, em lugar da penicilina, com a qual não tinham nenhuma experiência, embora ela estivesse disponível. O Primeiro-Ministro, por sua vez, disse que foi salvo por "M and B", referindo-se a seus médicos Moran e Bedford, mas também à droga M. & B. 693.⁽¹³³⁾ O M. & B. 693 era a denominação de um derivado sulfonamídico, a sulfapiridina, comercializada sob o nome de Dagenan e seu efeito em

pneumonia já era bem conhecido.⁽¹⁶⁴⁾ Naqueles tempos de guerra contra Hitler, os jornais atribuíram a recuperação de Churchill à penicilina e a Fleming. Ironicamente, a droga que salvou Churchill era uma descoberta alemã.

A penicilina era, e ainda é, justo motivo de orgulho nacional pelos britânicos, por ser uma descoberta inglesa, embora Fleming fosse escocês, Florey australiano, Chain alemão e os lucros de sua comercialização tenham sido desfrutados quase que exclusivamente pelos laboratórios americanos.

Fleming viu passar o cavalo arreado. Estava no lugar certo, na hora certa. Como ele mesmo disse, alguns cientistas devem ter observado o fenômeno da lise bacteriana pelo fungo, mas não conseguiram perceber o seu significado. Fleming provavelmente estava com a mente preparada, à espera de algo parecido. É possível que seus trabalhos com lisozima o mantivessem atento para situações que tivessem alguma atividade antimicrobiana. Apesar do potencial de sua descoberta, ele não prosseguiu em suas experiências. Talvez por não acreditar na possibilidade de efeito antibacteriano de drogas por via interna (participava do grupo de Almroth Wright, que pensava assim), talvez por desilusão com a falta de apoio dos colegas (teve negado seu ingresso na Academia Real de Medicina, teve dificuldade em encontrar químicos e micologistas que o auxiliassem na purificação da penicilina), ou quem sabe, por acreditar mais no potencial da lisozima, tendo privilegiado os trabalhos com ela em detrimento da penicilina. Pode ter influído também a instabilidade da penicilina, a dificuldade de produção. Já a equipe de Oxford, Florey à frente, logo percebeu o imenso potencial terapêutico da nova droga, mas o seu sucesso só foi possível por conta da equipe que, aliada ao conhecimento

técnico elevado, tinha também qualidades como tenacidade, perseverança e capacidade de improvisação.

A descoberta da penicilina foi uma grande revolução da medicina no século XX. A partir dela modificaram-se radicalmente as relações dos médicos com as infecções bacterianas e o estilo de pensamento dos médicos e dos pesquisadores em saúde. Ela foi o ponto de partida para a descoberta de novos antibióticos, contribuiu decisivamente para o aumento do conhecimento em farmacologia, bacteriologia e ciências afins e certamente é uma das maiores responsáveis pelo aumento da expectativa de vida da população mundial. No começo dos anos 60, a mortalidade das pneumonias bacterianas tratadas pela penicilina passou a ser de 6% na faixa etária de 12 a 29 anos, de 8% dos 30 aos 49 anos e de 27,5% em pacientes acima de 50 anos. Em 1929, essas taxas eram de 66%, 74% e 93% respectivamente.⁽¹⁶⁵⁾

No ano de 1945, os personagens principais dessa descoberta, Fleming, Florey e Chain foram contemplados com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, símbolo do reconhecimento científico internacional.

3.6. A Penicilina no Tratamento da Sífilis

Entre 12 e 14 de outubro de 1943, os americanos John F. Mahoney, R. C. Arnold e A.D. Harris apresentaram as primeiras e favoráveis observações acerca dos efeitos terapêuticos da penicilina em sífilis recente na reunião anual da *American Public Health Association*. Essas observações foram publicadas em dezembro de 1943 na revista *American Journal of Public Health and the Nation's Health*.⁽¹⁶⁶⁾

O que se conhecia da penicilina até então mostrava que ela era muito efetiva contra um grande número de bactérias, mas ainda não havia sido testada contra a sífilis. Pouco tempo antes, Arnold havia realizado experimentos que mostraram que, *in vitro*, a penicilina não possuía efeito contra o *Treponema pallidum*. Mesmo assim, resolveu testar a droga em dois coelhos infectados experimentalmente e verificou que os cancros sífilíticos desapareceram rapidamente. Com o resultado favorável, Arnold e Mahoney testaram a droga em outros coelhos com sífilis primária, obtendo rápida cura das lesões luéticas.⁽¹⁶⁷⁾

O próximo passo foi observar a ação do antibiótico em humanos. A penicilina foi então experimentada em quatro pacientes do sexo masculino portadores de sífilis recente, que não tinham ainda recebido nenhum tratamento. Todos eles apresentavam apenas um cancro, com pesquisa positiva do *Treponema pallidum* em campo escuro. Foram realizados testes sorológicos no primeiro dia de tratamento e repetidos semanalmente, com a utilização de vários métodos: Kline (precipitação), Mazzini (floculação), Kahn

(precipitação), Hintom (floculação), Eagle (floculação) e Kolmer (fixação de complemento).

O esquema de tratamento consistiu na administração de 25.000 unidades de penicilina a cada quatro horas, por via intramuscular, durante oito dias, totalizando 1.200.000 unidades e 48 injeções, todas no glúteo. Pesquisas de treponema em campo escuro foram realizadas a cada quatro horas após o início do tratamento e “nenhuma forma espiral foi observada após a 16ª hora”. Os testes sorológicos negativaram-se em cerca de três meses.⁽¹⁶⁶⁾ A cura clínica das lesões foi rápida e total. Certamente, Mahoney e seus colegas tinham plena ciência de que estavam diante de uma droga com imenso potencial terapêutico contra a sífilis, capaz de eliminar os treponemas rapidamente e praticamente isenta de efeitos tóxicos. Além disso, a penicilina já se mostrara bastante promissora em outros testes clínicos contra várias infecções bacterianas. Nas conclusões, todavia, preferiram um tom cauteloso, ressaltando a necessidade de novos ensaios para estabelecimento correto da melhor dose e tempo de duração da terapêutica. Ressaltaram também a necessidade de maiores discussões antes da adoção desta nova maneira de tratar a sífilis.

Os mesmos pesquisadores forneceram novos dados sobre os quatro pacientes, em setembro de 1944, num trabalho assinado também por Sterner e Zually e publicado no *Journal of the American Medical Association*.⁽¹⁶⁸⁾ Todos os pacientes obtiveram cura rápida das lesões penianas e negatificação dos testes laboratoriais num período médio de três meses. O único caso considerado como insucesso foi o de um paciente que nove meses depois do

início do tratamento (mais precisamente no 286º dia), apresentou reação positiva em todos os testes sorológicos. Embora considerassem como falha, os autores aventaram a possibilidade de reinfecção, possibilidade aliás bem lógica, pois naquela ocasião o paciente estava no curso de um tratamento para uretrite e apresentava lesão peniana onde foram encontrados treponemas.

A partir dessa primeira comunicação de Mahoney, Arnold e Harris, vários outros ensaios foram realizados visando à avaliação de sua capacidade terapêutica, à observação de efeitos colaterais e à determinação da dose ideal, do tempo de uso e do intervalo das aplicações.

Médicos influentes mostravam-se otimistas com o advento da penicilina. Era o caso do professor Chester S. Keefer da Universidade de Boston, que em abril de 1944 vaticinava que o novo antibiótico seria extremamente útil no tratamento da sífilis.⁽¹⁶⁹⁾

Eram tempos de guerra e a penicilina era estratégica e de importância vital para as Forças Armadas dos EUA. O potencial terapêutico da droga justificava investimentos elevados em pesquisa. As doenças venéreas, particularmente a sífilis, representavam um problema de grande magnitude entre os soldados e era responsável por muitas baixas. No dia 26 de junho de 1944, a penicilina foi adotada pelo exército americano como a droga de escolha no tratamento da sífilis, mesmo sem informações seguras sobre seu valor.⁽¹⁷⁰⁾ Sabia-se todavia do seu efeito benéfico no curto prazo e da ausência de efeitos colaterais, o que deve ter influenciado tal decisão, levando em conta a urgência e a extensão do problema nas Forças Armadas. Toda a penicilina produzida

era destinada para uso militar, com exceção de pequena parte que era destinada a pesquisas.⁽¹⁷¹⁾

Os órgãos oficiais de saúde americanos tiveram capital importância no desenvolvimento de ensaios clínicos para determinação do real valor da penicilina no tratamento da sífilis. O *Subcommittee on Venereal Diseases of the National Research Council* nos EUA criou o *Penicillin Panel* com a finalidade de realizar estudos sobre os efeitos terapêuticos da penicilina em sífilis, com ênfase especial à sífilis recente e à neurosífilis. Esse estudo foi iniciado ainda em 1943 e teve a participação de 23 clínicas e centros de pesquisa americanos. O estudo relativo à sífilis recente foi coordenado por Joseph E. Moore, de Baltimore, por J.F. Mahoney, diretor médico do *U.S. Public Health Service*, pelos médicos militares Walter Schwartz e Thomas Sternberg do corpo médico do exército dos Estados Unidos e por Barry Wood de St.Louis. Mais tarde, J.R. Heller Jr. da Divisão de Doenças Venéreas da *U.S. Public Health* foi agregado ao grupo coordenador.

Esse foi o primeiro grande estudo em larga escala e merece aqui alguns registros. No protocolo montado, os procedimentos foram padronizados e o suprimento de penicilina foi disponibilizado por órgãos oficiais. O protocolo estabelecia como parâmetros invariáveis que a penicilina seria utilizada somente por via intramuscular, a cada três horas, durante 7,5 dias. As variáveis a serem estudadas eram a dose total de penicilina e a associação com outras drogas. Somente seriam tratados casos cujo diagnóstico não deixasse margem a qualquer dúvida.

Em setembro de 1944, foram apresentados os primeiros resultados, relativos a 1418 casos, estudados no período de setembro de 1943 a maio de 1944,⁽¹⁷²⁾ que mostraram o rápido desaparecimento do *Treponema pallidum* das lesões abertas, tanto nos que receberam a dose mínima 1000 U a de três em três horas (desaparecimento do treponema nas lesões em 21 horas em média), quanto nos grupos que receberam a dose máxima de 40.000 U a cada três horas (tempo médio de 14 horas para a eliminação dos treponemas nas lesões). Mostraram também cura clínica das lesões com todas as dosagens, sem falhas, mais rapidamente com doses totais de 300.000 U ou mais.

O principal parâmetro utilizado para a definição de insucesso do tratamento, todavia, foi a incidência de recidivas. Os autores definiram a recidiva como sendo os casos em que ocorreram novas manifestações clínicas da doença (recidiva clínica) e os casos em que houve positividade dos testes sorológicos que haviam se tornado negativos após o tratamento, ou aumento pronunciado dos títulos após diminuição com o tratamento (recidiva sorológica). Observou-se que os pacientes que receberam dose total de 60.000U foram os que apresentaram maior taxa de recidiva (28,2%), enquanto que as menores taxas foram observadas nos pacientes que utilizaram 320 mg de Mapharsen, em associação com 60.000 U de penicilina (nenhum caso), ou a 300.000 U (taxa de 1,4%). Os pacientes que receberam 1200.000 U apresentaram 2,0% de recaídas.

A respeito dessa “recidiva sorológica”, o Dr. Brusting da Clínica Mayo chama a atenção dos médicos para a tendência que havia então de se tratar o exame e não o paciente. Lembra que em pacientes com sífilis latente que

foram tratados corretamente, não haveria a necessidade de novo tratamento apenas em razão da persistência da positividade da sorologia.⁽¹⁷³⁾ Observe-se que nas chamadas recidivas clínicas estavam incluídas também possíveis reinfecções.

Outro ponto importante é que a dose de 320 mg de Mapharsen era considerada como dose de efeito subterapêutico, ou seja, provavelmente os autores queriam verificar se a associação da penicilina com o derivado arsenical, ambos em doses baixas, teriam efeito de sinergismo.

Apesar dos resultados favoráveis em sífilis recente, os autores concluíram que a penicilina não era adequada para aplicação em massa, devido às dificuldades práticas como necessidade de internação, aplicação de três em três horas dia e noite. Tal procedimento seria possível nas Forças Armadas, mas inviável para a população civil, por causa da enorme demanda. A viabilização da massificação do tratamento dependeria do desenvolvimento de métodos que permitissem o uso ambulatorial. Outra interessante conclusão dos pesquisadores foi que esperava-se, a exemplo do que ocorria com os tratamentos arsenicais, que 5 a 15% dos casos de sífilis fossem resistentes à penicilina. O maior número de recidivas nas formas secundárias fez com que os autores postulassem que, para esta forma, a dose do antibiótico deveria ser maior que 1.200.000 U. Aqui cabe a observação de que a formulação da hipótese de que seria esperada uma taxa de insucesso semelhante à do arsênico foi embasada apenas na experiência pessoal dos pesquisadores, no seu estilo de pensamento, levando a crer que eles ainda não acreditavam na

possibilidade de a penicilina ter melhor desempenho de cura que os sais de arsênico.

Novas observações sucediam-se rapidamente. O tratamento tradicional com arsênico e bismuto provocava efeitos colaterais importantes e frequentes insucessos. Os pesquisadores Russel A. Nelson e LeRoy Duncan, da Johns Hopkins University, resolveram testar a penicilina em seis casos de sífilis secundária com lesões psoriasiformes resistentes ao tratamento com arsênico e bismuto. Obtiveram cura clínica e bacteriológica em todos os casos, empregando doses que variaram de 60.000 U a 2.400.000 U. O melhor resultado foi com a dose de 2.400.000 U, (60 injeções de 40.000 U, IM a cada três horas) dia e noite. Com a dose de 60.000 unidades foi necessário um segundo tratamento.⁽¹⁷⁴⁾

A determinação da dose ideal de penicilina era um importante objetivo dos diversos ensaios clínicos. A dose do antibiótico no trabalho pioneiro de Mahoney, Arnold e Harris foi escolhida de maneira aleatória. Em uma publicação posterior, o próprio Arnold esclareceu que a dose de 25.000 unidades foi determinada pelo fato de que as raras ampolas disponíveis pela equipe continham esta quantidade de penicilina. O intervalo entre as doses foi determinado por estudos prévios em coelhos e o tempo de tratamento de oito dias foi definido com base no tempo que se usava então para o tratamento arsenical na forma intravenosa contínua.⁽¹⁶⁷⁾

Pesquisas concomitantes acentuavam a observação de que com baixas doses de penicilina, as taxas de recidiva eram altas, aqui consideradas as recidivas clínicas, com novas lesões ou sorológicas, caracterizadas por

positivação das reações que tinham se tornado negativas ou pelo aumento acentuado dos títulos após alguns meses de seguimento. A dose de 60.000 U era frequentemente usada nas pesquisas e mostrava altas taxas de recidiva. Em trabalho de março de 1945, para tratamento de sífilis recente, os autores observaram recidivas de 81% após nove meses do tratamento com 60.000U e 45% após seis meses do tratamento com 300.000 U de penicilina.⁽¹⁷⁵⁾

A penicilina era efetiva contra a *Neisseria gonorrhoeae*, com a utilização de dose total de 50.000 a 100.000 U. Como o período de incubação da gonorreia é mais curto, seus sintomas se manifestam mais cedo e muitos pacientes simultaneamente infectados com sífilis e gonorreia receberam frequentemente penicilina em doses baixas para o tratamento da sífilis. Nesses casos os pesquisadores relataram que era frequente o aumento do período de incubação da sífilis, bem como as recorrências das manifestações luéticas. Mesmo com baixas doses, a penicilina provocava desaparecimento do treponema das lesões, inviabilizando a sua pesquisa em campo escuro.⁽¹⁷⁶⁾

Por outro lado, surgiam experimentos mostrando que, com doses maiores, o efeito da penicilina aumentava em determinadas situações clínicas. Leo Loewe mostrou que doses elevadas de penicilina podiam curar casos de endocardite bacteriana estreptocócica, condição frequentemente fatal, e que não respondia às dosagens habituais dos primeiros tempos.⁽¹⁷¹⁾

A necessidade da aplicação da penicilina a intervalos de tempo muito curtos, duas ou três horas, certamente era um dos problemas que precisavam ser resolvidos. Uma tentativa de solução foi desenvolvida por Romansky e Rittman, com a utilização de veículo composto por uma mistura de 95,2% de

óleo de amendoim e 4,8% de cera de abelha. Essa solução era capaz de manter níveis sanguíneos de penicilina por sete horas ou mais, enquanto que as soluções salinas mantinham nível sanguíneo da substância por duas a três horas. Nos primeiros pacientes testados com este tipo de preparação, em 1944, utilizou-se uma única injeção de penicilina em 12 pacientes com gonorreia, dos quais 11 ficaram curados.⁽¹⁷⁷⁾

Em outro artigo, publicado em dezembro de 1946, Romansky e Rein mostraram que com a utilização de penicilina cálcica em cera de abelha e óleo de amendoim, o antibiótico permanecia no sangue por 20 a 24 horas após a injeção e depois de oito dias de tratamento. Era detectada no sangue por cerca de 14 dias, ou seja, cinco a seis dias a mais que a penicilina aquosa, depois do esquema de injeções a cada três horas por sete dias e meio. Os autores trataram 75 pacientes com sífilis recente, dos quais 60 foram acompanhados e os resultados foram bons em 58 deles. Nos dois pacientes que foram considerados como insucesso de tratamento, os pesquisadores não explicam os critérios utilizados para terem sido considerados como falhas. O tratamento foi feito com uma única injeção diária intramuscular, na nádega, deltóide ou tríceps, de penicilina cálcica, com 300.000 U diluídas em 1cc de veículo contendo 4,8% de cera de abelha em óleo de amendoim, em oito dias de tratamento, atingindo a dose total de 2.400.000 U. Os autores consideraram que a dor da aplicação era mais aceitável do que o desconforto das oito injeções diárias que se utilizavam para a utilização da penicilina sódica em solução aquosa. Foram observados dois casos de reações alérgicas urticarianas que apareceram após cinco dias do fim do tratamento.⁽¹⁷⁸⁾

O JAMA apresenta, no mesmo artigo, a opinião de vários médicos a respeito do trabalho de Romansky, e o tom é de expectativa positiva, acreditando que a técnica é promissora. Todavia, entre os problemas apresentados, a questão das reações alérgicas aparece com frequência. Kulchar diz que de 98 pacientes tratados, nove tiveram urticárias severas e sugere que a penicilina cálcica tinha maior potencial alergênico que a penicilina sódica, ou que a causa seja o próprio veículo. Relatou 11% de falhas, com base em critérios sorológicos, bem acima do encontrado por Romansky. Sternberg tratou 200 pacientes com 300.000 U diárias de penicilina cálcica (dose total de 2.400.000 U) em óleo-cera e obteve resultados semelhantes aos que se verificam com o uso de penicilina sódica aquosa em oito injeções diárias. Sulzberger alerta para maior incidência de efeitos negativos no local da injeção. Os Drs. Cohn, Rosenthal e Grunstein, de New York, informaram que o *Venereal Disease Research Unit* iniciou pesquisa utilizando penicilina sódica em veículo de água e óleo, em injeções diárias de 400.000 U a 1.000.000 U por cinco dias, ou seja, utilizando 2 a 5 milhões de unidades na dose total para tratamento de sífilis recente. Os resultados foram muito bons, com apenas uma recidiva clínica, sobre a qual não entram em maiores detalhes.

Antes disso, no Brasil, o Dr. Glynne Rocha comunicava que já havia feito uso da penicilina em preparado de óleo-cera na sífilis, em novembro de 1945. Na ocasião tratou um paciente com sífilides papulosas, utilizando 200.000 U de oito em oito horas, perfazendo um total de 1.200.000 Unidades Oxford e obteve regressão do quadro clínico e redução rápida dos títulos sorológicos. Ao final

do artigo, Rocha lembra que aquele foi “o primeiro caso de tratamento da sífilis recente pela penicilina em veículo óleo-cera”.⁽¹⁷⁹⁾

Vários critérios eram empregados para avaliação dos tratamentos anti-luéticos, entre eles o efeito inicial nas lesões, o controle da contagiosidade, a toxicidade, a incidência de recidivas clínicas, a incidência de recidivas sorológicas, a manutenção da soronegatividade, a incidência de neurosífilis, sintomática ou assintomática, a incidência de manifestações tardias, a incidência de reinfecção após o tratamento e a prevenção da sífilis congênita.⁽¹⁷⁰⁾

A experiência de longos anos com drogas como mercúrio, sais de arsênico e bismuto mostrava que as taxas de recidiva eram altas nos tratamentos antiluéticos e isso fazia parte do imaginário e do estilo de pensamento do médico. Assim, com o surgimento da penicilina, a avaliação de sua eficiência era baseada em acompanhamento de longo prazo. Não se falava em cura no período imediatamente subsequente ao tratamento. Nos primeiros tempos da penicilina no tratamento da sífilis, era nítido o tom de prudência nas publicações, sempre na expectativa de que o futuro esclarecesse o real valor desse medicamento.

As taxas de recidiva clínica e laboratorial eram o principal critério para a avaliação do efeito da penicilina. As falhas de tratamento eram geralmente definidas como recidivas clínicas, ou seja, aparecimento de novas lesões após o tratamento ou como recidivas laboratoriais, naqueles casos em que os testes positivavam após terem ficado negativos com o tratamento, ou apresentavam

súbita elevação dos títulos. Frequentemente as reinfecções eram consideradas como recidivas e incluídas como deficiência na terapêutica.⁽¹⁸⁰⁾

Paul O'Leary da Clínica Mayo, que se tornou referência no tratamento da sífilis, aponta que a possibilidade de reinfecção era muito maior entre os pacientes tratados com penicilina do que com aqueles tratados com as outras drogas. A explicação seria o fato de que a penicilina seria dada tão rapidamente que não daria tempo do organismo organizar sua imunidade contra o *Treponema pallidum* e, quando exposto novamente, seria fácil readquirir a infecção. Isso estava levando a um outro problema, a chamada "sífilis ping-pong" (na Inglaterra conhecida como 'tennis syphilis'): o marido contrairia a sífilis em relacionamento extraconjugal e a transmitiria à esposa. Tratado com penicilina, seria novamente infectado pela esposa, que tratada poderia ser novamente contaminada, formando um círculo vicioso.⁽¹⁸¹⁾

Vários estudos foram realizados com o objetivo de determinar a melhor dose total e o tempo necessário de tratamento. O major William Leifer, do corpo médico do exército americano, publicou trabalho em que relata o acompanhamento de 96 pacientes com sífilis primária e secundária, tratadas com dose total de 1.200.000 U.O. de penicilina em solução salina, aplicadas em regime de internação hospitalar, (20000 U a cada três horas, por sete dias e meio). Em todos os pacientes observou-se a remissão das lesões primárias e secundárias, sendo que em oito deles ocorreram recidivas. Essas recidivas foram caracterizadas pelo aparecimento de lesões cutâneo-mucosas em cinco pacientes (quatro dos quais com pesquisa de treponema positiva), pela positividade do teste de Khan em um paciente cujo reexame do liquor tornou-se

“anormal” e pelo aparecimento de sintomas neurológicos em outros dois doentes. O autor considerou como possível reinfecção apenas dois desses oito casos. Nos outros seis, apesar de as recidivas terem ocorrido três e quatro meses após o tratamento, e de serem pacientes jovens entre 18 e 35 anos, a possibilidade de reinfecção não foi cogitada. Nos demais casos foram obtidas a cura clínica e a negatificação do teste de Khan. Isso levou Leifer a considerar que 1.200.000 U de penicilina em oito dias poderia curar a sífilis recente, todavia, lembra que os resultados eram preliminares e que o esquema ideal para o tratamento da sífilis secundária ainda precisava ser trabalhado e provavelmente seriam necessárias doses maiores ou tempo mais prolongado de tratamento.⁽¹⁸²⁾

Em uma comunicação conjunta do *Committee on Medical Research* e do *United States Public Health Service*, o JAMA publicou, na sua edição de 25 de maio de 1946, os resultados parciais de um grande estudo realizado nos Estados Unidos da América, referente ao emprego da penicilina em 11.589 pacientes com sífilis recente em todo o país. Esses pacientes foram acompanhados por equipes de 41 clínicas, públicas e privadas, financiadas e supervisionadas pelo *National Institute of Health*. Foram analisados 26 esquemas de tratamento, nos quais a forma de administração intramuscular foi mantida constante e estudadas as variáveis: tempo de administração (variou de 4 a 15 dias), o intervalo de aplicação das injeções (entre três e seis horas), e a dose total (entre 60.000 a 2.400.000 unidades). Alguns dos esquemas utilizaram combinação da penicilina com bismuto, arsênico ou hipertermia.

Os resultados mostraram que doses menores de penicilina provocaram taxas maiores de insucesso (62% com 60.000 unidades, contra 15% com 2.400.000 unidades). As taxas de insucesso aumentavam também em pacientes com maior tempo de infecção, utilizadas as mesmas doses. Como já foi dito, eram considerados como insucesso pacientes que apresentavam recidiva clínica ou sorológica, sendo que a recidiva sorológica se referia a positividade de reações que haviam negativado ou aumento dos títulos sorológicos após diminuição com o tratamento. Com a dose de 2.400.000 unidades, 70% dos pacientes apresentaram negativação sorológica após acompanhamento de sete meses enquanto essa taxa foi de apenas 30% entre os que receberam 60.000 U.

Outra conclusão importante do trabalho foi que os pacientes que receberam bismuto ou arsenoxide associados à penicilina, os índices de insucesso eram significativamente menores quando comparados aos pacientes que receberam a mesma dose de penicilina exclusiva.⁽¹⁸⁰⁾

Desde o trabalho pioneiro de Mahoney em 1943, a maior ênfase do uso da penicilina na sífilis se fez com uso da via intramuscular, que se mostrou mais adequada. A via endovenosa mostrou sempre resultados inferiores aos obtidos com a via intramuscular, com maiores taxas de insucesso.

Um trabalho de 1947 mostra persistência de soropositividade em 67,8% dos pacientes que receberam 10 milhões de U EV por gotejamento contínuo e 35,2% quando a dose foi de 25 milhões de unidades. 78% desses pacientes que mantiveram a soropositividade apresentaram recidivas.⁽¹⁸³⁾

A incidência de efeitos adversos da penicilina era pequena, o que sempre foi um aspecto positivo enfatizado pelos pesquisadores. No estudo inicial de Mahoney *et al.*, foi relatada uma incidência muito alta da reação de Herxheimer: 86 casos em cerca de 100 pacientes analisados em seu estudo.⁽¹⁶⁸⁾ Outros estudos confirmaram esses elevados índices: 91,6%, 56%.^(172,182) Em outro trabalho, todos menos um dos 275 pacientes que receberam penicilina por via endovenosa apresentaram reação de Herxheimer.⁽¹⁸³⁾ A reação de Herxheimer era diagnosticada pela ocorrência de febre e ou exacerbação das lesões sífilíticas logo após o início do tratamento.

Outras reações adversas eram infrequentes, principalmente urticárias, erupções eritematosas e distúrbios gastro-intestinais.⁽¹¹⁰⁾

3.6.1. Penicilina e Sífilis no Brasil

Na reunião de 30/12/1943 da Associação Paulista de Medicina, um médico chamado Moacyr Navarro teve uma enfática manifestação:

“(...)ainda agora voltam-se as vistas para um novo medicamento que surge com fama de panacéia na terapêutica das moléstias infecciosas, em rivalidade com as sulfanilamidas. A penicilina, este produto metabólico do “Penicillium notatum”, que o mundo profano quer conhecer melhor que nós, fôra tentada no tratamento da sífilis recente, com o resultado brilhante de cura em 24 horas (?!), segundo reza a imprensa leiga. (...) No setor da sífilis, pode afirmar-se, sem rebuços, nada se fez ainda com a penicilina, nem havia tempo para tais investigações, muito embora a imprensa leiga e até mesmo a ingênua e

apressada admiração de certos médicos venham trombeteando sobre o assunto, não ainda ventilado em meios científicos, nem sequer sancionado pelas boas publicações médicas. Ao contrário, o que está assentado até então, é que a penicilina é absolutamente inativa contra a sífilis”.⁽¹²⁸⁾

Provavelmente o Dr. Navarro ainda não tivera acesso ao trabalho pioneiro de Mahoney, Arnold e Harris, publicado também em dezembro de 1943, já repercutido pela imprensa leiga. No seu discurso, percebe-se que ele, em princípio, já considera a penicilina como ineficiente, demonstrando um outro tipo de reação, o prejulgamento, a tomada pessoal de posição, a defesa de uma preferência própria, decorrente do estilo de pensamento que ele apresentava ao estar vinculado a um coletivo de pensamento com esse tipo de posição doutrinária. A reação do Dr. Moacyr Navarro, ainda que em tom arrogante, reflete também um outro comportamento comum no meio médico que é o da prudência, de esperar as devidas comprovações científicas diante das novidades.

Por outro lado, seria de se esperar que também se manifestasse outro tipo de pensamento médico, o da busca do progresso técnico, da evolução do conhecimento. No Brasil, não demorou muito para que a nova droga fosse testada. O primeiro relato a respeito do uso da penicilina no tratamento da sífilis por médicos brasileiros foi publicado na edição de setembro de 1944 da Revista Brasileira de Medicina, por Arêa Leão, Nery Guimarães e Genard Nóbrega.⁽¹⁸⁴⁾ Os autores relatam o tratamento de seis pacientes com sífilis recente, cinco deles classificados como “lues primo-secundária” e o outro como “lues secundária”. Todos os pacientes eram do sexo masculino e os

tratamentos foram feitos em regime de internação hospitalar, no Hospital Evandro Chagas no Rio de Janeiro, a partir de abril de 1944. Todos os pacientes apresentaram bacterioscopia positiva das lesões e tinham a reação de Wasserman positiva (++++) antes do tratamento.

Cabe aqui um breve resumo de cada caso.

Caso 1: idade: 20 anos, evolução: três meses. Manifestações clínicas: protossifiloma, placas mucosas hipertróficas do ânus, placas mucosas da garganta, “língua luética cerebróide”. Tratamento: 200 U a cada quatro horas. Dose total= 13.200 U (11dias). Resultados: negatificação bacterioscópica, cicatrização do cancro e das placas mucosas do ânus. Persistiram as lesões orais. Paciente abandonou o hospital no 12º dia.

Caso 2: idade: 20 anos, evolução: quatro meses. Manifestações clínicas: cancro, placas mucosas na garganta e blenorragia. Tratamento: 400 U, (aumentada no 13º dia para 800 U) a cada quatro horas. Dose total= 50.000 U (47dias). Resultados: negatificação bacterioscópica e cicatrização do cancro. Persistiram as lesões orais. Paciente abandonou o hospital no 48º dia.

Caso 3: idade: 22 anos, evolução: não informada. Manifestações clínicas: protossifiloma no pênis, roséolas no rosto e membros, sífilides psoriasiformes palmo-plantares, placas mucosas orais, dores ósseas. Tratamento: 200 U, (aumentada no 15º dia para 400U e no 30º para 800 U) a cada 4 horas. Dose total= 120.000 U (44dias). Resultados: negatificação bacterioscópica e cicatrização do cancro. Persistiram as roséolas e demais lesões. Pela persistência da roséola, o tratamento foi suspenso no 44º dia e iniciado Salvarsan.

Caso 4: idade: 15 anos, evolução: dois meses. Manifestações clínicas: condilomas em ânus e períneo. Tratamento: 200 U a cada quatro horas. Dose total= 40.400 U (38 dias). Resultados: negatificação bacterioscópica e regressão das lesões.

Caso 5: idade 20 anos, evolução: oito meses. Manifestações clínicas: placas mucosas hipertróficas do ânus. Tratamento: 200 U a cada quatro horas. Dose total= 42.000 U (36 dias). Resultados: negatificação bacterioscópica e regressão das lesões.

Caso 6: idade 18 anos, evolução: três meses. Manifestações clínicas: placas mucosas hipertróficas do anus. Tratamento: 200 U a cada quatro horas. Dose total= 90.000 U (76 dias). Resultados: negatificação bacterioscópica e regressão das lesões.

Os autores classificaram esses resultados como: “parcialmente favoráveis com abandono do tratamento por parte dos doentes” (casos 1 e 2), “parcialmente favorável com abandono do tratamento, por insuficiente, nas doses empregadas” (caso 3) e “favoráveis com controle sorológico após o tratamento” (casos 4,5 e 6) e concluem que a penicilina poderá ter grande importância profilática.

Alguns aspectos desse trabalho merecem ser comentados. Em primeiro lugar, chama a atenção o fato de que foram empregadas doses muito baixas do antibiótico: apenas 200 a 800 unidades de quatro em quatro horas o que dava um total de 1.200 a 4.800 Unidades Oxford por dia. Mesmo com o tratamento sendo feito por vários dias, a dose total de penicilina empregada variou de 13.200 U a 120.000 U. O., doses muito menores do que as do ensaio

pioneiro de Mahoney, no qual foram empregadas o total de 1.200.000 U, em injeções de 25.000 U.O. a cada quatro horas.

Embora não esclareçam o motivo, os autores certamente tinham plena ciência de que estavam utilizando doses muito baixas, pois essa constatação é citada num ensaio praticamente concomitante, do qual participaram dois dos autores: Arêa Leão e Nery Guimarães, em que foi avaliada a ação da penicilina em casos de boubá, com a utilização de doses semelhantes de penicilina, também com resultados favoráveis.⁽¹⁸⁵⁾ É possível que a intenção dos pesquisadores tenha sido justamente avaliar o resultado do uso de pequenas quantidades de penicilina, talvez com vistas ao seu emprego profilático, bem como é provável que a escassez da droga tenha sido uma das razões para a utilização dessas baixas doses, já que toda a penicilina usada, tanto no ensaio para tratamento da sífilis como para o tratamento da boubá, foi produzida no Instituto Oswaldo Cruz, certamente de maneira artesanal.

Na Bahia, Flaviano Silva comunicou o tratamento, em outubro de 1945, de um paciente, estudante de medicina, com lesão sífilítica no dorso do terceiro dedo da mão direita. Este paciente recebeu 1.200.000 Unidades Oxford de penicilina, divididas em 60 injeções de três em três horas, mesmo esquema empregado no trabalho original de Mahoney, Arnold e Harris. O paciente apresentou reação de Jarish-Herxheimer, mas logo obteve melhora acentuada do quadro clínico: "(...) após a quarta injeção, tudo regrediu: a febre cedeu, os gânglios diminuíram e o cancro secou, mas a infiltração não desapareceu de todo." Após sete dias, tempo que durou o tratamento, foi feita nova reação de Wasserman, que permanecia fortemente positiva. Como nessa ocasião já

existiam várias comunicações dando conta de resultados muito bons com a penicilina, e tendo em vista a evidente resposta favorável ao tratamento, era de se esperar uma manifestação otimista do Prof. Flaviano, até porque ele mesmo começara a comunicação mostrando sua ansiedade em verificar o efeito da penicilina: “De há muito vínhamos pensando em empregar a penicilina num caso de sífilis recente, até que enfim encontramos ótima oportunidade de fazê-lo”. Apesar disso, como a reação de Wasserman permanecesse positiva, iniciou tratamento com Neo-Salvarsan e bismuto e concluiu que a nova droga poderia ser uma alternativa nos casos de intolerância aos tratamentos habituais.⁽¹⁸⁶⁾

Blair Ferreira, diretor do Hospital Antonio Aleixo em Belo Horizonte, casa de saúde destinada ao tratamento de doenças venéreas em mulheres, apresentou resultados de tratamentos de seis pacientes com penicilina, feitos entre novembro de 1946 e março de 1947. As pacientes tinham idade entre 10 e 22 anos, todas com diagnóstico confirmado por pesquisa direta de treponema e pela reação de Wasserman e foram tratadas em regime de internação hospitalar, recebendo injeções de Penicilina Squibb, na dose de 90.000 unidades por via intramuscular a cada duas horas, perfazendo um total de 5.400.000 unidades. Uma das pacientes tinha apenas o cancro. As cinco restantes tinham a forma secundária, inclusive a menina de dez anos. Uma delas tinha também gonorreia e outra estava grávida. Todas as pacientes obtiveram remissão clínica total. O acompanhamento laboratorial mostrou que, em apenas três delas, a reação de Wasserman tornou-se negativa. O Dr. Blair Ferreira limitou-se a apresentar os casos clínicos, não emitindo juízos de valor,

mas concluiu o seu trabalho em tom esperançoso e entusiasmado. Nas suas palavras:

“Estou certo de que a Penicilina imprimirá profundas modificações na orientação terapêutica atualmente em voga para o tratamento da Sífilis. Sabido como é, que os arsenicais e o bismuto tem com a Penicilina uma ação sinérgica, reforçando-lhe o efeito. Resultados mais brilhantes ainda poderão ser esperados do uso combinado desses elementos. Em relação à profilaxia e à luta contra as doenças venéreas, então, é que essa nova arma revela toda a sua amplitude de seu poderio, pois, ao mesmo tempo que esteriliza rapidamente as lesões sífilíticas abertas e contagiantes, estanca os focos de infecção gonocócica, tudo isso sem o menor efeito tóxico ou lesivo para o organismo do paciente”.⁽¹⁸⁷⁾

Alguns aspectos são dignos de nota no trabalho do Dr. Ferreira: apesar do tom entusiasmado e de ter obtido remissão das manifestações clínicas de todas as pacientes e a negatificação do teste de Wasserman em três delas, em nenhum instante ele menciona a possibilidade de cura completa. Uma das explicações para essa cautela poderia ser o paradigma estabelecido com a experiência existente com os tratamentos anteriores da sífilis, com mercúrio, derivados arsenicais e bismuto, que exigiam acompanhamento por anos, sem poder garantir a cura. Além disso, o uso da penicilina na sífilis era muito recente, o que impedia manifestações conclusivas. O paradigma da necessidade da negatificação total da reação de Wasserman também deve ter influído, pois em três das pacientes a reação permaneceu positiva, embora fossem as pacientes com quadro clínico mais antigo. Para o estágio de

conhecimento da época, a positividade da reação de Wassermann indicava a presença do treponema.

Chamou atenção, também, o fato de que o autor teve a cautela de apresentar as pacientes apenas pelas iniciais na tentativa de preservar o sigilo, mas em todos os casos foi informado o endereço completo, o que permitia fácil identificação das pacientes.

A questão da preservação do sigilo e da confidencialidade era condição fundamental na época para angariar a confiança dos doentes por se tratar de moléstia altamente estigmatizante. O tratamento dos casos ativos, por sua vez, também era condição fundamental nos programas profiláticos da sífilis ao interromper a cadeia de contágio.

Em uma reunião da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia, publicada em junho de 1945 nos Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia, a discussão de quatro mestres da dermatologia brasileira sobre o tratamento da sífilis deixa transparecer suas posições de cautela ante o novo antibiótico. Nessa reunião, Glynne Rocha “assinala a felicidade do tratamento da sífilis recente pela penicilina associada ao arsênico”, método que a seu ver abre novos horizontes na terapia da sífilis. Na discussão, Francisco E. Rabelo diz que ainda não tinha se animado a usar penicilina em lues recente e embora tenha tratado casos de sífilis nervosa com o novo antibiótico, com os “mais brilhantes resultados”, mostra-se também pouco entusiasmado, vaticinando que em futuro próximo a penicilina poderá substituir o bismuto no tratamento da sífilis. Por sua vez, Ramos e Silva salienta os bons resultados da associação da penicilina com o bismuto.⁽¹⁸⁸⁾

Em outra reunião publicada em dezembro de 1945, Glynne Rocha acentua que o melhor tratamento da sífilis recente é a associação da penicilina com o Arsenox, e concorda com a opinião do Dr. Ramos e Silva de que deve ainda ser feito bismuto após o tratamento combinado, para consolidação dos resultados.⁽¹⁸⁹⁾

Na reunião do Departamento de Dermatologia e Sifilografia da Associação Paulista de Medicina de 15 de março de 1951, os Drs. Sebastião de Almeida Prado Sampaio, José Martins de Barros, Murilo Viotti e Walter Belda, apresentaram trabalho em que trataram 42 pacientes com penicilina aquosa, administrada a cada quatro ou oito horas na dose total de 4.500.000 unidades, associadas a cinco injeções de 0,04 mg de Arsenox e 5 injeções de 0,07mg de Bismuto lipossolúvel. Em todos os pacientes houve remissão clínica. Somente em quatro casos não tinha havido negativação dos testes sorológicos, sendo que em três deles, os títulos estavam caindo. Apenas em um paciente os índices aumentaram, mas como havia fortes indícios de reinfecção, era grande a possibilidade de ter ocorrido 100% de sucesso com o tratamento. O título do trabalho era: *Tratamento da sífilis pela penicilina em solução aquosa com injeções intervaladas de 4 a 8 horas.*

Na discussão surgiram críticas quanto à denominação do trabalho por não mencionar o arsênico e o bismuto. Um dos participantes, Dr. Luis Baptista, recomendou prudência nas conclusões, a exemplo do que ocorria na escola francesa, devido ao pouco tempo de experiência com o antibiótico, “a fim de não exorbitarmos do nosso entusiasmo”. O Dr. Sampaio retrucou dizendo que já estava provado que a associação de arsênico ou bismuto nada acrescentava

como valor terapêutico ao esquema e que a experiência que se tinha então com a penicilina já era suficientemente forte para afirmar que ela tinha efeito terapêutico igual ou melhor que os metais e ação no mínimo tão duradoura quanto a deles.⁽¹⁹⁰⁾ Isso contrariava algumas opiniões do final da década de 1940 que apontavam que o arsenóxido em aplicação intensiva teria melhores resultados terapêuticos do que a penicilina em sífilis recente.⁽¹⁹¹⁾

A opinião do jovem Dr. Sampaio, então com 30 anos de idade, mostra o embrião da formação do fato científico que levaria à aceitação da penicilina exclusiva como o melhor tratamento antilúético e que romperia com o paradigma da necessidade do uso dos sais de arsênico e bismuto, que compunha o coletivo de pensamento relacionado ao tratamento da sífilis. As evidências produzidas experimentalmente alicerçavam a nova percepção de que a penicilina era efetiva no tratamento e podia levar à cura total da sífilis, podendo-se prescindir, sem qualquer prejuízo, da associação com os derivados arsenicais e com o bismuto.

Em 1951, surgiu a penicilina benzatina, descoberta por Szabo, Edward e Bruce, uma nova apresentação que era capaz de manter níveis sanguíneos do antibiótico por tempo mais prolongado, facilitando o tratamento. Ainda hoje a penicilina benzatina é a apresentação preferida na terapêutica da sífilis.⁽¹⁹²⁾

A penicilina exerceu grande influência no imaginário tanto do público em geral como no do próprio meio médico. George Bankoff, um conhecido venereologista britânico, escreveu em 1946 que, quando a penicilina se tornasse disponível para todos, seu teste mais sublime seria não somente a cura, mas seu uso preventivo. Nesse aspecto ele sonhava que o antibiótico

teria inúmeras aplicações. Poderia inclusive ser misturado aos produtos faciais de beleza e aos cremes dentais, de modo a proporcionar saúde à pele e aos dentes. Imaginava que mulheres poderiam usar batons impregnados com penicilina, que além de manter os lábios belos e convidativos, eliminariam o risco de infecção que têm todos os beijos.⁽¹⁹³⁾

4. CONCLUSÕES

4. CONCLUSÕES

Os avanços do saber médico em relação à sífilis ao longo dos últimos cinco séculos foram gradativos, mas permeados por rupturas epistemológicas, abruptas ou não, que modificaram a maneira de entender a enfermidade e consequentemente o seu tratamento. O estilo de pensamento dos médicos em cada momento histórico determinou a elaboração e apropriação de diversos conceitos que buscavam explicar a doença. Assim, surgiram explicações místicas e astrológicas, a associação da doença a um “veneno” que contaminava o organismo e que podia ser transmitido a outras pessoas e o entendimento de que todas as doenças de transmissão sexual seriam uma única doença, o Mal Venéreo.

Esse modo de pensar prevaleceu desde o começo do século XVI até o segundo quartel do século XIX, quando a observação e a experimentação demonstraram que sífilis e gonorreia eram enfermidades distintas e isso foi possível graças a mudanças no estilo de pensamento científico e à influência dos coletivos de pensamentos que iam sendo formados na medida em que novas descobertas eram agregadas.

Com o advento da teoria microbiana das doenças houve uma nova revolução no conhecimento médico. A capacidade dos micro-organismos de produzirem doenças passou a influenciar fortemente o pensamento científico no terço final do século XIX. Numerosas doenças tiveram seus agentes etiológicos identificados. Foi esse estilo de pensamento voltado para os germes que provocou, nos primeiros anos do século XX, as maiores mudanças no

conhecimento sobre a sífilis. Em cerca de três anos o agente etiológico foi identificado, um modelo animal foi descoberto e surgiu um método laboratorial capaz de diagnosticar a doença.

As primeiras tentativas de tratamento da sífilis tiveram como base as teorias hipocrático-galênicas do equilíbrio dos humores e consistiam em sangrias, sudoríficos, laxantes, dietas alimentares e medidas gerais. Com relação ao tratamento “específico”, pode-se identificar três grandes eras: a primeira, podemos chamar de era do mercúrio (o primeiro medicamento tido como específico). O mercúrio começou a ser usado nos últimos anos do século XV e reinou absoluto até 1909, quando surgiu a era dos sais de arsênico, com a apresentação da arsphenamine, o Salvarsan, a genial descoberta de Paul Ehrlich. Finalmente, em 1943 começa a era dos antibióticos, especificamente da penicilina, que ainda hoje é o tratamento de escolha para a sífilis.

As técnicas e embasamentos teóricos produzidos tanto nas descobertas da arsphenamine, como da penicilina constituíram-se em marcos fundamentais no avanço do conhecimento médico e serviram de base para grande número de pesquisas e desenvolvimento de novos medicamentos. A recepção e aceitação dessas drogas pela classe médica, todavia, foi cautelosa e inicialmente houve relutância e resistência na substituição dos antigos tratamentos. A aceitação da penicilina como droga de escolha no tratamento da sífilis ocorreu de forma gradativa, à medida em que iam sendo rompidos antigos paradigmas e produzidas evidências científicas que atestavam o seu valor terapêutico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3ª ed. São Paulo(SP): Artes Médicas; 2007.
2. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico. tratamento e controle. An Bras Dermatol 2006; 81(2):111-26.
3. Fraser CM, Norris SJ, Weinstock GM, White O, Sutton GG, Dodson R. Complete Genome Sequence of *Treponema pallidum*, The Syphilis Spirochete. Science 1998; 281:375-88.
4. Burke P. Abertura: a nova história, seu passado, seu futuro. In: Burke P, organizador. A escrita da história: novas perspectivas. 1ª ed. São Paulo: Editora Unesp; 1992. p.7-37.
5. Rosa CB. Revista Eletrônica em Ciências Humanas. 2003; Disponível em: <http://www.unirio.br/morpheusonline/Numero02-2003/clauiabeltr%C3%A3o.htm>.
6. Quetel C. The history of syphilis. Baltimore (MD): Johns Hopkins Paperbacks; 1992.
7. Carrara S. Tributo a Venus. A luta contra a sífilis no Brasil, da passagem do século aos anos 40. Rio de Janeiro (RJ): Editora Fiocruz; 1996.

8. Löwy L. Ludwik Fleck e a presente História das Ciências. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 1994; 1(1):7-18.
9. Fleck L. *Genesis and Development of a Scientific Fact*. Chicago (IL): University of Chicago Press; 1981.
10. Camargo Jr. KR. Sobre palheiros, agulhas, doutores e o conhecimento médico: o estilo de pensamento dos clínicos. *Cad Saude Publica* 2003; 19(4):1.163-74.
11. Obregón D. La construcción social del conocimiento: los casos de Kuhn y de Fleck. *Revista Colombiana de Filosofía de la Ciencia* 2003; 3(6-7):41-58.
12. Pfuetzenreiter MR. Epistemologia de Ludwik Fleck como referencial para a pesquisa nas ciências aplicadas. *Episteme* 2003; 16: 111-35.
13. Rotschild BM. History of syphilis. *Clin Infect Dis* 2005; 40(10):1454-63.
14. Morton RS, Rashid S. "The syphilis enigma": the riddle resolved? *Sex Transm Infect* 2001; 77(5):322-4.
15. Arrizabalaga J, Henderson J, French R. *The Great Pox - The French Disease in Renaissance Europe*. New Haven e London: Yale University Press; 1997.

16. Rosemberg SLM. The lure of medical history: two sixteenth doctors on syphilis and guaiacum - Fracastoro and Ferri. *Cal West Med* 1931; 35(5):371-6.
17. Jeanselme E. *Traité de la syphilis*. Paris: G. Doin & Cie Editeurs; 1931.
18. Nascimento DR, Gouvêa G. O signo da culpa na história das doenças. 2006. Disponível em: <http://www.rj.anpuh.org/Anais/2006/conferencias/Dilene%20Raimundo%20do%20Nascimento%20e%20George%20Gouvea.pdf>.
19. Carrara S. A geopolítica simbólica da sífilis. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 1996; 3:391-408.
20. Souza AT. *Curso de História da Medicina- das origens ao fim do século XVI*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1996.
21. Major RH. *Classical Descriptions of Disease*. 3rd ed. Springfield (MA): Charles C Thomas Publisher; 1965.
22. Ricón-Ferraz A. Early work on syphilis: Diaz de Ysla's treatise on the serpentine disease of Hispaniola Island. *Int J Dermatol* 1999; 35: 222-7.
23. Scliar M. *A paixão transformada. História da medicina na literatura*. São Paulo (SP): Companhia das Letras; 1996.

24. Thyresson N. Girolamo Fracastoro and Syphilis. *Int J Dermatol* 1995; 10(34):735-9.
25. Amaral A. Sifilis - Moléstia e termo. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Nacional do Livro; 1966.
26. Villalobos FL. Tratado sobre las pestíferas bubas. In: RH Major, organizador. *Classical descriptions of disease*. 3rd ed. Springfield (MA): Charles C Thomas Publisher; 1965. p. 17-9.
27. Moore M, Solomon HC. Joseph Grunpeck and his neat treatise (1496) on the French Evil. A translation with a biographical note. *Br J Vener Dis* 1935; 11(1):1-27.
28. Von Hutten U. De Guaiaci Medicina et Morbo Gallico. In: Major RH, organizador. *Classic descriptions of disease*. Springfield (MA): Charles C. Thomas Publisher; 1965. p. 28-35.
29. Leoniceno N. Liber de Morbo Gallico. In: Major RH, organizador. *Classic Descriptions of Disease*. Springfield (MA): Charles C. Thomas Publisher; 1965. p. 13-6.
30. Knell RJ. Syphilis in Renaissance Europe: rapid evolution of an introduced sexually transmitted disease?. *Proc Biol Sci* 2004; 271(Supl 4):174-6.

31. Guerra F. Historia de la medicina. Madrid: Ediciones Norma S.A.; 1989.
32. Kusugawa S. The Medical Renaissance of the sixteenth century: Vesalius, medical humanism and bloodletting. In: Elmer P, editor. The healing arts: disease and society in Europe, 1500-1800. Manchester: Manchester University Press; 2004. p. 58-83.
33. Cairus H. Da natureza do homem Corpus hipocraticum. Hist Cienc Saude Manguinhos 1999; 6(2):395-430.
34. Kusugawa S. Medicine in Western Europe in 1500. In: Elmer P, editor. The healing arts: disease and society in Europe, 1500-1800. Manchester: Manchester University Press; 2004. p. 1-26.
35. Mosse C. As lições de Hipócrates. In: Goff JL, organizador. As doenças tem história. Lisboa: Terramar; 1997.
36. Czeresnia D. Do contágio à transmissão: uma mudança na estrutura perceptiva de apreensão da epidemia. Hist Cienc Saude Manguinhos 1997; 4(1):75-94.
37. Genius HD. Madness and the Mysterries of Syphilis. New York: Basic Books; 2003.

38. Abraham JJ. Some account of the history of the treatment of syphilis. *Bener J Vener Dis* 1948; 24(4):139-42.
39. Shea JG. Two minutes with Vens, two years with mercury- mercury as a antisyphilitic chemoterapic agent. *J R Soc Med* 1990; 83:392-5.
40. Vigo J. *Practica in arte chirurgica copiosa* (1514). In: RH Major, editor. *Classical Descriptions of Disease*. Springfield: Charles C. Thomas Publisher; 1965. p. 25-8.
41. Torres JS. O mercúrio e sua evolução histórica como antisifilítico. *Laboratorio Clinico* 1944, mar-abr:83-9.
42. Feder G. Paradigm lost: a celebration of Paracelsus on his quincentenary. *Lancet* 1993; 341(8857):1396.
43. Borzelleca JF. Paracelsus: herald of modern toxicology. *Toxicol Sci* 2000; 53:2-4.
44. Brown WI, Donohue JF, Axnick NW, Ewen NH, Jones OG. *Syphilis and other Venereal Diseases*. Cambridge: Harvard University Press; 1970.
45. Jolliffe DM. A history of the use of arsenicals in man. *J R Soc Med* 1993; 86: 287-9.

46. Waxman S, Anderson KC. History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy. *Oncologist* 2001; 6:3-10.
47. Hudson MM, Morton RS. Fracastoro and syphilis, 500 years on. *Lancet* 1996; (348):1495-6.
48. Blanco MT, Mazzini MA. *Dermatologia e Sifilologia*. Buenos Aires: Libreria Hachete; 1952.
49. Elmer P. *The Healing Arts: Health, Disease and Society in Europe, 1500-1800*. Manchester: Manchester University Press; 2004.
50. Allen PL. *The Wages of Sin: Sex and Disease, Past and Present*. Chicago: University of Chicago Press; 2000.
51. Flegel K. Changing concepts of the nosology of gonorrhoea and syphilis. *Bull Hist Med* 1974; 48(4):571-88.
52. Waugh M. The progress of venereology in Europe since the sixteenth century. *Clin Dermatol* 2002; (20):119-21.
53. Oriel JD. The history of non-gonococcal urethritis. *Genitourin Med* 1996; (72):374-9.
54. Garmus L. *Bíblia Sagrada*. 45ª ed. Petrópolis(RJ): Editora Vozes; 2001.

55. Hunter J. A treatise on the Venereal Disease. 2nd ed. Philadelphia: Blanchard and Lea; 1859.
56. Weimerskirch PJ, Richter GW. Hunter and Venereal Disease [Carta]. *Lancet* 1979; 1(8114):503-4.
57. Lederman WD. John Hunter and the gonococcus. *Rev Chilena Infectol* 2003; 54-5.
58. Humble R. Time to finally abandon a false trail. *Scottish Med J* 2003; 4(48): 125-6.
59. Qvist G. Some controversial aspects of John Hunter's life and work. *Ann R Coll Surg Engl* 1979; 61:219-23.
60. Benedek TG. Gonorrhoea and the Beginnings of Clinical Research ethics. *Perspect Biol Med* 2005; 48(1):54-73.
61. Dracoby A. Theoretical change and therapeutic innovation in the treatment of syphilis in Mid-nineteenth century France. *J Hist Med Allied Sci* 2004; 59:522-54.
62. Caldas C. Ligeiras considerações acêrca das principaes theorias syphilographicas. *Gazeta Medica da Bahia* 1866; (8):89-92.

63. Ross JE, Tomkins SM. The British Reception of Salvarsan. *J Hist Med Allied Sci* 1997; 52:398-423.
64. Entralgo PL. *Historia de la medicina*. Barcelona: Masson; 1978.
65. Anônimo. A Bacteria da Syphilis. *Gazeta Medica da Bahia* 1882; 5(14):212-5.
66. Moulin M. The germ theory of syphilis from a clinical point of view. *Ann Surg* 1891; 13(6):417-26.
67. Pereira V. Da história do microbio da Syphilis por Bricon. *Gazeta Medica da Bahia* 1885; 7(16):334-8.
68. Metchnikoff E, Roux E. Etudes expérimentales sur la syphilis. *Ann Inst Pasteur* 1903; 12:809-21.
69. Lindenmann J. Siegel, Schaudinn, Fleck and the etiology of syphilis. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2001; 32(3):435-55.
70. Souza EM. Há 100 anos, a descoberta do *Treponema pallidum*. *An Bras Dermatol* 2005; 80(5):547-8.
71. Pinilla AE, López MC, Viasus DF. Historia del protozoo *Entamoeba histolytica*. *Rev Med Chil* 2008; 136(1):118-24.

72. Thorburn AL. Fritz Richard Schaudinn, 1871-1906: Protozoologist of syphilis. *Br J Vener Dis* 1971; 47:459-61.
73. Waugh M. The centenary of *Treponema pallidum*: On the Discovery of *Spirochaeta pallida*. *Skinmed* 2005; 5(4):313-5.
74. McWeeney EJ. Spirochaetae in syphilis. *BMJ* 1905; 1:1262-3.
75. Bialynicki-Birula R. The 100th anniversary of Wasserman-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol* 2008; 26:79-88.
76. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests of syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(1):1-21.
77. Reyna OP. Paul Ehrlich: de las tinciones a las balas mágicas. Academia Nacional de Medicina Lima-Perú, *Anales* 2004; 200:108-16.
78. Schwartz RS. Paul Ehrlich's Magic Bullets. *N Engl J Med Overseas Ed* 2004; 350(11):1079-80.
79. Venita J. Paul Ehrlich. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2001; 125:724-5.
80. Calvo A. Ehrlich y el concepto de "bala mágica". *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(1):90-2.

81. Drews J. Paul Ehrlich: Magister Mundi. 3 ed. Nature 2004; p.1-5.
82. Zepeda CAJ. Diagnostico bacteriologico de la tuberculosis. Revista Medica Hondureña 1987; 55(3):250-8.
83. Ehrlich P. Über die Färbung der Tuberkelbazillen apud Winau Florian, Westphal Oto, Winau Rolf em Paul Ehrlich - in search of the Magic Bullet. Microbes Infect 2004; 6:786-9.
84. Winau F, Westphal O, Winau R. In search of the magic bullet. Microbes Infect 2004; 6:786-9.
85. Prüll CR. Part of a scientific master plan? Paul Ehrlich and the origins of his receptor concept. Med Hist 2003; 47:332-56.
86. Bennett MR. The concept of transmitter receptors: 100 years on. Neuropharmacology 2000; 39(4):523-46.
87. Wiktop B. Paul Ehrlich and his Magic bullets – revisited . Proc Am Philos Soc 1999; 143(4):540-57.
88. The Nomination Database for the Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1901-1951. Disponível em: <http://nobelprize.org/nomination/medicine/database.html>.

89. Gensini GF, Conti A, Lippi D. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *J Infect* 2007; 54:221-4.
90. Montanari CA. A química medicinal na próxima década. *Química Nova* 2000; 23(1):134-7
91. Thorburn AL. Paul Ehrlich: Pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1814-1915). *Br J Vener Dis* 1983; 59:404-5.
92. Google Patents Search. Disponível em: <http://www.google.com.br/patents?hl=pt-BR&lr=&vid=USPAT888321&id=Cd9KAAAEB&oi=fnd&dq=arsenophenyl+ehrlich>.
93. Ehrlich Paul. Partial cell functions. Nobel Lecture 1908; 304-320. Disponível em: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich-lecture.pdf.
94. Jeanselme E, Laignel-Levastine M, Touraine A. Ação do "606" na syphilis primaria e secundaria. *Bras Med* 1911; 25(1):4-7.
95. Jeanselme E. O "606". - Indicações e contra-indicações.- Vias de introdução. *Bras Med* 1911; 25:64-6.
96. Wolbarst AL. Observações pessoais acerca do -606- de Ehrlich-Hata. *Bras Med* 1911; 25:31-3.

97. Ball C, Westhorpe R. Intravenous Equipment-Infusions. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28(4):353.
98. Lockhart WT, Atkinson JR. Administration of arsenic in syphilis. *Can Med Assoc J* 1919; 9(2):129-35.
99. Mc Donagh JER. An epitome of the new specific treatment for syphilis. *The British Journal of Dermatology* 1910; 22:260-3.
100. Marshall CF. Salvarsan in Syphilis. *BMJ* 1911; 2:861.
101. Araújo S, Machado W. Tratamento da Syphilis pelo "606". *Bras Med* 1912; 26(1):7.
102. Reunião da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Syphilografia. Medicação de Ehrlich contra a Syphilis. *Bras Med* 1912; 26(38):402-3.
103. 1908, The Nobel Prize in Physiology or Medicine. Disponível em: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/index.html.
104. Douglas JM. Penicillin Treatment of Syphilis: Clearing Away the Shadow on the Land. *JAMA* 2009; 301(7):769-71.

105. Barros JM. Inquérito sorológico pra o diagnóstico da sífilis, realizado na zona de meretrício de São Paulo. *An Bras Derm Sifilogr* 1949; 24(3):254-5.
106. Wasserman A. Observaciones acerca de la curación de la sífilis. In: Meirovsky E, Pinkus F, editores. *La sífilis*. Madrid: Editorial Labor S.A; 1930. p. 589-90.
107. Andrews GC. *Diseases of the skin for practitioners and students*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1939.
108. Castelló VP. *Nociones de Dermatología e Sifilografía*. 2^a ed. Habana: Cultural S.A; 1941.
109. Meirovsky E. Tratamiento de la sífilis. In: Meirovsky E, Pinkus F, editores. *La Sífilis. Con especial consideración de los órganos internos*. Madrid: Editorial Labor S.A.; 1930. p. 544-82.
110. Becker SW, Obermaryer ME. *Modern Dermatology and Syphilology*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1947.
111. Boaventura E. *Tratamento da Syphilis (Noções actuaes)*. Santos: Editora não informada; 1936.

112. Pinkus F. La curación de la sífilis. In: Meirowsky E, Pinkus F. La Sífilis. Con especial consideración de los órganos internos. Madrid: Editorial Labor S.A.; 1930. p. 583-8.
113. Moore JE. The Modern Treatment of Syphilis. 2ª ed. Springfield: Charles C. Thomas; 1944.
114. Krause RM. Metchnikoff and Syphilis Research during a Decade of Discovery, 1900-1910. Development of an animal model and a preventive treatment set the stage for progress. ASM News 1996; 307-10.
115. Levaditi C. The therapeutic action of Bismuth in Syphilis. Can Med Assoc J. 1923; 13(5):xvii-xix.
116. Motta J. O bismutho na therapeutica anti-luetica. An Bras de Derm Sifilogr 1925; 1(1):55-72.
117. Tobias N. Essentials of dermatology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1941.
118. Prieto JG. Treponematoses y enfermedades venéreas: Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1955.

119. Sartin JS, Perry HO. From mercury to malaria to penicillin: The history of the treatment of syphilis at the Mayo Clinic 1916-1955. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(2):255-61.
120. Comissão para padronização do tratamento da sífilis. Padronização do tratamento da sífilis. *An Bras Derm Sifilogr* 1941; 16(2):147-65.
121. Margutti L. Tratamento da sífilis pelo mercúrio. *An Bras Derm Sifilogr* 1941; 16(4):338-45.
122. Stokes JH. *Modern Clinical Syphilology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1946.
123. Greenbaum SS. *Dermatology in General Practice*. Philadelphia: F. A. Davis Company Publishers; 1947.
124. Thomas EW. Modern Treatment of Syphilis. *Am J Public Health* 1946; 36:1002-6.
125. Kampmeier RH. *Essentials of Syphilology*. Philadelphia: J.B.Lippincott Company; 1946.
126. Hyman HT, Chargin L, Leifer W. Massive arsenotherapy of early syphilis by continuous intravenous drip method: clinical considerations. *Arch Derm Syphilol* 1940; 42:253-61.

127. Madeira JA. Arsenoterapia maciça no tratamento da sífilis. Rev Paul Med 1944; 24:161-74.
128. Navarro M. Métodos intensivos de tratamento da sífilis. Rev Paul Med 1944; 24:219-24.
129. Kolmer JA, Rule AM. Massive Arsenotherapy by continuous intravenous drip method: treatment of acute syphiles of rabbits. Arch Derm Syphilol 1941; 44:1055-9.
130. Pereira AL, Pitta JR. Alexander Fleming (1881-1955) da descoberta da penicilina(1928) ao Prêmio Nobel (1945). Rev Fac Letras Historia 2005; 6:129-51.
131. Friedman M, Friedland GW. As dez maiores descobertas da medicina. São Paulo (SP): Companhia das Letras; 2000.
132. Allison VD. Personal recollections of sir Almoth Wright and sir Alexander Fleming. Ulster Med J 1974; 43(2):89-98.
133. Brown K. Penicillin Man. Alexander Fleming and the antibiotic revolution. Sparkford: Sutton Publishing; 2005.
134. Fleming A. The discovery of penicillin. Br Med Bull 1944; 2:4-5.

135. Ligon BL. Penicillin: its discovery and early's development. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 1(5):52-7.
136. Prieto J, Gómez-Lus M L. De la lisozima a la penicilina: un camino tan complejo como interesante. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(3):291-4.
137. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *The British J Exp Pathol* 1929; 10:226-36.
138. Cafini F, Alou L. 30 octubre de 1928, una fecha clave en el diario de Fleming. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19(4):395-6.
139. Hare R. New light on the history of penicillin. *Med Hist* 1982; 26:1-24.
140. Diggins F. The true history of the discovery of the penicillin by Alexander Fleming. *Biomedical Scientist* 2003: 243-9.
141. Mainwright M. The history of the therapeutic use of crude penicillin. *Med Hist* 1987; 31:41-50.
142. Abraham EP. Howard Walter Florey, Baron of Adelaide and Marston 1898-1968. *Biogr Mem Fellows R Soc* 1971; 17:255-302.

143. Domagk GA. A contribution to the chemotherapy of bacterial infections. 1935. Disponível em: <http://202.114.65.51/fzjx/wsw/newindex/wswfzjs/pdf/1935p195.pdf>.
144. Gerhard Domagk The Nobel Prize in Physiology or Medicine of 1939. Disponível em: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1939/domagk-bio.html.
145. Mainwright M, Swan HT. C.G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy. *Med Hist* 1986; 30:42-56.
146. Harris H. Howard Florey and the development of penicillin. *Notes Rec R Soc Lond* 1999; 53(2):243-52.
147. Goldsworthy PD, Mc Farlane AC. Howard Florey, Alexander Fleming and the Fairy Tale of Penicillin. *Med J Australia* 2002; 176:178-80.
148. Sevillano D, Ramos C. El nacimiento del mayor invento del siglo XX. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20(3):354-8.
149. Schmidt WH, Moyer AJ. Penicillin. I. Methods of assay. *J Bacteriol* 1944; 47(2):199-209.
150. Goodman LS, Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 1973.

151. Fletcher C. First clinical use of penicillin. *BMJ* 1984; 289:1721-3.
152. Ramos DSC. El nacimiento del mayor invento del siglo XX. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20(3):354-8.
153. Bud R. *Penicillin: Triumph and Tragedy*. Oxford:Oxford University Press; 2007.
154. Perlman D. Some mycological aspects of penicillin production. *The botanical review*. 1950; 16(9):449-523.
155. Liebenau J. The British Success with Penicillin. *Soc Stud Sci* 1987; 17(1):69-86.
156. Florey ME, Florey HW. General and Local Administration of Penicillin [Resumo]. *Br Med Bull* 1944: 23-4.
157. Swann JP. The search for synthetic penicillin during world war II. *British J History Science* 1983; 16(2):154-190.
158. Silva NC. Novos progressos na terapêutica antibacteriana: penicilina. *O Hospital* 1944; 25(2):343-50.
159. Dowling HF. Comparison and contrast between the early arsphenamine and early antibiotics periods. *Bull Hist Med* 1973; 47:236-49.

160. Prado FC. O emprego clínico da penicilina. O Hospital 1944; 26(3):399-406.
161. Chain E, Florey HW. The discovery of the chemotherapeutic properties of penicillin. Br Med Bull 1944; 2:5-7.
162. Lacaz CS. Comentários gerais sobre a penicilinoterapia. Rev Med 1944; 28:547-62.
163. Garrod LP. Penicillin: its properties and powers as a therapeutic agent. Br Med Bull 1944; 2:2-4.
164. Graham D, Warner WP, Dauphinee JA, Dickson RC. The treatment of pneumococcal pneumonia with Dagenan (M. & B. 693). Can Med Assoc J 1939; Apr:325-32.
165. Lancaster HO. Expectations of Life: A Study in the Demography, Statistics, and History of World Mortality. New York: Springer; 1989.
166. Mahoney JF, Arnold RC, Harris AD. Penicillin Treatment of Early Syphilis: a preliminary report. American Journal of Public Health and the Nation's Health 1943; 33(12):1387-91.

167. Arnold RC. Citation classic- Penicillin treatment of early syphilis- a preliminary report. 1986. Disponível em: <http://www.garfield.library.upenn.edu/classics1986/A1986A776900001.pdf>.
168. Mahoney JF, Arnold RC, Sterner RC, Harris AD, Zwally MR. Penicillin treatment of early syphilis:II. JAMA 1944; 126(2):63-7.
169. Keefer CS. The present status of penicillin in the treatment of infections. Pro Am Philos Soc 1944; 88(3):174-6.
170. Pillsbury DM. Penicillin therapy of early syphilis in 14000 patients: follow-up examination of 792 patients six or more months after treatment. Am J Syph Gonorrhea Venerl Dis 1946; 30:134-143.
171. Lerner PI. Producing Penicillin. N EngL J Med Overseas Ed 2004; 6(351):524.
172. Moore JE, Mahoney MD, Schwartz W, Sternberg T, Wood WB. The treatment of early syphilis with penicillin- a preliminary report of 1418 cases JAMA 1944; 126(2):67-3.
173. Brunsting LA. The present status of the problem of syphilis. Collected papers of Mayo Clinic and The Mayo Foundation 1950; 42:340-5.

174. Nelson RA, Duncan L. Penicillin in treatment of early syphilis resistant to arsenic and bismuth. *Am J Syph Gonorrhea Vener Dis* 1945; (29):1-18.
175. Binckley GW, Kile RL. Rapid treatment of early syphilis with small doses of penicillin. *Arch Derm Syphilol* 1945; 51:200-2.
176. Leifer W, Martin S. Effect of penicillin on course of early syphilis. *JAMA* 1946; 130(4):202-5.
177. Romansky MJ, Rittman GE. A method of prolonging the action of penicillin. *Science* 1944; 100:196-8.
178. Romansky MJ, Rein CR. Treatment of early syphilis with calcium penicillin-oil-beeswax. *JAMA* 1946; 132(14):847-851.
179. Rocha G. Sífilis recente, tratada pela penicilina em veículo óleo-cera. *An Bras Derm Sifilogr* 1946; 21(1):81-3.
180. Committee on Medical Research. Treatment of Early syphilis with Penicillin. *JAMA* 1946; 131:265-71.
181. O'Leary P. The changed trends in the treatment of syphilis. *Collected papers of Mayo Clinici and Mayo Foundation* 1949; 41.

182. Leifer W. The treatment of early syphilis with penicillin. JAMA 1945; 18(129):1247-51.
183. Peters EE, Barton RL. Massive intravenous therapy of early syphilis. Am J Syph Gonorrhea Vener Dis 1947; 31:522-32.
184. Leão AEA, Guimarães FN, Nóbrega G. Ensaio terapêuticos com penicilina. II - sífilis. Rev Bras Med 1944; 1(9):737-40.
185. Cunha AM, Guimarães FN, Leão AEA, Cardoso HT. Ensaio terapêuticos com Penicilina. I-Bouba. Mem Inst Oswaldo Cruz 1944; 40(2):195-200.
186. Silva F. Penicilinoterapia na sífilis recente. An Bras Derm Sifilogr 1946; 21(4):336-8.
187. Ferreira B. Tratamento da sífilis pela penicilina. Bras Med 1947; (42-43):368-71.
188. Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia. Boletim da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia. An Bras Derm Sifilogr 1945; 20:187.
189. Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia. Reunião da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia. An Bras Derm Sifilogr 1945; 20(4):366-7.

190. Departamento de Dermatologia e Sifilografia da Associação Paulista de Medicina. Rev Paul Med 1951; 39:374-5.
191. O'Leary PA, Kierland RR. Today's treatment of Syphilis. JAMA 1946; 132:430-4.
192. Bechelli LM, Curban GV. Compêndio de Dermatologia. São Paulo: Atheneu; 1975.
193. Bud R. Penicillin and the new Elizabethans. British J History Science 1998; 31(3):305-33.