

Ana Brígida Neves Araújo

As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Ana Brígida Neves Araújo

As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Ana Brígida Neves Araújo

As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos

Projeto de pós-graduação apresentado à
Universidade Fernando Pessoa como parte
dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: *Professora Doutora Judite Gonçalves de Freitas*

Porto, 2013

Resumo

O presente trabalho aborda a história das principais doenças que assolaram a Europa desde a época medieval à época contemporânea, incluindo a referência às origens, às manifestações e ao tratamento. É igualmente abordada a questão do isolamento das substâncias ativas nas plantas medicinais e farmacológicas até à descoberta do primeiro antibiótico identificado pelo homem – a penicilina, por Alexandre Fleming – e a sua enorme importância no combate aos micro-organismos.

Palavras-chave: História das doenças, doenças infecciosas, História dos Antibióticos, Microbiologia, Antibioterapia.

Abstract

This paper discusses the history of the main diseases that ravaged Europe from medieval to contemporary times, including reference to the origins, manifestations and treatment. It also addressed the issue of the isolation of active substances in medicinal and pharmacological plants until the discovery of the first antibiotic identified by man - penicillin by Alexander Fleming - and its enormous importance in combating microorganisms.

Key-words: History of diseases, infectious diseases, History of antibiotics, Microbiology, Antibiotic therapy.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Judite Gonçalves de Freitas, minha orientadora, e ao Professor Doutor João Carlos Sousa, pela competência científica, acompanhamento do trabalho e por toda a disponibilidade reveladas, bem como pelas críticas, correções e sugestões relevantes, feitas durante a orientação.

Agradeço à minha família, em particular aos meus pais, por todo o apoio incondicional ao longo da minha carreira académica e pela sensatez com que sempre me aconselharam e que sem os quais nada disto seria possível.

Agradeço ao Rui, por todo o apoio, incentivo e força que me deu ao ter acreditado tanto em mim e, por ter estado ao meu lado quando eu mais precisava.

Agradeço aos meus amigos pelo incentivo e companheirismo demonstrados ao longo do meu percurso académico.

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa e aos seus docentes por me terem proporcionado a aquisição de todos os conhecimentos necessários para esta caminhada.

A todos o meu sincero e verdadeiro obrigada!

Índice Geral

Resumo.....	i
Abstract.....	i
Agradecimentos.....	ii
Índice de Figuras.....	iv
Índice de Tabelas.....	v
INTRODUÇÃO.....	1
I. AS DOENÇAS INFECIOSAS.....	3
2.1. Peste Bubónica.....	4
2.1.1. Tratamentos.....	9
2.2. Variola.....	10
2.2.1. Tratamentos.....	13
2.2.2. Vacinação.....	13
2.2.2.1 As complicações da vacinação antivariólica.....	17
2.2.2.2. Doença de Kaposi ou eczema <i>vacinatum</i>	17
2.2.2.3. Encefalite pós vacinal.....	18
2.2.2.4. Contraindicações da vacinação.....	18
2.3. Cólera.....	19
2.3.1. Tratamentos.....	22
2.4. Tuberculose.....	24
2.4.1. Tratamentos.....	28
2.5. Sífilis.....	31
2.5.1. Tratamentos.....	34
2.6. Higiene Pública como tratamento de doenças infecciosas.....	36
II. O ISOLAMENTO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS.....	40
2.1. Derivados do ópio.....	42
2.2. Quinino.....	43
2.3. Curares.....	44
2.4. Aspirina.....	45
III. A DESCOBERTA DOS ANTIBIÓTICOS.....	48
3.1. As Sulfamidas.....	51
3.2. A Penicilina.....	53

3.3. Resistências bacterianas.....	59
3.3.1. Mecanismos de Resistência.....	61
CONCLUSÃO.....	63
BIBLIOGRAFIA.....	65
ANEXOS.....	69
Anexo 1 – Alguns dos germes identificados e respetivos descobridores.....	69
Anexo 2 – Plano Nacional de Vacinação aplicado em Portugal desde 2012.....	70

Índice de Figuras

Fig. 1 – Exemplificação dos ‘bubões’ espalhados pelo corpo dos doentes, típicos da Peste Bubónica.....	5
Fig. 2 – Vítimas da Peste Negra	7
Fig. 3 – Preparações de Ricardo Jorge do bacilo da Peste Bubónica no Porto (1899).....	9
Fig. 4 – Tratamento da Peste Bubónica.....	10
Fig. 5 – Manifestação na face e corpo de uma criança com varíola.....	11
Fig. 6 – A varíola do Gado – ou – os Maravilhosos Efeitos da Nova Inoculação, James Gillray, Londres 1802.....	15
Fig. 7 – Os perigos da cólera urbana, representada num quadro do século XIX.....	21
Fig. 8 – O Dispensário da Morte (1860)	23
Fig. 9 – Robert Koch e a pesquisa da tuberculose.....	27
Fig. 10 – Transfusão de sangue de cabra como tentativa de cura da tuberculose.....	28

Fig. 11 – Antibióticos pioneiros no combate à tuberculose: Penicilina G e estreptomicina - <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	30
Fig. 12 – Sífilis primária – cancro duro.....	33
Fig. 13 – Sífilis secundária – lesões palmares.....	33
Fig. 14 – Tratamento de sífilis – <i>stufa sticca</i>	35
Fig. 15 – Tratamento de sífilis – Salvarsan.....	35
Fig. 16 – Papoila do ópio e Dedaleira.....	43
Fig. 17 – Estruturas químicas do composto extraído do salgueiro branco (salicina) e dos compostos daí sintetizados (ácido salicílico e ácido acetilsalicílico).....	46
Fig. 18 – Exemplo de um dos primeiros frascos de aspirina utilizados.....	46
Fig. 19 – Ehrlich e o Salvarsan noticiados em ‘Ilustração portuguesa’.....	50
Fig. 20 - Metabolismo do Prontosil, origem da sulfanilamida.....	52
Fig. 21 – Estrutura geral das Sulfonamidas.....	53
Fig. 22 – Estrutura química das Penicilinas.....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Algumas datas de descobertas dos antibióticos e as bactérias das quais foram extraídas a substância.....	58
--	----

INTRODUÇÃO

Apesar de todos os progressos verificados ao longo do século XX na História da Farmácia e da Medicina, o homem ainda tem que travar uma difícil batalha para dominar e vencer algumas bactérias que já vivem na terra há mais um bilião de anos.

Os produtos vegetais são utilizados pela humanidade desde tempos imemoriais. A busca pelo alívio da dor e a cura das doenças infecciosas através da ingestão de ervas e folhas, talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos vegetais. A história do desenvolvimento das civilizações Oriental e Ocidental é rica em exemplos da utilização de recursos naturais na medicina, no controle de ‘pragas’ e em mecanismos de defesa. Na Idade Média, além de técnicas medicinais, muitos venenos foram descobertos na natureza e utilizados para fins de defesa, caça e mesmo ilícitos (Viegas *et al.*, 2006).

Os estudos sobre patologia infecciosa, devida a bactérias, a vírus ou a parasitas, modificaram-se profundamente até aos nossos dias. Os progressos da higiene, as grandes campanhas de vacinação e, principalmente, o advento dos antibióticos, permitiram a expectativa do desaparecimento progressivo das infeções bacterianas.

A aquisição de novas técnicas permitiu isolar, no homem, numerosos microrganismos, bactérias e vírus cuja existência era totalmente desconhecida ou apenas suspeita durante muito tempo. Outros vírus já identificados puderam ser melhor estudados e, sobretudo, cultivados em laboratório mais recentemente. A medicina e a farmácia laboratoriais incrementaram-se substancialmente, por força do desenvolvimento tecnológico, mormente desde o século XIX. O desenvolvimento de meios de comunicação, a migração de populações à procura de um asilo político, de um trabalho bem remunerado, ou de umas férias bem ensolaradas, explicam, nos dias que correm, uma patologia parasitária em expansão, tal como se havia verificado na época dos descobrimentos e do estabelecimento das primeiras ligações intercontinentais (séculos XVI-XVII).

Estas e outras questões relacionadas com a origem, a evolução e formas de tratamento de doenças infecciosas que assolaram o ocidente europeu durante séculos e do

despertar dos conhecimentos no âmbito da microbiologia e das respetivas consequências constituem o essencial do nosso trabalho.

A nossa escolha sobre este tema, recai sobre o facto de termos bastante interesse e curiosidade em conhecer a história dos antibióticos e a evolução da ciência farmacêutica e da microbiologia ao longo do tempo. É aliciante para mim, conhecer com maior profundidade quais os passos que os grandes cientistas tiveram que dar para descobrirem os germes responsáveis por diversas doenças infecciosas mataram que milhões de pessoas em todo o mundo, passando pela conceção dos fármacos que curavam quase por magia algumas dessas enfermidades.

A elaboração deste trabalho surge no contexto de dar cumprimento a uma exigência curricular para a finalização do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, tratando-se de uma revisão e análise bibliográfica sobre o tema das doenças infecciosas e da história dos antibióticos, em que a metodologia utilizada repousou no método documental de análise de textos de autor, sendo por isso um estudo de cariz teórico, tendo por base a compulsa e análise de livros e publicações científicas na área do tema proposto.

As obras e os artigos em publicações periódicas tidas como fontes bibliográficas nesta monografia, foram consultadas na Biblioteca Municipal Rocha Peixoto, na Póvoa de Varzim, na Biblioteca da Universidade Fernando Pessoa e em alguns motores de busca, tais como Pubmed, Google Scholar e EndNote.

Este trabalho é composto por três capítulos para além da Introdução e da Conclusão. No capítulo I, procedemos a uma breve revisão histórica das principais doenças infecciosas que assolaram a Europa e o Mundo, desde os primórdios até à descoberta das primeiras formas e técnicas de tratamento.

O capítulo II, aborda o tema do isolamento das substâncias ativas. Assim sendo, iremos referir quais as ‘poções’ que resultavam efetivamente e que foram transmitidas oralmente de geração para geração, contribuindo para mais um avanço na História da Farmácia.

O capítulo III, culmina com a história dos antibióticos desde as primeiras descobertas e experimentações até à penicilina.

I. AS DOENÇAS INFECCIOSAS

Ao principiar este trabalho sobre a história das doenças infecciosas e dos antibióticos, pareceu-nos oportuno fazer uma revisão das doenças infecciosas que atingiram a população do Ocidente europeu durante muitos séculos.

A doença associada à civilização é mais antiga do que a História da Humanidade desde a escrita, uma vez que a civilização já existia antes de terem sido efetuados os primeiros registos escritos na antiga Suméria ou Mesopotâmia. Existem indícios e registos de doença e das suas consequências, num estágio inicial do desenvolvimento humano registado. Assim, os males que assolaram o Homem civilizado, fazem tanto parte da civilização quanto a sua cura e prevenção. Se a doença em si mesma é historicamente importante, então a conquista dessa doença também o é (Cartwright e Biddiss, 2003).

Na Idade Média, as palavras “praga”, “peste” ou “pestilência”, significavam o surgimento de enfermidade epidémica, que produzia um alto índice de mortalidade. Nem sempre o termo se referia à peste negra, ou bubónica, já que outras epidemias como gripe, tifo, cólera e varíola, contagiosas e letais, também estavam presentes. Houve assim, pestes ou pragas famigeradas que chegaram a ser denominadas com o nome do lugar onde começaram, ou onde foram mais graves. A peste do século XIV, chamada de “morte negra” ou “peste negra” foi a mais célebre pela sua mortalidade (Le Goff, 1985). As pestes causavam temor e, no período medievo, muitas vezes foram interpretadas como “castigo divino”. Além dessa crença, os homens também acreditavam que as enfermidades poderiam ser transmitidas pelo ar corrompido (teoria dos miasmas) e já percebiam que o contágio da doença se dava de pessoa para pessoa. Facto que começou a gerar medo na aproximação com o outro, o que poderia propiciar o contacto com as secreções eliminadas pelo doente durante o processo da enfermidade, tais como o sangue e o pus provenientes dos bubões, no caso da peste bubónica (Velloso, 2008).

Para muitas enfermidades não havia tratamento, e os doentes aceitavam que tinham simplesmente que viver com elas, mas é de salientar que não só as doenças infecciosas tiveram relevância na mortalidade da população europeia. Além deste fator, devem

também apontar-se as deficiências alimentares como origem de certas doenças. Em muitos casos confrontamo-nos com doenças resultantes de um déficit de nutrientes, ou por outro lado, também nos deparamos com patologias resultantes da ingestão de alimentos em mau estado. Eram frequentes as intoxicações. Veja-se que era regular o aparecimento de doenças como consequência da ingestão de substâncias tóxicas provenientes de cogumelos que se desenvolviam no canteiro quando conservados em condições impróprias. Para tratar este tipo de patologias havia o recurso frequente a peregrinações e a orações a santos na esperança ou na certeza de que essas práticas era suficientes para combater a doença. De resto, é também de salientar que o recurso a essas práticas de tipo religioso cruzadas com outras de natureza supersticiosa marcou, de forma indelével, a medicina e a farmácia medievais.

Assim, deverei agora considerar mais incisivamente as infeções que se desenvolveram nos primitivos centros de civilização e que passaram de um centro para outro, por vezes com resultados devastadores. “Estas doenças foram dominadas no seu habitat original pela resistência adquirida dos humanos ao organismo infeccioso, mas voltaram à sua antiga virulência quando foram acidentalmente transmitidas a comunidades não acostumadas, por imigrantes exploradores, missionários ou comerciantes.” (Cartwright e Biddiss, 2003: 77).

2.1. Peste Bubónica

A peste bubónica, ou peste negra, como ficou mais vulgarmente conhecida devido à quantidade de mortes que gerou, é causada pela introdução da bactéria *Pasteurella pestis*, agora conhecida como *Yersinia pestis*, em forma de bacilo Gram-negativo, na pele dos humanos através da picada da pulga de rato, portadora do mesmo. Estes bacilos conseguem permanecer no canal intestinal de uma pulga durante três semanas, e são regurgitados quando a pulga morde outro rato ou humano. Na verdade, a peste bubónica só infeta os humanos se as pulgas migrarem de roedores para humanos ou de um ser humano já infetado para outro (Cartwright e Biddiss, 2003: 31).

Assim, o bacilo desenvolve-se no local da picada e progride para os gânglios linfáticos mais próximos do local de inoculação. Os gânglios aumentam de tamanho com a formação de pus no seu interior, o que faz surgir o chamado “bubão”, daí a doença se designar por “peste bubónica”. Caso atinja a corrente sanguínea, o bacilo

dissemina-se por outros órgãos, e uma forma grave da doença, com maior possibilidade de levar ao óbito, instala-se: a “peste septicémica”. Chegando aos pulmões, o bacilo pode ser eliminado pela respiração e tosse. Assim, mantendo-se suspensos no ar, os bacilos podem infectar outra pessoa por respiração, ou inalação. Os que se contaminam pela inalação de bacilos desenvolvem a doença pulmonar, também chamada de “peste pulmonar”, que pode levar à lesão nos pulmões, acarretando falta de ar e morte (Ujvari, 2003).



Figura 1 - Exemplificação dos ‘bubões’ espalhados pelo corpo dos doentes, típicos da Peste Bubónica (Fonte: Biomedicinapadrao).

A peste bubónica raramente esteve, se é que o esteve, ausente da Europa durante o período de 1348 – 1666, mas mesmo durante um período de tempo mais longo apenas são conhecidas quatro pandemias mundiais. São elas:

- A peste de Justiniano, 540 – 590 d.C., de que há pouquíssimos registos;
- A Peste Negra, de 1346 – 1361;
- “A Grande Peste” do séc. XVII;
- E uma pandemia que começou na Ásia em 1855 e que causou elevadas mortalidades, chegando a Portugal em 1899 (Serrão, 2002).

Acerca da origem e da maneira como foi introduzida na Europa a Peste Negra, as opiniões divergem bastante. Segundo Yves Renouard (1908–1965), foram os navegadores genoveses que a trouxeram da colónia de Caffa, na Crimeia, assediada

então pelos Mongóis. Segundo Thorold Rogers (1823 – 1890), teria vindo do Extremo Oriente, porventura da China, em 1347, atingindo progressivamente a ilha de Chipre, as costas mediterrâneas e depois o Centro e o Norte da Europa.

Em Portugal, a epidemia principiou por São Miguel (Açores), mais precisamente a 29 de setembro de 1348. Como sucedeu no resto da Europa, foram as cidades e as zonas onde se erguiam mosteiros as mais afetadas. Nas zonas rurais de densidade populacional mais ténue, a mortalidade foi menor, todavia, desapareceram comunidades inteiras e despovoaram-se por completo numerosas povoações. Para atestar a violência com que a peste grassou no Reino de Portugal, temos o exemplo do que se passou em Lisboa. Num documento citado por Iria Gonçalves, D. João I diz que a cidade de Lisboa era mais povoada no tempo do avô (D. Afonso IV), do pai (D. Pedro) e do irmão (D. Fernando) do que no seu próprio reinado. Em todo o país a paisagem é a mesma. Em Portugal, apenas 1/3 da população escapou à doença. Se entre 1150 e 1300, a população europeia passara de cinquenta a setenta e três milhões de almas, em 1350 contava apenas com cinquenta e um milhões, e em 1400 com quarenta e cinco milhões de habitantes. Em toda a Europa, teriam morrido cerca de vinte e cinco milhões de pessoas devido à Peste Negra (Serrão, 2002 e Pita, 1998).

A “Grande Peste” manifesta-se sobretudo na Europa, ao longo de todo o século XVII, com o seu cortejo de misérias e a sua assustadora taxa de mortalidade. Atinge os contemporâneos, nomeadamente em Milão em 1630 e em Londres em 1665. Ao contrário do que tinha acontecido na primeira pandemia da doença, os governos reforçam as medidas de controlo nas fronteiras e de quarentena nos portos, para lutar contra o flagelo. Com fim de isolar os doentes em período de epidemia, as grandes cidades constroem estabelecimentos provisórios de hospedagem.



Figura 2 - Vítimas da peste negra numa obra de arte histórica fora de um templo (canto superior direito), onde um rei está a fazer sacrifícios aos deuses. Um anjo da morte e um pássaro são vistas no céu (centro superior). Médicos e curandeiros esticam-se para doentes próximos da morte, um dos quais (em primeiro plano, inferior esquerdo) tem 'bubões' a sangrarem da axila (Fonte: SciencePhotoLibrary).

As guerras civis de França e de Inglaterra e a Guerra dos Trinta Anos, que ensanguentara a Europa desde a Livónia até à Catalunha, levam à desnutrição e miséria da população que tornam a doença mais fatal (Sournia, 1992). Com a industrialização da Europa mais civilizada o crescimento das cidades e meios urbanos acarreta um muito maior perigo de contaminação e contágio.

Em 1899, os tempos modernos dominavam a Europa, com centros industriais localizados nas principais cidades do continente. Portugal não fugia à regra e as cidades do Porto e Lisboa tornavam-se cada vez mais industrializadas. As ferrovias, nos anos 70 do século XIX, proporcionadas pelo movimento do *Fontismo*, atravessavam o litoral convergindo para as duas cidades, que abrigavam meio milhão de trabalhadores nas indústrias. A arquitetura urbana do Porto era convidativa para uma epidemia de peste, como tal aconteceu. Milhares de trabalhadores, entre eles mulheres e crianças que eram mão de obra barata, percorriam os bairros pobres através das suas ruas insalubres com grande quantidade de ratos do lixo despejado ao

lado do esgoto a céu aberto, para chegarem às suas casas de um só piso, construídas em fileira e de modo rudimentar em quintais ou nos fundos dos prédios. Cada casa, cada barraco abrigava algumas vezes mais do que uma família nos seus apertados 16m². Mais de metade das construções do Porto eram desse tipo e nelas viviam quase mil pessoas por hectare. Esses locais eram conhecidos como “ilhas” e foram responsáveis, em decorrência do número de ratos e da aglomeração populacional, pela disseminação da peste. A doença reinou absolutamente entre as mil “ilhas” da cidade do Porto, com as suas 11mil casas em que se aglomeravam cinquenta mil habitantes abatidos pelas longas jornadas de trabalho. O mundo vivia a terceira pandemia da doença (Ujvari, 2003).

A doença era já considerada extinta no Ocidente desde o século XVIII, mas foi Ricardo Jorge (1858–1939) quem a diagnosticou, detetando em laboratório os cocobacilos gram-negativos de Yersin (*Yersinia pestis*). Dado o conteúdo alarmante da sua descoberta, rapidamente solicitou a vinda de autoridades nacionais, como Câmara Pestana, e estrangeiras para procederem a novos exames que só vieram confirmar o diagnóstico por si avançado (Alves, 2008).

Os relatórios bacteriológicos e estampas demonstrativas das análises microscópicas efetuadas a bubões, revelam como Ricardo Jorge incorporava na higiene pública a dimensão bacteriológica para demonstrar o efeito de contágio. Entretanto, se o diagnóstico que efetuou e as medidas que adotou de isolamento dos doentes e de higienização dos edifícios onde se tinham verificado os casos patológicos lhe conferiram a consagração como epidemiologista de renome internacional, as soluções decretadas pelo Conselho de Saúde no sentido de estabelecer um cordão sanitário em torno da cidade do Porto, que se concretizou, excitaram a população urbana em face dos prejuízos económicos daí decorrentes e da manipulação política então conduzida, fazendo com que ele (Ricardo Jorge), o mensageiro da peste, fosse ameaçado de morte e enxovalhado nas ruas, sendo obrigado a retirar-se para Lisboa, onde lhe foi entregue a Inspeção Geral da Saúde Pública e assumiu, na Escola Médico-Cirúrgica de Lisboa, a cadeira de Higiene (Alves, 2008).

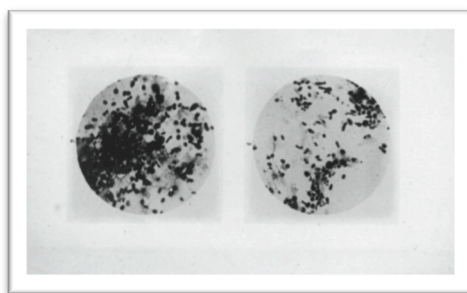


Figura 3 - Preparações de Ricardo Jorge do bacilo da peste bubónica no Porto (1899). (Fotografias de António Plácido da Costa. Museu de História da Medicina “Maximiano Lemos” da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto).

2.1. Tratamentos

Vale a pena realçar que o pensamento religioso, durante a Idade Média (séculos V-XV), influía na Medicina e na Farmácia, aliás como em todos os outros saberes, uma vez que nenhum problema científico podia ser resolvido pelo simples raciocínio a não ser que as premissas estivessem de acordo com os ensinamentos da Igreja (Juna, 1992, 18). Para piorar a situação, a Igreja Católica opunha-se ao desenvolvimento científico e farmacológico. Os poucos que tentavam desenvolver remédios eram perseguidos e condenados à morte, acusados de bruxaria. A doença foi identificada e estudada apenas séculos depois desta epidemia.

Visto que a peste bubónica era transmitida pelas pulgas dos ratos, o **vinagre** era utilizado pela população como preventivo, já que o seu cheiro acre afastava os roedores.

No entanto, os antibióticos revolucionaram o tratamento da peste, tornando-a de agente da morte quase certa em doença facilmente controlável. São eficazes a estreptomicina, tetraciclina e cloranfenicol. Tratamentos mais recentes utilizam também a gentamicina e a doxiciclina com resultados eficazes.

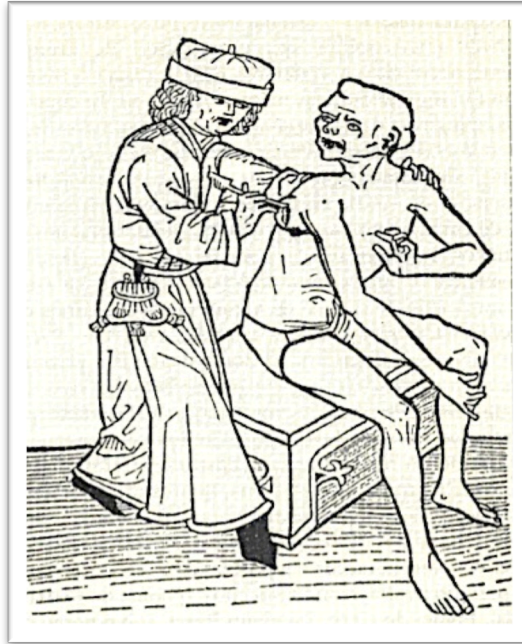


Figura 4 - Tratamento da Peste Bubónica (Adaptado de Pita, 1998, pág.91).

2.2. Variola

Durante milénios, as epidemias de varíola conduziram à morte de milhões de pessoas, sendo uma das primeiras vítimas, o mais nobre dos imperadores romanos, Marco Aurélio (180 d.C.) e sendo observado o último caso registado com segurança, na Somália, em 1977 (Sournia, 1992; Cartwright e Biddiss, 2003).

A varíola terá surgido na Índia, sendo descrita na Ásia e em África desde antes da era cristã. A sua presença constante e o medo que levava às populações geraram inúmeras lendas e cultos. Exemplos disso, são as divindades representando a doença, tanto na Índia como em África, que se apresentam sempre com o rosto coberto, devido às cicatrizes causadas pela doença. Introduzida na Europa já na era cristã pelos Sarracenos e, a exemplo de outras doenças como a sífilis e a peste, a varíola atingia segmentos amplos da população, deixando um rasto de mortes, cegueira e cicatrizes irreversíveis (Schatzmayr, 2001).

O nome do médico Galeno está ligado a esta pestilência de 164 a 189 d.C., não só porque fugiu dela, mas porque deixou uma descrição minuciosa dos seus sintomas. Galeno, pai da Farmácia, no século III d. C. descreveu-a como provando febre alta, inflamação da boca e da garganta, sede abrasadora e diarreia, como sintomas iniciais,

e uma erupção cutânea que aparecia por volta do nono dia, por vezes seca e pustular. Ele deu a entender que muitos pacientes morriam antes de a erupção aparecer. Há aqui alguma semelhança com a peste ateniense, mas a sua origem indubitavelmente oriental e a menção de pústulas levou muitos historiadores a afirmar que este é o primeiro registo de uma epidemia de varíola. Mas, a gravidade da doença na Europa variou. Parece não ter sido tão propagada, nem tão letal, como viria a ser nos séculos XVII e XVIII (Cartwright e Biddiss, 2003).

Vulgarmente conhecida por ‘bexigas loucas’, a varíola é uma de entre um grupo de infeções outrora conhecidas como “doenças infantis”. É causada por um grande vírus sob a forma de tijolo, pertencente ao grupo dos *pox* vírus, o *Orthopoxvirus*, que penetra no organismo pelas vias respiratórias, digestivas e cutâneas. Ao contrário de outras doenças como o tifo e a peste bubónica, infeções do piolho e do rato, respetivamente, que podem ser transmitidas ao humano, mas que não dependem do hóspede humano para a sua existência, a contaminação da varíola faz-se por contágio direto com um varioloso, ou por intermédio de objetos que ele tenha tocado. O vírus é resistente ao frio e ao éter, sendo assim o seu grau de contágio, muitíssimo elevado. Depois da penetração no organismo, o vírus multiplica-se nas vias respiratórias ou digestivas, passa para o sangue e, por fim, atinge a pele. O doente apresenta então pústulas que vão estalar e dar lugar a crostas (Rivoalen, 1978; Cartwright e Biddiss, 2003).



Figura 5 – Manifestação na face e corpo de uma criança com varíola (Fonte: SciencePhotoLibrary).

A varíola manifesta-se sob três formas:

- *Variola major*, ou a verdadeira varíola virulenta;
 - *Variola minor*, uma forma branda conhecida como alastrim;
 - *Variola vaccinae*, doença que afeta principalmente o gado (*cowpox*).
- (Cartwright e Biddiss, 2003);

Como as três são causadas por variantes do mesmo vírus, o ataque de uma protege contra o ataque das outras duas, embora a imunidade possa não durar para toda a vida. Um ataque de uma infecção aguda como a varíola, confere resistência ou mesmo imunidade a um segundo ataque por um determinado período de tempo, ou mesmo para toda a vida. Uma pessoa que esteja imune não pode nem contrair a infecção, nem transmiti-la a uma pessoa que não esteja imune, porque a doença só pode ser transmitida ou adquirida, quando ativa.

Uma infecção assim nunca está ausente da comunidade, mas poderá resumir-se a casos esporádicos ou a pequenos surtos. Neste caso, a varíola é referida como sendo “endêmica” na comunidade. A continuação da doença requer sempre uma reserva de pessoas não infetadas e não imunes e estas estarão sempre em risco. Um único caso endêmico pode infetar inúmeros indivíduos não protegidos até haver uma “epidemia” de gravidade numérica variável. No fim da epidemia, o número de pessoas totalmente imunes ou parcialmente protegidas estará no máximo, e a doença retrocederá para o seu estado endêmico. Depois, o número de pessoas suscetíveis irá aumentar e o processo repetir-se-á (Cartwright e Biddiss, 2003).

A varíola provocou uma doença relativamente branda na Europa, durante todo o séc. XVI. Já no séc. XVII, começou a mudar para um tipo mais letal. A razão para esta mudança não é conhecida, mas pode muito bem ter sido uma renovação do vírus por reintrodução a partir da América Espanhola. Em 1629, os primeiros registos de mortalidade de Londres listavam a varíola, como sendo responsável por um número médio de mortes não superior a mil por ano. Esse número começou a subir abruptamente nos últimos anos do século. Tendo começado por ser uma doença relativamente inócua, mas comum, da infância, a varíola tornou-se gradualmente na mais letal doenças dos jovens (Cartwright e Biddiss, 2003).

Assim, no início do séc. XVIII, a varíola era uma das doenças infecciosas mais temíveis no mundo. Poucas pessoas passavam a juventude sem contrair a varíola e a taxa de mortalidade centrava-se entre os 10% e os 40% (Gomes, 2003).

Todas as famílias eram dizimadas pelas “bexigas loucas”, incluindo até as mais abastadas, como é o caso do próprio rei Luís XV que em 1774 terá sido mais uma vítima mortal da doença. Escritores daquela época mostram quão devastadora foi a doença, ao referirem que a varíola matava mais de um quarto da população humana e, aqueles que não morriam, ficavam com sequelas hediondas em todo o corpo incluindo a face (Cartwright e Biddiss, 2003).

2.2.1. Tratamentos

Não foi conhecido qualquer tratamento eficaz para a doença, que vitimava até 40% dos indivíduos afetados, no entanto, a sua erradicação foi conseguida através do uso internacional de uma vacina altamente eficaz e também porque a varíola só afetava os seres humanos, os casos de infeção eram facilmente reconhecidos e as vítimas da doença só eram contagiosas para as outras pessoas durante um curto espaço de tempo (Enciclopédia de Medicina, 1990).

2.2.2. Vacinação

A vacina pode ser definida como um preparado administrado para induzir imunidade contra uma determinada doença infecciosa, que atua através da sensibilização do sistema imunitário do organismo contra uma doença específica provocada por uma bactéria, toxina bacteriana ou por um vírus. Assim, por sua vez, a vacinação (um dos principais tipos de imunização), é designada pela imunização ativa em que micro-organismos mortos ou atenuados são introduzidos no organismo, geralmente injetados, e que sensibilizam o sistema imunitário de modo que, se os micro-organismos causadores de doença do mesmo tipo penetrarem posteriormente no indivíduo, sejam rapidamente destruídos através da ação de anticorpos ou outros mecanismos imunitários (Enciclopédia de Medicina, 1990). Assim sendo, a vacinação permitiu que desaparecessem doenças como a varíola, ou a difteria.

O fenómeno da imunidade adquirida, embora não designado por este termo, é do conhecimento geral desde há séculos. A razão sugeriria que, se uma doença perigosa não ataca um indivíduo mais do que uma vez, então um ataque brando dessa mesma doença seria altamente desejável. Uma vez que também se sabia que essa doença passa de alguma forma de uma pessoa para outra, também seria razoável esperar que um indivíduo não infetado beneficiasse pelo facto de ser colocado em contacto com a variante mais branda possível. Esta prática era combinada com a doutrina de “semelhante cura semelhante”, para produzir o método de proteção conhecido como inoculação do vírus da varíola com fins profiláticos: a variolização.

Pensa-se que os chineses tenham aprendido o primeiro método na Índia e tenham praticado uma forma de inoculação, a partir do séc. X. Eles removiam as crostas secas das pústulas de um doente que sofresse de uma forma de varíola branda, moíam-nas até as reduzirem a pó e sopravam alguns grânulos pelas narinas das pessoas, que ainda não tivessem desenvolvido a doença. Não existem provas concretas de tal método ser praticado na Europa (Cartwright e Biddiss, 2003).

É possível, que a inoculação do vírus da varíola, utilizando matéria retirada das pústulas, tenha sido utilizada na Ásia durante muito tempo, mas a primeira tentativa conhecida foi efetuada por volta de 1710, quando um médico italiano, retirou algum espesso líquido de uma pústula e o esfregou num corte que fizera no braço de uma pessoa que desejava proteger. Mas foi em 1717, que Lady Mary Wortley Montagu, esposa do embaixador britânico em Constantinopla, deixou os próprios filhos serem inoculados, impressionando os médicos britânicos e até mesmo o rei Jorge I, com a brandura da subsequente doença. Esta aprovação tornou a inoculação uma moda na Europa e uma série de médicos importantes recomendava a prática. Mas, desenvolveu-se uma grande oposição, quando se tornou claro que o método nem sempre era bem sucedido. O subsequente ataque protetor da varíola nem sempre assumia a forma branda, ocorrendo duas ou três mortes em cada cem inoculações. Além disso, muitas pessoas inteligentes suspeitavam, corretamente, que esse processo, embora pudesse proteger o indivíduo, disseminava mais a doença ao multiplicar os focos da infeção. Por essas razões, a inoculação ganhou má fama e raramente foi usada na Europa, depois de 1728 (Cartwright e Biddiss, 2003).

A variolização encontrava-se então em vésperas de se tornar a primeira técnica médica de massa, não para prevenir uma doença ou impedir o seu contágio, mas para a tornar menos grave (Sournia, 1992).



Figura 6 - A variola do Gado – ou – os Maravilhosos Efeitos da Nova Inoculação, James Gillray, Londres 1802 (Adaptado de Cartwright & Biddiss, 2003).

Assim, no final do séc. XVIII, um médico escocês chamado de Edward Jenner (1749 – 1823), investigou com maior profundidade o facto de que ordenadores em contacto com lesões da pele e úbere de bovinos, não se infetavam com a variola ou apresentavam uma forma bem mais branda da doença. Então, reza a história, que após vinte anos de estudo, no dia 14 de maio de 1796, Edward Jenner retirou linfa de uma pústula de variola de gado (*variola vaccinae* ou *cowpox*), do pulso de uma ordenadora de nome Sarah Nelmes e a inoculou, em duas incisões superficiais na pele de James Phillips, vacinando-o contra a variola (Schatzmayr, 2001). Em todos os casos experimentados por Jenner, a inoculação não produziu mais do que uma ligeira reação local.

Apesar da cuidadosa investigação e dos sucessivos sucessos de Jenner, a vacinação teve uma reação mista e suscitou uma prolongada oposição. O clero pregou furiosamente contra a iniquidade de transferir uma doença animal para o homem. Estas críticas, combinadas com uma verdadeira aversão à inoculação com matéria

proveniente de uma vaca doente, levou os primeiros vacinadores a adotarem uma técnica de braço para braço, sempre que possível. O método revelou-se um êxito e todas as vacinações eram feitas por este método até 1881, também por haver falta de linfa de gado para a vacinação, mas a transmissão continuada através dos humanos resultava numa sobreatenuação do vírus e aumentava o risco de transmissão de infeções humanas como a sífilis e a tuberculose. Assim, em Inglaterra, o governo instituiu uma Unidade de Vacinação Animal, em que os vitelos eram deliberadamente infetados com a varíola do gado e a linfa distribuída.

A oposição à vacinação persistiu durante o século XIX e principio do século XX, mas foi provado como o único método de proteção, e a vacinação obrigatória havia sido implementada pelos estados europeus mais autoritários, alargando-se lentamente para o resto do mundo (Cartwright e Biddiss, 2003).

O trabalho de Jenner e a sequência de acontecimentos que ele iniciou, alteraram o padrão das doenças infecciosas. Ele efetuou também, ainda que de forma involuntária, uma revolução social. A vacinação induziu a ação oficial numa série de países, onde pela primeira vez na história os governos se envolveram ativamente em tentativas concertadas para erradicar a doença à escala nacional. As liberdades de escolha individual cediam aos interesses da comunidade. As tentativas nacionais combinaram-se numa grande campanha internacional. Tem havido muita oposição, algumas vezes por razões que merecem respeito, mas agora não restam dúvidas de que a vacinação compulsiva em larga escala remeteu de alguma forma a varíola, da sua posição de doença endémica comum, ao estatuto de infeção exótica cada vez mais rara, acabando por assegurar a sua extinção. As opiniões mais divergentes sobre o mérito ou desmérito da vacinação também não podem afetar o facto indiscutível de que a sua aplicação obrigatória foi o primeiro esforço maciço para vencer a doença. Como tal, a prevenção e eventual conquista da varíola é um marco na história social (Cartwright e Biddiss, 2003).

Outrora considerada como um flagelo universal, a doença “que desfigura, que cega ou que mata”, sofreu uma regressão no Mundo e em 1979, a O.M.S. pôde declarar que, à exceção de alguns espécimes laboratoriais, todo o mundo está agora livre do vírus da varíola. A varíola foi a primeira doença erradicada pelo homem, graças à intensa campanha de vacinação em todo o mundo (Cartwright e Biddiss, 2003).

Desde Jenner, a vacinação em massa tem permitido manter sob controle mais de uma dezena de doenças infecciosas humanas, pelo menos nos países industrializados. Apesar de não terem a sofisticação das vacinas atuais, as vacinas anteriores à Segunda Guerra Mundial foram suficientemente eficazes para reduzir drasticamente a morbidade e mortalidade causada por várias doenças, dando credibilidade aos programas de prevenção contra doenças infecciosas. A explosão científica que surgiu após a Segunda Guerra Mundial, deu origem a novas vacinas, algumas das quais ainda em uso hoje em dia, como é o caso da polio, sarampo, parotidite e rubéola (Plano Nacional de Vacinação no Anexo 3).

2.2.2.1. As complicações da vacinação antivariólica

Todas as vacinas são exaustivamente testadas de modo a obter-se um grau máximo de segurança e eficácia. Quando sobrevêm efeitos secundários, estes são normalmente benignos. Em regra, são mínimos os riscos de efeitos secundários nocivos, e esses riscos são sempre menores do que os da doença em si (Enciclopédia de Medicina, 1990).

Por sua vez, a complicação mais frequente da vacinação antivariólica é a infeção secundária, consecutiva a uma falta de higiene, ou devido ao facto de o indivíduo se coçar. Provoca uma ulceração profunda e a sua cicatrização é bem mais prolongada. Podem ainda surgir complicações devidas aos vírus, quer seja a pústula que pode alargar e ficar rodeada de pequenas pústulas provocadas pelo coçar, seja a generalização da vacina devida à disseminação do vírus no organismo. Isto geralmente ocorre em indivíduos que não possuem um sistema de defesa do organismo suficiente (Rivoalen, 1978).

2.2.2.2. Doença de Kaposi ou *eczema vaccinatum*

É uma erupção pustulosa que começa ao nível de uma placa de eczema e se generaliza. O estado geral altera-se e a febre eleva-se. O acréscimo de uma infeção estafilocócica pode ainda agravar o prognóstico. Pode atingir 50% dos casos nas crianças com menos de um ano de idade.

Esta doença não atinge apenas um vacinado portador de eczema mas, mais frequentemente, uma criança eczematosa que foi contaminada por contacto com um indivíduo vacinado. Daí resulta que não se deve vacinar uma criança que tenha um irmão atacado de eczema (Rivoalen, 1978).

2.2.2.3. Encefalite pós-vacinal

É uma complicação temível, mas felizmente, raríssima. Não é previsível e não se manifesta senão após uma primo-vacinação, ou uma revacinação praticada mais de 15 anos após a precedente. Manifesta-se 8 a 12 dias após a vacinação e começa por convulsões, um estado pré-comatoso. A febre eleva-se a 40-41°C e aparecem paralisias diversas, assim como, perturbações bulbares. A evolução é variável, quer seja para a cura, mas muitas vezes com sequelas, quer seja para a morte, em média cerca de 30% dos casos (Rivoalen, 1978).

2.2.2.4. Contraindicações da vacinação

Dizem respeito aos estados ou doenças seguintes:

- eczema em evolução no indivíduo a vacinar ou num membro da sua família;
- uma afeção neurológica em evolução ou no estado de sequelas;
- afeções malignas, em particular a leucemia;
- doenças infecciosas em evolução;
- deficiências imunitárias e tratamentos imunodepressores em curso (corticoides, quimioterapia anticancerígena);
- estados alérgicos graves;
- insuficiência renal grave;
- cardiopatia evolutiva;

É particular o caso das mulheres grávidas. Em princípio não se vacinam, sobretudo durante o primeiro trimestre de gravidez, salvo em casos de epidemia se forem para um país infetado.

A imunidade conferida pela vacinação é na ordem dos três anos. Em casos de epidemia, é necessário vacinar-se de novo, seja qual for a data da anterior vacinação (Rivoalen, 1978).

Os certificados de vacinação antivariólica deixaram de ser necessários para viajar para o estrangeiro e a maior parte dos países suspendeu já a vacinação, dado que não subsiste o perigo de se contrair a doença e existe o risco de encefalite devido à vacina (Enciclopédia de Medicina, 1990).

2.3. Cólera

Há um importante grupo de doenças, conhecidas como febres entéricas, que são provocadas pela contaminação dos alimentos e da água pela bactéria respetiva, existente nos excrementos humanos. Estas incluem a tifoide, a paratifoide e a disenteria, mas a elas deve juntar-se a cólera, muitas vezes conhecida como cólera asiática, para diferenciá-la da cólera infantil.

A história inicial deste grupo de doenças é impossível de deslindar, porque elas eram normalmente designadas, conjuntamente, sob o termo “febres continuadas”. Muitos médicos suspeitavam que o grupo continha mais de uma doença, mas muitos mais pensavam que as diferenças fossem apenas variações no comportamento do mesmo tipo de doença (Cartwright e Biddiss, 2003). Contudo, os navegadores árabes e europeus conheciam a existência, nos grandes deltas da Ásia, de uma doença a que se dava o velho nome grego de *Kholera*, que significava “*fluxo de bilis*” (Sournia e Ruffie, 1984).

A cólera é conhecida há séculos no Nordeste da Índia, onde ocorrem regularmente surtos da doença. No século XIX, com a abertura de rotas comerciais mundiais e o aumento das peregrinações de Muçulmanos e Hindus, a cólera disseminou-se pelo Mundo inteiro, causando milhões de mortes numa série de epidemias. Durante a primeira metade do século XX, a doença estava confinada à Ásia, mas desde 1961 uma nova pandemia (epidemia mundial) alastrou da Indonésia até grande parte do resto da Ásia, a África, ao Mediterrâneo e à costa norte-americana do golfo do México (Enciclopédia de Medicina, 1990).

Assim, a cólera é uma doença infecciosa, muito contagiosa, causada por uma bactéria (bacilo Gram negativo) em forma de vírgula, chamada de vibrião colérico (*Vibrio cholerae*), que provocou várias pandemias. Ela associa uma diarreia profusa a vômitos incoercíveis, placas azuladas no corpo e um emagrecimento rápido. O doente

de cólera morre de desidratação nalguns dias ou semanas, mas podem também dar-se casos de morte súbita. A infeção é sempre adquirida pela ingestão de água ou alimentos contaminados pelo vibrião, sendo o homem o único hospedeiro possível do vibrião. Ao contrário de outras doenças infecciosas, não existem animais reservatórios de vírus para a cólera. Contudo, existem inúmeros portadores sãos que, sem mostrarem perturbações clínicas aparentes, podem veicular o germe e difundi-lo em qualquer momento a sujeitos sensíveis que formarão o ponto de partida de uma nova vaga epidémica (Sournia e Ruffie, 1984; Enciclopédia da Medicina, 1990).

Esta doença atinge preferencialmente as populações amontoadas em deficientes condições de higiene, quer por contágio direto em contacto com o doente, quer por intermédio da água e dos alimentos contaminados (Rivoalen, 1978). Assim, o desastre da doença epidémica tornou-se inevitável quando a comunidade viu o espaço restringido, nas cidades industrializadas, onde as casas começaram a ficar demasiado próximas e os operários trabalhavam juntos durante longas horas, em ambiente fechado. Porém, todos os grandes males da cidade industrializada já existiam nas aldeias rurais. Esta forma de vida só não se tornou intoleravelmente perigosa no campo, porque as comunidades eram pequenas, em casa bem separadas e o trabalho executado ao ar livre.

A cólera, que iria causar uma enorme mortalidade em comunidades, nas cidades industrializadas, e se tornaria uma pestilência a nível mundial durante o princípio do século XIX, nunca fora endémica na Europa. Até na Índia, onde a cólera provavelmente fazia parte do antigo leque de doenças, parece ter estado confinada a pequenas áreas durante séculos. Entre as epidemias que no séc. XIX afetaram as populações europeias, a cólera foi das que maior susto provocou, perante a impotência do saber médico e dos Estados.



Figura 7 - Os perigos da cólera urbana, representada num quadro do século XIX, que representa uma rua de uma cidade com condições miseráveis e sobrelotada, motivo tipicamente responsável pela propagação da doença (Fonte: SciencePhotoLibrary).

Em 1832, a Europa era atingida pela primeira pandemia de cólera (Garnel, 2009). A doença estava agora às portas da Europa e já contava com a quinta pandemia que, de momento, grassava com intensidade no Egipto e, a breve trecho, haveria de se expandir pelos portos da França, Itália, Espanha e Portugal (Oliveira, 1983).

Portugal foi invadido no mesmo ano pela doença, “trazida a bordo de um navio que, de Ostende, transportava soldados para ajudarem D. Pedro no cerco do Porto” e aí grassara com terrível intensidade e, passados poucos meses, declarava-se em Lisboa, onde terão morrido cerca de 13 mil habitantes. Em 1854, uma nova epidemia de cólera se manifestou com violência. A mesma pestilência que voltaria no ano de 1865. As obras publicadas nas décadas de 1840, 1850 e 1860 continuavam a insistir no mesmo tipo de conselhos e a medicina parecia não ter soluções para a doença. O depauperamento da população era comumente atribuído aos maus hábitos higiénicos e às condutas excessivas e prevaricadoras que o Estado tardava em disciplinar. Em Portugal, contudo, continuou a apostar-se em medidas restritivas e esporádicas, quando havia a ameaça ou se declarava uma epidemia, evitando-se o

crescimento de despesas permanentes em matéria de administração sanitária (Garnel, 2009).

Pedia-se angustiadamente a ajuda dos dois padres-mestres da Bacteriologia: Pateur e Koch. O primeiro escusou-se por estar embrenhado nos estudos sobre a raiva e enviou os seus assistentes, Roux e Thuillier. Já Koch, partiu ele próprio, com Gaffky, para Alexandria, o foco com mais acesso da epidemia. Todos se empenharam em encontrar o agente da doença nos doentes vivos e nos cadáveres. Entretanto morria Thuillier, infetado pela cólera e a missão francesa cessou os seus trabalhos. Por sua vez, Koch persistiu e encontrou, em 1883, uns bacilos encurvados a que chamou *Kommabazillen*, sempre presentes nos indivíduos coléricos e ausente nos sãos, e que pôde isolar em cultura pura. Mas não logrou a reprodução da doença em animais. Robert Koch desejou continuar os trabalhos e assim, partiu para Calcutá, ainda hoje o berço das pandemias coléricas, e aí confirmou o que observara no Egito.

Ao anunciar, na Conferência de Berlim, em 1884, que havia descoberto o agente da cólera asiática, embora a prova no animal não estivesse feita, a sua convicção era inabalável e nem mesmo o demoveram as críticas azedas de muitos detratores presentes, que tiveram a ousadia de beber uma cultura de vibriões coléricos para demonstrar a sua inocuidade (Oliveira, 1983).

2.3.1. Tratamentos

Com a revolução pasteuriana, a partir de meados da década de 1880, e sobretudo com a descoberta do vibrião da cólera por Koch (1883), esclareceram-se muitas questões, designadamente o agente da cólera, e os seus modos de propagação e contágio. Ainda que as elites médicas portuguesas tenham estado sempre atentas aos avanços da nascente bacteriológica, as medidas tomadas na profilaxia da cólera só começaram a mudar nos inícios do séc. XX. As autoridades e as populações pareciam confiar mais em quarentenas, cordões sanitários, lazaretos e desinfecções de mercadorias (Garnel, 2009).

O tratamento da cólera implica a substituição dos líquidos perdidos, devido aos vômitos e diarreia fortes provocados pela doença, através da ingestão de água contendo proporções adequadas de vários sais e açúcar. Se a desidratação se mantiver

apesar da compensação de líquidos por via oral, podem ser administradas ao doente quantidades adicionais de líquido por via intravenosa. Se a reidratação for adequada, os pacientes, em geral, recuperam totalmente (Enciclopédia da Medicina, 1990).

Nos casos mais graves, a administração de antibióticos pode encurtar o período de diarreia e reduzir a propagação de agentes patogénicos.

A longo prazo, a melhoria no abastecimento de água, saneamento, segurança alimentar e sensibilização da comunidade para medidas de prevenção, são os melhores meios para evitar a cólera, assim como outras infeções diarreicas. Contudo, a O.M.S. está atualmente a avaliar a utilização de novas ferramentas para completar estas medidas tradicionais. Introduziram-se recentemente vacinas orais contra a cólera, de segurança e eficácia comprovadas, para uso de humanos. Alguns países já utilizaram a vacina oral para imunizar populações consideradas em alto risco de um surto de cólera, no entanto, a utilização desta vacina em situações endémicas e epidémicas precisa de avaliação suplementar.



Figura 8 - O Dispensário da Morte, um comentário mordaz sobre a importância vital de reservas de água limpa, em Illustrated London News, 1860 (Fonte: SciencePhotoLibrary).

2.5. Tuberculose

A tuberculose é uma doença infetocontagiosa grave, com relatos médicos na Grécia e na Roma antiga e, atualmente, acredita-se que esta doença já era conhecida também no Egito, já que pesquisadores encontraram lesões de tuberculose em múmias (Souza e Vasconcelos, 2005).

O encontro entre o germe da tuberculose e a espécie humana levou o agente infeccioso a desenvolver estratégias de adaptação ao hospedeiro: além da perda da capacidade de multiplicação no meio exterior, o bacilo inicialmente sofreu um significativo aumento de virulência para, na continuidade, restringir a sua capacidade destrutiva, tornando-se num parasita aceitável para o Homem. Nessas condições, o agente responsável pela tuberculose encontrou nos pulmões do ser humano um microssistema favorável à sua sobrevivência, ganhando a possibilidade de reprodução num ambiente ao mesmo tempo húmido e quente, arejado e sombrio. Com a proliferação bacilar em forma de colônias, parte das sementes usualmente migram para outras regiões do aparelho respiratório, podendo se disseminar por todo o organismo contaminado por meio das vias respiratória, linfática e sanguínea. Outra parcela dos germes é expulsa pelas vias aéreas, poluindo o meio ambiente (Filho, 2001). Assim, o espirro ou a tosse de uma pessoa infetada pode libertar para o ar cerca de 2 milhões de bacilos que permanecem em suspensão durante horas. O quadro clínico apresentado pela tuberculose é extremamente complexo, advogando-se que esta patologia é ‘a mais caprichosa de todas as doenças’, dado a multiplicidade de sintomas que podem confundir o diagnóstico médico. Na fase inicial, a infecção apresenta-se quase sempre silenciosa, ou com manifestações discretíssimas, mas que rapidamente se tornam visíveis, com febres altas, tosse crônica, suor noturno, dor no tórax, anorexia e adinamia (falta de disposição) (Souza e Vasconcelos, 2005).

A disseminação da doença fez com que, tanto no Egito quanto na Índia, surgissem registros que cobravam prudência redobrada aos ‘médicos’ no tratamento das vítimas da Peste Branca. Para não afetar a reputação da linhagem de curandeiros, aconselhava-se que os responsáveis pela assistência aos doentes atendessem apenas os infetados que se encontrassem nas fases iniciais da enfermidade, advertindo-se que os doentes em estado avançado deveriam ser evitados, já que a morte do paciente era

considerada como desenlace certo. Apesar do empenho de vários povos da Antiguidade Oriental em ampliar o conhecimento sobre a tuberculose, coube aos gregos a descrição mais apurada da doença do peito, sendo que os textos atribuídos a Hipócrates, constituem-se no melhor repertório de informações sobre o assunto. A doença era explicada como consequência de três outras patologias orgânicas: a pleurite purulenta, a hemoptise e, por fim, a pneumonia, quando esta tomava um curso diferente do habitual. Apesar de os gregos confundirem a tuberculose com outras expressões patológicas que afetavam o aparelho respiratório, as anotações de Hipócrates estabeleceram os fundamentos do raciocínio clínico sobre a doença. Estes princípios persistiram, quase inalterados, até o advento dos tempos modernos, confirmando o grau de sofisticação alcançado pela medicina da Antiguidade (Filho, 2001).

Um dos possíveis motivos para a explicação do escasso interesse pela tuberculose demonstrado durante a Idade Média deve-se ao facto de ter ocorrido, naquela época, um retrocesso quantitativo de casos, consequente ao declínio da vida urbana na Europa. Entretanto, a partir do século XV, a tuberculose mostrou-se novamente alarmante, disseminando-se entre os povos europeus. A interpretação segundo a qual o fenómeno se deveu exclusivamente ao ‘renascimento’ das cidades, parece não convencer os estudiosos, que preferem conjugar o incremento do número dos doentes, com a diminuição da comunidade de leprosos no contexto europeu. O facto de a tuberculose e da lepra terem como agentes etiológicos micro-organismos que pertencem ao mesmo género biológico, permite a suposição de que a infecção tuberculosa inibe a ocorrência da lepra, fenómeno que explicaria a alteração do perfil epidemiológico europeu, ocorrida nos momentos derradeiros da Idade Média, quando coincidiu o aumento de casos de tuberculose, com o decréscimo da colónia de leprosos. De qualquer forma, a partir dos séculos XV e XVI, a tuberculose começou a ganhar uma dimensão inquietante no cenário europeu, mais pelo número de óbitos que causava periodicamente, do que pela constância e generalização das reações sociais de exclusão dos infetados, pois naquela época a doença era de escasso conhecimento popular, sendo que a morte lenta dos doentes dissimulava o império da doença. Em consequência, o período moderno foi pautado pelas tentativas médicas de expandir o conhecimento sobre a patologia pulmonar (Filho, 2001).

Ao terminar o ‘Século das Luzes’ (século XVIII), os médicos ainda faziam largo uso da farmácia da Antiguidade, reproduzindo sistematicamente as estratégias terapêuticas aconselhadas por Hipócrates, Areteus e Galeno, acentuando também a importância do emprego do leite humano como elemento fundamental para a cura dos consuntivos. Não eram poucos, pois, os médicos que aconselhavam os tuberculosos mais abastados a se fazerem acompanhar a todo o instante por uma ama, para sempre que possível consumir a imprescindível substância humana.

A ausência de drogas curativas impôs à medicina daquela época a climatoterapia como o principal recurso de tratamento dos doentes. Não mais os climas secos eram aconselhados, mas sim os ares amenos do campo, onde juntamente com o repouso e alimentação rica em hidratos de carbono, também eram prescritas longas cavalgadas (Filho, 2001).

No decorrer do séc. XIX e até meados do séc. XX, era uma doença comum entre artistas e intelectuais, sendo relacionada a um estilo de vida boêmio, considerada uma “doença romântica” (Souza e Vasconcelos, 2005).

Em 1865, o francês Villemin (1827 - 1892) concluía, muito sabiamente, que a *tuberculose é uma afeção específica. A sua causa reside num agente inoculável, pertencente à classe das doenças virulentas e deverá tomar lugar no quadro nosológico ao lado da sífilis, porém, mais perto do mormo*. Firmara-se assim a ideia de que a tuberculose tomava assento no rol das enfermidades infecciosas. Faltava apenas descobrir o seu agente (Oliveira, 1983).

Somente em março de 1882 a bactéria responsável pela doença, a *Mycobacterium tuberculosis*, foi isolada pelo cientista alemão Robert Koch (1843 - 1910). Hoje, a tantos anos de distância, estamos minuciosamente informados da vida e obra desta enorme personalidade, que, com Pasteur e Lister, fundou uma nova ciência: a Bacteriologia. Em sua homenagem, o bacilo da tuberculose ficou conhecido como bacilo de Koch (Oliveira, 1983).

Koch decidiu continuar as pesquisas de Villemin e empenhar-se no isolamento do micro-organismo da tuberculose, porém, os métodos de coloração e cultura que até então empregara nas suas experiências, não lhe trouxeram o resultado desejado,

resolvendo seguir outra via. Assim, após numerosas tentativas, decidiu utilizar um novo método, e verificou que entre os restos de tecidos da preparação que se coravam de castanho, lá se encontravam muitos bacilos que tomavam uma cor azul, diferente de todas as outras bactérias que se apresentavam castanhas (Oliveira, 1982).

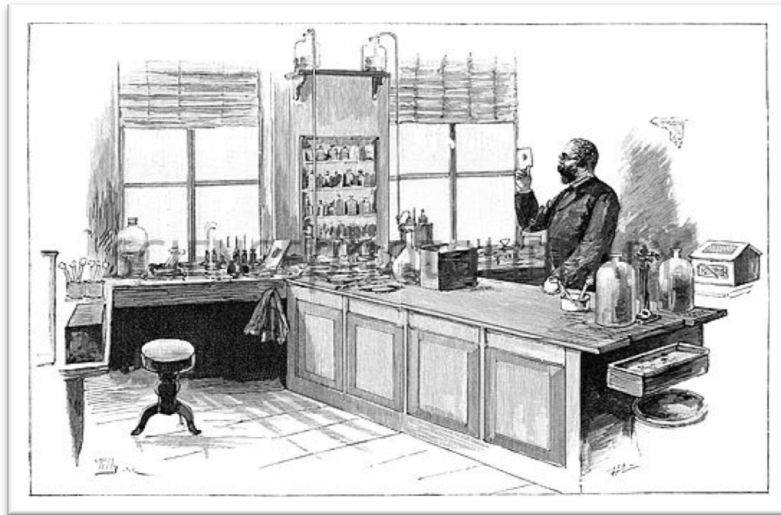


Figura 9 - Robert Koch e a pesquisa da tuberculose (Fonte: SciencePhotoLibrary)

Identificado o micro-organismo, Koch procedeu ao exame de tecidos e catarro de indivíduos contaminados e também de algumas variedades de animais que apresentavam infecção tuberculosa. A constatação da presença do germe em todos os seres físicos (tuberculosos) permitiu ao médico realizar a cultura laboratorial do bacilo e a inoculação do material em centenas de cobaias. A comprovação experimental do caráter infetocontagioso do bacilo, permitiu ainda que o cientista alemão atestasse a unicidade das patologias que até àquele instante a medicina havia teimado em apresentar como patologias diferenciadas. Assim, Robert Koch asseverou que a tuberculose, a bronquite e a pneumonia caseosas, assim como as tuberculoses intestinais, ganglionar e miliar correspondiam a expressões de uma mesma infecção.

Segundo ele, a tuberculose era uma patologia causada exclusivamente pelo bacilo que recebeu o seu nome e que atingia tanto os homens quanto os animais, sendo que o contágio era atestado como resultado da eliminação do micro-organismo do corpo enfermo, por meio do espirro e do catarro. A permanência da substância em gotículas que flutuam no ar ou o seu depósito em objetos e na poeira, consistiam em perigo iminente, pois assim ampliavam-se as oportunidades de infecção dos sadios. Em coerência com estes princípios, Koch tentou aproximar a medicina laboratorial das

práticas higienistas, sugerindo providências limitadoras da disseminação da doença consuntiva no contexto social (Filho, 2001).

2.5.1. Tratamentos

Inicialmente, os curandeiros garantiam a cicatrização das cavernas pulmonares dos doentes tuberculosos, mediante aplicações de **ácido cinâmico**, cujo desfecho era a cura total da tuberculose. No entanto, não há de ter passado muito tempo até que este mesmo remédio tenha deixado de ser eficiente e, assim, paralelamente aos aprimoramentos do saber que questionava a Peste Branca, a comunidade especializada desdobrou esforços para a obtenção de uma droga eficiente na cura e na prevenção da tuberculose. A busca de um tratamento apropriado para a doença, tornou-se na grande meta da medicina pasteuriana. As tentativas medicamentosas resultaram na produção de um surpreendente número de remédios, soros e vacinas que eram anunciados com uma insistência nunca verificada até então. Dos últimos anos do século passado, até à descoberta do primeiro quimioterápico específico e eficiente para o tratamento da tuberculose, tornaram-se ainda mais frequentes as notícias do advento de drogas curativas da doença (Filho, 2001).

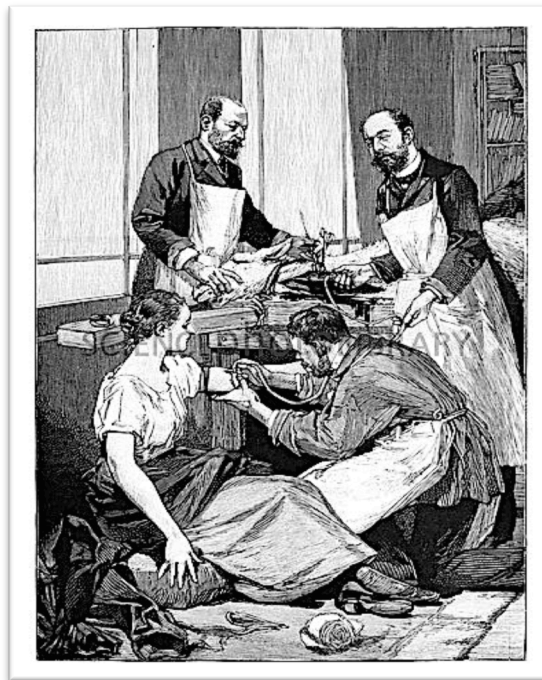


Figura 10 - Transfusão de sangue de cabra como tentativa de cura da tuberculose. Este procedimento foi realizado pelo médico francês Samuel Bernheim e esperava-se que curasse a doença, mas a transfusão de sangue de animais em seres humanos não é compatível, e foi proibida desde o séc. XVII, pois causou demasiadas mortes (Fonte: SciencePhotoLibrary).

Em 1890, Robert Koch descobriu a tuberculina, pensando que tinha descoberto o tratamento adequado da tuberculose, contudo, a sua descoberta apenas mostrou validade como teste de diagnóstico da doença. No entanto, a tentativa que maior êxito obteve no combate à tuberculose, resultou na criação da vacina BCG. Em 1906 Albert Calmette (1863 – 1933) e Camille Guérin (1872 – 1961) concluíram positivamente sobre os efeitos preventivos de uma infecção ligeira de tuberculose contra os avanços da doença. Mais tarde após estudos desenvolvidos no Instituto Pasteur de Paris, em meios de cultura, obtiveram bacilos atenuados e, assim, conseguiram obter um produto capaz de exercer uma função preventiva contra a tuberculose (a vacina BCG), não a cura como a imprensa se encarregou de distorcer. A primeira vacinação foi realizada em 1921, e inoculada em crianças e adolescentes anos mais tarde da mesma década. De seguida, 272 crianças de uma mesma cidade foram vacinadas com esta vacina, o que provocou um terrível acidente que comprometeu os esforços de combate à tuberculose. Em consequência, uma campanha mundial foi ativada contra a BCG, facto que adiou por alguns anos o uso disseminado desta substância protetora (Filho, 2001; Pita, 1998).

Por sua vez, a descoberta dos fármacos no combate à tuberculose pode ser associada ao primeiro antibiótico a que o Homem teve acesso, a penicilina (cf., *infra*, Fig. 11), descoberta em 1928 por Alexandre Fleming (Capítulo III). Apesar de a penicilina ser um fármaco extremamente eficaz contra diversas infeções causadas por bactérias, mostrou-se curiosamente ineficaz contra a tuberculose.

Foram necessários quinze anos após a importante descoberta de Fleming para que Selman Waksman descobrisse, em 1944, a estreptomicina (cf., *infra*, Fig. 11), produzida também por um micro-organismo, a bactéria *Streptomyces griseus*, que foi o primeiro antibiótico capaz de atuar de maneira eficaz no combate à tuberculose (Souza e Vasconcelos, 2005).

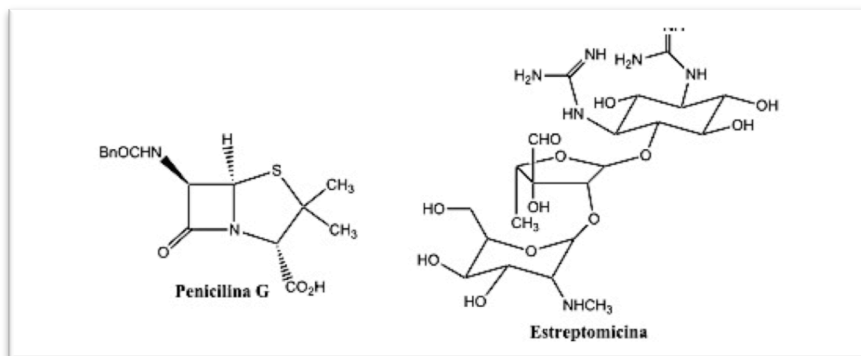


Figura 11 - Antibióticos pioneiros no combate à tuberculose: Penicilina G, ineficaz e estreptomicina, primeiro fármaco eficaz - *Mycobacterium tuberculosis* (adaptado de Souza e Vasconcelos, 2005).

Após a descoberta da estreptomicina, novos fármacos foram utilizados com sucesso, destacando-se a isoniazida, em 1952, a rifampicina, em 1965, etambutol, sintetizado em 1960 mas somente empregue em 1968 e a pirazinamida, sintetizada em 1936, porém, também só utilizada em 1970. Estes são fármacos comumente chamados de fármacos de primeira linha, ou primeira escolha, podendo ser utilizados com sucesso na grande maioria dos pacientes. Os fármacos de segunda linha, são normalmente utilizados no caso de falência aos fármacos de primeira linha, e administra-se estreptomicina juntamente com a etionamida, ou devido à resistência ao bacilo, emprega-se diferentes tipos de canamicinas.

Por não estarem mais protegidos por patentes, os fármacos de primeira linha apresentam atualmente baixo custo. Todavia, um grande problema na utilização destes fármacos é a duração do tratamento, de seis a doze meses, o número de doses e efeitos colaterais como náuseas, vômitos, diminuição da audição, neuropatia periférica e até cegueira. Outro grande problema na utilização de tais fármacos, são os pacientes portadores de bacilos multirresistentes, cada vez mais frequentes, consequência do uso dos poucos e antigos medicamentos ainda disponíveis no mercado e dos fracassos na cura da doença, seja por abandono ou erros na administração. Devido a estes e outros fatores como infecções oportunistas causadas por micobactérias ou vírus, é necessário continuar a procurar novos fármacos mais eficazes, capazes de serem administrados por períodos de tempo mais longos (Souza e Vasconcelos, 2005).

2.6. Sífilis

A Sífilis é uma doença infetocontagiosa crónica, causada por uma bactéria chamada de *Treponema pallidum*. Esta não é cultivável, é um agente patogénico exclusivo do ser humano, apesar de, quando inoculado, causar infeções experimentais em macacos e ratos. Esta bactéria é destruída pelo calor e pela falta de humidade, não resistindo muito tempo fora do seu habitat natural (26 horas).

Esta é uma doença transmitida por via sexual (sífilis adquirida) e verticalmente (sífilis congénita) pela placenta da mãe para o feto. Outras formas de transmissão mais raras e com menor interesse epidemiológico são por via indireta (objetos contaminados, tatuagens) e por transfusão sanguínea. O risco de contágio varia entre 10% a 60% (Avelleira e Bottino, 2006).

A origem desta doença tem sido um assunto muito controverso, alimentando polémicas que já duram mais de 500 anos entre os partidários das teorias do Novo e do Velho Mundo. A primeira teoria sustenta que a doença era endémica na América e que de lá teria sido introduzida na Europa pelos marinheiros de Cristóvão Colombo. Já a teoria do Velho Mundo, apoia-se na ideia de que as treponematoses já existiriam no território europeu e seriam causadas por um único micro-organismo, que com o passar do tempo se foi diferenciando e adquirindo características que aumentaram a sua virulência e permitiram a transmissão sexual e o desencadeamento de epidemias (Neto *et al.*, 2009).

A sífilis apareceu na Europa no período histórico atualmente conhecido como Renascimento, em que se observou uma inquietação cultural nas artes e na ciência, expressada principalmente pelo afastamento dos paradigmas religiosos e teocêntricos que caracterizavam a Idade Média e avanço em direção ao racionalismo e a laicização. Assim, é facto amplamente aceite pelos historiadores mundiais, que no final do século XV irrompeu na Europa uma epidemia muito grave de sífilis, até então uma doença desconhecida e definida como um ‘mal venéreo’ (Lowry, 1994; Neto *et al.*, 2009).

Algumas curiosidade foram apresentadas para explicar o aparecimento da doença: relacionamento sexual entre homem e macaco, entre cavaleiro leproso e uma cortesã, um espanhol que misturou sangue de leproso com vinho grego e até um napolitano que envenenou poços na invasão francesa. Era a busca do culpado, que recebeu ainda dos franceses o nome de Mal de Nápoles enquanto que os italianos a chamaram de Mal Francês, ou Mal Gálico. Cada nova nação afetada, providenciava novas denominações: Mal Polaco, Mal Germânico, Mal Espanhol, Mal Cristão; sempre culpando o vizinho ou os inimigos.

O termo *lues venérea* ou simplesmente *lues*, cujo significado em latim é algo como peste ou epidemia, surgiu ainda no século XVI, idealizado por Jean Fernel (1497 - 1558), em 1579. Também se usavam expressões como mal venéreo, bubas, pudendragas e vários outros, mas o nome Sífilis surgiu em 1530, num poema escrito por Girolamo Fracastoro intitulado “Syphilis sive morbus gallicus”, em que conta o mito do pastor Syphilus que amaldiçoou o Deus Sol e foi punido com a doença. Apesar do grande sucesso desse livro, o termo sífilis só começou a ser usado de facto no final do século XVIII. O carácter venéreo da doença foi logo identificado e ela passou a ser relacionada com o pecado e percebida como consequência de punição divina. A população reagia com medo. Os sífilíticos eram segregados como leprosos. Multidões de doentes afluíam aos hospitais que não tinham como atendê-los e nem queriam. Em Paris, o governo local tentou colocar os doentes em celeiros numa abadia próxima a uma colónia de leprosos, provocando a reação desses, que temiam tal vizinhança (Neto *et al.*, 2009).

A 3 de março de 1905, Fritz Schaudinn (1871 – 1906) e Paul Hoffmann (1868 – 1959) observaram pela primeira vez, através de um microscópio Zeiss, um preparado *a fresco* que continha vários micro-organismos espiralados, muito claros e delgados que se moviam para a frente e para trás, e assim os denominaram de *Spirochaeta pallida*, mas que em outubro do mesmo ano lhe deram uma nova denominação que até hoje é válida, *Treponema pallidum* (Souza, 2005).

Por sua vez, em 1906, Wassermann, juntamente com os seus colaboradores, Neisser e Bruck, substituindo as emulsões usadas por Bordet-Gengou, por extratos bacterianos e extratos de órgãos infetados, tornaram acessível a provas serológicas um grupo de doenças, entre as quais a sífilis ocupava o primeiro lugar, criando a reação que tem o

seu próprio nome, entrando desde logo na prática laboratorial. Embora mais tarde se provasse que a reação de Wassermann não era rigorosamente específica é, contudo, um auxiliar clínico poderoso, pois é no entanto bastante sensível (Cunha, 1923).

Como hoje se sabe, a história natural da sífilis desenvolve-se em três fases:

- a primária que se caracteriza pela lesão no local da inoculação, o cancro duro (cf., *infra*, Fig. 12);
- a secundária que aparece após um tempo de latência de 6 a 8 semanas e se manifesta por diversos tipos de lesões cutâneas (cf., *infra*, Fig. 13);
- e a terciária, que ocorre quando, após o tempo de latência de um a vários anos, surgem lesões localizadas, graves e destrutivas na pele e em órgãos internos.



Figura 12 - Sífilis primária – cancro duro



Figura 13 - Sífilis secundária – lesões palmares

(Adaptado de Avelleira e Bottino, 2006)

A doença mostra evolução que alterna períodos de atividade com características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas (sífilis primária, secundária e terciária) e períodos de latência (sífilis latente). A sífilis divide-se ainda em sífilis recente, nos casos em que o diagnóstico é feito até um ano depois da infecção, e sífilis tardia, quando o diagnóstico é realizado após um ano (Avelleira e Bottino, 2006).

Esse cortejo clínico era muito mais grave nos primeiros anos do aparecimento da epidemia. Registos médicos da época acentuam a grande virulência da doença, tanto pela agressividade das lesões, como pela rapidez com que o quadro clínico se desenvolvia, causa de intenso sofrimento e muitas mortes. Na verdade, os médicos estavam atónitos perante esta nova doença. No entanto, a partir da segunda década do

século XVI, notou-se um abrandamento das manifestações clínicas e a doença assumiu características mais próximas das da sífilis moderna (Neto *et al.*, 2009).

Dadas as características da forma de transmissão, a doença acompanhou as mudanças comportamentais da sociedade e nos últimos anos tornou-se mais importante ainda devido à possibilidade de aumentar o risco de transmissão da SIDA. Novos testes laboratoriais e medidas de controle principalmente voltadas para o tratamento adequado do paciente e parceiro, como o uso de preservativo e informações à população, fazem parte das medidas adotadas para controle da sífilis pelos responsáveis por programas de saúde (Avelleira e Bottino, 2006).

2.6.1. Tratamentos

Os tratamentos da sífilis causavam frequentemente mais sofrimento que alívio. Assim, no início do século XIX, proliferaram os charlatões e os ‘empíricos’ audaciosos que introduziram o **mercúrio** como o primeiro tratamento específico da sífilis e que foi utilizado por cerca de 450 anos, até meados do século XX (Neto *et al.*, 2009).

De facto, mercúrio, arsénio, bismuto e iodetos foram inicialmente utilizados na tentativa de tratar a sífilis, mas mostraram baixa eficácia, toxicidade e dificuldades operacionais. Também mostraram pouca eficácia tratamentos que, inspirados na pouca resistência da *T. Pallidum* ao calor, preconizavam o aumento da temperatura corporal por meios físicos como banhos quentes de vapor ou com a inoculação de plasmódios na circulação (malarioterapia) (cf., *infra*, Fig.14) (Avelleira e Bottino, 2006).



Figura 14 - Tratamento de sífilis – *stufa sticca* (adaptado de Avelleira e Bottino, 2006).

A crescente preocupação com o aumento dos casos mobilizou o trabalho de médicos e cientistas, entre eles Paul Ehrlich (1854 – 1915), que em 1909, após 605 tentativas de modificar o arsênio, sintetizou um composto que foi denominado como composto 606 ou **salvarsan**, o primeiro quimioterápico da história da medicina (cf., *infra*, Fig.15) (Capítulo III).



Figura 15 - Tratamento de sífilis – Salvarsan (adaptado de Avelleira e Bottino, 2006)

Em 1928, a descoberta do poder bactericida do fungo *Penicilium notatum*, por Fleming, iria modificar a história da sífilis (Capítulo III). A penicilina age interferindo na síntese do peptidoglicano, componente da parede celular do *Treponema pallidum*. O resultado é a entrada de água no treponema, o que acaba por destruí-lo. Por sua vez, em 1943, Mahoney mostrou que a penicilina agia em todos os estágios da sífilis. A

sensibilidade do treponema à droga, a rapidez de resposta com regressão das lesões primárias e secundárias com apenas uma dose são vantagens que permanecem até aos dias de hoje. A penicilina continua a ser o fármaco de escolha, e até ao momento não foram documentados casos de resistência.

O desconforto gerado pela aplicação intramuscular da benzilpenicilina, acaba por influenciar a aderência, sendo tentadas outras alternativas de tratamento, como é o caso da azitromicina ou do ceftriaxone, fármacos testados mais recentemente que demonstraram atividade, mas não são superiores à penicilina, devendo ser mantidas como fármacos de segunda linha (Avelleira e Bottino, 2006).

2.8. Higiene Pública como tratamento de doenças infecciosas

Na Idade Média, a maioria dos restos resultantes da atividade do Homem, estava diretamente relacionada aos resíduos produzidos pelo seu corpo, nomeadamente as fezes, urina, secreções em geral e o próprio corpo humano em decomposição. Também havia os restos provenientes da alimentação, como carcaças de animais, cascas de frutas e hortaliças.

Os restos começaram a causar medo no Homem, a partir do momento em que foram sendo associados ao seu sofrimento físico e psíquico. Esse sofrimento ficou bem marcado na ocasião do surto manifestado pelas epidemias e pandemias de algumas doenças da Idade Média (Velloso, 2008).

No início das epidemias, os membros dos conselhos administrativos municipais tentavam de todas as formas conter o pânico da população com falsas conclusões. Eram comuns diagnósticos tranquilizantes, pela suposição de que fossem esporádicos, bem como os que negavam tratar-se. Dessa forma, omitiam-se números oficiais das mortes e dos acontecimentos, ganhando-se tempo para o controle e evitando-se o pânico. Retardavam-se medidas deletérias à vida comercial e financeira das cidades, como a temível quarentena, que interrompia o comércio. Eram medidas protelatórias, logo desmentidas pelo número crescente de mortes que afloravam aos olhos da população já assustada (Ujvari, 2003).

Assim, até ao século XIX, duas formas polares de representação da doença fundamentaram o saber médico sobre as epidemias: a concepção ontológica, presente no imaginário de praticamente todas as culturas desde a Antiguidade, e a concepção dinâmica, formada no mundo grego. As noções de contágio e miasmas estiveram associadas a essas duas concepções de doença. A primeira compreendia a enfermidade como uma entidade concreta que vinha do exterior, tanto do ar como de outros indivíduos e objetos e que não fazia parte da natureza humana. Era uma espécie de mal que invadia o corpo, como espíritos, possessões demoníacas ou flechas lançadas por deuses. Neste caso, o homem doente seria aquele ao qual se havia agregado um ser (a doença). A cura seria, em oposição, um esforço para expulsar, por meio de tratamentos mágicos, esse ser estranho.

Já na concepção dinâmica, baseada nas teorias de Hipócrates, a doença surgia em consequência do desequilíbrio ou da desarmonia entre o homem e a natureza. Logo, a doença pertencia ao corpo do homem e constituiria o meio dele readquirir a sua harmonia com a natureza, isto é, ela seria uma reação natural e generalizada do organismo, que surgia para recuperar o equilíbrio do corpo.

Segundo compreendia a medicina hipocrática-galénica, a simples absorção do ar corrupto degenerava os humores corporais que, ao serem expelidos pelos poros ou pela respiração, poderiam corromper o ar. A noção de contágio envolvia não só aquilo que poderia decorrer do contacto, mas também da simples aproximação. Não havia como distinguir, com clareza, contágio de miasmas. Contudo, ainda no século XVI, Fracastoro (1478 – 1553), supôs que as infeções passavam de pessoa para pessoa, através de pequenos corpos capazes de autorreprodução. Ele definia o contágio como uma corrupção ou infeção, que ocorria de forma análoga entre portadores e recetores, ocasionada por partículas impercetíveis (Velloso, 2009).

Assim, as alterações políticas, sociais e económicas verificadas nos finais do século XVIII levaram à emergência de designadas “disciplinas médicas socialmente condicionadas”, isto é: higiene pública. Até então, as preocupações médicas mais relevantes prendiam-se com as questões terapêuticas, e a partir de então a vertente preventiva passou a integrar o circuito médico (Ujvari, 2003).

As cidades começaram a ser planeadas, inspiradas na circulação do sangue e nos movimentos da respiração. Elas deviam ser amplas para que o ar circulasse livremente, sendo divididas em ruas principais e secundárias, da mesma forma que as

veias e artérias do corpo humano. Os resíduos, como fezes e urina, deveriam sair das casas através de um cano parcial, que nas ruas se acoplariam a um cano comum ou principal (rede de esgoto).

No entanto, na primeira década do século XIX, as ruas de algumas cidades ainda apresentavam sujeiras provenientes de resíduos domésticos. Nesse período, a cidade de Lisboa é descrita como detentora de espaços naturalmente contaminados pelos despejos da famosa ‘água vai’, do lixo doméstico e dos animais que passeavam pelas ruas. Para contornar a caótica falta de higiene na cidade, em 1835, foi lançado um plano que articulava a higiene com a saúde dos habitantes, onde constavam algumas medidas de higiene a serem seguidas (Velloso, 2009).

Compreendia-se assim o alastramento de epidemias. A imundície das habitações, os despejos nas ruas, o pouco uso de água que faziam, era o conjunto de fatores responsável pelas doenças. E a esta sujidade somava-se, ainda, a ignorância, o alcoolismo, as condutas prevaricadoras e a imoralidade (Garnel, 2009).

O primeiro autor a demonstrar uma verdadeira preocupação com estas questões, foi Ricardo Jorge. Foi o mais relevante pioneiro da medicina preventiva em Portugal, tendo conseguido ao cabo de um longo combate de ideias, lançar a base de um sistema sanitário moderno e de um magistério sanitarista, não obstante este, por razões políticas, não se ter desenvolvido posteriormente segundo todos os parâmetros que enunciou (Alves, 2008). Para este distinto médico, a higiene era a ‘filha diletta da civilização moderna’ e a sua notável obra de higienista tentou colocar a higiene nos novos limites do entendimento da saúde e da doença (Pita, 1998).

Em Portugal, a peste bubónica grassou no Porto, em 1899 e a cólera devastou a ilha da Madeira em 1910-11. Quer numa que noutra ocasião, Ricardo Jorge dirigiu o combate antiepidémico: na primeira, mais de perto, como delegado de saúde do Porto e responsável pelo Laboratório Bacteriológico Municipal daquela cidade e, na segunda, enquanto diretor-geral de saúde. A estratégia adotada no Porto, em 1899, e que será seguida em todas as epidemias infetocontagiosas posteriores é semelhante à adotada por outros países em circunstâncias semelhantes, pelo que se poderia sustentar que, apesar das resistências demonstradas ao longo do século XIX, chegara-se a um consenso internacional. A divisão do espaço em circunscrições médico-farmacêuticas, a vigilância médica e policial das populações, a desinfecção de

habitações, bens e roupas e a hospitalização de isolamento para os contaminados, evitará a quarentena indiscriminada e tornará inúteis os cordões sanitários fronteiriços (ainda que a restrição pudesse ser determinada a uma casa, rua, bairro ou cidade). Da mesma forma, à chegada dos navios, a hospitalização de doentes declarados e o desembarque livre de passageiros assintomáticos (que ficavam contudo sujeitos a inspeção durante o período possível de incubação da doença), foram as práticas adotadas também em Portugal.

A uniformização das medidas tornou-se mais fácil quando foram isolados os agentes causadores das doenças e com a compreensão dos processos de contágio. Deixara de haver contradição entre as teorias contagiosas e práticas higienistas. As novas teorias do contágio exigiam o saneamento das cidades e a higiene individual. Quando aceites estes pressupostos, o Estado e a opinião pública foram sendo convencidos da necessidade de despender mais meios na defesa da saúde pública com caráter permanente (Garnel, 2009).

Nos países industrializados a esperança de vida aumentou bastante, o que significa que se morre mais tarde: os septuagenários e os octogenários são muito mais numerosos do que antes. A mortalidade dos recém-nascidos e das mulheres que dão à luz diminuiu muito. Estes resultados espetaculares devem ser atribuídos à combinação de vários fatores: as cidades têm uma correta distribuição de água potável que evita a **cólera**, as febres tifoides e as diarreias epidémicas. A abundância desta água permite melhorar a higiene do corpo, conduzindo assim ao desaparecimento dos parasitas corporais que transmitiam o tifo ou eram responsáveis por infeções cutâneas como abscessos, os **furúnculos** ou o antraz. A melhoria das condições de habitação coloca os indivíduos ao abrigo das intempéries, suprimindo os insetos domésticos, reduzindo assim a promiscuidade que contribuía para a propagação de **tuberculose** (Sournia, 1992).

II. O ISOLAMENTO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS

A procura pelo tratamento das principais doenças que acometem a humanidade tem sido uma preocupação constante da população. Essa informação é facilmente comprovada pelos inúmeros registos encontrados nas primeiras civilizações que habitaram a Terra. Basicamente, os recursos terapêuticos utilizados pelos nossos ancestrais concentravam-se nos recursos da natureza, nomeadamente nas plantas, animais e minerais (Calixto e Siqueira Jr., 2008).

Em tempos passados, acreditava-se que o aspeto de uma planta constituía um indicativo das doenças que ela podia curar, as folhas lobadas para doenças hepáticas, as folhas cordiformes para problemas cardíacos e os frutos secos com circunvoluções semelhantes às do cérebro para cefaleias, entre outros. De acordo com esta crença, designada por Doutrina das Assinaturas, as plantas haviam sido colocadas neste mundo ao serviço dos homens, e as suas propriedades medicinais eram sugeridas pelo seu aspeto, ou ‘assinatura’. As assinaturas mais potentes, indicativas de uma planta capaz de curar qualquer padecimento, eram as formas humanas. Embora a Doutrina das Assinaturas tenha sido há muito abandonada, a medicina moderna deve muito a esta velha crença não científica, pois os seus aderentes fizeram os primeiros e exaustivos catálogos e ilustrações de plantas, os quais se tornaram o núcleo da ciência botânica. Até épocas recentes, a botânica e medicina eram virtualmente uma e a mesma coisa (ABC da Natureza, 1984).

Daí que quando se pretende obter substâncias ativas de plantas, um dos principais aspetos a ser observado consiste nas informações da medicina popular. Dados da literatura revelam que é muito mais provável encontrar atividade biológica em plantas orientadas pelo seu uso na medicina popular, do que em plantas escolhidas ao acaso. Cerca de 75% dos compostos puros naturais empregues na indústria farmacêutica, foram isolados seguindo recomendações da medicina popular (Filho e Yunes, 1998).

Há registos do uso de muitas plantas medicinais, como a papoila (*Papaver somniferum*), canábis (*Cannabis sativa*) e Aloe vera, milhares de anos antes de Cristo. Contudo, foi somente no século XVIII que se iniciou a procura pelos princípios ativos

presentes nas plantas medicinais, criando assim, os primeiros medicamentos com as características que conhecemos atualmente (Calixto e Siqueira Jr., 2008).

Até então, os médicos não só receitavam como também preparavam os medicamentos. Compravam ou apanhavam ervas, na sua maior parte locais, e frequentemente plantavam também as mais vulgares nos jardins das suas próprias casas. De uma maneira geral, não existia qualquer codificação da preparação dos medicamentos, assim como não existiam igualmente quaisquer regras de controle emanando de uma autoridade ou do poder real. Cada farmacêutico fabricava as suas misturas em função de critérios que lhe eram próprios ou se baseavam nas tradições locais, juntando-se por vezes alguns médicos aos ervanários para vender poções “milagrosas” nos terreiros de feira. Este métodos lançavam assim o descrédito sobre a terapêutica medicamentosa, suscitando os sarcasmos de uns e o ceticismo de outros. Os pacientes permaneciam por isso dependentes das purgas, dos regimes alimentares mais ou menos fantasiosos ou contraditórios, das ventosas e das sangrias. As pessoas com posses, por sua vez, iam a águas nas cidades termais da Europa (Sournia, 1992; Pita, 1996).

À medida que a ciência médica evoluiu, o trabalho de preparar os medicamentos recaiu sobre os farmacêuticos e os farmacologistas. A partir de então, o laboratório era palco para que a química pudesse imitar a própria natureza e, deste modo, a rivalidade entre a química e a natureza assumia uma posição até então nunca vista. Desde a adaptação de técnicas químicas laboratoriais à purificação de sais minerais e compostos orgânicos, levaram a que a química pudesse fornecer à farmácia os meios necessários para extrair da natureza, estes produtos dotados de atividade terapêutica. (ABC da Natureza, 1984; Pita, 1996).

De seguida irei referir alguns dos marcos mais importantes no isolamento das substâncias ativas, porém, outros exemplos importantes de substâncias ativas isoladas de plantas foram a **cafeína**, obtida por Runge (1795 – 1867) em 1820 da *Coffea arábica*, a **atropina**, isolada da *Atropa beladonna* por Mein (1799 – 1864) em 1831, a **digoxina** isolada por Claude-Adophe Nativelle (1812 – 1889) a partir da *Digitalis lanata*, e a **digitalina**, isolada por Quevenne e Homolle em 1854 a partir da *Digitalis purpurea* ou dedaleira (Pita, 1998) (cf., *infra*, Fig.16).

2.1. Derivados do ópio

Com os avanços sofridos pela química em finais do mesmo século e no princípio do século XIX, houve um enorme alargamento do arsenal terapêutico no romantismo médico. Descobrem-se e sintetizam-se alguns produtos semelhantes a alguns existentes na natureza e isolam-se substâncias ativas a partir de produtos vegetais. Foi essencial o início do isolamento dos alcaloides que marcaram a partida para esta nova etapa da farmácia (Pita, 1996).

Os povos antigos utilizavam largamente rapés e bebidas alucinogénicas nas suas práticas religiosas e mágicas. Na Grécia antiga, extratos de plantas eram utilizados em execuções, como foi o caso de Sócrates (469 – 399 a.C.), que morreu após a ingestão de uma bebida à base de cicuta, que continha coniina (alcaloide venenoso).

O ópio, oriundo dos bolbos de *Papaver somniferum* (cf., *infra*, Fig.16), é conhecido há séculos pelas suas propriedades soporíferas e analgésicas. Esta planta era utilizada desde a época dos Sumérios (4000 a.C.), havendo relatos na mitologia grega atribuindo à papoila do ópio o simbolismo de Morfeu, o Deus do sono. Porém, apenas em 1803, Derosne (1779 - 1855) iniciou os primeiros estudos sobre a constituição química do ópio. Em 1804, Armand Séquin (1767 – 1835) isolou o seu constituinte maioritário, a **morfina** (assim batizada como homenagem ao Deus grego do sono) e, em 1805, Friedrich Serturner (1783 – 1841) publicou os seus trabalhos, tendo sido os pioneiros na busca pela utilização de substâncias ativas na forma pura. O ópio também produz outros alcaloides com propriedades interessantes como a **codeína** (antitússico), que foi isolada por Pierre-Jean Robiquet (1780 – 1840) em 1824; a **tebaína** (antagonista da morfina), isolada por Pelletier e Dumas em 1833; a **narcotina** (antitússico e antiespasmódico), isolada por Robiquet e Pelletier em 1817, e a **papaverina** (antiespasmódico), isolada em 1848 por George Fraz Merck (1894 – 1957). A grande eficácia da morfina como analgésico apenas foi reconhecida após a invenção da seringa hipodérmica (1853) e foi largamente utilizada pelas tropas americanas durante a Guerra de Secessão. Este facto marcou uma busca constante por outros medicamentos a partir de plantas (Pita, 1996; Viegas *et al.*, 2006).

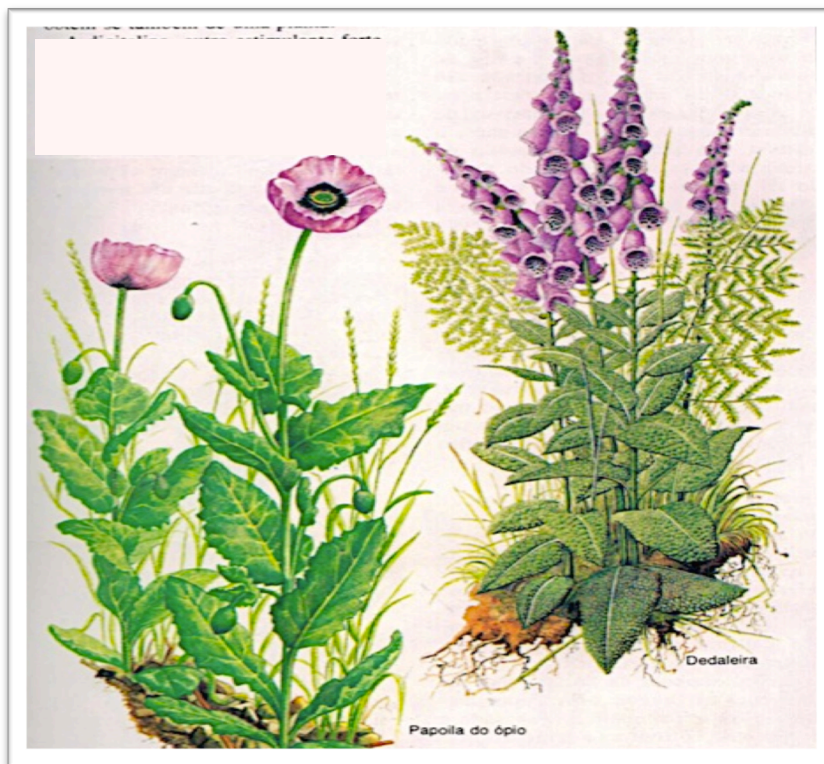


Figura 16 - Papoila do ópio e Dedaleira (Adaptado de ABC da Natureza, 1984, página 151).

2.2. Quinino

A utilização da casca de **quina** é também uma das grandes inovações na área da terapêutica. Este produto chamado de quina pelos índios do Peru, que o utilizavam contra a febre, chega à Europa em 1640 por intermédio dos jesuítas, os quais se apropriam do seu monopólio ilusório. A quina é considerada soberana contra as “febres”. Este termo significa hoje a elevação da temperatura corporal. No entanto, no séc. XVII o médico não se encontra ainda em estado de a medir, por falta de meios, e a palavra designa qualquer mal-estar geral que se acompanhe de uma sensação de calor interno excessivo. Assim, apesar das suas virtudes, a quina revela-se ineficaz contra as numerosas febres que proliferam, frequentemente de carácter epidémico ou endémico, como a varíola, cujos surtos regulares e mortíferos parecem ser banais. Por sua vez, a malária, que constituiu desde tempos remotos uma doença pandémica nos climas quentes, não conhecia qualquer tipo de cura, até que exploradores europeus descobriram que os indígenas da América do Sul se tratavam com uma poção confeccionada com casca da cinchona, da quina, ou quineira. Em 1810, Bernardino

António Gomes, um médico e botânico português, isolou o **cinchonino**, o primeiro alcaloide a ser isolado da casca de quina, mas, por sua vez, em 1820 Pelletier e Dutcher isolaram outro alcaloide da mesma casca, o **quinino**. Após a análise da sua estrutura, criaram-se vários medicamentos sintéticos praticamente tão eficazes como o quinino natural, mas sem os desagradáveis efeitos secundários (Sournia, 1992; ABC da Natureza, 1984).

É também de extrema importância referir que Pelletier contribuiu, ainda nesse mesmo ano (1820), para a descoberta do princípio ativo da *Cephaelis ipecacuanha*, a **emetina**, um alcaloide largamente utilizado no tratamento da disenteria. A ipecacuanha foi introduzida na Europa pelos portugueses no século XVII (Barreiro, 1990).

2.3. Curares

Curares é o nome que se dá ao conjunto de variados compostos orgânicos venenosos, vulgarmente conhecidos como ‘venenos de flecha’.

Os curares eram drogas obtidas de diversas espécies de *Strychnos* e *Chondodendron* americanas e africanas, utilizadas pelos índios para produzir flechas, lanças e setas envenenadas para a caça e pesca. A primeira planta de curare identificada foi colhida no Suriname e descrita, em 1783 por Schreber, como *Toxicaria americana*, tendo sido posteriormente classificada como *Strychnos guianenses*. Somente no século XIX, Boehm isolou o principal constituinte ativo do curare americano (*Chondodendron tomentosum*), a **tubocurarina**. Outros constituintes alcaloides, ativos do curare de *Chondodendron* foram posteriormente isolados, como a **curina** e a **isochondrodendrina**.

Da outra planta de curare, a *Strychnos toxifera*, foram isoladas toxiferinas, alcaloides diméricas como a **estricnina**, um alcaloide conhecido pelos seus efeitos perniciosos, sendo um dos medicamentos vegetais mais potentes, derivados do curare. A estricnina foi, por sua vez, isolada por Pelletier e Caventou em 1818.

Os estudos decorrentes da compreensão da relação entre as propriedades químicas de um corante e a sua estrutura química, levaram Claude Bernard (1813 -1878) em 1856 a deduzir que o curare agia como bloqueador neuromuscular. Devido à complexidade estrutural dos alcaloides do curare, somente doze anos após a caracterização da

tubocurarina, apareceram os primeiros sais de amônio quaternários como bloqueadores ganglionares.

O curare foi também responsável pelo início dos estudos de relação estrutura-atividade biológica (SAR), tendo sido nesta área, o primeiro trabalho publicado sobre Química Farmacêutica, datado de 1869 (Viegas *et al.*, 2006).

2.5. Aspirina

Um dos maiores marcos históricos no processo de desenvolvimento da indústria farmacêutica mundial foi a descoberta da **salicina** por um farmacêutico francês, Henri Leroux em 1829 a partir de uma substância natural isolada do salgueiro branco, a *Salix alba*. A referência a esta planta vem, no entanto, sendo documentada desde o início do século V a.C. com Hipócrates. Este prescrevia preparações que incluíam cascas e folhas do salgueiro para o tratamento de febres e para aliviar as dores do parto. Assim como Hipócrates, Dioscórides que, por sua vez, viveu no século I da era cristã, receitava emplastos feitos com cascas e folhas do salgueiro para o tratamento de dores reumáticas.

Apenas em 1838, o químico italiano Raffaele Piria (1814 – 1865) mostrou que a salicina era um glicosídeo, que pela primeira vez purificou e obteve, por hidrólise e oxidação, o seu ácido livre. Porém, este não era puro e era instável, então, a primeira síntese de ácido salicílico foi feita pelo célebre químico alemão Adolph Kolbe (1818 – 1884), em 1859 (cf., *infra*, Fig. 17). A produção em larga escala de salicilatos sintéticos começou apenas quinze anos depois, em 1874 e, apesar das irritações gástricas causadas pela ingestão do ácido salicílico e do seu gosto amargo, houve uma grande aceitação pela medicina como remédio eficaz para o tratamento de febres reumáticas agudas, artrites crônicas e gota (Pinto, 2011).

Todavia, um dos marcos mais importantes desta história ocorreu em 1897 com Felix Hoffman (1868 – 1946). O seu pai sofria de reumatismo crônico que combatia diariamente com ácido salicílico, o que lhe causava sérios transtornos estomacais e um desagradável gosto boca. Não suportando mais estes efeitos secundários, o velho pai pediu ao filho que lhe desse outro remédio que não provocasse tantos efeitos

prejudiciais. Atendendo ao apelo do pai, Hoffman sintetizou pela primeira vez uma forma estável do ácido acetilsalicílico (cf., *infra*, Fig. 17).

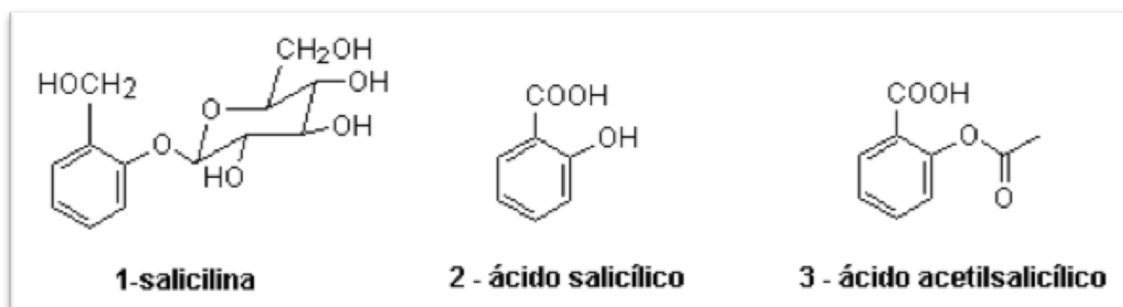


Figura 17 – Estruturas químicas do composto extraído do salgueiro branco (salicina) e dos compostos daí sintetizados (ácido salicílico e ácido acetilsalicílico). (Adaptado de Pinto, 2011).

A aspirina foi patenteada pela Bayer em 1899, e o seu nome deriva de ‘A’, de acetil e ‘spirin’ de “spiric acid”, outro nome em inglês pelo qual também era conhecido o ácido salicílico, em português “ácido acetilsalicílico”. Desde então, a medicina passou a dispor da aspirina como uma das mais potentes armas do seu arsenal terapêutico (Pinto, 2011).



Figura 18 – Exemplo de um dos primeiros frascos de aspirina utilizados (Fonte: www.aspirina.pt)

A partir de então, o arsenal terapêutico não se confinava unicamente aos produtos provenientes dos três reinos da natureza. A estes deviam adicionar-se todos aqueles que eram extraídos a partir de matérias-primas naturais, o que originou um aumento do arsenal terapêutico. Impunha-se assim a imperiosa necessidade de médicos e

boticários adquirirem novos conhecimentos químicos, botânicos e terapêuticos. A partir de então, não bastava ao farmacêutico caracterizar macroscopicamente os vegetais e dominar a química para que, partir deles, se pudessem extrair quimicamente os produtos úteis à obtenção de medicamentos. Do mesmo modo, o médico vê-se confrontado com uma nova ordem de conhecimentos. Não bastava conhecer as matérias-primas necessárias a uma correta prescrição, mas era igualmente necessário, o domínio das propriedades terapêuticas dos princípios ativos extraídos laboratorialmente (Pita, 1998).

III. A DESCOBERTA DOS ANTIBIÓTICOS

Até aos dias de hoje, podemos encontrar dezenas de definições do termo antibiótico, que ao longo de dois séculos, tem vindo a definir-se de formas tão variadas. O termo inicial proposto por Vuillemin (1861 – 1932), em 1889, era “antibiose” e que definia o antagonismo dos seres vivos em geral. Seguidamente Waksman (1888 – 1973) em 1941, meio século após Vuillemin, deu uma redefinição necessária como substância produzida por micro-organismos (bactérias, fungos, actinomicetos), antagonista ao desenvolvimento ou à vida de outros micro-organismos em altas diluições no meio bioquímico do nosso corpo (Serra, 2002).

Em sentido mais lato, para muitos, deverá chamar-se antibiótico a qualquer substância química tanto de origem animal, como vegetal ou sintética que seja antagonista do desenvolvimento dos micro-organismos. No seu sentido mais restrito, a característica mais fundamental dos antibióticos é de serem de origem microbiana e produzidos por seres vivos (Veiga, *et al.*, 1984).

Nos dias de hoje, podemos definir antibiótico como compostos sintéticos ou naturais, capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Relativamente à sua caracterização geral, importa salientar que devem exibir uma atividade antimicrobiana efetiva e seletiva e serem, principalmente, mais bactericidas dos que bacteriostáticos. Não deverão permitir que as bactérias se lhes tornem resistentes e a sua eficácia antimicrobiana não deve ser reduzida pelos fluidos orgânicos, exsudados, proteínas plasmáticas e enzimas. Também deverão ter uma absorção, distribuição e excreção tais que os seus níveis bactericidas no sangue, tecidos e fluidos, sejam obtidos rapidamente e mantidos por períodos prolongados. Finalmente, a sua excreção urinária, em concentração bactericida, não deve atuar desfavoravelmente sobre o parênquima renal como resultados dessa excreção (Veiga, *et al.*, 1984; Guimarães, *et al.*, 2010).

Por sua vez, as bactérias são organismos unicelulares, identificados pela primeira vez por Van Leeuwenhoek (1632 – 1723) por volta de 1670, após a invenção do microscópio. Porém, somente no século XIX a possibilidade destes micro-organismos

serem causadores de processos infecciosos começou a ser aventada. Esta hipótese surgiu quando em 1860, Joseph Lister (1827 – 1912) estudou pela primeira vez o efeito inibitório de substâncias químicas sobre as bactérias e aplicou os seus conhecimentos diretamente na medicina. Lister usou fenol para esterilizar instrumentos cirúrgicos com importante diminuição nas taxas de morbidade e mortalidade associados à cirurgia. Estudando tais efeitos, Louis Pasteur (1822 – 1895) e Jules Joubert (1834 – 1910) foram os primeiros a reconhecer o potencial clínico dos produtos microbianos como agentes terapêuticos, em 1877. Assim, eles demonstraram que algumas linhagens de bactérias eram importantes para processos de fermentação e, também, que as bactérias eram de ampla distribuição pelo meio ambiente. A ‘teoria do germe’ defendida por Pasteur, ia assim ganhando adeptos e conduzia a resultados práticos indiscutíveis (Guimarães, *et al.*, 2010; Serra, 2002).

É nessa altura que começam a demarcar-se duas correntes de investigação baseadas em modelos conceptuais distintos. Uma, na senda dos trabalhos de Pasteur, procurava encontrar uma terapêutica para as infeções bacterianas através do reforço das defesas naturais do organismo. Outra, inspirada na ideia do ‘antiséptico perfeito’ de Lister, orientava-se para a descoberta de substâncias que, sem prejudicar o organismo humano, fossem capazes de destruir os micro-organismos causadores das doenças.

Paul Ehrlich (1854 – 1915), que defendia a segunda destas posições, iria desempenhar um papel decisivo ao avançar com uma série de propostas inovadoras (Velo, 2006). O principal objetivo das investigações de Ehrlich baseava-se na procura de uma substância química perfeita que atuasse seletivamente sobre as bactérias como se fosse uma ‘bala mágica’. Para isso, adotou em laboratório modelos animais aos quais inoculava micro-organismos virulentos e nos quais ensaiava os efeitos das substâncias que ia selecionando. Ehrlich acreditava que, se experimentasse longas listas de produtos químicos, acabaria inevitavelmente por encontrar algum com as propriedades que procurava. Era tudo uma questão de tempo e paciência.

De facto, em 1909, o número 606 da sua série de compostos, que mais tarde viria a adotar o nome de Salvarsan, mostrou-se eficaz no tratamento da sífilis. Na realidade, tinha efeitos modestos e provocava reações secundárias relativamente graves, pelo que não era ainda a tão desejada ‘bala mágica’, mas representava um sinal claro de

que se estava no caminho certo e todos os que, como ele, acreditavam na “quimioterapia” das infeções, sentiram-se a partir daí, encorajados a prosseguir.



Figura 19 - Ehrlich e o Salvarsan noticiados no periódico ‘Ilustração portuguesa’ de 7 de novembro de 1910 (Adaptado de Pita, 1998, página 224).

Apesar do procedimento e dos efeitos colaterais das injeções tediosas, a droga, comercializada pela Hoechst sob o nome Salvarsan, foi um grande sucesso e, em conjunto com um Neosalvarsan mais solúvel e menos tóxico, ganhou o estatuto da droga mais frequentemente prescrita, até à sua substituição pela penicilina na década de 1940. Surpreendentemente, o mecanismo de ação deste fármaco com 100 anos de idade ainda é desconhecido, e a controvérsia sobre a sua estrutura química foi resolvida apenas recentemente (Aminov, 2010).

Apesar de não ter sido posteriormente confirmada, Ehrlich formulou ainda outra hipótese que iria, anos mais tarde, inspirar outros investigadores e conduziria à

descoberta das sulfamidas. Tudo começou com a constatação de que alguns corantes, como o azul de metileno, quando injetados nos organismos vivos, eram captados por alguns tecidos e não por outros. Uma vez que mostraram esta afinidade e sabendo-se que muitos deles eram tóxicos, foi lógico pensar que existiriam corantes com especial afinidade para as estruturas bacterianas e não para as células do hospedeiro.

Até às primeiras três décadas do séc. XX, os recursos disponíveis para controlar as doenças infecciosas limitavam-se à aplicação das regras de antissepsia e assepsia, à vacinação antivariólica e antirrábica e aos soros obtidos a partir de animais infetados com micro-organismos patogénicos. Era esta a situação quando Fleming descobriu a penicilina em 1928 (Veloso, 2006).

3.1. As Sulfamidas

Gerard Domagk (1895 – 1964), médico alemão, muito abalado com o que assistira durante a Primeira Guerra Mundial, decidiu dedicar-se à investigação, muito influenciado pelas obras de Ehrlich. Inicialmente voltou a sua atenção para o estudo do sistema retículo-endotelial (S.R.E.). Nesta fase, Domagk parecia acreditar que a terapêutica contra as infeções seria encontrada através do reforço das defesas do organismo. Conseguiu, então, obter alguns dados interessantes sobre a fagocitose de estafilococos, que publicou em 1925, mas as experiências com proteínas do S.R.E. extraídas de animais saudáveis, com as quais esperava obter uma ação antibacteriana significativa, acabaram por se revelar um grande fracasso.

Assim, em 1927, decidiu dar um novo rumo às suas investigações e, tal como Ehrlich, passou a utilizar modelos animais nos quais inoculava bactérias patogénicas, para avaliar posteriormente o efeito terapêutico de uma enorme lista de compostos. Domagk começou então a acreditar mais na quimioterapia, do que no reforço das defesas imunitárias. Durante vários anos experimentou centenas de produtos químicos (metais pesados, arsenicais de antimónio e derivados da acridina) mas, face aos resultados pouco encorajadores, voltou novamente a sua atenção para outra direção, os corantes, influenciado mais uma vez pelas ideias de Ehrlich. Como na altura trabalhava para uns laboratórios da I.G. Faberindustrie da Bayer, conseguia ter acesso a uma vasta gama desses compostos que estavam a ser sintetizados por outros químicos da fábrica. Porém, os primeiros resultados positivos só surgiram quando começou a utilizar compostos azoicos aos quais tinha sido adicionado, por razões

técnicas ligadas à indústria têxtil, o radical *sulfonamida*. Foi então uns dias antes do natal de 1932 que verificou que, os ratos inoculados com estreptococos patogénicos e tratados com um desses compostos, continuavam vivos após 48 horas, ao contrário do grupo de controlo no qual todos os ratos estavam mortos. Por motivos da patente, apenas em 1935 a nova substância foi registada como o nome de *Prontosil* e todos os ensaios clínicos entretanto realizados provaram a sua eficácia no controle de várias infeções no homem, sem efeitos secundários significativos. Isto significava que pela primeira vez se concretizava o velho sonho da ‘bala mágica’ idealizado do Ehrlich (Veloso, 2006).

Domagk mostrou-se ainda perplexo com o facto de o *Prontosil* apenas atuar em organismos vivos e não ter qualquer efeito sobre as bactérias *in vitro*, o que o levava mais uma vez a admitir estar na presença de uma ativação do S.R.E.. Contudo, o mistério seria esclarecido pouco tempo depois por investigadores do Instituto Pasteur, que afirmaram que o efeito bacteriostático não dependia da substância corante, como até aí se pensava, mas do radical *Sulfonamida* que, ao separar-se no organismo da molécula de *Prontosil*, ficava livre para atuar sobre as bactérias. A *sulfonamida* revelou grande eficácia contra algumas bactérias patogénicas como estreptococos, pneumococos, meningococos e gonococos, surgindo assim o grupo terapêutico das *sulfamidas* (Veloso, 2006).

Como era de prever, a descoberta do *Prontosil* causou um enorme impacto a nível mundial, tanto mais que entre as primeiras pessoas tratadas com êxito se contavam a filha do próprio Domagk e o filho do presidente Roosevelt.

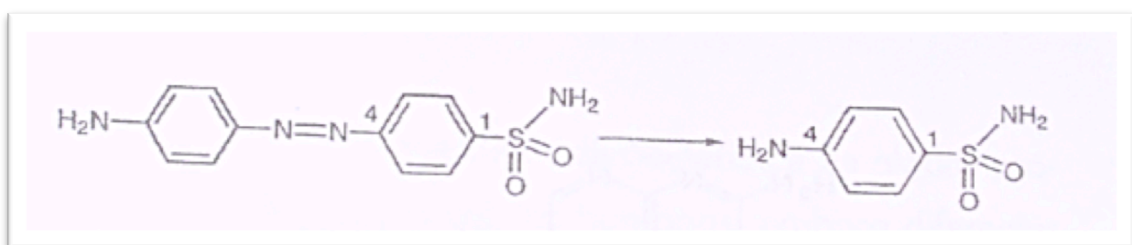


Figura 20 - Metabolismo do Prontosil, originando a sulfanilamida (Adaptado de Sousa, 2006, página 581).

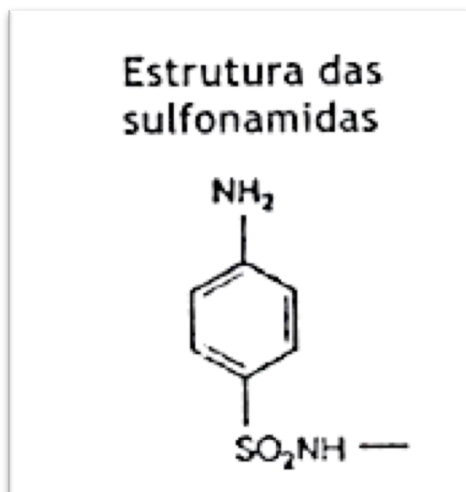


Figura 21- Estrutura geral das sulfonamidas (Adaptado de Sousa, 2006, página 585).

3.2. A Penicilina

Em 1908, Alexander Fleming (1881 – 1955), um médico e bacteriologista escocês, foi contratado pelo St. Mary's Hospital em Londres, para trabalhar no famoso serviço do prestigiado bacteriologista e patologista Almroth Wright, o Departamento de Inoculação. A mudança na vida de Fleming iria resultar de um acontecimento fortuito. Durante um forte e entediante ataque de constipação, resolveu semear o seu próprio muco nasal numa placa de Petri. Constatou então que se desenvolviam varias colónias de bactérias e que, algumas delas, sofriam um rápido processo de lise. Repetiu a experiência em meio líquido e verificou que o fenómeno se reproduzia, não só na presença do muco nasal mas também com outros produtos orgânicos, como as lágrimas e o muco brônquico. Fleming concluiu que, nas várias secreções testadas, deveria existir uma substância que designou por *lisozima*, capaz de digerir a parede de algumas estirpes bacterianas, todas elas não patogénicas. Publicou estes resultados em quatro artigos, mas nem Almroth Wright, nem a comunidade científica lhes atribuíram grande importância, mas que Fleming fez questão de mencionar quando mais tarde, lhe foi atribuído o Prémio Nobel, dizendo que “a penicilina não foi o primeiro antibiótico que descobri. Em 1922 descrevi a lisozima, uma potente enzima bacteriana possuidora de um efeito lítico extraordinário sobre algumas bactérias” (Pereira e Pita, 2005, pág. 133; Veloso, 2006).

Em 1928, ao regressar de férias, Fleming resolveu reobservar as culturas de estafilococos que tinha deixado, semanas antes, arrumadas num canto da sua bancada de trabalho. Foi então que notou um fenómeno que considerou estranho, algumas das culturas tinham sido contaminadas com um fungo, na proximidade do qual as colónias de estafilococos não se desenvolviam. Por um lado, ele reconhecia o papel do acaso na sua descoberta científica, mas por outro lado, implicitamente sublinhava que a observação genial do investigador, marcava a diferença entre descobrir e não descobrir. Posteriormente, Fleming investigou e observou que outras bactérias patogénicas eram inibidas pela presença do fungo como, por exemplo, os estreptococos, os pneumococos, os gonococos, os meningococos e os bacilos da difteria e da gangrena gasosa. Solicitou, então, a colegas a caracterização do fungo que inicialmente designou por *Penicillium rubrum* e algum tempo depois, por *Penicillium notatum*. Os problemas de Fleming continuavam, pois ele não tinha conhecimentos bioquímicos suficientes, nem estava preparado para investigar a aplicação clínica da sua descoberta, por isso, as tentativas que fez para isolar e estabilizar a substância ativa foram totalmente inconsequentes e embora pareça ter tido a perceção de estar na presença de uma linha de investigação excepcionalmente valiosa, não lhe foi possível (na verdade não lhe foi autorizado) prosseguir a sua exploração, e verdade é que se limitou a constatar que a penicilina, de acordo com o que conseguia investigar, mesmo quando diluída 800 vezes, tinha um elevado efeito antisséptico e não produzia efeitos tóxicos ou irritantes quando aplicada em superfícies infetadas.

A descoberta de Fleming pouca curiosidade despertou entre os cientistas. Ele próprio, depois de algumas intervenções publicas pouco convincentes, acabou por desinteressar-se dela. Assim, o texto que anunciava a penicilina, parecia destinado a ficar definitivamente esquecido nas páginas de uma prestigiada revista britânica. De facto, só dez anos depois, graças a um acaso fortuito, iria ser recuperado para se tornar o ponto de partida de uma descoberta verdadeiramente revolucionária (Pereira e Pita, 2005; Veloso, 2006; Veiga *et al.*, 1984).

Ainda em 1929, Howard Florey (1898 – 1968), um farmacêutico australiano, durante a sua estadia em Cambridge, tomou interesse pelos trabalhos de Fleming, que mais tarde o conduziram à penicilina. Para ele tinha-se tornado importante esclarecer se o

papel protetor do muco em relação às bactérias era devido apenas às suas propriedades lubrificantes ou também, à presença de lisozima. Florey chegou a enviar amostras de produtos orgânicos para doseamentos a Fleming, mas depressa percebeu que as quantidades de lisozima nas secreções eram muito variáveis de uma espécie animal para outra, sem que esse facto tivesse algum efeito na capacidade de resistência às bactérias, tendo então que concluir que a ação protetora do muco era devida, sobretudo, ao efeito mecânico provocado pela viscosidade e não a qualquer intermediário químico (Veloso, 2006).

Apesar deste insucesso inicial, o interesse de Florey pela lisozima não diminuiu, pois ficou com a ideia clara de que podiam existir substâncias naturais, como a lisozima, capazes de destruir bactérias sem prejudicarem as células do organismo humano, e estava convencido de que esta era uma via a explorar. Mas, para compreender o mecanismo de ação dessas substâncias, era necessário isolar a lisozima, identificar a sua estrutura química e descobrir o substrato da parede bacteriana sobre o qual atuava. Porém, isso exigia a colaboração de um bioquímico experiente, e ninguém melhor do que Ernst Chain (1906 – 1979) para o ajudar. Integrado na equipa de Florey, em muito pouco tempo, Chain demonstrou que a lisozima era uma polissacaridase que atuava especificamente sobre a N-acetil glucosamina da parede bacteriana. Este foi sem dúvida um trabalho brilhante, fundador de um novo capítulo da investigação em bioquímica e que, indiretamente iria conduzir à penicilina (Veloso, 2006).

Em 1939, estes dois cientistas e respetivos grupos de investigação, começaram a desenvolver estudos sobre as propriedades antibacterianas de produtos naturais, tais como a lisozima, mas que desta vez incluía a penicilina, que se tornou de facto, num dos seus alvos de investigação preferencial. Assim, como pano de fundo a Segunda Guerra Mundial, Florey e Chain, mostravam-se muito interessados em estudar exaustivamente a penicilina. Começaram por repetir as experiências de Fleming e depois aplicaram-se na purificação da penicilina e em trabalhos de experimentação animal. À semelhança de Ehrlich e Domagk, oito ratinhos foram injetados com doses letais de estreptococos patogénicos e foram, de seguida, divididos em dois grupos. A um dos grupos foi administrada penicilina subcutânea, enquanto que o outro grupo foi mantido como um grupo de controlo, sem qualquer tratamento. Após 16 horas, todos os ratinhos deste último grupo estavam mortos, enquanto os que tinham recebido

penicilina, se mantinham vivos e sem sinais de doença. Estes resultados, nas palavras de Florey, “pareciam milagre” (Veloso, 2006: pág. 59). Faltava apenas a experimentação em seres humanos. O primeiro foi um polícia, cuja morte seria inevitável sem a penicilina. Seguiram-se outros doentes em 1941 e, com algumas contrariedades e novos problemas emergentes, Florey e Chain demonstraram os benefícios da utilização da penicilina, também em seres humanos (Pereira e Pita, 2005).

Além do reconhecimento do valor terapêutico da penicilina no tratamento de doenças infecciosas, havia um outro problema prioritário a resolver, o da determinação da sua estrutura química para uma produção em larga escala. Para além de capitais para a produção de penicilina, foram os incentivos dados à indústria farmacêutica para desenvolver a investigação científica neste domínio e para produzir penicilina em larga escala. Conscientes do valor da penicilina como ‘arma de guerra’ a ser utilizada na retaguarda do exército, a produção e os ensaios da penicilina em seres humanos continuaram nos Estados Unidos da América, tendo o exército funcionado como um enorme balão de ensaio. Na verdade, no decurso da Segunda Guerra Mundial, a penicilina foi utilizada em massa no exército americano com resultados altamente positivos. Esta aplicação da penicilina teve um enorme impacto na imprensa que sublinhou o valor do fármaco. No segundo semestre de 1943, a penicilina começou a ser produzida em larga escala, sendo inicialmente administrada sob a forma injetável. Em 1945, foi atribuído a Alexander Fleming, Howard Florey e Boris Chain, o Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia pela descoberta e aplicação da penicilina. O reconhecimento público do valor da obra de Fleming, tornou-se num processo de heroificação que o elevava à categoria máxima de benfeitor da Humanidade, por colocar a ciência ao serviço da saúde e da vida, bem supremo entre todos os bens (Pereira e Pita, 2005).

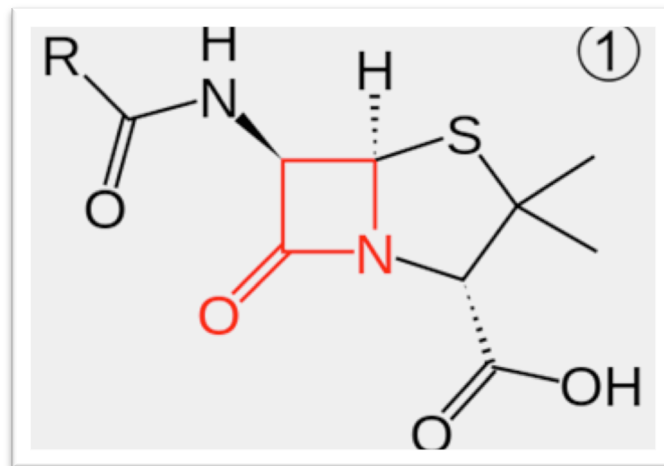


Figura 22 - Estrutura química das penicilinas (Fonte: Biomedicina Padrão).

A penicilina não pode nem deve ser encarada unicamente como mais uma descoberta científica, mas antes como aquela descoberta que desencadeou alterações profundas no tratamento de doenças infecciosas, proporcionou o investimento científico no estudo de outros antibióticos e teve profundas implicações sócio-demográficas e económicas.

Após a sua produção industrial, a penicilina transformou-se num fármaco imprescindível no arsenal terapêutico de tal modo que é coerente falar-se da história dos medicamentos antes e depois da aplicação da penicilina. Uma das aplicações mais interessantes da penicilina foi no combate à sífilis, uma doença que denunciava a necessidade de reforçar os alicerces científicos da higiene pública, não apenas no plano curativo mas também ao nível preventivo. A penicilina salvou, e continua a salvar, milhões de vidas, por isso se encontra entre “os grandes medicamentos do século XX” e entre os “medicamentos que modificaram o mundo” (Pereira e Pita, 2005).

Apesar da histórica descoberta de Fleming no século XX, há já pelo menos 3000 anos que a Medicina chinesa usava bolores e cataplasmas de flor de soja para tratar furúnculos e feridas infetadas. Ao que se sabe, também os médicos indus milenários usaram substâncias bolorentas para tentar curar doentes de disenteria. Citado no papiro médico de Ebers, datado de 1550 a.C. (um dos textos médicos mais antigos) que contém centenas de prescrições, vem a menção de ser muito frequente a aplicação de fermento de cerveja doce para o tratamento de lesões infetadas, do uso do miolo de

pão bolorento para aplicação tanto em queimaduras como em contusões com vista a impedir a sua infeção e, ainda também, a utilização de cataplasmas de fungos para combater certos eczemas. Os habitantes primitivos americanos, também teriam usado o bolor para tratamento de feridas de guerra.

Hipócrates, o legendário Pai da Medicina, mandava que fossem aquecidos os bolores para, por exemplo, poder aplicá-los no tratamento médico de doenças dos órgãos sexuais femininos. Na literatura médica da Grécia Antiga, tal como nas complicações da Medicina Romana, vêm mencionados os benefícios da terapêutica com os bolores. Também na Idade Média, nos livros sobre as ervas medicinais abundam sugestões especiais a respeito da aplicação medicamentosa dos fermentos e bolores. Os ferimentos eram cobertos com cataplasmas de pão quente fermentado e bolorento ou, para estancar hemorragias traumáticas, aconselhava-se a polvilhá-las com cogumelos triturados (Veiga *et al.*, 1984).

Desde esta data até aos anos sessenta, foram descobertos dezenas de antibióticos, sendo seguidamente descritos alguns exemplos na Tabela 1.

Nome	Data da Descoberta	Micro-organismo
Penicilina	1929-40	<i>Penicillium notatum</i>
Tirotricina	1939	<i>Bacillus brevis</i>
Griseofulvina	1939	<i>Penicillium griseofulvum</i>
	1945	<i>Dierckx</i> <i>Penicillium janczewski</i>
Estreptomicina	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Bacitracina	1945	<i>Bacillus lincheniformis</i>
Cloranfenicol	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>
Polimixina	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Framicetina	1947-53	<i>Streptomyces lavendulae</i>
Clortetraciclina	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Cefalosporina C, N e P	1948	<i>Cephalosporium sp</i>
Neomicina	1949	<i>Streptomyces fradiae</i>

Oxitetraciclina	1950	<i>Streptomyces rimosus</i>
Nistatina	1950	<i>Streptomyces noursei</i>
Eritromicina	1952	<i>Streptomyces erithreus</i>
Espiramicina	1954	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
Vancomicina	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>
Kanamicina	1957	<i>Streptomyces kanamycetius</i>
Ácido Fusídico	1960	<i>Fusidium coccineum</i>
Lincomicina	1962	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Gentamicina	1963	<i>Micromonospora purpúrea</i>
Tobramicina	1968	<i>Streptomyces tenebraeus</i>

Tabela 1 – Datas de descobertas de alguns antibióticos e as bactérias das quais foram extraídas a substância (adaptado de Serra, 2002).

3.3. Resistências bacterianas

O uso excessivo de penicilina após a Segunda Guerra Mundial, desencadeou o surgimento das primeiras estirpes de bactérias Gram positivas não suscetíveis a antibióticos penicilínicos, conhecidos como PRSP (“penicillin-resistant” *Streptococcus pneumoniae*). Da mesma forma, os antibióticos comercializados nos anos seguintes, como os análogos da penicilina, a meticilina e cefalosporinas, bem como tetraciclina e eritromicina (considerados antibióticos clássicos), aos poucos foram-se tornando limitados, devido ao desenvolvimento de resistência múltipla em estirpes de enterococos e estafilococos infecciosos (Silveira *et al.*, 2006).

O último ataque de defesa contra a ameaça de *Staphylococcus aureus* surgiu a partir da descoberta da vancomicina, isolado do fungo *Streptomyces orientalis*, em 1956. Batizado com um nome oriundo da expressão inglesa ‘to vanquish’ (aniquilar, destruir), a vancomicina tornou-se quase uma lenda devido à sua excelente performance contra estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA). O seu uso clínico passou a ser possível em 1958, juntamente com outros agente antiestafilococos como as cefalosporinas, a metacilina, a tetraciclina e a eritromicina. Estes últimos

porém, receberam uma aceitação clínica muito maior, sobretudo devido aos aparentes efeitos de toxicidade da vancomicina. Com a incidência crescente de resistência bacteriana face aos outros agentes quimioterápicos, o uso clínico da vancomicina foi difundido e a sua obtenção tornou-se objeto de grande interesse académico e industrial. A consolidação da vancomicina como um poderoso antibiótico face a bactérias Gram-positivas multirresistentes, trouxe um certo período de tranquilidade dissimulado, causando inclusive um abrandamento nos investimentos das grandes empresas farmacêuticas, na investigação e no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos.

Entretanto, esta supremacia começou a sofrer abalos com o aparecimento das primeiras estirpes de enterococos resistentes à vancomicina, conhecidos por VRE. Apesar de os enterococos não serem patogénicos relativamente a pessoas saudáveis, em 1988 surgiram os primeiros casos de resistência destas bactérias, o que causou um grande alarme mundial, pois os enterococos são capazes de infetar pacientes imunodeficientes,

Diante deste cenário alarmante, os antibióticos que hoje lideram as listas dos mais vendidos, correm o risco de se tornarem obsoletos, devido ao rápido aumento da resistência bacteriana. Assim, a comunidade médica e científica vem procurando compreender os fenómenos responsáveis pelos mecanismos de resistência, para tentar criar alternativas e novas estratégias para o combate a bactérias resistentes.

Apesar dos mais otimistas já terem abandonado o antigo sonho de se encontrar a ‘bala mágica’, invencível frente a estirpes multirresistentes, com um amplo espectro de ação e sem efeitos secundários, o descobrimento de novos antibióticos potentes e mais seguros representa não apenas o avanço para uma melhor qualidade de vida (Silveira *et al.*, 2006).

3.3.1. Mecanismos de resistência

Oficialmente, o surgimento de bactérias resistentes a antibióticos pode ser considerado como uma manifestação natural regida pelo princípio evolutivo da adaptação genética de organismos a mudanças no seu meio ambiente. Como o tempo de duplicação das bactérias é de aproximadamente vinte minutos, há a possibilidade de serem produzidas muitas gerações em apenas algumas horas, havendo, portanto, inúmeras oportunidades para uma adaptação evolutiva. Apesar da presença de poucos micro-organismos geneticamente modificados não ser suficiente para produzir resistência, se uma população bacteriana infecciosa contendo alguns mutantes resistentes a determinado antibiótico, for exposta a este fármaco, os genotipicamente alterados terão uma maior vantagem seletiva. Na maioria dos casos, a drástica redução da população bacteriana obtida pelo agente quimioterápico, permite que as defesas naturais do hospedeiro possam efetivamente lidar com os agentes patogênicos invasores. No entanto, isso não pode acontecer se a infecção for causada por uma população de bactérias inteiramente resistentes ao fármaco, ou se as defesas humanas estiverem momentaneamente deficientes (Silveira, *et al.*, 2006).

Assim, dentre dos diferentes mecanismos de resistência existentes para micro-organismos, os mais importantes para bactérias Gram-positivas podem ser classificados em três grupos distintos:

- Destruição do antibiótico, onde as enzimas catalisam a degradação do antibiótico ou modificam grupos funcionais farmacologicamente importantes presentes na sua estrutura, criando funções inativas para o reconhecimento molecular;
- Efluxo contínuo do antibiótico, em que genes mutantes superexpressam proteínas transportadoras de membrana responsáveis pela entrada e saída de substâncias no meio citoplasmático, fazendo com que a retirada do antibiótico para o meio extracelular seja mais rápida que a sua difusão pela membrana bacteriana, mantendo uma concentração insuficiente para atuar como bloqueador de funções celulares;
- Reprogramação e modificação da estrutura-alvo. Aqui, os alvos macromoleculares do antibiótico, como ribossomas, proteínas e outros

constituintes da parede celular, são estruturalmente modificados a partir de genes que os expressam, afetando o reconhecimento do fármaco pelo alvo e diminuindo a sua potência (Silveira *et al.*, 2006).

Utilizando um destes mecanismos, ou uma combinação deles, as estirpes bacterianas vêm ultrapassando até os antibióticos mais promissores, independentemente da classe química à qual pertencem (Silveira, *et al.*, 2006).

Na atualidade, a resistência bacteriana adquirida é descrita em praticamente todas as espécies de bactérias. A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno genético, relacionado com a existência de genes contidos no micro-organismo que codificam diferentes mecanismos bioquímicos que impedem a ação das drogas (Tavares, 2000).

CONCLUSÃO

Conforme pudemos demonstrar um conjunto vasto de doenças infecciosas atingiram as várias civilizações ao longo do tempo. O enorme impacto das doenças na História da Humanidade originou a preocupação de curiosos e estudiosos ligados às práticas médica e farmacêutica (de botica) em descobrir os antídotos para debelar essas patologias devastadoras que provocavam enorme mortandade.

A nível terapêutico, conforme vimos, os progressos foram durante muito tempo bastante lentos, uma vez que a ausência de instrumentos de medida e observação microscópica impediam a determinação e o conhecimento exato da origem e desenvolvimentos das bactérias e microrganismos que muito rapidamente proliferavam se propagavam.

A descoberta da penicilina juntamente com a sua transformação em medicamento e a sua produção industrial, põe fim ao ciclo iniciado com as descobertas microbianas na segunda metade do século XIX pela microbiologia e a medicina laboratorial, tendo como representantes maiores Louis Pasteur e Robert Koch.

Com efeito, na segunda metade do século XIX e nos primeiros anos do século XX, muitos cientistas investiram na descoberta e isolamento de micro-organismos responsáveis por várias doenças graves a nível da saúde privada e pública. Esse conhecimento apelava ao combate da proliferação dos micro-organismos, o que passava por medidas preventivas ou curativas.

Nesta medida entende-se que a penicilina encerra um ciclo, mas, simultaneamente, abre um novo ciclo: o das descobertas científicas no domínio dos antibióticos. A descoberta dos antibióticos abriram um vasto campo de estudo sobre a quimioterapia (Pereira e Pita, 2005).

No decorrer das últimas décadas, o desenvolvimento de antibióticos eficientes no combate a infeções bacterianas revolucionou o tratamento médico, ocasionando a redução drástica da mortalidade causada por doenças infecciosas. Por outro lado, a disseminação do uso de antibióticos lamentavelmente fez com que as bactérias

também desenvolvessem defesas relativas aos agentes antimicrobianos, com o conseqüente aparecimento de resistências. Este fenômeno impõe sérias limitações às opções de tratamento de infecções bacterianas, representando uma ameaça para a saúde pública (Silveira *et al.*, 2006).

Finalmente, quero deixar de manifestar o meu contentamento por ter aprendido tanto sobre a dinâmica história das doenças e da descoberta dos seus antídotos com a elaboração deste trabalho de final de mestrado.

BIBLIOGRAFIA

ABC da Natureza (1984), Vol. I, Lisboa, Seleções do Reader's Digest, SARL.

Alves, J. F. (2008). *Ricardo Jorge e a Saúde Pública em Portugal*. Vol. 22 (2/3): 85 – 90.

Aminov, R. I. (2010). *A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future*. *Frontiers in Microbiology*, Vol. 1, article 134: 1 – 7.

Avelleira, J. C. R. e Bottino, G. (2006). *Sífilis: Diagnóstico, tratamento e controle*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Vol. 81 (2): 111 – 126.

Barreiro, E. J. (1990). *Produtos naturais bioativos de origem vegetal e o desenvolvimento de fármacos*. *Química Nova*, Vol. 13 (1): 29 – 39.

Biomedicina Padrão. Disponível em: <http://www.biomedicinapadrao.com>. [Consultado em 20/09/2013].

Calixto, J. B. e Siqueira Jr., J. M. (2008). *Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios*. *Gazeta Médica da Bahia*, Vol. 78 (1): 98 – 106.

Caria, M. H. (2007). *Ação Metabólica dos Antibióticos*. [Em linha].

Disponível em: <http://web.ess.ips.pt/escola/Bioquimica/TBAA/0607/1.pdf>. [Consultado em 11/12/2012]

Cartwright, F.F. e Biddiss, M. (2003). *Disease & History*. Mem Martins, Publicações Europa-América.

Direção Geral de Saúde. Disponível em: <http://www.dgs.pt>. [Consultado em: 18/09/2013].

Enciclopédia da Medicina (1990) , Vol. II , Londres, Dorling Kindersley.

Ferreira, W. C. e Sousa, J. C. (1998). *Microbiologia*. Volume I, Lisboa, Lidel - Edições Técnicas.

Filho, C. B. (2001). *História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900 – 1950*. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ.

Filho, V. C. e Yunes, R. A. (1998). *Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade*. Química Nova, Vol. 21 (1): 99 – 105.

Garnel, M. R. L. (2009). *Portugal e as Conferências Sanitárias Internacionais (Em torno das epidemias oitocentistas de cholera-morbus)*. Revista de História da Sociedade e da Cultura, Vol. 9: 225 - 251.

Guimarães, D. O., Momesso, L. S. e Pupo, M. T. (2010). *Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes*. Química Nova, Vol. 33 (3): 667 – 679.

Juma, Imtiaz (1992). *Farmácias, Boticas e mezinhas de Portugal*. Lisboa, Arquimédia.

Le Goff, Jacques (org.) (1985). *As Doenças têm história*. Lisboa: Terramar.

Lowy, I. (1994). *Ludwick Fleck e a presente história das ciências*. História, Ciência, Saúde – Manguinhos, Vol. 1: 7 - 18.

Neto, B. G., Soler, Z. A. S. G., Braile, D. M. e Daher, W. (2006). *A sífilis no século XVI – o impacto de uma nova doença*. Arquivo Ciências da Saúde, Vol. 16 (3): 127 – 129.

Oliveira, J. C. (1983). *Em louvor de Koch. A propósito da descoberta do bacilo da tuberculose*. Vol. 4, Lisboa, Ata Médica Portuguesa, 195 – 199.

Oliveira, A. C. e Silva, R. S. (2008). *Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão*. Revista Eletrônica de Enfermagem, Vol. 10 (1): 189 – 197.

Pereira, A. L. e Pita, J. R. (2005). *Alexander Fleming (1881 – 1955). Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945)*. Revista da Faculdade de Letras, Vol. 6 (3): 129 – 151.

Pinto, A. C. (2011). *Alguns aspetos da história da aspirina*. Rio de Janeiro, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Pita, J. R. (1996). *Farmácia, Medicina e Saúde Pública em Portugal (1772 – 1836)*. Coimbra, Livraria Minerva Editora.

Pita, J. R. (1998). *História da Farmácia*. Coimbra, Livraria Minerva Editora.

Rivoalen, A. (1978). *Grande enciclopédia médica*. Vol. 6, Lisboa, Editorial Verbo.

Schatzmayr, H. G. (2001). *A varíola, uma antiga inimiga*. Cad. Saúde pública, Rio de Janeiro, Vol. 17 (6): 1525 – 1530.

Science Photo Library. Disponível em: <http://www.sciencephoto.com>. Consultado em: [24/09/2013].

Serra, A. H. (2002). *A História dos Antibióticos*. Disponível em: http://profiva.dominiotemporario.com/doc/Micro_A%20Historia%20dos%20Antibioticos.pdf. [Consultado em 20/08/2013].

Serrão, J. (2002). *Dicionário de história de Portugal*. Volume V, Porto, Livraria Figueirinhas.

Silveira, G. P., Nome, F., Gesser, J. C., Sá, M. M. e Terenzi, H. (2006). *Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana*. Química Nova, Vol. 29 (4): 844 – 855.

Sournia, J. C. (1992). *História da Medicina*. Lisboa, Instituto Piaget.

Sournia, J. C. e Ruffié, J. (1984). *As epidemias na história do homem*. Lisboa, Edições 70.

Sousa, J. C. (2006). *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa.

Souza, E. M. (2005). *Há 100 anos, a descoberta do Treponema pallidum*. Anais Brasileiros de Dermatologia, Vol. 80 (5): 547 – 548.

Souza, M. V. N. e Vasconcelos, T. R. A. (2005). *Fármacos no combate à Tuberculose: Passado, Presente e Futuro*. Quim. Nova, Vol. 28 (4): 678 – 682.

Tavares, W. (2000). *Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Vol. 33 (3): 281 – 301.

Ujvari, S. C. (2003). *A História e suas epidemias – A convivência do homem com os micro-organismos*. 2ª Edição, Rio de Janeiro, Editora Senac.

Veiga, C. L., Antunes, F., Carmo, G., Boaventura, J. L., Soares, M. A., Pereira, M. E. A. e Quaresma, M. J. (1984). *Os antibióticos na prática clínica*. Lisboa, Cooperativa Editora Infecon, SCARL.

Velloso, M. P. (2008). *Os restos na história: Percepções sobre resíduos*. Ciência e Saúde Coletiva, Vol. 13 (6): 1953 - 1964.

Veloso, A. J. B. (2006). *Descobertas simultâneas e a Medicina do século XX (2ª Parte) – o caso da penicilina e das sulfamidas*. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Vol. 13 (1): 52 – 60.

Viegas, C., Bolzani, V. S. e Barreiro, E. J. (2006). *Os produtos naturais e a química medicinal moderna*. Química Nova, Vol. 29 (2): 326 - 337.

ANEXOS

Anexo 1 - Alguns dos germes identificados e respetivos descobridores (adaptado de Sournia, 1992).

Alguns dos germes patogénicos identificados		
1875	<i>Lepra</i>	Hansen
1878	<i>Furúnculo</i>	Pasteur
1880	<i>Paludismo</i>	Laveran
1880	<i>Tifoide</i>	Eberth
1882	<i>Tuberculose</i>	Koch
1883	<i>Cólera</i>	Koch
1884	<i>Tétano</i>	Nicolaier
1894	<i>Peste</i>	Yersin
1905	<i>Sífilis</i>	Schaudinn

Anexo 2 – Plano Nacional de Vacinação aplicado em Portugal desde 2012 (Fonte: Direção Geral de Saúde).

Vacinação universal. Esquema Recomendado									
Vacina contra:	Idades								
	0 Nascimento	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5-6 anos	10-13 anos	Toda a vida 10/10 anos
Tuberculose	BCG								
Hepatite B	VHB 1	VHB 2		VHB 3					
Haemophilus influenzae b		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4			
Difteria -Tétano - Tosse Convulsa		DTP _a 1	DTP _a 2	DTP _a 3		DTP _a 4	DTP _a 5	Td	Td
Poliomielite		VIP 1	VIP 2	VIP 3			VIP 4		
Meningococo C (a)					MenC 1				
Sarampo - Parotidite epidémica - Rubéola					VASPR 1		VASPR 2		
Infecções por vírus do Papiloma humano (b)								HPV 1; 2; 3 13 anos	

(a) À data de entrada em vigor do PNV 2012, apenas se recomenda 1 dose de MenC aos 12 meses. No período de transição, as crianças que já tenham 1 dose de MenC no 1º ano de vida, necessitam apenas da dose aos 12 meses. Independentemente do número de doses (uma ou duas) efectuadas no primeiro ano de vida, é necessária a dose dos 12 meses (respeitando sempre o intervalo mínimo entre doses).

(b) Aplicável apenas a raparigas.