

DESCOBERTAS SIMULTÂNEAS E A MEDICINA DO SÉCULO XX (2ª PARTE)

O caso da penicilina e das sulfamidas

Nas primeiras décadas do século XX, as infecções bacterianas ocupavam o primeiro lugar entre as causas de doença e de morte. Sepsis, febre puerperal, pneumonias, meningites, febre tifóide, tuberculose e sífilis eram responsáveis por um elevado número de vítimas, sem fazer distinção de classes sociais e com efeitos dramáticos na esperança de vida das populações. Não é por isso de admirar que uma parte importante da investigação médica se tivesse orientado no sentido de encontrar formas eficazes de combater estas doenças. Foi assim que, em pouco mais de dez anos, se registaram três acontecimentos que abriram perspectivas novas e totalmente revolucionárias.

Em 1929, Fleming, que trabalhava no laboratório de bacteriologia do Queen's Mary Hospital em Londres observou um fenómeno de antibiose e descobriu a penicilina¹. Em 1935 Domack nos laboratórios da I. G. Farbenindustrie dava a conhecer as propriedades terapêuticas do *Prontosil* em ratinhos infectados com estreptococos e descobria a primeira sulfamida². Finalmente em 1940, Florey e Chain, retomando em Oxford os trabalhos inacabados de Fleming, iriam demonstrar as capacidades terapêuticas da penicilina nas infecções por bactérias piogénicas³. A questão que aqui se coloca é esta: será que estes três acontecimentos se podem agrupar e descrever como “descobertas simultâneas”?

É sabido que estamos perante substâncias com características totalmente diferentes: a penicilina é um produto biológico produzido por um fungo; as sulfamidas são obtidas por síntese química. Contudo, tanto uma como as outras surgiram em resposta a uma questão concreta -- a terapêutica sistémica das infecções bacterianas -- e só foram possíveis graças a alguns pré-requisitos comuns. O facto de serem fruto de duas culturas científicas com algumas características próprias (a anglo-saxónica e a germânica) e de resultarem de pressupostos e de metodologias diferentes, não basta para excluir a possibilidade de serem tratadas em conjunto. É isso que iremos fazer, tentando perceber, através de uma análise conjunta, aquilo que as aproxima e as separa. Antes porém vamos procurar identificar os antecedentes ou *pré-requisitos* que as tornaram possíveis.

¹ Fleming, A. British J. Exp. Path. 10, 226 (1929)

² Domagk, G. Deutsche Med. Wochenschrift 15 Fev. 1935

³ Florey, H. et al. Lancet 2, 226 (1940)

Antecedentes

A primeira tentativa para controlar uma doença infecciosa foi realizada por Jenner em 1796. Depois de verificar que a inoculação de pessoas saudáveis com o produto de pústulas de doentes contaminados pela varíola das vacas (*cow pox*) provocava uma forma de varíola humana muito mais ligeira e conferia uma acção protectora contra posteriores contágios, propôs, pela primeira vez, aquilo que nós hoje chamamos “vacinação”.

Mas a microbiologia moderna só viria a nascer verdadeiramente com Pasteur. Contrariando aqueles que, por razões ideológicas, defendiam a “geração espontânea”, Pasteur conseguiu impor a “teoria do germe” demonstrando que existem meios de cultura favorecedores da proliferação de microrganismos que, contudo, podiam ser mantidos estéreis se colocados ao abrigo de contaminações.

Lister, em Glasgow, aderiu às teorias de Pasteur e começou por introduzir antisépticos locais, o primeiro dos quais foi o ácido carbólico. Enquanto procurava em vão o “antiséptico ideal” que administrado aos doentes fosse capaz de matar os microrganismos sem provocar efeitos tóxicos graves, impôs a esterilização pelo calor dos instrumentos cirúrgicos e das roupas do campo operatório. Os resultados dos seus métodos foram brilhantes e traduziram-se numa redução espectacular das infecções pós-operatórias. A “teoria do germe” defendida por Pasteur ia assim ganhando adeptos e conduzia a resultados práticos indiscutíveis.

Pasteur fazia ainda outra descoberta decisiva enquanto estudava a cólera provocada, por inoculação, nas galinhas. Ao utilizar culturas que tinham sido deixadas no laboratório durante as férias de Verão, verificou que as aves inoculadas com essas culturas envelhecidas, não só não contraíam a doença, como se mostravam resistentes à inoculação de culturas recentes. Pareciam pois protegidas e Pasteur, que conhecia bem os trabalhos de Jenner, percebeu que as culturas tinham perdido a virulência mas não o poder de imunização. Depois de utilizar com êxito culturas atenuadas da cólera das galinhas, obtidas artificialmente, tentou aplicar o mesmo modelo ao antrax, tendo usado uma vacina que protegia o gado inoculado com o bacilo. Finalmente obteve resultados idênticos com uma vacina contra a raiva humana, conseguida a partir de coelhos infectados após atenuação por secagem.

Pasteur lançava assim as bases da imunologia moderna de acordo com a qual os organismos eram capazes de reconhecer e neutralizar substâncias estranhas – os antigénios – através da produção de anticorpos. A utilização desta capacidade de reconhecer as propriedades antigénicas dos germes com virulência previamente atenuada, podia preparar o organismo para fazer frente a posteriores contágios. Era este o princípio da “vacina”.

Mas a microbiologia receberia outro impulso decisivo com os trabalhos de Robert Koch. Utilizando o microscópio e substâncias corantes, identificou várias bactérias a partir das suas características morfológicas e tintoriais, estabelecendo relações causais entre os microrganismos e as várias doenças infecciosas e desenvolvendo as técnicas de cultura em meios de laboratório. A sua descoberta mais notável foi o bacilo da tuberculose. Mas a ele se ficaram a dever também os célebres “postulados”, que definiram critérios mínimos para poder aceitar uma relação causal entre bactéria e doença.

A partir daí sucederam-se as descobertas de bactérias causadoras de várias doenças: gonococo, estreptococo, estafilococo, bacilo da febre tifóide, bacilo da lepra, treponema da sífilis, etc. Surgiram também as provas laboratoriais para diagnóstico serológico, baseadas na relação antigénio-anticorpo e desenvolveram-se regras profiláticas para impedir o contágio.

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 infecções 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 microrganismos causadores das doenças. Paul Ehrlich, que defendia a segunda destas posições, iria desempenhar um papel decisivo ao avançar com uma série de propostas inovadoras.

O objectivo central das investigações de Ehrlich consistia na procura de uma substância química perfeita que actuasse electivamente sobre as bactérias como se fosse uma “bala mágica”. Para isso adoptou em laboratório modelos animais aos quais inoculava microrganismos virulentos e nos quais ensaiava os efeitos das substâncias que ia seleccionando. Estava convencido 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 de paciência.

De facto, o número 606 da sua série de compostos (um arsenical que recebeu o nome de Salvarsan), mostrou-se eficaz no tratamento da sífilis. É verdade que tinha efeitos modestos e que provocava reacções secundárias relativamente graves pelo que não era ainda a tão desejada “bala mágica”. Mas constituía um sinal claro de que se estava no caminho certo e todos os que, como ele, acreditavam na “quimioterapia” das infecções, sentiram-se, a partir daí, encorajados a prosseguir.

Mas Ehrlich formulou ainda outra hipótese que, apesar de não ter sido posteriormente confirmada, iria inspirar outros investigadores da sua escola. Tratou-se da constatação de que alguns corantes, como o azul de

metileno, quando injectados nos organismos vivos, eram captados por certos tecidos e não por outros. Uma vez que mostravam esta especificidade e sabendo-se que muitos deles eram tóxicos, parecia razoável pensar que existiriam corantes com especial afinidade para as estruturas bacterianas e não para as células do hospedeiro. Ehrlich admitiu assim que alguns corantes poderiam vir a revelar as propriedades terapêuticas da “bala mágica” e elegeu esse grupo de compostos como alvo prioritário das suas pesquisas⁴.

Nas primeiras três décadas do século XX os recursos disponíveis para controlar as infecções limitavam-se à aplicação das regras de antissepsia e assepsia, à vacinação anti-variólica e anti-rábica e aos soros obtidos a partir de animais infectados com microrganismos patogênicos (soro anti-tetânico e anti-diftérico). Era esta a situação quando Fleming descobriu a penicilina em 1929.

1929 -- Fleming e a penicilina

Quando em 1908 Fleming ocupou um lugar no recém-criado Inoculation Department do Queen's Mary Hospital nada fazia prever que algumas décadas mais tarde seria uma celebridade mundial. Aluno sofrível e pouco brilhante, foram as suas qualidades como desportista que definiram o seu futuro. O hospital, para não perder um elemento importante da sua equipa de tiro, tomou a decisão de o contratar.

O director do laboratório em que foi colocado era Almroth Wright, homem de grande prestígio e cultura que defendia os pontos de vista de Pasteur por estar convicto de que a solução para as infecções bacterianas seria encontrada através de um reforço das defesas do organismo. Foi dentro desta linha de pensamento que desenvolveu a ideia da “estimulação dos fagócitos” em que estariam envolvidos anticorpos de um tipo especial a que chamou “opsoninas”. Mas a sua personalidade dominadora, não deixava muito espaço para os colaboradores, cujo trabalho se limitava a desenvolver e aperfeiçoar as técnicas laboratoriais necessárias para testar as suas hipóteses científicas.

A mudança na vida de Fleming iria resultar de um acontecimento fortuito. Durante um forte e entediante ataque de coriza, resolveu semear o seu próprio muco nasal numa placa de Petri. Constatou então que se desenvolviam várias 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. Concluiu que, nas várias secreções testadas, deveria existir uma substância a que chamou *lisozima* capaz de digerir a parede

⁴ Ehrlich, P. (1960) Address delivered at the dedication of the Georg-Speyer-Haus. Reprinted in *Readings in Pharmacology*, Churchill 1962, 233-43.

de algumas estirpes bacterianas todas elas não patogénicas. Publicou estes resultados em quatro artigos que apareceram nos *Proceedings of the Royal Society* e no *British Journal of Experimental Pathology*, o último dos quais em 1927. Contudo, nem Almoth Wright nem a comunidade científica lhes atribuíram grande importância.

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.

Este episódio merece um breve comentário pela sua semelhança com o caso das culturas de vibrião colérico abandonadas por Pasteur durante as férias de Verão que, ao serem inoculadas em galinhas, tinham perdido a virulência mas mantinham a capacidade de proteger contra novas infecções. São dois acontecimentos fortuitos que não tinham sido programados. Mas tanto Pasteur como Fleming estavam com o espírito preparado para não deixar passar acasos felizes como estes. O que para muitos poderia ter sido um facto sem qualquer significado, funcionou para eles como ponto de partida para descobertas brilhantes. Mais tarde Thomas Kuhn sintetizaria situações como estas numa frase feliz: “*a descoberta começa com a consciência da anomalia*”.

Fleming revelou uma grande perspicácia e uma rara capacidade para valorizar sinais aparentemente insignificantes. Tudo leva a crer que para isso terá contribuído a experiência adquirida ao investigar a *lisozima*, durante a qual se habituou a observar pequenos detalhes das culturas bacterianas que de outra forma lhe teriam passado despercebidos. Acrescente-se que a metodologia que utilizou para confirmar a actividade anti-bacteriana da substância segregada pelo fungo – um *Penicillium* --, a que chamou “penicilina”, revelou um espírito dotado de grande rigor científico.

Mas Fleming não tinha conhecimentos de bioquímica e não estava preparado para investigar a aplicação clínica da sua descoberta. Por isso, as tentativas que fez para isolar e estabilizar a substância activa foram totalmente inconsequentes e embora pareça ter intuído uma possível utilização terapêutica, a verdade é que se limitou a constatar que a penicilina, mesmo quando diluída 800 vezes, tinha um elevado efeito anti-séptico e que não produzia efeitos tóxicos ou irritantes quando aplicada em superfícies infectadas. Na sua breve referência ao tratamento das “infecções piogénicas”, limitou-se a dizer que estavam em curso experiências, sem contudo concretizar quais.

De facto, Fleming era um bacteriologista e foi como tal que interpretou e valorizou os achados da sua investigação. Depois de constatar que a

penicilina possuía uma acção inibidora em relação aos cocos piogénicos, que não se manifestava na presença de bacilos do grupo *influenza*, limitou-se a realçar a sua utilidade no isolamento laboratorial das culturas do *B.influenza* presente na flora mista de vários produtos orgânicos. O título do célebre artigo que publicou em 1929 no *British Journal of Experimental Pathology* não deixa, acerca disso, qualquer dúvida: “*Acerca da acção antibacteriana das culturas de um Penicillium, com especial referência ao seu uso no isolamento do B. influenzae*”.

A descoberta de Fleming pouca curiosidade despertou entre os cientistas. Ele próprio, depois de algumas intervenções públicas 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 9 anos depois, graças a um acaso fortuito, iria ser recuperado para se tornar o ponto de partida de uma descoberta verdadeiramente revolucionária. Mas essa história ficará para ser contada mais tarde. Antes disso vamos ver quais os caminhos que outros investigadores estavam já a percorrer.

1935 – Domagk e as sulfamidas

Gerhard Domagk começou a trabalhar no Hospital de Kiel em 1921. Recém-formado em medicina, tinha então 25 anos e estivera 2 anos na frente de batalha durante a Guerra de 1914-18. Como soldado-enfermeiro assistiu à morte de muitos combatentes na sequência de ferimentos infectados para os quais não existia na altura qualquer terapêutica. Muito marcado por esta experiência, decidiu acumular as funções de clínico com as de investigador.

De início a sua atenção centrou-se no estudo do sistema retículo-endotelial (S.R.E.), -- conjunto heterogéneo de células com a propriedade de fagocitar e eliminar bactérias e partículas estranhas – que tinha sido descrito por Aschoff, pouco tempo antes. Nesta fase, Domagk parecia acreditar que a terapêutica contra as infecções seria encontrada através do reforço das defesas do organismo. Conseguiu 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 acção anti-bacteriana significativa, saldaram-se num completo fracasso.

Domagk conhecia certamente a obra Ehrlich e tudo leva a crer que terá sido influenciado por ela quando em 1927 decidiu dar um novo rumo às suas investigações. Tal como Ehrlich passou a utilizar modelos animais nos quais inoculava bactérias patogénicas, para avaliar depois o efeito terapêutico de uma enorme lista de compostos. Começara 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 antimônio e derivados da acridina) mas, face aos resultados pouco encorajadores, voltou a sua atenção para os corantes, influenciado, mais uma vez, pelas ideias de Ehrlich. Como trabalhava nessa altura na I. G. Faberindustrie da Bayer, tinha acesso a uma vasta gama destes compostos que estavam a ser sintetizados por dois dos químicos da fábrica. Mas os primeiros resultados positivos só vieram a surgir quando começou a utilizar corantes azóicos aos quais tinha sido adicionado, por razões técnicas ligadas à indústria têxtil, o radical *sulfonamida*. Foi uns dias antes do Natal de 1932 que verificou, pela primeira vez, que os ratos inoculados com estreptococos patogénicos e tratados com um desses compostos, o KL 730, continuavam vivos às 48 horas, ao contrário do grupo controlo no qual todos os ratos estavam mortos.

Domagk repetiu e confirmou várias vezes esta experiência mas, por razões que tinham a ver com o registo da patente, só publicou os seus resultados na *Deutsche Medizinische Wochenschrift* de 15 de Abril de 1935. A nova substância foi então registada com o nome de *Prontosil* e todos os ensaios clínicos entretanto realizados provaram a sua eficácia no controlo de várias infecções no homem, sem efeitos secundários significativos. Isto queria dizer que pela primeira vez se concretizava o velho sonho da “bala mágica” idealizado por Ehrlich.

Contudo, Domagk, no seu artigo de 1935, mostrou-se perplexo com o facto de o *Prontosil* só actuar nos organismos vivos e não ter qualquer acção sobre as bactérias *in vitro*, o que o levava mais uma vez a admitir estar em presença de uma activação do S.R.E. Contudo o mistério seria esclarecido pouco tempo depois por investigadores do Instituto Pasteur: 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 actuar sobre as bactérias. Afinal, a “conjectura” que conduzira a esta descoberta, acabaria por não se confirmar.

A *sulfonamida* revelou grande eficácia contra várias bactérias – estreptococo, pneumococo, meningococo, gonococo -- e vários centros de investigação iniciaram imediatamente a busca de novas moléculas para tentar melhorar a tolerância e o espectro anti-bacteriano. Surgiu assim o grupo terapêutico das *sulfamidas* de que faziam parte, entre outras, a sulfipiridina, o sulfatiazol e a sulfadiazina.

Como era de prever a descoberta do *Prontosil* produziu um enorme impacto em todo o mundo, tanto mais que entre as primeiras pessoas tratadas com êxito se contavam a filha do próprio Domagk e o filho do presidente Roosevelt. Não surpreende por isso que Almoth Wright se tenha deslocado à Alemanha para se inteirar pessoalmente das investigações em curso. Mas, fiel às suas convicções, não se mostrou

muito entusiasmado com o que viu. Para ele, aquela investigação feita às apalpadelas, do tipo “acertar-ou-falhar”, estava nos antípodas do modelo que sempre defendera o qual, a partir do estudo e da reflexão teórica, devia levar à elaboração de hipóteses que depois seriam confirmadas pela experimentação. Sem a flexibilidade necessária para compreender modelos de investigação que não fossem os seus, nem sequer se deu conta de que bem perto de si, no laboratório que ele próprio dirigia, Fleming tinha já descoberto a penicilina.

Durante seis anos as sulfamidas iriam reinar sem concorrência, revelando uma extraordinária eficácia nas doenças causadas por bactérias gram positivas. Mas entretanto, e sem que ninguém se apercebesse disso, um novo capítulo estava já a iniciar-se. Com ele iria alterar-se o curso dos acontecimentos.

1940- Florey, Chain e de novo a penicilina.

Howard Florey licenciou-se na Escola Médica de Adelaide (Austrália) em 1920. Aluno brilhante, desde cedo vocacionado para a investigação, não teve dificuldade em conquistar uma bolsa para trabalhar no Reino Unido. Em 1922 foi colocado no departamento de fisiologia de Oxford mas, desde essa altura e até 1935, desenvolveu a sua actividade em vários locais: Universidade de Pensilvânia (1925), London Hospital (1926), Cambridge (1927-1932) e Sheffield (1932-1935). Durante esses anos dedicou-se a um trabalho de investigação que envolveu áreas tão diversas como o papel do epiplon nas infecções do peritoneu, a terapêutica do tétano, os espermicidas anti-concepcionais, a circulação linfática e a circulação cerebral. Mas foi em 1929, durante a sua estadia em Cambridge, que se voltou para um projecto que iria conduzi-lo aos trabalhos de Fleming e, posteriormente, à penicilina.

Tudo começou com o seu interesse pela função do muco. Para ele tinha-se tornado importante esclarecer se o papel protector do muco em relação às bactérias era devido apenas às suas propriedades lubrificantes ou também à presença de lisozima. Florey estava a par dos trabalhos de Fleming e chegou a enviar-lhe amostras de produtos orgânicos para doseamentos, 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. Teve então de concluir que a acção protectora do muco era devida sobretudo ao efeito mecânico provocado pela viscosidade e não a qualquer intermediário químico.

Apesar deste insucesso inicial, o interesse de Florey pela lisozima não diminuiu. No seu espírito tinha ficado clara a ideia 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 actuação dessas substâncias, era necessário isolar a lisozima, identificar a sua estrutura química e descobrir o substrato da parede bacteriana sobre o qual actuava. Ora isso exigia a colaboração de um bioquímico com competência nesta área.

Florey encontrava-se na altura em Sheffield onde dispunha de autonomia limitada e escassos recursos financeiros. Só em 1935 esta situação se iria modificar quando, inesperadamente, ficou vaga a cadeira de Patologia em Oxford. Florey tomou a decisão de concorrer e foi escolhido para ocupar o lugar. Concretizava assim uma velha ambição e ao mesmo tempo ficava com as mãos livres para levar à prática projectos científicos próprios.

Uma das suas primeiras preocupações, depois de assumir estas novas funções, foi a contratação de um bioquímico, sinal de que o projecto lisozima continuava a ser para ele uma questão prioritária. A escolha acabou por recair em Ernst Chain, judeu alemão que tinha fugido ao regime nazi.

Chain chegara a Inglaterra sem dinheiro e sem emprego mas, além de pianista virtuoso, era um bioquímico já com larga experiência no campo dos enzimas. Inicialmente conseguira um lugar de investigador-estudante em Cambridge onde se dedicou a estudar o mecanismo de acção dos venenos de serpente sobre o sistema nervoso. O seu objectivo era isolar e purificar o princípio activo do veneno, fazer a sua identificação química e descobrir a estrutura do nervo sobre a qual actuava. Era um trabalho que se adaptava bem aos dois aspectos que ele iria tentar esclarecer acerca da lisozima: a composição química e o substrato a que se ligava na parede bacteriana.

Integrado na equipa de Florey, Chain não necessitou de muito tempo para revelar as suas excepcionais capacidades de bioquímico: durante o ano académico de 1938-39 conseguiu demonstrar que a lisozima era uma polissacaridase que actuava especificamente sobre a N-acetil glucosamina da parede da bactéria. Este foi sem dúvida um trabalho brilhante, fundador de um novo capítulo da investigação em bioquímica e que, indirectamente, acabaria por conduzir à penicilina. Vejamos como.

Em 1937, antes de começar a investigar a lisozima, Chain fez uma extensa revisão bibliográfica sobre digestão enzimática e inibição de bactérias por substâncias naturais. Durante esta pesquisa reuniu cerca de 200 referências acerca de bactérias, estreptomicos, fungos e leveduras que tinham revelado propriedades inibidoras sobre o crescimento bacteriano. Contudo, um dos seus objectivos prioritários era a consulta dos artigos de Fleming e de Florey sobre a lisozima, publicados no *British Journal of Experimental Pathology*. Parece ter sido durante essa pesquisa que, por

mero acaso, encontrou, num dos volumes da revista, o artigo de Fleming sobre a penicilina⁵.

Fleming não tinha uma ideia clara acerca do mecanismo de acção da penicilina. Por isso, no seu texto, empregou vários termos tais como propriedades “inibidoras”, “bactericidas” e “bacteriolíticas”⁶. Chain valorizou apenas a referência às propriedades “bacteriolíticas” e terá pensado que a penicilina não era senão um enzima, provavelmente semelhante à lisozima, mas que possuía a vantagem de actuar sobre estirpes patogénicas como o estafilococo. Contudo, o entusiasmo com que reagiu a esta descoberta não foi partilhado por Florey que, embora já conhecesse o artigo de Fleming, não lhe atribuíra grande importância.

É nessa altura que se desenrola uma daquelas fases misteriosas em que a História da Ciência é pródiga. Quais foram as razões que levaram Florey a seguir os palpites de Chain? Qual o momento exacto em que resolveu eleger a penicilina como projecto prioritário? Tudo leva a crer que Florey ponderou cuidadosamente as vantagens e os inconvenientes desta decisão que não foi influenciada por qualquer “intuição pré-monitória”. Na verdade nem a ele nem a Chain, passou alguma vez pela cabeça que, com o seu trabalho, poderiam vir a ajudar uma “humanidade em sofrimento”⁷. Mas há razões para acreditar que Florey se decidiu finalmente pela penicilina em finais de 1938, embora o projecto só tenha arrancado em Setembro de 1939.

A partir dessa altura várias questões se colocavam. Em primeiro lugar era necessário reproduzir as experiências de Fleming e confirmar os seus resultados. A seguir havia que arranjar forma de estabilizar a penicilina que se revelara uma substância muito lábil e que perdia muito rapidamente a actividade anti-bacteriana. Finalmente, colocava-se o problema de aumentar substancialmente a secreção do fungo de maneira a permitir dispor das quantidades de penicilina que permitissem a investigação laboratorial e a experimentação em animais.

Com persistência e criatividade, a equipa chefiada por Florey conseguiu ultrapassar estes obstáculos e em Maio de 1940 estava em condições de concretizar uma experiência que seria crucial. À semelhança de Ehrlich e Domagk, oito ratinhos injectados com doses letais de estreptococos patogénicos, foram divididos em dois grupos. A um dos grupos foi administrada penicilina subcutânea enquanto que o outro foi mantido, como grupo controlo, sem qualquer tratamento. Após 16 horas todos os ratinhos deste último grupo estavam mortos enquanto que os que tinham recebido penicilina se mantinham vivos e sem sinais de doença. Estes

⁵ Chain, E. B.J.R. Coll. Physicians, Lond. 6, 103 (1972)

⁶ Fleming, A. British J. Exp. Path. 10, 226 (1929)

⁷ Macfarlane, G. Howard Florey. The Making of a Great Scientist. Oxford Univ. Press (1979)

resultados que, nas palavras Florey, “pareciam um milagre”⁸, iriam ser confirmados em experiências realizadas nas semanas seguintes e seriam publicados no *The Lancet* de 24 de Agosto de 1940.

Depois disto, e ao longo do ano de 1941, experiências em humanos permitiram estabelecer, de forma indiscutível, a eficácia terapêutica da penicilina nas sepsis provocadas por estreptococo e por estafilococo. Finalmente, com a publicação no *The Lancet* de 24 de Março de 1943 de 187 casos de sepsis tratados com penicilina, a medicina entrava numa nova era: a era dos antibióticos.

Prioridade e outras questões

Fleming, Domagk e a equipa chefiada por Florey conseguiram concretizar, num espaço de pouco mais de dez anos e por formas diferentes, o sonho da “bala mágica” que Ehrlich antevira. Mas a qual deles deve ser atribuída a prioridade por este sucesso?

Se admitirmos que uma descoberta só existe quando são apresentadas provas que convencem a comunidade científica, a escolha terá de recair em Domagk porque foi com a sulfonamida que, pela primeira vez, se conseguiram êxitos terapêuticos claros e indiscutíveis com um mínimo de efeitos secundários. A descoberta de Fleming, embora anterior a esta, foi encarada de início como uma curiosidade de laboratório e ninguém lhe atribuiu grande importância. Para tal facto contribuíram diversos factores entre os quais o modelo conceptual então dominante no Reino Unido que orientava a investigação para o reforço das defesas orgânicas e não para a pesquisa de substâncias anti-bacterianas. Era esta a posição de Almroth Wright e, talvez por isso, nem a ele nem a outros bacteriologistas de topo, ocorreu aconselhar Fleming a realizar a experiência crucial que se impunha e que teria alterado o rumo dos acontecimentos: injectar simultaneamente, em ratinhos, bactérias patogénicas e penicilina.

Foi o aparecimento da sulfonamida, numa data que se situa entre as descobertas de Fleming e de Florey, que veio contribuir para alterar aquilo que na altura era o pensamento dominante entre os cientistas. Começou então a acreditar-se que era possível tratar infecções com substâncias anti-bacterianas, e a orientação dada por Florey às suas pesquisas, são já um sinal desta mudança.

Mas tendo em vista a revolução desencadeada por estas descobertas, não deixa de ser interessante tentar compreender também as motivações e as expectativas presentes no espírito dos vários protagonistas. Será que eles tinham consciência da revolução profunda que as suas descobertas iriam provocar no tratamento das infecções?

⁸ Ibidem

Pelos testemunhos que se conhecem, há razões para acreditar que, no caso de Domagk, os objectivos eram claros desde o início. Chocado com as mortes por gangrena gasosa, disenteria, febre tifóide e meningite a que assistira na frente de batalha, resolveu dedicar a sua carreira de investigador à terapêutica das infecções e orientou as suas pesquisas no sentido da aplicação clínica. Durante cinco anos ensaiou numerosos compostos químicos em animais infectados, repetindo pacientemente os mesmos gestos, numa actividade persistente e obstinada que foi resistindo a sucessivos fracassos. Mas logo que constatou a eficácia do *Prontosil* nos animais de laboratório, tratou imediatamente de promover a realização de ensaios clínicos para demonstrar a actividade terapêutica no homem.

O que se passou com Fleming foi diferente. Tudo leva a crer que, depois de ter detectado o efeito de antibiose do *Penicillium* sobre o estafilococo, se tenha interrogado sobre a possível aplicação terapêutica desta descoberta. Foi por isso que, para testar a toxicidade da penicilina, a injectou em animais e estudou o seu efeito sobre a função dos leucócitos. Depois de ter tentado sem sucesso isolar o produto activo, fez ainda algumas aplicações tópicas num caso de conjuntivite, noutra de sinusite e em várias feridas infectadas. Mas todas estas tentativas foram realizadas de uma forma isolada e sem qualquer rigor. Delas não foi possível concluir mais do que aquilo que consta no seu artigo: “*Sugere-se que possa ser um eficaz anti-séptico para aplicação ou injeção em áreas infectadas com micróbios penicilino-sensíveis*”.

Fleming em breve abandonaria estas experiências e quando, em 1941, já depois das publicações de Florey, veio reclamar aquilo a que ele chamaria “a minha penicilina”, acrescentou alguns pormenores acerca da sua descoberta que serviram para alimentar o “mito Fleming” mas que provavelmente não correspondem àquilo que de facto se passou.

Florey e Chain acabariam por transformar a penicilina numa poderosa arma terapêutica. Por isso é curioso notar que só muito tardiamente tenham tomado consciência do que tinham entre mãos. Nas suas memórias, tanto um como o outro afirmaram sem qualquer hesitação que aquilo que os motivara de início era apenas o interesse científico, e que só na fase final se terão apercebido das consequências que o seu trabalho viria a ter.

Nestas três descobertas é possível detectar “acazos” que não tinham sido programados pelos investigadores mas cuja importância se revelou decisiva. Exemplos disso são o esporo do *Penicillium* que, vindo não se sabe de onde, pousou na cultura de estafilococos; o radical sulfonamida adicionado aos corantes azóicos pelos técnicos da indústria química; o artigo de Fleming encontrado inesperadamente por Chain durante uma pesquisa bibliográfica. Estes acazos que, ou alteraram o rumo da

investigação ou obrigaram a rever hipóteses explicativas, revelam bem os caminhos complexos e por vezes tortuosos do conhecimento científico e o papel primordial da perspicácia dos investigadores.

Em última análise, foram espíritos atentos e preparados para valorizar acontecimentos inesperados e aparentemente sem significado, que tornaram possíveis estas descobertas e lançaram a Medicina numa das maiores aventuras da sua História.

Lisboa, 4 de Dezembro de 2005

A. J. Barros Veloso

DESCOBERTAS SIMULTÂNEAS E A MEDICINA DO SÉCULO XX
(2ª PARTE)

Simultaneous discoveries and the medicine of 20th century

O CASO DA PENICILINA E DAS SULFAMIDAS
The case of penicillin and sulphamides

Resumo: Este artigo descreve os acontecimentos que entre 1929 e 1940 conduziram às descobertas da penicilina e das sulfamidas. Uma vez que contribuíram para um resultado idêntico -- a terapêutica médica das infecções --, o Autor engloba-os sob o título de “descobertas simultâneas”. A propósito, recorda os antecedentes que as tornaram possíveis (o nascimento da microbiologia e a identificação das bactérias como causa de doenças), os modelos conceptuais e metodologias utilizadas, e os “acazos” que acabaram por ter um papel decisivo nos resultados.

Abstract: This paper describes the events occurred between 1929 and 1940 that led to the discoveries of penicillin and sulphamides. The fact that those events contributed to the same end – medical management of infectious diseases – justifies the title “simultaneous discoveries”. The Author emphasizes the birth of microbiology, the different conceptual models and methodologies, as well as the “chances” that contributed to the final results.

Palavras chave: penicilina, sulfamidas, descobertas simultâneas, Fleming, Domagk, Florey e Chain.

Key-words: penicillin, sulphamides, simultaneous discoveries, Fleming, Domagk, Florey and Chain.