



Boletim do Museu Paraense Emílio
Goeldi. Ciências Humanas

ISSN: 1981-8122

boletim.humanas@museu-goeldi.br

Museu Paraense Emílio Goeldi
Brasil

Benchimol, Jaime Larry

Bacteriologia e medicina tropical britânicas: uma incursão a partir da Amazônia (1900-1901)

Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas, vol. 5, núm. 2, mayo-agosto, 2010, pp. 315-344

Museu Paraense Emílio Goeldi
Belém, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=394034990008>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Bacteriologia e medicina tropical britânicas: uma incursão a partir da Amazônia (1900-1901)

British bacteriology and tropical medicine: an overview from the Amazon (1900-1901)

Jaime Larry Benchimol¹

Resumo: Em junho de 1899, começou a funcionar a Liverpool School of Tropical Medicine. No ano seguinte, dois de seus quadros, Herbert Edward Durham (1866-1945) e Walter Myers (1872-1901), viajaram para Belém, no Brasil, para investigar a febre amarela. Uma escala da viagem, em Havana, possibilitou o encontro com os norte-americanos que aí pesquisavam também a doença. Durham e Myers traziam a hipótese da transmissão por inseto hospedeiro, à semelhança do que acontecia com a malária, cujo modo de transmissão acabara de ser decifrado por ingleses e italianos. Mas, no Brasil, mantiveram-se presos à etiologia bacteriana e não acompanharam a ruptura na abordagem da febre amarela que o programa da medicina tropical propiciava. Tal paradoxo pode ser explicado examinando-se as trajetórias prévias de Durham e Myers, que se entrelaçam à de outro investigador, Alfredo Antunes Kanthack (1863-1898), nascido na Bahia, um dos principais protagonistas da instituição da microbiologia e imunologia na Inglaterra.

Palavras-chave: Herbert Edward Durham. Walter Myers. Alfredo Antunes Kanthack. Febre amarela. Medicina tropical. Imunologia.

Abstract: The Liverpool School of Tropical Medicine was started in June 1899. The following year, two of its staff members, Herbert Edward Durham (1866-1945) and Walter Myers (1872-1901), traveled to Belém, in Brazil, to conduct research on yellow fever. During a stop-over in Havana, they had the opportunity to meet with U.S. scientists studying the disease there. Durham and Myers brought with them the hypothesis that yellow fever was transmitted by a host insect, much like malaria, whose transmission had recently been deciphered by British and Italian researchers. Yet in Brazil, they persisted in the hypothesis of a bacterial etiology, rather than adopting the breakthrough approach to yellow fever that had been made possible by the program in tropical medicine. This paradox can be explained by examining both Durham's and Myers' backgrounds, which were interwoven with that of another researcher, Alfredo Antunes Kanthack (1863-1898), who was born in Bahia and was one of the central protagonists in the institution of microbiology and immunology in England.

Keywords: Herbert Edward Durham. Walter Myers. Alfredo Antunes Kanthack. Yellow fever. Tropical medicine. Immunology.

¹ Fundação Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil (jben@coc.fiocruz.br).

INTRODUÇÃO

Em 1898, Ronald Ross (1857-1932) desvendou o ciclo do parasita da malária das aves no *Culex*; no ano seguinte, Giovanni Battista Grassi (1854-1925), Amico Bignami (1862-1919) e Giuseppe Bastinelli revelaram o do parasita da malária humana em mosquitos do gênero *Anopheles*. Imediatamente levantou-se a hipótese de que mosquitos cumprissem idêntico papel na febre amarela (Delaporte, 1989; Stepan, 1978, p. 397-423), cujo diagnóstico clínico com frequência se confundia com o das febres causadas pelo protozoário descoberto vinte anos antes por Charles Alphonse Louis Laveran (1845-1922). O feito de Ross e dos italianos viabilizou o projeto que Patrick Manson (1844-1922) defendia na Inglaterra, de investir-se na formação de médicos habilitados a lidar com o que chamou de 'medicina tropical'. Já em 1899 começaram a funcionar a Liverpool School of Tropical Diseases (junho) e a London School of Tropical Medicine (outubro) (Power, 1999; Worboys, 1996, p. 181-207; Wilkinson e Power, 1998, p. 281-292).

Em 30 de junho de 1900, Herbert Edward Durham (1866-1945) e Walter Myers (1872-1901), integrantes da quarta expedição ultramarina da Escola de Liverpool, rumaram para o Brasil para investigar na região amazônica a febre amarela¹. A convite de George Miller Sternberg (1838-1915), Surgeon General dos Estados Unidos, visitaram o laboratório do United States Marine Hospital Service (USMHS), em Washington (*In Memoriam...*, 1901a, p. 285-288). Em seguida, foram ver o trabalho que fazia a United States Yellow Fever Commission em Cuba, ex-colônia espanhola ocupada pelos norte-americanos em 1898.

Os ingleses levavam a hipótese da transmissão da febre amarela por mosquito, já proposta por Carlos Juan Finlay (1833-1915), em 1881. Ela ganhou maior consistência em Havana, onde Durham e Myers confabularam com os membros da comissão americana, Walter Reed

(1851-1902), seu chefe, James Carroll (1854-1907), Jesse William Lazear (1866-1900) e Aristides Agramonte (1868-1931). Estiveram também com o major William Crawford Gorgas (1854-1920), chefe do Bureau of Inspection of Infectuous Diseases; com Henry Rose Carter (1852-1925), do USMHS; e ainda com médicos cubanos: Finlay, Juan Guiteras Gener (1852-1925), professor da Escola de Doenças Tropicais de Havana, e os doutores Bango e Martinez, clínicos da cidade.

Em artigo publicado em setembro de 1900, Durham e Myers (1900, p. 656-657) expressaram ceticismo em relação ao bacilo que o bacteriologista Giuseppe Sanarelli incriminara em 1897 (Benchimol, 1999), elogiaram as ideias de Finlay e demarcaram incógnitas que deixavam entrever os contornos do hipotético vetor animado. Entre as numerosas evidências conflitantes a respeito da febre amarela, enfatizavam aquelas contrárias à contagiosidade: nem o manuseio de doentes ou seus *fomites*, nem as necrópsias contaminavam o pessoal médico não imune. Cargas em navios não transportavam a doença. Parecia quase certo que o doente podia infectar a casa em que se achava, mas era um mistério "a natureza do fator essencial presente numa habitação infectada".

Observações importantes a esse respeito tinham sido coligidas por Carter em 1898, em surtos ocorridos no Mississipi. Pudera, então, determinar o tempo decorrido entre o aparecimento de casos infectantes e os casos secundários: de 14 a 21 dias. Na casa infectada, a exposição por algumas horas podia acarretar a doença, com incubação normal de quatro a cinco dias. Observações feitas por Reed em Quemados (Cuba) corroboravam estas durações, que sugeriam "o desenvolvimento do fator infectante no interior ou ao redor de algum agente ou matéria que se encontra no domicílio". Embora não se conhecesse sua natureza, "a teoria proposta pelo dr. C. Finlay, de Havana, há uns

¹ As outras três expedições da Escola de Liverpool tiveram em mira a malária: em julho de 1899, Ronald Ross, Henry Edward Annett, Ernest Edward Austen (do British Museum) e G. Van Neck (da Bélgica) foram para Serra Leoa; ainda em 1899, o Dr. Robert Fielding Ould seguiu para a Costa do Ouro e Lagos; a terceira expedição, integrada por H. E. Annett, J. E. Dutton e Elliott, foi enviada à Nigéria, em março de 1900 (Liverpool School of Tropical Medicine, 1920, p. 73).

vinde anos, de que a doença é difundida por intermédio de mosquitos deixa de parecer tão fantasiosa à luz das recentes descobertas relativas à infecção malárica” – escreveram Durham e Myers. Aquela teoria explicava a ocorrência da febre amarela em certas zonas geográficas, durante as estações chuvosas, e seu desaparecimento com a queda da temperatura. “O quadro esboçado acima mostra que algum meio de transmissão envolvendo um hospedeiro intermediário – um hospedeiro amante da cidade para essa doença que ama, também, a cidade é mais plausível do que se poderia supor” (Durham e Myers, 1900, p. 656).

Segundo Stepan (1978), os norte-americanos só se renderam à teoria de Finlay quando ficou patente sua incapacidade de subjugar a febre amarela com o repertório moderno de medidas contra doenças infecciosas. Em sua primeira comunicação, Walter Reed atribuiria o súbito interesse pelo mosquito, sobretudo, à leitura de Carter (Reed *et al.*, 1900, p. 41-42). Para Löwy (1991, p. 195-279) e Delaporte (1989, p. 104-105), foi, na verdade, despertado pela justaposição das observações de Carter com a hipótese de Finlay efetuada por Durham e Myers.

A sensação que se tem com a leitura do primeiro artigo destes é que, se os americanos não tivessem abraçado a teoria do médico cubano, ela teria encontrado sua justificação pelas mãos dos ingleses, no Norte do Brasil.

Em agosto de 1900, logo após a passagem deles, Lazear iniciou as experiências com mosquitos fornecidos por Finlay, enquanto Carrol e Agramonte prosseguiram os estudos (então prioritários) sobre o suposto bacilo da febre amarela. Em setembro de 1900, Lazear faleceu em consequência de uma picada acidental. Às pressas, Walter Reed redigiu a Nota Preliminar mencionada acima e iniciou experiências melhor controladas para provar que o mosquito – depois classificado como *Stegomyia fasciata* (atual *Aedes aegypti*) – era o hospedeiro do ‘parasito’ da febre amarela; que o ar não transmitia a doença; e os *fomites* não eram contagiosos.

Quando Gorgas iniciou a campanha contra o transmissor em Havana, as comissões sanitárias de São

Paulo já combatiam larvas de mosquitos. Em 1902-1903, Adolpho Lutz (1855-1940) e Emilio Ribas (1862-1925), diretores, respectivamente, do Instituto Bacteriológico e do Serviço Sanitário de São Paulo, reproduziram as experiências de Reed na capital paulista para neutralizar as reações à chamada “teoria havaneza” por parte de médicos alinhados com os bacilos e fungos incriminados até então (Benchimol e Sá, 2005, p. 43-244).

Em outros lugares seriam verificados os resultados da comissão Reed. A marinha norte-americana enviou a Veracruz, no México, Herman B. Parker, George E. Beyer e Oliver L. Pothier. No Rio de Janeiro, estiveram Hans Erich Moritz Otto (1869-1918) e Rudolf Otto Neumann (1868-1952), do Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten (Instituto de Doenças Marítimas e Tropicais), recém-criado em Hamburgo. Por tempo mais longo, permaneceram na capital brasileira três pesquisadores do Instituto Pasteur de Paris: Émile Marchoux (1862-1943), Paul-Louis Simond (1858-1947) e Alexandre Tourelli Salimbeni (1867-1942) (Benchimol e Sá, 2005; Löwy, 1991).

A historiografia enfatiza o fato de que a comissão Reed não conseguiu provar que o agente da febre amarela era um ‘vírus filtrável’, mas é um anacronismo projetar sobre este conceito o atual, de vírus. À época de Reed, a filtrabilidade não era incompatível com os supostos ciclos de vida de protozoários. Trabalhos sobre o impaludismo haviam disseminado a suposição de que o agente da febre amarela era um parasito similar ao de Laveran. O próprio Finlay defendeu-a em abril de 1903 (Finlay, 1967, p. 151-158). Os médicos da marinha norte-americana identificaram no organismo do *Stegomyia fasciata* um protozoário (*Myxococcidium stegomyiae*). Simond, no Rio de Janeiro, também se voltou para um microsporídio do gênero *Nosema*, localizado no tubo digestivo do *Stegomyia*. Otto e Neumann, por sua vez, puseram-se no encalço de uma hipótese levantada por Fritz Richard Schaudinn (1871-1906), que se achava a um passo da descoberta do causador da sífilis, o *Treponema pallidum*. O agente da febre amarela seria também um espiroqueta.

A expedição da Escola de Medicina Tropical de Liverpool desenvolveu suas atividades em meio a essa viragem, entre agosto de 1900 e maio de 1901. A investigação logo saiu do trilho previamente demarcado: Durham e Myers resvalaram para dentro daquele complexo caldo de teorias bacteriológicas conflitantes que nas últimas duas décadas tinham minado o campo médico com controvérsias que paralisavam qualquer ação consequente contra a doença (Benchimol, 1999). Com a aceleração dos acontecimentos em Havana, passaram a atuar como verificadores do trabalho feito lá, procurando compatibilizar a hipótese de um bacilo como agente causal da febre amarela com a teoria então demonstrada da veiculação por mosquitos.

Por que os representantes da medicina tropical britânica foram, aparentemente, os mais discrepantes desse novo programa que revolucionava o enquadramento da febre amarela? Para entendermos os rumos seguidos em Belém por Durham e Myers, precisamos nos debruçar sobre suas trajetórias prévias. Deparamo-nos, então, com outro personagem muito interessante que, por via imprevista, aproxima Belém de Liverpool. Como é desconhecido pela historiografia brasileira, julgo que vale à pena esmiuçarmos sua biografia.

O presente artigo combina, assim, ensaios biográficos que nos levam ao âmago da bacteriologia e imunologia britânicas com um enquadramento da primeira tentativa feita por sua medicina tropical de solucionar a etiologia e o modo de transmissão da febre amarela. Esta minha incursão provém do esforço de compreender um episódio – a visita de Durham e Myers a Belém – em geral descartado pela historiografia em poucas linhas, como irrelevante.

UM BAIANO NO CERNE DA PATOLOGIA E BACTERIOLOGIA BRITÂNICAS

Quando foram convidados a fazer parte da Yellow Fever Expedition, da Escola de Liverpool, Durham e Myers trabalhavam em Cambridge em pesquisas que guardavam estreita relação com as do recém-falecido titular do laboratório de patologia e bacteriologia daquela universidade.

Alfredo Antunes Kanthack nasceu na Bahia, em 4 de março de 1863. Era o segundo filho do paraense Emílio Kanthack e de Victoria Antunes Kanthack². Os Kanthack parecem ser originários de Liverpool, sendo Emílio comerciante e cônsul britânico no Pará, por período que as fontes deixam indeterminado.

Na Alemanha, de 1871 a 1881, Alfredo Antunes fez os estudos secundários. Em 1882, ingressou na University College, em Liverpool, matriculando-se em seguida na Universidade de Londres. Obteve, sucessivamente, os títulos de Bachelor of Arts (B.A., 1884), o *Intermediate Medicinæ Baccalaureus* (M.B., 1885), Bachelor of Sciences (B.Sc., 1886), sempre com honras (Rolleston, 1932, p. 110). Em 1887, ingressou no Saint Bartholomew's Hospital, em Londres, e se tornou membro do Royal College of Surgeons e do Royal College of Physicians of London.

Em 1889, Kanthack viajou para Berlim e fez estudos de aperfeiçoamento com Ludwig Karl Rudolph Virchow (1821-1902), Robert Koch (1843-1910) e Krause, provavelmente Wilhelm Krause (1833-1910), professor de anatomia na Universidade de Göttingen a partir de 1892, chefe do laboratório do Pathologischen Institut, em Berlim, autor, com seu pai, o anatomista Karl Friedrich Theodor Krause (1797-1868), do *Handbuch der menschlichen Anatomie* (1876), obra que Kanthack cita por diversas vezes. Entre os trabalhos realizados então por Kanthack, as fontes exaltam, sobretudo,

² Seu nome de solteira parece ter sido Victoria Joanna Zimmer. Em obituário escrito por Juliano Moreira (1898, p. 277-280), consta que os avós de Alfredo Antunes “aqui viveram por largos anos”, sem que se possa saber se na Bahia ou no Pará. Vários membros de sua família – pelo lado materno, provavelmente – residiam em Hamburgo. Sobre Kanthack, ver *Obituary...* (1898, p. 1941-1942), Rolleston (1932), Venn e Venn (1951, p. 1) e, ainda: *Liverpool Daily Post*, 8.11.1897 (recorte). University of Liverpool, Sidney Jones Library/Special Collections and Archives, TM/14/MyW; “Who was who”, v. 1 (1897-1915), 1966 (cópia). University of Liverpool, Sidney Jones Library/Special Collections and Archives, TM/14/MyW. Os dados biográficos apresentados a seguir provêm dessas fontes, exceto quando indicadas outras.

aquele sobre a histologia da laringe, publicado no "Virchow's Archiv" (Kanthack, 1889-1890). Quatro outros artigos seus foram publicados no prestigioso periódico berlinense entre 1889 e 1892³. Na Alemanha, Kanthack adquiriu expertise em patologia, histologia e bacteriologia, campos que constituiriam a espinha dorsal de sua trajetória subsequente.

Em 1890, voltou a trabalhar no Saint Bartholomew's Hospital (Londres), como assistente de Matthews Duncan (1826-1890), ginecologista muito conhecido na época. Naquele mesmo ano, Kanthack foi convidado a integrar, com Beaven Rake e George Alfred Buckmaster, uma comissão formada pelo Royal College of Physicians, pelo Royal College of Surgeons e pelo comitê executivo do The National Leprosy Fund para investigar a lepra na Índia. Partiram em outubro de 1890.

Entre os médicos e para a opinião pública, o temor de uma invasão epidêmica da lepra foi exacerbado pela morte de Joseph de Veuster, o padre Damien, que viajara para o Havaí para cuidar dos leprosos, vindo a falecer em 15 de abril de 1889, no célebre leprosário de Molokai, em consequência da doença. Para muitos, isso provava que ela era, de fato, contagiosa, o que levou a reações de pânico e à defesa passional do confinamento compulsório dos doentes (Kakar, 1996, p. 215-230).

As conclusões do relatório de Kanthack e colaboradores estavam na contracorrente dessa tendência alarmista: o número de leprosos na Índia parecia decrescer; o contágio direto tinha reduzida ou nula importância na difusão da doença; por isso, não era aconselhável a segregação compulsória de seus portadores (Robertson, 2003, p. 31-33; Executive..., 1893). Em "The Practitioner" (Kanthack, 1893,

p. 463 *apud* Kakar, 1996, p. 218), Kanthack criticou o ânimo imperante na Inglaterra:

Infelizmente, toda a questão da lepra e de sua prevenção tem sido cercada de muita emoção e sentimento, e nem sempre é abordada com a necessária imparcialidade e candura. Leigos com muita frequência são autorizados a despejar suas horríveis estórias e são escutados com excessiva credulidade⁴.

Ao regressar da Índia, em 1891, Kanthack foi agraciado com a John Lucas Walker Studentship, bolsa de estudos que lhe permitiu retomar o trabalho de pesquisa, no laboratório de Charles Smart Roy, *Professor* de patologia na Universidade de Cambridge⁵. Publicou diversos artigos tratando direta ou indiretamente da imunidade, sobre os quais logo falaremos. Publicou também "Madura Disease (Mycetoma) and Actinomycosis" (Kanthack, 1893, p. 140-162), comprovando o ponto de vista de que o pé-de-madura, doença que ataca o pé e a parte inferior das pernas, às vezes confundida com a lepra, era causado por fungo semelhante ao da actinomicose⁶.

Em 1892, Kanthack voltou a Liverpool para trabalhar na Royal Infirmary. Segundo uma fonte, foi nomeado *Demonstrator of Bacteriology*, cargo criado especialmente para ele (Obituary..., 1898, p. 1941-1942). Worboys (2000, p. 214-216) explica que o primeiro curso formal nessa área fora iniciado no King's College, em 1886, como atividade extra-curricular para médicos e estudantes. À maioria dos médicos britânicos parecia então limitado o valor prático das novas técnicas bacteriológicas, difíceis de aprender em livros. Antes de 1890, havia laboratórios aptos a executar trabalhos em bacteriologia apenas nos hospitais do King's College e do Saint Thomas Hospital, no Royal College of Physicians, na

³ Um tratava da histologia normal e patológica da laringe (Kanthack, 1892c, p. 279-294); no segundo (1892a, p. 500-508), discutia as interpretações a respeito das hoje chamadas 'Pérolas de Epstein'. Outros trabalhos de cunho clínico e fisiopatológico realizados ou iniciados na Alemanha tratavam do duto tireoglossos (1891b, p. 155-165) e da fistula cervical (1892d, p. 197-198). Com Hugh Kerr Anderson (1865-1928), publicou depois trabalho sobre as relações da epiglote com a laringe durante a deglutição (Kanthack e Anderson, 1893, p. 153-162).

⁴ A essa corrente ligou-se Adolpho Lutz, que trabalhou em Molokai (1889-1890). Por toda a sua vida sustentaria que a lepra, não contagiosa, era transmitida por mosquitos (Benchimol e Sá, 2003, p. 49-93). Com o major cirurgião Arthur Barclay, membro também da Leprosy Commission, Kanthack publicou dois trabalhos sobre o cultivo do *Bacillus leprae* (Kanthack e Barclay, 1891a, p. 1222-1223; 1891b, p. 1330-1331).

⁵ No obitúrio de Roy (Obituary..., 1897, p. 1031-1032), lê-se que esteve na Argentina nos anos 1880 para investigar uma epizootia que grassava nas fazendas de gado da província de Entre Rios.

⁶ Sabe-se hoje que o pé-de-madura ou micetoma é causado pela *Madurella mycetomi* e por outros fungos.

Faculdade de Medicina de Edimburgo e na Brown Institution, em Londres. Os primeiros a obter cargos em tempo integral como bacteriologistas após 1890 começaram suas carreiras como patologistas, sobressaindo Alfredo Antunes Kanthack junto com Roy, Frederick Andrews, David Bruce, George Dean, Sidney Martin, Robert Muir, Armand Rudffer e Almroth Wright. Muitos dos trabalhos desse grupo vieram a lume no "Journal of Pathology and Bacteriology", primeiro periódico britânico dedicado à bacteriologia, fundado em 1892 por German Sims Woodhead (1855-1921) (Worboys, 2000)⁷.

Kanthack foi então convidado a assumir importante função no Saint Bartholomew's Hospital: diretor do Departamento de Patologia, sendo este, ao que parece, o primeiro cargo em tempo integral na especialidade na London Medical School. Além de ficar responsável pelas conferências (*lecturer*) em patologia e em bacteriologia, Kanthack tornou-se curador do museu e assumiu a direção de todo o trabalho em patologia na escola e no hospital, atraindo alunos talentosos como Durham e Myers.

Em 1897, transferiu-se para a Universidade de Cambridge e, após a morte de Charles Smart Roy, em outubro, sucedeu-o no cargo de Professor of Pathology and Bacteriology⁸. Um ano depois, Kanthack adoeceu e o diagnóstico foi tumor maligno no abdome. Digase de passagem, que o câncer era visto então como doença possivelmente bacteriana, tendo ele publicado trabalho a esse respeito (Kanthack, 1891a, p. 579-580). O médico anglo-baiano definhou rapidamente, e em 21 de dezembro de 1898 faleceu, com apenas 35 anos de idade⁹. As subscrições que deram origem ao The Kanthack

Memorial Fund (em funcionamento) foram recolhidas por John Hannah Drysdale, com quem publicara, em 1895, "A course of elementary practical bacteriology, including bacteriological analysis and chemistry" (Kanthack e Drysdale, 1895; livro ainda à venda pela internet).

Durante os últimos dez anos de sua meteórica trajetória profissional, Kanthack produziu 74 artigos e livros, dos quais 28 foram feitos em parceria com outros autores. Com Humphry Davy Rolleston (1862-1944), publicou "Manual of Practical Morbid Anatomy" (1894). Em verbete biográfico dedicado a Kanthack, Rolleston (1932, p. 110-115) considera sua mais influente publicação "The General Pathology of Infection", incluído em "System of Medicine", de Thomas Clifford Allbutt (1905, p. 504-586). Nesse livro, de vários autores, Kanthack assina também, no capítulo relativo à cólera asiática, a parte intitulada "Bacteriology of cholera" (Allbutt, 1905, p. 864-897), com John William Watson Stephens (1865-1946). O último trabalho de Alfredo Antunes, em colaboração com E. S. Sladen, tratava de leite infectado com material tuberculoso (Obituary..., 1898, p. 1942).

A formação de Herbert Edward Durham e Walter Myers, integrantes da expedição ao norte do Brasil da Escola de Medicina Tropical de Liverpool, fundada um ano após a morte de Kanthack, sofreu, como veremos a seguir, forte influência deste médico, filho do cônsul britânico no Pará.

TRAJETÓRIA DE HERBERT EDWARD DURHAM

Herbert era filho de Arthur Edward Durham, cirurgião do Guy's Hospital, membro de uma família originária de Herefordshire¹⁰. A de sua esposa, de sobrenome Ellis,

⁷ Existia já o "Quartely Journal of Microscopical Science", fundado em 1853 pelo cirurgião e naturalista Edwin Lankester (1814-1874) e pelo cirurgião naval, zoólogo e paleontólogo George Busk. De escopo mais amplo, este periódico, atual "Journal of Cell Pathology", passou a acolher também trabalhos sobre micróbios patogênicos.

⁸ Kanthack foi, sobretudo, um anatomopatologista e bacteriologista, diferente de Roy, que era essencialmente um patologista e fisiologista experimental, lê-se em Rolleston (1932, p. 110-115).

⁹ Na véspera do Natal, foi realizada com grande pompa a cerimônia fúnebre, na capela do King's College, sendo o corpo sepultado no Histon Road Cemetery (Cambridge). Em 17.4.1895, em Fairfield, Liverpool, Alfredo Antunes desposara Lucie, segunda filha do falecido John Henstock, de Liverpool.

¹⁰ Baseio-me no obituário publicado no "The British Medical Journal" em 17 de novembro (Obituary..., 1945a, p. 708); e nos Durham Papers: Herbert Edward Durham (Sumário Biográfico). University of Liverpool, Sidney Jones Library/Special Collections and Archives (TM/14/DuH). Consta outro obituário em "The Lancet" (17.11.1945, provavelmente v. 246, n. 6377, p. 56), mas não tive acesso a ele.

era de origem huguenote, francesa e italiana. Nascido em 1866, foi educado na University College School, em Londres, ingressando em 1884 no King's College, em Cambridge, onde obteve, três anos depois, seu B.A. (Connor, 1991, p. 69). Herbert qualificar-se-ia como bacharel em medicina e em cirurgia em 1892 e, dois anos depois, como Fellow do Royal College of Surgeons. Em 1909, obteria o D.Sc. – doutorado oferecido em Cambridge a graduados com produção notável em ciências (Obituary..., 1945a, p. 708).

Por um tempo, no Guy's Hospital, onde pontificava seu pai, Herbert Edward Durham exerceu a clínica no departamento de garganta e na área de obstetrícia, tendo trabalhado também no North-Eastern Fever Hospital, ainda em Londres. Mas a prática clínica foi breve: graças a uma série de cobiçadas bolsas de estudo, pôde fazer-se um nome como investigador nas áreas de bacteriologia e imunologia.

Ainda durante sua formação, por dois anos (ca. 1888-1889), trabalhou no Laboratório de Fisiologia em Cambridge. No Guy's Hospital Medical School obteve a Gull Research Studentship em patologia. Em 1895, foi eleito para uma Grocers' Research Scholarship em Cambridge e, tudo indica, começou a trabalhar sob a supervisão de Kanthack no laboratório de patologia (em 1904, Durham seria um de seus sucessores na John Lucas Walker Studentship).

Seu primeiro trabalho associando fisiologia, zoologia e imunologia – “The emigration of amoeboid corpuscles in the starfish” – foi apresentado à Royal Society de Londres em 26 de janeiro de 1888. No Marine Laboratory, em Saint Andrews, Durham estudara órgãos com função excretora nos equinodermos, filo de animais invertebrados marinhos que inclui as estrelas-do-mar. Na cavidade celomática de uma espécie comum (*Asterias rubens*), Durham injetou corante: pôde, assim, observar ao microscópio que grânulos por ele introduzidos eram ingeridos pelos “corpúsculos amebóides” que flutuavam no fluido circulante naquela cavidade.

Os fagócitos carregados de grânulos podem ser vistos claramente, devido às partículas que ingeriram, nas brânquias dermais de um espécime vivo (...). De vez em quando um corpúsculo adere, e por repetição desse processo um pequeno grumo pode se formar; isso ocorre no ápex da brânquia ou próximo dele (Durham, 1887, p. 82).

A comunicação de Durham era influenciada por descoberta recém-feita por Elie Metchnikoff (1845-1916), em Messina, Itália: trabalhando com estrelas-do-mar, verificara que certas células mesodérmicas possuíam poderes digestivos (Metchnikoff, 1883)¹¹. O zoólogo russo logo daria grande amplitude a essa problemática, aplicando-a à imunidade contra doenças infecciosas. O primeiro caso por ele estudado envolveu o crustáceo *Daphnia magna* infectado por *Monospora bicuspidata* (Bulloch, 1938, p. 259-260). Na imunidade natural, propôs Metchnikoff (1884b), a parte ativa era desempenhada pelo hospedeiro infectado através principalmente do mecanismo celular. Certas células do corpo, que chamou de fagócitos, teriam a capacidade de incorporar o material infectante e destruí-lo pelo processo intracelular de digestão, a fagocitose. Essa teoria foi estendida ao antraz e à erisipela, e ganhou maior repercussão quando Metchnikoff, já no Instituto Pasteur, publicou “Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation” (Metchnikoff, 1892).

Com os novos materiais que coletou, Durham desenvolveu no Laboratório de Morfologia, em Cambridge, trabalho mais extenso publicado em 1891: “On wandering cells in Echinoderms, & more especially with regard to excretory functions” (Durham, 1891). Reiterava aí as conclusões apresentadas na Royal Society, mais completas e com nova categoria: chamava agora de ‘leucócitos’ as células que ingeriam os grânulos introduzidos na estrela-do-mar. Essas células aderiam ao epitélio celomático da brânquia dermal, e graças a seus movimentos amebóides abriam caminho através da

¹¹ Durham citava o primeiro trabalho de Metchnikoff (1883) a esse respeito, publicado em inglês no “Quarterly Journal of Microscopical Science” (Metchnikoff, 1884a).

parede da brânquia para o exterior, onde se desintegravam. Enquanto ocorria a migração, os leucócitos portadores de grânulos podiam formar pequenos grumos visíveis a olho nu nos cumes das brânquias. Para saber o que acontecia com os corpúsculos corados ingeridos por células amebóides em outros animais, Durham trabalhou com grupos de equinodermos, insetos e moluscos.

No intervalo entre o primeiro e o segundo artigo de Durham, numerosos outros trabalhos foram publicados, principalmente na Alemanha, levando à crescente polarização entre duas teorias, a celular ou fagocitária, de Metchnikoff, e a chamada teoria humoral, que atribuía a imunidade a misteriosas propriedades ou substâncias na corrente sanguínea e em outros fluidos do corpo, capazes de bloquear o desenvolvimento dos agentes infecciosos. Leituras indispensáveis a esse respeito são Mazumdar (1974, p. 1-21) e Moulin e Cambrosio (2000), mas para o superficial enquadramento de meus personagens, valho-me de um velho e bom 'cartucho': Bulloch (1938, p. 257-261).

As primeiras observações sobre a propriedade do sangue de inibir a putrefação foram registradas em 1872 por Timothy Richards Lewis (1841-1886) e David Douglas Cunningham (1843-1914). Em 1886, o húngaro Jozsef Fodor (1843-1901) ressaltou a importância médica desse mecanismo defensivo. Nos anos seguintes, produziu novas evidências sobre a destruição extra-vascular de bactérias: infectou sangue com bacilo do antraz *in vitro* e, em culturas em placas de gelatina, observou rápida diminuição no número de bacilos. George Henry Falkiner Nuttal (1862-1937) repetiu aquelas experiências (1888), usando sangue desfibrinado de coelhos, camundongos, pombos, ovelhas e cães. Além de comprovar a diminuição no número de bacilos nas culturas feitas em intervalos sucessivos, verificou que o poder bactericida do sangue era destruído por aquecimento acima de 52 °C. Franz Nissen, por sua vez, constatou (1889) que variava de acordo com a bactéria selecionada. Emil Adolf von Behring (1854-1917) e Nissen verificaram (1890) que o

soro normal de cobaias era incapaz de destruir o *Vibrio metchnikovi*, mas o soro desses animais imunizados contra o microrganismo produzia a lise. Em extensa série de pesquisas, Hans Buchner (1850-1902), usando o bacilo tifóide, em experimentos *in vitro* e *in vivo*, confirmou a existência de substâncias bactericidas não apenas no sangue como no soro destituído de elementos celulares, denominando 'alexinas' as substâncias que conferiam a ele tais propriedades defensivas.

Essa teoria foi criticada por Metchnikoff e outros investigadores, e a do zoólogo russo, por Paul von Baumgarten (1848-1918) e Carl Weigert (1845-1904), entre outros. A controvérsia, no começo daqueles anos 1890, foi exacerbada por um evento que deu grande impulso à teoria humoral: a descoberta da antitoxina. Friedrich August Johannes Loeffler (1852-1915) havia descoberto, em 1884, o bacilo da difteria, e Shibasaburo Kitasato (1852-1931), o do tétano, em 1889. No mesmo ano, Pierre Paul Émile Roux (1853-1933) e Alexandre Yersin (1863-1943) demonstraram que o primeiro agia sobre o hospedeiro humano através do veneno que elaborava (toxina), e K. Faber (1889) mostrou que o do tétano também. Carl Fraenkel (1861-1915) e Behring lançaram-se à tentativa de induzir uma imunidade artificial contra a difteria, neutralizando a virulência do bacilo diftérico por envelhecimento e calor. Seus resultados foram publicados em "Berliner klinische Wochenschrift", em 3 de dezembro de 1890. No dia seguinte, Behring e Kitasato publicaram o primeiro relato de sua descoberta no "Deutsche medicinische Wochenschrift". Explicavam que a imunidade de coelhos e camundongos ao tétano dependia da capacidade surpreendentemente durável do soro livre de células de tornar inócuas as substâncias tóxicas elaboradas pelo bacilo. Por meio de soro imune, Behring e Kitasato foram capazes de proteger camundongos submetidos a 300 doses letais mínimas de veneno tetânico. O soro normal não tinha essa propriedade que os autores denominaram 'antitóxica'.

KANTHACK E A CONTROVÉRSIA SOBRE A IMUNIDADE

Em fevereiro e março de 1892, o “The British Medical Journal” divulgou debate ocorrido na Pathological Society de Londres sobre fagocitose e imunidade (A discussion..., 1892a, p. 591-596; 1892b, p. 492-500; 1892c, p. 373-380). Uma questão proposta era “se a imunidade a doenças infecciosas ou lesões é causada (...) apenas pelos fagócitos e nada mais”. Segundo German Sims Woodhead:

É impossível discutir a relação de fagocitose e imunidade sem introduzir muita coisa relativa à quimiotaxia, e à (...) teoria humoral da imunidade: a primeira não é antagonista, mas pode muito bem ser encarada como parte essencial da fagocitose. A última, porém, é sustentada como se estivesse em direta oposição à teoria de Metchnikoff, não obstante esteja sendo feita agora uma tentativa de combinar as duas; tentativa até o presente mal sucedida, ou talvez se deva dizer, fundada em escassa base experimental (A discussion..., 1892c, p. 373).

Kanthack teve participação destacada no debate, mostrando-se empenhado em conciliar as duas teorias. Julgava que não se podia aceitar qualquer uma como exclusiva, e “embora reconhecendo que a fagocitose tem grande importância como mecanismo protetor, (...) creio que a aquisição de imunidade tem base muito mais ampla que a voracidade do leucócito” (A discussion..., 1892c, p. 373).

Havia já evidências de que o soro de animal imunizado tinha maior poder bactericida que o soro do mesmo animal não imunizado para nove processos infecciosos: antraz, carbúnculo sintomático, cólera, erisipela, difteria, tétano, pneumonia e lesões causadas por *Vibrio metschnikovii* e bacilo piocianico.

Segundo Kanthack, os seguidores de Metchnikoff tendiam a negligenciar, na causação de doenças, os produtos químicos secretados pelos micróbios. E a imunidade contra toxinas não podia ser explicada pela teoria fagocitária. Esta era respaldada pelo estudo da quimiotaxia, há pouco tempo inaugurado. Segundo definição atual, é o fenômeno que leva células do corpo, bactérias e outros organismos

uni ou multicelulares a direcionarem seus movimentos de acordo com certas substâncias químicas em seu ambiente: as bactérias movem-se em direção à maior concentração de moléculas do alimento (glicose, por exemplo) ou afastam-se de venenos. Entre os organismos multicelulares, um bom exemplo é o espermatozoide a buscar o óvulo durante a fertilização. É chamada de positiva a quimiotaxia se o movimento for em direção de uma concentração mais elevada da substância química em questão, e negativa, se for em direção oposta.

Embora a migração de células fosse há muito tempo conhecida, o reconhecimento da quimiotaxia em bactérias deve-se, nos anos 1880, a dois botânicos alemães, Theodor Wilhelm Engelmann (1843-1909), que realizou trabalhos fundamentais a respeito da fotossíntese, e Wilhelm Friedrich Philipp Pfeffer (1845-1920), autor de estudos igualmente importantes sobre o fenômeno da osmose. Metchnikoff dedicou-se também ao estudo da quimiotaxia como etapa inicial da fagocitose.

Segundo Kanthack, isso não ensinava nada sobre a aquisição de imunidade, pois, ao lado da quimiotaxia positiva, se observava grande crescimento do número de fagócitos e leucócitos, dependendo de uma estimulação não dessas células, mas dos elementos que davam origem a elas. Kanthack assinalava, então, enigmas que o intrigavam.

Antes que o animal fosse imunizado, os fagócitos estavam mais ou menos inertes contra um microrganismo em particular, mas, assim que era estabelecida uma imunidade relativa, mostravam-se extremamente vorazes. Por que aparecia a fagocitose, por que eram as células subitamente capacitadas a destruir o que antes talvez as matasse?

Metchnikoff diz que é por causa de uma espécie de seleção especial ou mudança de hábito. Isso, em minha opinião, é o mesmo que dizer que as próprias células adquiriram imunidade: e a fagocitose, ao invés de explicar o processo por meio do qual a imunidade é adquirida, torna-se simplesmente um fenômeno observado durante ou após seu transcurso. Devemos também lembrar que, em muitos casos, após a inoculação protetora, temos que esperar de quatro a

dezesseis dias antes que a imunidade seja aparente (...). Leucócitos e células errantes têm vida breve e, até onde se sabe, são constantemente substituídas por meio da contínua divisão de células que formam os elementos de certos tecidos e órgãos. Assim (...), podemos muito bem dizer que os fagócitos são imunes porque o corpo inteiro tornou-se imune (A discussion..., 1892c, p. 380).

A causa primária da imunidade devia ser buscada para além do fagócito e dos fluidos do corpo. Dependia de mudanças na vida celular que os pesquisadores não eram ainda capazes de compreender. “É em consequência dessas mudanças moleculares ainda obscuras que a fagocitose e outros fenômenos observados após ou durante a imunização aparecem, mas nenhum deles sozinho pode ser considerado a causa da imunidade” (A discussion..., 1892c, p. 380).

A genética despontava no horizonte e a biologia molecular não havia chegado ainda para trazer as respostas que Kanthack buscava. Uma questão das mais complexas colocadas àqueles patologistas e bacteriologistas que descortinavam a imunidade era compreender as particularidades morfológicas e funcionais das várias células que povoavam o sangue, esse tecido conjuntivo líquido que circula pelo sistema vascular dos animais vertebrados, meio e veículo de agentes infecciosos e principal terreno das batalhas defensivas que o hospedeiro travava contra eles.

Com William Bate Hardy (1864-1934), Kanthack dedicou-se ao estudo dessa questão, publicando dois trabalhos (Kanthack e Hardy, 1892, 1894) que os necrológicos qualificam como suas mais importantes contribuições à imunologia. O enigma estava em parte condensado na expressão “células errantes”, central também nos trabalhos de Durham comentados atrás. Kanthack e Hardy investigaram as células de rãs (1892), depois as de mamíferos (1894).

Virchow, o fundador da patologia celular, qualificara como “errantes” as células brancas observadas em abscessos dos pulmões e em células cancerosas que se difundiam para outros órgãos, como sementes a espalhar tumores secundários (Calder, 1976, p. 155). A expressão ainda é associada a células cancerosas e a várias outras

células não fixas que compõem o sistema imunológico: eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, linfócitos etc.

“Elementos de histologia” (1888), de Edward Emanuel Klein (1844-1925), dá-nos uma ideia do estado da arte à época. No capítulo dedicado aos tecidos conjuntivos, distinguia células fixas e outras ‘migratórias’ a errar pelos espaços do tecido fibroso. Dotadas de movimento amebóide não tão marcado eram as “células plasmáticas”, que continham “grânulos grossos compostos de uma substância que não é gordurosa, mas que parece um termo médio entre esta e o protoplasma” (Klein, 1888, p. 44-45). No mesmo ano de publicação do livro de Klein, Heinrich Wilhelm Gottfried Waldeyer-Hartz (1836-1921) dava o nome de ‘cromossomo’ aos corpos observados nos núcleos das células.

No sangue, flutuava “imenso número de corpos figurados”, que Klein divide em apenas dois grupos: os glóbulos vermelhos ou hemácias e os glóbulos brancos ou incolores ou ainda leucócitos. Estes eram constituídos por protoplasma transparente e continham “maior ou menor número de grânulos brilhantes, os quais podem ser de natureza gordurosa” (Klein, 1888, p. 17). Alguns observadores – Klein menciona Hermann Adolf Alexander Schmidt (1831-1894), famoso por seus estudos sobre a coagulação do sangue – supunham que esses corpúsculos eram formas intermediárias no desenvolvimento dos glóbulos vermelhos. Segundo Louis-Charles Malassez (1842-1909), estes se originavam por processo de brotação contínua das células da medula vermelha dos ossos. Os glóbulos brancos pareciam derivar dos órgãos linfáticos, sendo conduzidos pela linfa ao sangue em circulação. Supunha-se que o baço era outro centro para a formação dos glóbulos vermelhos, e que ali se dava a conversão dos brancos em vermelhos, mas isso não fora provado (Klein, 1888, p. 22).

Klein faz referência também a “glóbulos grandes, mais ou menos angulosos, isolados ou em grupos”, observados no sangue do homem e de mamíferos. Giulio Bizzozero (1846-1901) denominara ‘placas sanguíneas’ aquelas células

que formavam pilhas de tamanhos variáveis, supondo que eram o 'fermento da fibrina', com função essencial à coagulação do sangue. Georges Hayem (1841-1933), outro pioneiro da hematologia, dera àqueles corpúsculos o nome de hematoplastos, supondo que eram também formas intermediárias no desenvolvimento dos glóbulos vermelhos.

No trabalho publicado com Hardy em 1894, ao tratar das células errantes de mamíferos, Kanthack remontava a Wharton Jones, que, nos anos 1840, descrevera as células do sangue e da linfa em peixes, pássaros e mamíferos, tratando os corpúsculos brancos como formas jovens dos vermelhos. "Mais tarde", escrevem Kanthack e Hardy (1894, p. 81), "se reconheceu que as células brancas do sangue e da linfa não são todas de um mesmo tipo. Duas classes principais foram descritas: as células granulares e as nucleadas".

Referência muito importante para os autores era o médico e zoólogo suíço Max Johann Sigismund Schultze (1825-1874). Seus estudos sobre protozoários e outras formas simples de vida o tinham levado a propor a teoria que tornou seu nome conhecido entre médicos, zoólogos e botânicos ("Das Protoplasma der Rhizopoden und der Pflanzenzellen; ein Beitrag zur Theorie der Zelle", 1863). Unindo a concepção de Félix Dujardin (1801-1860) sobre a substância semifluida dos protozoários (sarcode) com a de Hugo von Mohl (1805-1872) sobre o protoplasma vegetal, assinalou a identidade das duas, sustentando que o protoplasma era a substância fundamental da vida, e a célula, sua unidade estrutural. Para Schultze, a célula era uma massa de protoplasma com um ou mais núcleos, mas sem membrana, pois se houvesse essa parede ela não poderia se reproduzir ou alimentar. Além disso, a célula diferia de tecido a tecido, e de espécie a espécie, em virtude de mudanças no próprio protoplasma.

Essa teoria suscitou grave conflito com Carl B. Reichert (1811-1883), editor de "Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche". Schultze fundou, então, o "Archiv für Mikroskopische Anatomie" (atual "Cell and Tissue Research") e aí, em 1865, publicou "Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei

Untersuchungen des Blutes" ("A platina aquecida e seu uso na investigação do sangue"). Com a ajuda de um dispositivo que projetou para manter aquecido o material sob observação no microscópio, estudou os leucócitos fora do corpo, diferenciando, pela primeira vez, quatro tipos diferentes. Escreveu Schultze: "Dando consequência à observação dos inesperados e ativos movimentos rastejantes que as células brancas do sangue humano fazem quando aquecidas à temperatura do corpo e sua constante similaridade com certas formas delicadas de ameba, impõe-se de imediato a necessidade de saber se é possível observar a introdução em seu protoplasma de material sólido como se vê quando as amebas se alimentam".

Isso é citado em interessantíssimo estudo sobre Schultze de autoria de Brewer (1994, p. 97). Segundo este patologista da Universidade de Birmingham, o zoólogo suíço foi o primeiro a descrever os tipos de leucócitos que hoje conhecemos como linfócito, monócito, neutrófilo polimorfonuclear e leucócito eosinófilo, e foi também o primeiro a reconhecer a fagocitose, usando, porém, esta propriedade das células brancas como evidência de que seu protoplasma não tinha membrana exterior, como queria a "velha escola".

Para Kanthack e Hardy, após Schultze, não houvera avanço importante na hematologia até Paul Ehrlich (1854-1915): em 1879-1880, atribuiu a afinidade eletiva de constituintes de tecidos por determinados corantes à natureza química destes e à natureza do meio em que era dissolvido. Ehrlich discerniu com mais precisão os grânulos presentes nas células errantes do sangue, que dividiu em cinco classes, conforme o tamanho e a afinidade por corantes ácidos, base ou neutros (Brewer, 1994, p. 99-100; Sabin, 1922, p. 38): pequena célula livre de grânulos a que deu o nome de linfócito pelo fato de se desenvolver aparentemente em tecido linfóide; células com finos grânulos e um ou mais núcleos, as mais numerosas em mamíferos, neutrófilas (fixa corantes neutros) no homem, e anfófilas (afinidade por corantes básicos e ácidos) em coelhos e cobaias; a célula eosinófila (fixa eosina, corante

ácido vermelho), observada em pequenos números no sangue de mamíferos, mas abundante no de vertebrados inferiores; por último, a célula basófila (afinidade por corantes básicos), com grânulos delgados.

No artigo de 1892 (p. 267-273), Kanthack e Hardy estudaram o comportamento das células errantes da rã quando em contato com micróbios e toxinas, verificando que havia disparidade de função entre as diferentes classes de células comparável à disparidade de formas¹². No estudo sobre os mamíferos (Kanthack e Hardy, 1894, p. 80-119), confirmaram a disparidade de função, concluindo que as diferentes formas de células errantes tinham, cada qual, significado fisiológico distinto. Nas experiências concernentes à “leucocitose e quimiotaxia”, os autores trabalharam com três bacilos (*Bacillus anthracis*, *B. pyocyaneus* e *B. cholerae*), introduzindo culturas deles na cavidade peritoneal ou sob a pele de ratos e cobaias. Testaram também irritantes: cobre na câmara anterior do olho e *liquor epipasticus* para produzir bolhas na pele. Decorrido certo tempo, eram mortos os animais e examinados a cavidade peritoneal e os fluidos. Verificaram que as primeiras células atraídas pelo microrganismo ou irritante eram sempre as oxífilas (completa ou parcialmente acidófilas) grosseiramente granulares, que se acumulavam mais rapidamente que as de forma granular delgada. O primeiro efeito da introdução de culturas de bacilos na cavidade peritoneal era a desintegração de número considerável de células. Duas espécies de leucocitose foram reconhecidas: numa, as células errantes eram exclusiva ou principalmente de tipo celomático, na outra, de tipo hemal.

Quando o conflito com os bacilos era observado em gotas pendentes de fluido orgânico, viam-se as células oxífilas a atacar os invasores e a sofrer diminuição de granulação. O ataque começava rápido e era logo seguido por fagocitose,

realizado pelas células hialinas. A destruição de células no foco do conflito era muito mais intensa com bacilos patogênicos do que com os não patogênicos. Concluíam Kanthack e Hardy (1894, p. 114-115) que as células errantes constituíam “unidades morfológicas tão diferentes quanto as células lisas e estriadas do tecido muscular”.

WALTER MYERS NA EQUIPE DE KANTHACK

Segundo Bulloch (1938, p. 261-263), a soroterapia diftérica foi inaugurada numa criança, na clínica de Von Bergmann, em Berlim, na noite de Natal de 1891. Impulso notável ao uso de antitoxinas em humanos seria dado por Émile Roux e Louis Martin (1864-1946) em Paris, sendo os resultados comunicados pelo primeiro no Congresso Internacional de Higiene e Demografia, realizado em Budapeste, em 1894. Havia, então, a expectativa de que antitoxinas específicas similares à antidiftérica viessem a curar a tuberculose, febre tifóide, cólera e várias outras doenças infecciosas, mas logo se constatou que o soro de animais tratados com esses agentes apresentava comportamento muito variável.

Por essa linha de investigação, enveredaram Kanthack, Durham e Myers. O primeiro ganhou, em 1895, prêmio do Royal College of Surgeons da Inglaterra por “The aetiology of tetanus and the value of serum treatment”. Walter Myers destacar-se-ia na soroterapia antiofídica.

Nascido em 1872, era filho único de George Myers, negociante de Birmingham¹³. Aí cursou o King Edward's School e, em seguida, esteve nos laboratórios biológicos do Mason Science College, fundado pelo industrial Josiah Mason e incorporado em 1900 à Universidade de Birmingham. Em 1888, Myers inscreveu-se na Universidade de Londres e, dois anos depois, na de Cambridge, tendo em mira o Bachelor of Science, que obteve na primeira em 1892, e o Bachelor of Arts, que conseguiu no Caius

¹² Faziam menção também ao agrupamento adotado por Metchnikoff nas suas lições sobre inflamação (1892): linfócitos; leucócitos mononucleares com abundante protoplasma e núcleo redondo; leucócitos polinucleares ou neutrófilos e, em quarto lugar, leucócitos eosinófilos.

¹³ Boa parte dos dados biográficos, que não mencionam a mãe, encontram-se em Obituary... (1901, p. 310); *In memoriam* (1901a, p. 285-288; 1901b, p. 165-166); e em Walter Myers, copies of obituaries in “The Lancet”, 2.2.1901, p. 361; 9.2.1901. University of Liverpool, Sidney Jones Library/Special Collections and Archives, TM/14/MyW-2A.

College, ligado à segunda universidade, a qual lhe concedeu uma bolsa de estudos – a Natural Sciences Scholarship. Em 1894, Walter Myers iniciou os estudos médicos no Saint Thomas Hospital, em Londres.

Obteve em Cambridge, em 1897, os títulos de Bachelor of Medicine (M.B.), o B.C. e o Master of Arts (M.A.), tornado-se ainda membro do Royal College of Surgeons. De outubro de 1897 a outubro de 1898, trabalhou no Laboratório de Patologia, sob a orientação de Kanthack. Este havia publicado, em 1892 (Kanthack, 1892b, p. 272-299), extenso estudo sobre o veneno das cobras numa perspectiva bioquímica e fisiológica. Myers debruçou-se sobre a ação desses venenos a partir dos estudos em soroterapia e imunologia. Os primeiros artigos, em colaboração com John William Watson Stephens (Stephens e Myers, 1898a, 1898b) – mais tarde importante quadro também da Escola de Liverpool –, tratavam da ação do veneno de cobra no sangue e dos efeitos de soros antiofídicos, *in vitro* e *in corpore*: verificaram que a ação hemolítica do veneno era interrompida pelo soro, e que o efeito deste era específico.

Pesquisas sobre os venenos ofídicos foram realizadas também pelo bacteriologista Albert Calmette (1863-1933) quando estava em Saigon, providenciando a criação de mais uma filial do Instituto Pasteur. No primeiro trabalho, de 1892, analisou a eficácia do cloreto de ouro como antídoto, vendo o processo como uma espécie de nitrado¹⁴. Calmette teve conhecimento dos estudos de Behring e Kitasato ao regressar a Paris, em 1893. No ano seguinte, publicou nos “*Annales de l’Institut Pasteur*” os resultados que obtivera com a soroterapia antiofídica, comprovados por dois pesquisadores do Museu de História Natural de Paris, Marie Phisalix (1861-1946) e Gabriel Bertrand (1867-1962). É provável que Walter Myers estivesse presente à demonstração feita por Calmette no Royal College of Physicians, em 1896. O

bacteriologista francês atribuía ao soro eficácia indiscriminada contra peçonhas de cobras, suposição que logo seria contestada por Vital Brazil Mineiro da Campanha (1865-1950). Em 1897, no Instituto Bacteriológico de São Paulo, este assistente de Adolpho Lutz iniciou os estudos sobre soroterapia contra venenos da cascavel (*Crotalus durissus terrificus*) e da jararaca (*Bothrops jararaca*), que ganhariam maior vulto no Instituto Butantan, criado em fins de 1899, junto com o Instituto de Manguinhos (atual Instituto Oswaldo Cruz), para a produção de soro e vacina contra a peste bubônica (Benchimol e Teixeira, 1994). Vital Brazil verificou que o soro anticrotálico dava pequena proteção contra o veneno de jararaca, e o antijararaca não protegia contra o veneno crotálico. Confirmou a especificidade dos soros antiofídicos em 1898, ao experimentar aquele preparado por Calmette para naja, sem obter proteção contra o veneno crotálico (Pereira Neto, 2002)¹⁵.

Em seu primeiro artigo solo, de abril de 1898 (p. 368-370), Myers mostrou que uma emulsão feita de córtex das glândulas supra-renais de ovelha, novilho, coelho e porquinho-da-índia interrompia o efeito letal de quantidades pequenas de veneno de cobra, concluindo que esta glândula apenas elevava a resistência natural do corpo.

Impressionado com o talento do discípulo, Kanthack recomendou-o para a John Lucas Walker Scholarship. As pesquisas de Myers prosseguiram nos laboratórios de Paul Ehrlich, em Berlim e em Frankfurt, onde Myers produziu estudos muito elogiados sobre o envenenamento por naja e sobre a ação de várias proteínas e seus anticorpos.

Em laboriosas pesquisas nos anos 1890, Ehrlich estabeleceu os princípios da padronização de toxinas e antitoxinas bacterianas e elaborou técnicas de grande utilidade prática. Seu “*Werthbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen*” (Ehrlich, 1897, p. 299-326) é tido como um

¹⁴ Termo empregado pelo filósofo grego Plínio ao descrever o modo pelo qual o rei Nitrídates VI conseguiu se tornar insensível a venenos ingerindo quantidades crescentes deles.

¹⁵ A pesquisa feita para o presente artigo não permite saber qual a natureza das interações entre franceses, brasileiros e ingleses nesse campo da medicina e qual a posição de Kanthack e Myers face à controvérsia sobre a especificidade dos soros antiofídicos.

clássico sobre a soroterapia na literatura bacteriológica. Os trabalhos a esse respeito foram realizados a princípio num pequeno prédio em Steglitz (Berlim) e, a partir de 1899, num instituto maior (Bullock, 1938, p. 262) – o *Königlichen Institut für Experimentelle Therapie*, em Frankfurt.

Segundo o “*Journal of Hygiene*”, o mais importante trabalho de Myers foi a nota preliminar publicada em meados de 1900, pouco depois de voltar à Inglaterra, no “*Zentralblatt für Bakteriologie*” e no “*The Lancet*”, aí sob o título “*Immunity against Proteids*” (Myers, 1900a) – “uma das mais importantes contribuições recentes ao estudo da imunidade”, segundo o “*The Thompson Yates Laboratories Report*” (*In memoriam*, 1901b, p. 166)¹⁶. Em 1900, Myers publicou artigo sobre a padronização do soro antiofídico (Myers, 1900b, p. 1433-1434), uma análise das teorias sobre a forma dos corpúsculos vermelhos anucleados (Myers, 1899-1900, p. 351-358) e trabalho de maior fôlego sobre a interação de toxina e antitoxina, a partir das reações suscitadas pela lisina de naja (Myers, 1900c, p. 415-434).

DURHAM GANHA NOTORIEDADE NO CAMPO DA IMUNOLOGIA

Herbert Edward Durham granjearia notoriedade ainda maior articulando-se a outros fios da densa trama formada pelos estudos em imunologia, fios que o levariam a uma inovação de grande utilidade prática para o diagnóstico de doenças infecciosas. Acompanhemos novamente o panorama traçado por Bullock (1938, p. 263-265).

Em 1894, dois anos após a epidemia de cólera que devastou Hamburgo, Richard Friedrich Johannes Pfeiffer (1858-1945) divulgou os resultados de suas pesquisas sobre a dissolução ou ‘bacteriólise’ do *Vibrio cholerae*, em colaboração com Vassily Isayevich Isayev (1854-1911). Na cavidade peritoneal normal, os vibriões coléricos multiplicavam-se e sofriam considerável modificação na morfologia, mas na

do animal imunizado contra a doença isso não acontecia. Os vibriões injetados imobilizavam-se e partiam-se em esferas semelhantes a micrococos até desaparecerem. O processo não dependia de qualquer ação celular. A lise de vibriões passou a ser chamada de ‘fenômeno de Pfeiffer’. Era específica, pois vibriões aparentados ao *Vibrio cholerae* não eram destruídos pelo soro anticolérico. Pfeiffer depois mostrou que o soro agia também *in vitro* e sua atividade era abolida por diluição ou pelo calor (60 °C). Mostrou, ainda, que a imunidade podia ser transmitida passivamente: quando o soro anticolérico de uma cobaia imunizada era injetado no peritônio de outra, normal, os vibriões em seguida introduzidos aí sofriam a bacteriólise.

O fenômeno de Pfeiffer foi confirmado e interpretado por vários pesquisadores, inclusive Metchnikoff. O belga Jules Bordet, em 1895, verificou que não havia bacteriólise em soro imune aquecido, mas ela ocorria se a este misturasse soro normal não aquecido. Aquecendo, porém, o soro normal a 55 °C, tornava-se incapaz de ativar o soro imune aquecido. Concluiu Bordet que duas substâncias ou fatores deviam participar da ação lisígena: uma, termolábil, presente tanto no soro normal como no imune; a outra, termoestável, peculiar ao soro imune¹⁷. À mesma época constatou-se que a lise ocorria em outras células, em especial os corpúsculos vermelhos do sangue. Bordet demonstrou em 1898 que ‘hemólise’ e bacteriólise eram fenômenos idênticos.

Antes de ser esclarecido esse mecanismo, outra propriedade do soro foi registrada. Em 1889, Albert Charrin (1857-1907) e Henri Louis Roger (1811-1891) verificaram que o *Bacillus pyocyaneus*, ao ser cultivado no soro de um animal previamente inoculado com esse microrganismo, não crescia difusamente no meio, formando pequenas massas que se depositavam no fundo dos tubos de ensaio. Metchnikoff descreveu esse processo ao cultivar o vibrião que leva seu nome (*V. metchnikovi*), mas não seguiu esta

¹⁶ Este periódico divulgava pesquisas realizadas na Universidade de Liverpool, no The Thompson Yates Laboratories e nos Johnston Laboratories, estes criados em 1903.

¹⁷ Denominou o fator termolábil na hemólise de ‘alexina’, e o elemento termoestável, ‘substância sensibilizadora’; Ehrlich e Johann Morgenroth passaram a se referir a eles como ‘complemento’ e ‘amboceptor’, nomes que acabaram por prevalecer.

pista, e as observações feitas por ele e por Charrin e Roger só foram valorizadas depois que se instalou a controvérsia de prioridade motivada pelo primeiro estudo sistemático do processo de aglutinação, realizado por Herbert Edward Durham e Max von Gruber¹⁸.

Ainda durante sua formação no Guy's Hospital Medical School, quando trabalhava no Laboratório de Fisiologia em Cambridge, Durham obteve a Gull Research Studentship em patologia, que lhe permitiu passar uma temporada em 1892 em Viena, no Instituto de Higiene dirigido por Gruber. Foi aí que descobriram a reação biológica que lhes deu fama internacional. Ela recebeu diversos nomes – reação de Gruber-Durham, de Gruber-Widal e, com maior frequência hoje, reação ou teste de Widal – revelando essa eponímia uma querela sobre a prioridade da descoberta que opôs ingleses e alemães aos franceses.

Em julho de 1896, Durham publicou “On a special action of the serum of highly immunised animals”, comunicação feita em 3 de janeiro à Royal Society de Londres (Durham, 1896a). Ela foi seguida por comunicação de Gruber, em 3 de março, ao 14º Congresso de Medicina ‘Interior’ (Innere Medizin), celebrado em Wiesbaden, publicada no mês seguinte nos anais do evento¹⁹. Em 31 de março de 1896, saiu no prestigioso “Münchener medizinische Wochenschrift” o artigo de Gruber e Durham (1896, p. 285-286), que se tornou o marco na história da descoberta.

No mesmo ano, Gruber publicou neste semanário médico de Munique (1896a, p. 206-207) e no de Viena (1896b, p. 183-186, 204-209) outro artigo sobre a imunidade e o diagnóstico bacteriológico no cólera e tifo. Durham, por sua vez, apresentou “The mechanism of reaction to peritoneal infection” em 23 de setembro de 1896 à British Association for the Advancement

of Science (Liverpool) (Durham, 1896b), que veio a lume no ano seguinte no “The Journal of Pathology and Bacteriology” (Durham, 1897, p. 338-382). Os trabalhos em questão foram realizados a princípio no Laboratório de Bacteriologia do Guy's Hospital e no Instituto de Viena. Em 1895, Durham foi agraciado com uma Grocers' Research Scholarship em Cambridge e, tudo indica, começou a trabalhar no laboratório de patologia chefiado por Kanthack.

No congresso de Wiesbaden, em março de 1896, Gruber aludiu às primeiras experiências diagnósticas com doentes de febre tifóide feitas por outro colaborador seu, Albert Sidney Frankau Grünbaum (1869-1921), filho de súditos britânicos naturalizados que, durante a Primeira Guerra, trocariam o sobrenome por Leyton. Educado em Londres, fizera os estudos de medicina na Universidade de Cambridge. Quando foram divulgadas em 19 de setembro de 1896 as observações feitas por Grünbaum, na Universidade de Viena, já tinha saído a comunicação que transformou aquela descoberta numa acerba disputa por prioridade. Em 26 de junho, o médico francês Georges Fernand Isidore Widal (1862-1929) apresentou nos “Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris” (Widal, 1896, p. 561-566) aquela reação de aglutinação como teste diagnóstico – ou ‘sorodiagnóstico’, palavra cunhada então por ele – para a febre tifóide (Fresquet, 2004). Publicaria, em seguida, dois outros trabalhos a esse respeito em colaboração com Arthur Sicard, no mesmo periódico (Widal e Sicard, 1896, p. 681-682) e nos “Annales de l'Institut Pasteur” (Widal e Sicard, 1897, p. 353-432).

Já em sua primeira comunicação, Durham chamou atenção para o potencial da reação de aglutinação como ferramenta diagnóstica. Nela e nos artigos seguintes, Gruber e Durham, pela primeira vez, demonstraram a

¹⁸ Segundo Cabot (1899, p. 8), a reação de Pfeiffer diferia da reação aglutinativa, uma vez que Pfeiffer não registrou a formação de grumos, chamando atenção, sobretudo, para a fragmentação dos bacilos em grânulos e seu desaparecimento final.

¹⁹ “Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin”, p. 207-227, 9 abr. 1896 *apud* Fresquet (2004). Resumo da comunicação foi divulgado na França, em “La Semaine Médicale”, já em 15 de abril.

natureza da reação e as formas adequadas para induzi-la com soro imune: as alterações macro e microscópicas, as diluições e as variações do poder aglutinante, diferenciação de espécies bacterianas, determinação de imunidade a partir de ataque prévio de febre tifóide e outros aspectos.

Leiamos a explicação apresentada aos clínicos de seu tempo por Richard Clarke Cabot (1868-1939), médico do General Hospital de Massachussets e autor de um dos primeiros manuais sobre sorodiagnóstico de doenças (Cabot, 1899, p. 5-6). Observando-se, entre lâmina e lamínula, uma gota de cultura de bacilos da febre tifóide, da cólera ou outro similar, veem-se esses microrganismos a se movimentarem velozmente pelo campo do microscópio. Se a dez gotas do caldo de cultura se adicionar uma gota de sangue de um animal imunizado contra esses microrganismos, eles se aglutinam e formam grumos facilmente visíveis com poder de ampliação de 500 diâmetros. A aglutinação é acompanhada por perda de motilidade. Quanto maior for o grau de imunidade do animal usado, maiores serão os grumos e mais rápido será o processo. Segundo Cabot, qualquer microrganismo patogênico móvel podia ser usado. Da mesma maneira, vários fluidos do corpo, e não apenas o sangue e o soro, davam resultados similares: lágrimas, exsudatos serosos ou purulentos, o suco de vários órgãos.

Os fluidos de pacientes que sofriam de doença infecciosa devida a bacilos móveis produziam reação de aglutinação específica similar na cultura daquele bacilo. Assim, a reação vinha sendo usada tanto para estabelecer diagnósticos incertos de doenças como para a identificação de microrganismos: com um caso indiscutível de febre tifóide, por exemplo, podia-se

utilizar o sangue ou soro do paciente como meio para identificar culturas duvidosas. Ambos os procedimentos dependiam da natureza específica da reação. Na verdade, a especificidade já era qualificada como relativa, e os aperfeiçoamentos posteriores da técnica determinariam isso com maior precisão²⁰.

No manual de 1899, Cabot manifestava-se em favor de Widal na disputa pela prioridade sobre a descoberta. Teria sido ele o primeiro a assinalar que a reação aglutinativa estava presente não apenas no soro de animais artificialmente imunizados e no sangue de convalescentes, mas também durante o 'período de infecção', nos primeiros estágios e no auge da doença.

Durham (1901b, p. 354) argumentaria que:

Todo o princípio do teste foi estabelecido no laboratório do professor Gruber e, pelo lado histórico da questão, o período exato da doença em que o poder reativo é perceptível é uma questão meramente de detalhe. Grünbaum assinalou que alguns dos casos originais referidos por Gruber no Congresso de Wiesbaden, em abril de 1896, retrocediam ao décimo ou décimo primeiro dia da febre.

Essa observação foi escrita por Durham no Brasil, quando estava em missão da Escola de Medicina Tropical de Liverpool. A controvérsia ainda crepitava em 1902, quando Ronald Ross publicou em "The Lancet" (1º de fevereiro de 1902) carta endossando argumentos apresentados por Gruber no King's College. Manifestava Ross grande surpresa "por encontrar pessoas neste país dando crédito à descoberta do sorodiagnóstico a um estrangeiro, quando este crédito realmente pertence sobretudo a dois de nossos compatriotas, a saber dr. H. E. Durham e dr. A. S. Grünbaum"²¹.

²⁰ Segundo Cabot (1899, p. 8), os médicos alemães demoraram a convalidar a nova técnica, aparecendo os primeiros artigos somente depois que o sorodiagnóstico estava bem estabelecido na França e na América do Norte. O sorodiagnóstico foi também utilizado cedo por Adolpho Lutz em São Paulo, onde, por essa época, ocorriam intensas controvérsias a propósito da febre tifóide (Benchimol e Sá, 2005, p. 43-244).

²¹ Evidence regarding the discovery of serum diagnosis. Reprinted from "The Lancet", 01 fev. 1902. Ross Archives File 12. University of Liverpool, Sidney Jones Library/Special Collections and Archives. Essa separata de dez páginas contém a carta de Ross (23 jan. 1902), transcrições de cartas de Nothnagel e Mannaberg (8 mar. 1900), confirmando as experiências de Grünbaum em Viena, extratos de artigo de Gruber e nota introdutória de Boyce e Sherrington ao artigo de Grünbaum publicado em inglês ("Blood and the identification of bacterial species") no "Thompson Yates Laboratories Report" (v. 2, 1899).

DURHAM E KANTHACK ADENTRAM O TERRITÓRIO QUE LOGO SERÁ O DA MEDICINA TROPICAL

Em 1896, Durham e o entomologista Walter F. H. Blandford integraram o Tsetse Fly Disease Committee, chefiado por Kanthack e formado pela Royal Society, a pedido do Colonial Office, com o objetivo de cooperar com o major-cirurgião Bruce em sua pesquisa sobre a doença conhecida também como 'nagana'. Cabia à equipe de Kanthack estudar em animais de laboratório o ciclo de vida do hematozoário descoberto por Bruce e, se possível, encontrar meios de prevenir ou curar a doença. Os trabalhos prolongaram-se de novembro de 1896 a agosto de 1897 (Kanthack *et al.*, 1898, p. 100-118).

Integrante também do primeiro grupo de médicos a se profissionalizar como bacteriologistas na Grã-Bretanha, David Bruce (1855-1931) graduou-se em medicina em 1881, na Universidade de Edimburgo²². Após breve prática como clínico, ingressou na Royal Army Medical School, em Netley, e em agosto de 1883 foi investido no posto de capitão-cirurgião no Army Medical Service. Na ilha de Malta, pôs-se a investigar misteriosa doença que acometia militares e civis. Isolou o *Micrococcus melitensis* e, em macacos, induziu a doença que em humanos era conhecida por febre-de-Malta, febre ondulante e outros nomes. Seria chamada brucelose a partir de 1920, quando seu agente foi incluído no gênero *Brucella*²³.

Como professor de patologia da Royal Army Medical School, Bruce ajudou a disseminar a microbiologia, como fazia Kanthack na Royal Infirmary, em Liverpool, e no Saint Bartholomew's Hospital, em Londres. Em 1894, foi enviado à África do Sul para investigar a epizootia denominada *N'gana* (fraco ou inútil em zulu). Bruce procurava uma bactéria, mas os exames dos animais domésticos e selvagens afetados foram negativos, até que,

em espécimes de sangue, encontrou um hematozoário em forma de fuso com membrana ondulante e grande motilidade. Bruce suspeitou que fosse um 'tripanossomo'. David Gruby propusera este nome em 1843 para designar um parasita encontrado no sangue de uma rã (*Trypanosoma sanguinis*). Tripanossomos foram vistos no sangue de peixes, anfíbios e mamíferos desde então. Em 1877, Timothy Lewis, cirurgião do Royal Army Medical Corps estacionado em Bombaim, descobriu outro, em ratos (*T. lewisi*). Em 1881, um cirurgião veterinário que vivia na Índia, Griffith Evans (1835-1935), também encontrou parasitos semelhantes no sangue de camelos e cavalos que morriam de doença conhecida como 'surra' (*T. evansi*).

Bruce demonstrou a relação do hematozoário com a nagana inoculando sangue infectado em cavalos, bois e cães saudáveis e produzindo neles os sinais e as lesões característicos. A suspeita de que a doença era idêntica à da mosca tsé-tsé descrita por David Livingstone (1813-1873), em 1858, foi comprovada quando Bruce manteve bois e cavalos indenes na planície infestada pelas moscas, verificando em seguida a presença do parasita no sangue desses animais.

Além da nagana ou surra, grassaram em fins do século XIX mortíferas epidemias humanas, favorecidas pelo choque de ecossistemas – o natural, com sua vegetação, sua fauna e seus vetores originais, e o ecossistema criado pelo europeu com a expansão colonial a subjugar nativos e animais em explorações agropecuárias e em outros empreendimentos (Lyons, 1992). Uma das primeiras referências ao mal que viria a ser conhecido como tripanossomíase africana ou doença-do-sono se encontra nos escritos do árabe Al-Qualquasandi: em 1373, relatou casos no sultanato de Mali de uma doença fatal cujo principal sintoma era o sono, comum entre chefes que tinham o hábito da caça (Aronson, 2008). Gustave Nepveu,

²² Dados biográficos sobre Bruce provêm, sobretudo, de Shimek e Newman (s.d.); Who named it (s.d.); e Chung (s.d.).

²³ Em 1905, Themistocles Zammit (1864-1935), membro maltês de comissão liderada por Bruce para investigar em território mais amplo aquela doença, incriminou o leite de cabra como veículo da bactéria, que colonizava os úberes dos animais e infectava os humanos, principalmente por meio do queijo e do leite.

da Faculdade de Medicina de Marselha (ex-professor da escola médica de Argel), descreveu tripanossomos no sangue de humanos, em 1898, provavelmente²⁴.

Precisamos ter cuidado para não saltar daí, desse terreno de incertezas, a fatos e eventos ainda não realizados à época em que Kanthack, Durham e Blandford foram chamados a colaborar com Bruce nos estudos sobre a nagana.

Bruce permaneceu no território dos zulus por dois anos, publicando um relatório preliminar em 1895 e um mais completo em 1897 (Bruce, 1895, 1897). Descrevia o hematozoário da nagana, incriminava a mosca tsé-tsé (*Glossina morsitans*) como seu vetor e identificava o antílope e o búfalo como reservatórios do protozoário, que Bradford e Plimmer classificariam como *Trypanosoma brucei* em 1899.

Em 1903, os bacteriologistas argelinos Etienne (1878-1948) e Edmond Sergent (1876-1969), do Instituto Pasteur de Paris, descobririam no sangue de camelos outra variedade desse grupo de protozoários, o *Trypanosoma berberum*, agente do 'debad', doença de camélídeos. Verificariam também que a transmissão se dava pela picada de mutucas²⁵. Mais tarde, comprovar-se-ia que, além do *T. brucei*, o *T. congolense* e *T. vivax* são patógenos de nagana.

Somente em 1902, Joseph Everett Dutton (1874-1905) identificaria mais conclusivamente um tripanossomo como agente da doença humana. Levando em conta a origem do paciente, um capitão que adoeceu em Gâmbia, onde pilotava barcos fluviais, Aldo Castellani (1878-1971) deu-lhe o nome de *T. gambiense*. Em 1909-1910, Stephens e Fantham descreveriam o *T. rhodesiense*, responsável pela variedade aguda da doença²⁶.

Em sua primeira visita à África, Bruce considerou que a mosca tsé-tsé transmitia os tripanossomos ao gado de modo mecânico, sem que o protozoário cumprisse etapa de seu ciclo de vida no organismo do inseto. Seu papel na transmissão

das tripanossomíases a humanos e aos animais permaneceria controverso até 1909: Friedrich Kleine demonstrou, então, que as *Glossina* desempenhavam papel crucial no ciclo evolutivo dos tripanossomos (Cox, 2002, p. 595-612).

No relatório divulgado em fins de 1898, Kanthack, Durham e Blandford²⁷ confirmaram que o hematozoário de Bruce pertencia ao gênero *Trypanosoma*, organismos ainda mal conhecidos. Diferia do *T. lewisi* pela aparência mais granular do protoplasma. Em preparações coradas pelo método de Laveran, aquele corpo vermicular móvel com membrana ondulante e flagelo adquiria cor azul profunda. Não obtiveram nenhuma evidência de que tivesse forma resistente e liberasse esporos ou qualquer toxina. Em sangue de animal infectado mantido *in vitro*, o hematozoário morria em quatro dias, no máximo. Aquecimento a 50 °C ou secagem eram fatais para ele também.

Kanthack e colaboradores inocularam animais de laboratórios usuais, e também híbridos de cavalo e zebra e de zebra e asno, para ver se tinham resistência especial. Fizeram experiências com burro, macaco, cavalos e um antílope africano. Todos – exceto o último – mostraram-se suscetíveis e sucumbiram à doença. Os sintomas e as lesões foram estudados, especialmente o aumento das glândulas linfáticas ligadas ao sítio da inoculação, onde, aparentemente, primeiro se multiplicavam os parasitas. Foram encontrados em exsudações serosas, mas não na urina. Havia um período de latência antes de aparecerem no sangue, onde podiam chegar de dois a três milhões por milímetro cúbico. O período letal apresentou considerável variação de espécie em espécie. As cobaias foram as mais refratárias (morriam em sete semanas ou mais).

Bruce observou que os hematozoários se reproduziam por divisão longitudinal. Kanthack e colaboradores consideraram os pequenos corpos ovais, com ou sem

²⁴ A referência a Nepveu encontra-se em Cox (2002, p. 595-612), mas, embora conste aí e em outras fontes que sua descrição foi feita em 1891, encontro só referência a trabalho de 1898: "Sur un trypanosome dans le sang de l'homme" (Nepveu, 1898).

²⁵ Edmond Sergent (1876-1969). Repères chronologiques, s.d.

²⁶ Atualmente, são reconhecidas três subespécies de *Trypanosoma brucei*: *T. brucei brucei* (não patogênico para o homem), *T. brucei gambiense* e *T. brucei rhodesiense*.

²⁷ Como não tive acesso a Kanthack *et al.* (1898, p. 100-118), baseei-me em Nagana... (1898, p. 1768-1769) e em Clarke (1903).

flagelo, encontrados nas glândulas linfáticas como as formas jovens do parasita.

Tiveram sucesso nas inoculações de sangue ou órgãos de animais vitimados pela doença em vasos sanguíneos ou na cavidade peritoneal de animais saudáveis, mas fracassaram as tentativas de infectá-los pelo canal alimentar. Foram igualmente infrutíferas as tentativas de imunizá-los por inoculação de soro.

Embora não descobrissem nenhum método para curar ou prevenir a doença, registraria Yorke (1911, p. 238-258), Kanthack, Durham e Blandford prepararam o terreno para novas investigações ao elucidarem vários pontos relacionados à suscetibilidade de animais e à duração da infectividade após a morte do hospedeiro. Pela primeira vez, chamaram atenção para o fato de que as células vermelhas do sangue de animais infectados com nagana, ao invés de formarem *rouleaux* (empilhamento das hemácias devido à presença do anticorpo), tendiam a aglutinar-se em massas e perder seus contornos.

Bruce mostrou-se, a princípio, cético em relação ao papel dos tripanossomos na doença humana, porque os ventos no meio científico europeu sopravam em outras direções. Em conferência proferida em outubro de 1898 no Charing Cross Hospital, onde examinara dois africanos internados com a doença do sono, Patrick Manson (1898, p. 1672-1677) levantou a hipótese de que fosse causada por uma filária – não a *F. sanguinis* da elefantíase, mas outra espécie, *F. perstans*, recém identificada em centenas de amostras de sangue de europeus e nativos que viviam ou adoeciam no Congo e nas zonas da África ocidental, onde a doença-do-sono era endêmica. Ao formular essa hipótese, Manson contestava outras suposições vigentes entre africanos e europeus: insolação, consumo

desordenado de vinho de palmeira, “vício comum entre os negros”; excessiva atividade venérea, uso inadequado de mandioca, banzo de africanos escravizados. Com mais dificuldade, refutava a teoria de que a doença-do-sono era causada por uma bactéria. Ela iria motivar uma disputa de prioridade entre bacteriologistas portugueses, franceses e Castellani, até este se converter à ideia de que a doença do sono era causada por tripanossomo e transmitida pela mosca tsé-tsé, comprovada por Bruce em expedições a Uganda em 1903 e em 1908-1910²⁸.

Outra contribuição importante foi assinalada por Gallais e Badier (1952): ao apresentarem a evolução das ideias sobre a tripanossomíase africana (humana), demarcam um período de individualização clínica e anatômica da doença como encefalite, que começa com as primeiras descrições referidas atrás e termina no estudo de Frederick Walker Mott (1853-1926), médico do Charing Cross Hospital e diretor do Laboratório de Patologia dos London County Asylums. Mott também examinou, em 1898, os dois casos de ‘doença do Congo’ que fundamentaram a hipótese de Manson sobre a etiologia filarial. Mott endossou essa hipótese e produziu uma descrição que os autores acima referidos consideraram perfeita das lesões histológicas na encefalite letárgica africana. Em “The British Medical Journal” (Mott, 1899, p. 1669), declarou que nunca tinha visto, na paralisia geral, estado inflamatório vascular tão intenso associado a alterações celulares tão discretas, o que podia constituir a chave para o diagnóstico diferencial entre a doença africana e as manifestações nervosas da sífilis, sua hipótese inicial.

Mott contracenaria com Herbert Edward Durham no último ato da trajetória profissional deste antes da viagem

²⁸ Como mostra Amaral (2010), num doente internado em Lisboa, António de Carvalho Figueiredo encontrou em 1889 dois tipos de bacilos. Em 1897, no sangue de um angolano hospitalizado em Coimbra, Antoine Cagigal e Charles LePierre identificaram o ‘bacilo da doença do sono’. A elevada mortalidade provocada pela doença nas províncias de São Tomé, Príncipe e Angola levou o Estado português a enviar à última, em 1901, uma missão médica chefiada por Annibal Bettencourt, diretor do Real Instituto Câmara Pestana. Em amostras de sangue e de fluido cérebro-espinhal de portadores da doença, identificaram um *Hypnococcus*. Em Coimbra, António de Pádua e Charles LePierre contestaram o valor das observações feitas pela equipe de Bettencourt. Enquanto transcorria essa controvérsia, em 1902, o governo britânico enviou a Uganda uma missão de estudo chefiada por George Low (1872-1952), que incluía Castellani. Em outubro de 1902, este incriminou um *Diplococcus* como o agente da doença.

para o Brasil: o estudo das disenterias que grassavam nos asilos de Londres, que resultou em dois artigos de Durham (1898, p. 1797-1801; 1899, p. 403-416); e num relatório em coautoria com Mott (Hardy e Köhler, 2006, p. 171-178).

Quando Durham foi convidado pela Escola de Medicina Tropical de Liverpool a fazer parte da Yellow Fever Expedition ao Brasil, ele se dedicava, no Laboratório de Patologia da Universidade de Cambridge, ao estudo da reação imunitária que lhe dera fama. Dois aspectos dela eram então objeto de grande interesse: a natureza do processo e sua especificidade. Em trabalho publicado em 15 de janeiro de 1901 (Durham, 1901b, p. 353-388), quando já se achava em Belém do Pará, Durham aprofundou o estudo sobre as aglutininas e mostrou que havia uma 'aglutinação de grupo', isto é, uma reação comum num grupo de bactérias com estreita afinidade. Em outro trabalho do mesmo período propôs uma teoria para as febres recorrentes baseada na ação de substâncias antibacterianas presentes no sangue (Durham, 1901a, p. 240-249).

O derradeiro trabalho de Walter Myers, antes de partir, foi a tradução de livro de Ehrlich e Adolf Lazarus (1867-1925), que veio a lume na Inglaterra com o título "Histology of the blood normal and pathological", tendo como comentador German Sims Woodhead, sucessor de Kanthack na cátedra de Patologia na Universidade de Cambridge (Ehrlich e Lazarus, 1900).

A EXPEDIÇÃO AO NORTE DO BRASIL

Durham e Myers zarparam de Liverpool em 26 de junho de 1900 com destino à América do Norte, seguindo depois para Cuba. Chegaram ao porto de Belém em 24 de agosto, no Hildebrand, vapor da Booth Company. O governador José Paes de Carvalho colocou à disposição deles um chalé nos terrenos do Instituto Lauro Sodré, no Marco da Légua. O laboratório foi instalado em anexo do recém inaugurado Hospital Domingos Freire, para isolamento de doentes com febre amarela e varíola, um prédio em fase de conclusão destinado à moradia das Irmãs de Sant'Anna (Costa, 1973, p. 53-54). Os médicos britânicos só puderam

começar os trabalhos algumas semanas depois, devido à lentidão dos funcionários da alfândega em liberar seus equipamentos, retirados em 13 de setembro. Até 15 de janeiro, autopsiaram 15 cadáveres de amareletos.

Durham e Myers traziam um programa de pesquisa para desvendar a etiologia da febre amarela, território já saturado de investigações, com pouco ou nenhum acordo entre os diferentes observadores no tocante às teorias postuladas.

O estudo da febre amarela terá de recomeçar da estaca zero, e qualquer organismo que possa vir a ser encontrado terá não apenas de se mostrar constante, mas de fornecer uma explicação de porquê escapou à atenção de outros observadores. Que existe um micróbio da febre amarela não há dúvida. Quer seja de natureza protozoária ou bacteriana, teremos de nos empenhar para definir seu modo de transmissão e seu modo de vida no mundo externo (Durham, 1902, p. 3-4).

A epidemiologia da doença sugeria uma transmissão intermediária, mas Durham e Myers preferiam pensar em 'agente' de transmissão, ao invés de 'hospedeiro' intermediário, de maneira a deixar aberta a possibilidade da etiologia bacteriana.

Os conhecimentos sobre outras doenças devidas a parasitas animais e a aparente limitação geográfica da febre amarela sugeriam um protozoário. Por outro lado, a invasão do organismo humano, o curso rápido da doença e a subsequente imunidade eram compatíveis com doenças bacterianas.

Na verdade, na nota prévia referida no começo deste artigo, a imunidade conferida por um primeiro ataque da doença era considerada problemática, pois em Havana tinham sido observadas diversas reincidências. "Diz-se também que as pessoas de cor e os nativos estão a salvo da doença, mas fomos informados de que a afirmação não é verdadeira, ainda que seja repetida com frequência nos manuais" (Durham e Myers, 1900, p. 656-657). Durham e Myers admitiam a hipótese de que os supostamente imunes portassem o agente infeccioso de forma assintomática. Tal questão estava articulada

a outra, igualmente complicada: o diagnóstico diferencial da febre amarela e de febres diagnosticadas sob variados nomes, malária provavelmente, mas difícil de serem comprovadas, pois os médicos do Pará desconheciam ou eram hostis a exames de laboratório para detectar o plasmódio. Além disso, a precariedade do sistema de saúde pública inviabilizava a hospitalização e detecção dos casos, sobretudo no âmbito da população pobre. Outro complicador era a arraigada hostilidade da população às tentativas de necropsiar os cadáveres de vítimas de febres suspeitas.

Durham admitia que ele e Myers não conheciam tão bem quanto as doenças bacterianas aquelas devidas a protozoários, cujo tratamento era ainda empírico, e confessa que nutriam a esperança de que o agente fosse bacilar, passível, portanto, de um tratamento com base na soroterapia.

A experiência com os parasitas da 'Doença Tsé-Tsé' (nagana) e da malária seria certamente proveitosa à caça a um eventual protozoário da febre amarela: investigariam tudo no estado fresco – sangue em vários estágios da doença e órgãos extraídos o mais rápido possível após a morte. Como na nagana, conviria usar a centrífuga para separar as estruturas protoplásmicas no sangue dos corpúsculos vermelhos, mais pesados. Nos espécimes corados, praticariam cuidadosa fixação com formaldeído e vapor ósmico e testariam vários métodos de coloração. Nas autópsias, prestariam especial atenção às vias prováveis de infecção; em particular as glândulas linfáticas superficiais em várias regiões. Se tudo desse certo por esse lado, examinariam mosquitos e outros possíveis hospedeiros intermediários.

Na hipótese de que fosse bacteriana a febre amarela, importava em primeiro lugar a identificação das lesões macroscópicas produzidas pelo microrganismo ou sua toxina, especialmente no fígado. O tempo era um fator aparentemente negligenciado pelos investigadores que os tinham precedido: ao inocular material infeccioso em animais, "será necessário graduar as doses de maneira a permitir que o animal sobreviva vários dias" (Durham, 1902, p. 4).

Para os pesquisadores da Escola de Medicina Tropical de Liverpool, as duas doenças que melhor se prestavam à

analogia com a febre amarela eram o botulismo e o tétano. Uma bactéria que causasse condição septicêmica ou que se localizasse em grandes números nos tecidos, como na peste bubônica, não teria escapado ao reconhecimento dos investigadores. Em 1897, o belga Emile Pierre van Ermengen conseguiu encontrar o *Bacillus botulinus* (*Clostridium botulium*) nos órgãos de casos fatais de botulismo, mas em números baixíssimos. Ainda assim, lograra reproduzir a doença pela absorção da toxina através do canal alimentar. Quantidade muito pequena dela era suficiente para produzir alteração gordurosa das mais intensas no fígado, desde que o animal vivesse o suficiente – e esta era uma lesão característica também da febre amarela.

A ela podia ser aplicado o que Durham e Kanthack tinham verificado no tocante às vias de infecção numa doença protozoária (nagana): o microrganismo poderia ser encontrado com mais facilidade no sítio primário de infecção ou em suas cercanias. Nos sintomas da febre amarela, nada sugeria uma localização: vômitos, males nos rins e fígado podiam ser apenas tóxicos. Mas a dor no epigástrio enfatizada por muitos autores sugeria lesão e localização específicas. Iam investigar isso.

A partir de tecidos extraídos de doentes e cadáveres, cultivariam os microrganismos suspeitos em caldo e, qualquer um que crescesse livremente, seria isolado em placas antes de passarem às experiências com animais. "Por último, deve ser lembrado que uma bactéria pode produzir efeitos muito diferentes dependendo do modo como é introduzida no organismo" (Durham, 1902, p. 4).

Em 23 de fevereiro de 1901, Durham divulgou no "The British Medical Journal" as conclusões a que havia chegado com Myers (Durham e Myers, 1901, p. 450-451), recém falecido (já voltaremos a isso), e que seriam mantidas no essencial no relatório definitivo publicado em 1902.

"Buscas suficientes revelam a presença de um bacilo pequeno e delgado nos órgãos de todos os casos fatais de febre amarela. (...) Em diâmetro, o bacilo de alguma maneira se assemelha ao da influenza". Foi encontrado no rim, no baço, nas glândulas linfáticas

axilares e mesentéricas. Nos conteúdos do intestino inferior, apresentava “extraordinária preponderância” sobre outros microrganismos. Preparações de pedaços de muco encontrados nas fezes tinham às vezes aparência quase de “cultura pura” (Durham e Myers, 1901, p. 451).

Durham julgava provável que aquele bacilo houvesse sido encontrado por Sternberg, Domingos Freire e Carmona y Valle²⁹; mas não o tinham reconhecido devido à técnica de coloração inadequada. Com dificuldade ele se deixava corar, e com dificuldade, também, crescia em meio artificial. Durham descrevia o reagente para coloração mais bem sucedido (preparado a partir de fucsina carbólica), assim como o método de sedimentação usado nas últimas autópsias para encontrar aqueles bacilos tão pequenos e em número tão limitado. “Algumas culturas puras foram obtidas colocando-se glândulas mesentéricas inteiras (...) em caldo sob rigorosa atmosfera de hidrogênio” (Durham e Myers, 1901, p. 451).

Segundo o médico de Liverpool, muitas buscas foram feitas por protozoários, mas em vão. “Julgamos que as evidências em favor da significação etiológica do pequeno e delgado bacilo são mais robustas que quaisquer outras que tenham sido até agora apresentadas em favor de outros pretensos ‘germes da febre amarela’” (Durham e Myers, 1901, p. 451). A aquisição da nova bactéria intestinal explicaria a imunidade dos ‘aclimatados’. Por outro lado:

(...) o esforço para demonstrar a transferência homem a homem da febre amarela por meio de um tipo particular de mosquito pela recente Comissão Americana é dificilmente inteligível em doenças bacilares. Além disso, não parece ser corroborada por seus experimentos nem parece satisfazer condições endemiológicas. Propomos tratar mais extensamente da endemiologia e epidemiologia da doença em ocasião posterior (Durham e Myers, 1901, p. 451).

Cinco meses depois de chegarem a Belém, os dois contraíram a febre amarela. Adoeceu primeiro Durham, que,

em 16 de janeiro de 1901, pressentiu o mal e pediu a Myers que o levasse imediatamente para o hospital. No mesmo dia, Myers adoeceu. Foram assistidos por Pontes de Carvalho, diretor do Domingos Freire, e por uma equipe formada pelos médicos Francisco Miranda, Numa Pinto, Almeida Pernambuco, João Godinho, Gonçalves Lagos e Thomas Mello.

O estado de Durham era satisfatório, mas Myers desenvolveu a forma grave da doença. Face ao prognóstico desanimador, a equipe médica transferiu Durham para outro quarto, sob um pretexto qualquer. Myers faleceu na tarde de 20 de janeiro, aos 29 anos de idade (Liverpool School of Tropical Medicine, 1920, p. 19-20, 22-24; *In Memoriam...* 1901b, p. 165-166). Foi sepultado no dia seguinte, sendo o féretro acompanhado por numerosa comitiva encabeçada pelo governador, por autoridades e notabilidades médicas da capital paraense, e diversos integrantes da comunidade britânica, inclusive o senhor Collard, da Booth Steamship Company, e A. J. Beale, gerente no Pará da Singlehurst, Brocklehurst & Co., duas empresas cujos donos participavam do comitê da Liverpool School of Tropical Medicine.

Em recorte do “Liverpool Daily Post”, de 8 de novembro de 1897³⁰, é citado trecho de carta de George Brocklehurst em que diz: “Lembro-me de Alfred Kanthack... Seu pai e sua mãe estavam no Pará quando fui pela primeira vez ao Brasil (sendo o seu pai nosso gerente àquela época), e aconteceu que sua mãe cuidou de mim quando tive a febre amarela em 1891”. Durante sua estada em Belém, Durham e Myers mantiveram contato com o pai de Alfredo Antunes, que esteve presente no enterro do último. Em carta para Brocklehurst, em Londres, Beale contou que os dois tinham apanhado a doença durante autópsia num caso maligno de febre amarela dias antes de adoecerem (*In Memoriam...*, 1901b). Por intermédio do cônsul, M. L. Temple, os pais de Walter Myers fizeram duas doações em reconhecimento à dedicação com que fora tratado em Belém: 150\$000 ao intendente da cidade,

²⁹ Sobre estes pesquisadores, ver Benchimol (1999).

³⁰ Liverpool Daily Post, 8.11.1897 (recorte). University of Liverpool, Sidney Jones Library/Special Collections and Archives, TM/14/MyW.

para serem empregados em obras piedosas, e 200\$000 às irmãs de caridade Simpliciana Devita e Tobias Busconi, que cuidaram de Walter no Hospital Domingos Freire.

EPÍLOGO

Quando Durham retomou o trabalho, em 15 de fevereiro de 1901, a prevalência da febre amarela diminuía e eram tão poucos e espaçados os casos internados no hospital que só conseguiu realizar mais duas autópsias. Julgou desvantajoso prosseguir, atribuindo a dificuldade de obter material, seu principal obstáculo durante a permanência em Belém, “à ausência de qualquer sistema de controle ou notificação e isolamento” (Durham, 1902, p. 1-2).

“Em 10 de maio de 1901, pelo ‘Lisboense’ [Durham] partiu para Nova York, seguindo para Havana, onde instalou seu laboratório de pesquisa” – lê-se em Costa (1973, p. 61). Na verdade, Durham retornou direto para a Inglaterra, agradecendo no relatório final a ajuda de Sternberg, Reed e dos Sanitary Officers da Jamaica e da Guiana Inglesa. Frederick Vincent Theobald (1868-1930), do Museu Britânico, identificaria os mosquitos que tinham coletado em Belém.

Victoria Antunes Kanthack, mãe de Alfredo Antunes, continuaria a desempenhar o papel de elo de ligação entre Brasil e Inglaterra no plano das relações científicas. Assim, em maio de 1902, Émil August Goeldi (1859-1917), naturalista e zoólogo suíço-alemão que dirigia o Museu Paraense (atual Museu Paraense Emílio Goeldi), enviaria por seu intermédio caixa com cerca de 100 espécimes de mosquitos do Pará a Theobald. Ao regressar ao Brasil, Victoria Kanthack trouxe de volta os mosquitos, rotulados e identificados, e diversos materiais para Adolpho Lutz, que, de Belém, Goeldi despachou para São Paulo³¹.

A Escola de Medicina Tropical de Liverpool erigiu uma lápide sobre o túmulo de Walter Myers em Belém, e afixou placa de bronze no laboratório da escola, enviando

réplica à Universidade de Birmingham, onde ele estudara. Além disso, criou a Walter Myers Lectureship, de caráter permanente, e a Walter Myers Fellowship, a ser renovada a cada cinco anos. Em 6 de maio de 1901, Ronald Ross assumiu o cargo de Lecturer on Tropical Diseases na Escola de Liverpool, sendo Dutton escolhido para o *fellowship*. Em 1903, Ross seria o primeiro detentor da Alfred Jones Chair of Tropical Medicine, fundada então, passando a Walter Myers Lectureship para John William Watson Stephens, colaborador de Myers nos estudos sobre ofidismo, que a conservou até 1913, quando sucedeu Ross na cátedra de Medicina Tropical. Em 1913, a Escola de Liverpool criou a Walter Myers Chair of Parasitology, sendo seu primeiro titular o já citado Warrington Yorke (Liverpool School of Tropical Medicine, 1920).

Depois da visita ao Brasil, Herbert Edward Durham participou de outra expedição, em 1901-1903, à península da Malásia e à ilha Christmas, organizada agora pela London School of Tropical Medicine para o estudo do beribéri. Lá, nosso personagem perdeu a visão num olho. Trouxe amostras de plantas com propriedades inseticidas, mas ficou incapacitado para os trabalhos em microscopia. Por 23 anos trabalharia como supervisor dos laboratórios de H. P. Bulmer & Co., fabricante de aguardente de cidra, em Hereford, sede do condado rural de Herefordshire. Durham tornou-se uma autoridade em fermentação e no cultivo de maçãs. Depois de se aposentar, em 1935, cultivou árvores frutíferas e plantas culinárias, introduzindo espécies exóticas na Inglaterra.

Presidente da Herefordshire Association of Fruit Growers and Horticulturists, *fellow* do King's College e membro da Physiological Society, Durham faleceu em Cambridge, em 5 de outubro de 1945. Segundo os obituários (Obituary..., 1945a; 1945b), publicou outros artigos sobre assuntos médicos, patológicos e higiênicos, e sobre horticultura e fruticultura.

³¹ Carta de Emílio Goeldi a Frederick Vincent Theobald. Belém, 7 maio 1902; Carta de Adolpho Lutz a Frederick Vincent Theobald. São Paulo, 30 dez. 1902; Carta de Frederick Vincent Theobald a Adolpho Lutz. Londres, 8 out. 1902. Fundo Adolpho Lutz, Museu Nacional, Rio de Janeiro.

CONCLUSÃO

No começo deste artigo, indaguei por que Durham e Myers adotaram curso tão discrepante da medicina tropical, aquele novo programa que revolucionava o enquadramento da febre amarela. Creio que a resposta, em parte, se encontra no artigo em que Caponi (2003, p. 113-149) discute as “coordenadas epistemológicas da medicina tropical”. Sua emergência, escreve ela (2003, p. 128), exige a associação com outros saberes (entomologia, protozoologia e história natural) e outros modos de construir o conhecimento, que eram estranhos ao tipo de investigação praticada pelos microbiologistas. Caponi (2003, p. 116) refuta a ideia de que a medicina tropical fosse “um ramo da microbiologia”, o aperfeiçoamento de suas estratégias de estudo de doenças que “pareciam ser próprias dos climas tórridos”. A autora contrasta a expansão ultramarina dos institutos Pasteur com os programas de educação e investigação descortinados por Manson, também em fins do século XIX, os quais resultaram nas escolas de medicina tropical de Londres e Liverpool. A intenção de Caponi (2003, p. 115) é demonstrar que a medicina pasteuriana francesa tinha o intuito de exportar às colônias os conhecimentos produzidos e os protocolos adotados nos laboratórios metropolitanos, ao passo que os britânicos fundavam um novo modo de observar as doenças nos trópicos:

as altas temperaturas deixaram de representar essa abstrata ameaça de multiplicadoras de germes (...) para passar a ser um elemento indispensável para compreender a distribuição biogeográfica dos vetores e também dos microrganismos e parasitas que causam certas enfermidades (Caponi, 2003, p. 124).

O esquema analítico da autora envolve uma articulação entre Manson e Laveran, que só mais tarde lograria instituir o novo programa de investigação na França. A obtenção do prêmio Nobel em 1907 por seus estudos sobre as tripanossomíases permitiria a Laveran criar, no Instituto Pasteur, um serviço dedicado à protozoologia e entomologia médica. Em 1908, com Mesnil, criaria a Société de Pathologie Exotique

e seu “Bulletin”. A partir de então, afirma Caponi, “o interesse pelo papel dos vetores começará a ocupar um espaço cada vez maior nas investigações dos herdeiros de Pasteur”. Prova disso é que, em 1909, Charles Nicolle, ao defender o papel dos piolhos na transmissão do tifo, enfrentaria resistência muito menor que a suscitada pela hipótese de Simond sobre o papel da pulga na transmissão da peste. “É exatamente nesse mesmo ano que Carlos Chagas descobre o papel do barbeiro na tripanossomíase americana, num estudo que dá continuidade a mais de dez anos de trabalhos em protozoologia e entomologia médica” (Caponi, 2003, p. 133).

Para estabelecer a ruptura, quase incomensurabilidade, entre os programas da medicina pasteuriana e da medicina tropical, Caponi renuncia à exposição histórica dos fatos para privilegiar a análise epistemológica dos argumentos. Reconhecendo sua contribuição ao debate, creio ser necessário reintroduzir a análise histórica para compreender as complexas relações entre os dois programas, cuja trama varia conforme as características das formações sociais em que transcorrem e em função das doenças que são privilegiadas como objeto de estudo e de ação prática nos terrenos da medicina e saúde pública.

De fato, embora a malária fosse, para Durham e Myers, um paradigma para a reinterpretção da febre amarela, percebe-se em seu *approach* uma ambivalência, prevalecendo outro programa que privilegiava o isolamento do germe específico, a definição do melhor meio de cultura, a identificação de animal de experiência que viesse a permitir a indução experimental da doença e a busca de uma vacina ou de um soro.

Podemos dizer que o adestramento prévio de Durham e Myers em laboratórios instituídos na Inglaterra por Alfredo Antunes Kanthack e por outros patologistas os leva a privilegiar essa abordagem da febre amarela, em sintonia com o programa perseguido originalmente pela equipe de Reed, em Havana, e com as pesquisas bacteriológicas inauguradas nos anos 1880 por Domingos Freire e outros caçadores americanos do micróbio da febre amarela. O envolvimento de Durham e Myers com

os estudos em imunologia e soroterapia, liderados por alemães e franceses, certamente contribuiu para a 'inércia' em favor da abordagem bacteriológica da febre amarela durante a visita a Belém.

A história que apresentamos indica, paradoxalmente, o papel desempenhado pelos dois médicos da Escola de Medicina Tropical de Liverpool na ativação, em Cuba, do enquadramento alternativo da febre amarela propiciado pelas descobertas concernentes à malária, e a consequente valorização de teoria anteriormente proposta por um médico cubano, teoria subestimada até então pelos grupos que estavam à frente da medicina experimental europeia e norte-americana. Um conjunto de circunstâncias, que incluem a impotência do programa sanitário inspirado nas teorias bacteriológicas em controlar a doença que ameaçava a supremacia norte-americana na ilha recém-conquistada, leva à súbita virada nas pesquisas: o agente etiológico da febre amarela passa a segundo plano em favor da comprovação de seu modo de transmissão, com a imediata adoção de novo programa sanitário tendo em mira o controle do vetor.

Considerada então uma doença originária do continente americano, portanto boa candidata a projetar um 'Pasteur das Américas', a febre amarela era a principal questão sanitária do Brasil. A opinião pública em seus principais centros urbanos já assimilara a noção de que era causada por um microrganismo, mas a incapacidade dos médicos de decidirem, intramuros e inter pares, quem havia encontrado o meio de desatar o nó górdio da saúde pública – tantas eram as teorias concorrentes – levou até à proposição de tribunais onde a questão fosse dirimida (Benchimol, 1999). O deslocamento radical na abordagem da doença efetuado na virada dos séculos XIX e XX pôs fim às controvérsias sobre a etiologia da febre amarela e levou uma nova geração de bacteriologistas ao prosclínio da saúde pública, sob a liderança de seu mais discreto integrante, Oswaldo Gonçalves Cruz.

A rapidez com que se deu no Brasil a incorporação da nova abordagem da febre amarela, motivada pela medicina tropical, deve-se em parte a este passivo de

controvérsias científicas e incertezas sanitárias, em parte também à coalescência de um grupo de médicos dedicado à implementação simultânea dos dois programas de pesquisa que, na análise de Caponi (2003), aparecem como antagonistas. Ao mesmo tempo em que davam vida aos primeiros laboratórios bacteriológicos no Rio de Janeiro e em São Paulo, Oswaldo Cruz e Adolpho Lutz, com suas equipes e seus colaboradores, empreendiam as pesquisas inaugurais da entomologia médica e da protozoologia, sob a liderança intelectual do último, que já produzira notáveis contribuições científicas no campo da zoologia médica. A arrancada institucional e científica, que culminaria na descoberta da 'tripanossomíase americana' (Doença de Chagas), deu-se pela combinação dos programas das medicinas mansoniana e 'pasteuriana' – termo inadequado, considerando-se a forte influência então da Alemanha. Aqueles cientistas polivalentes podiam, assim, conciliar em suas rotinas a preparação de soros e vacinas, a pesquisa bacteriológica e o desbravamento do mundo dos hospedeiros e vetores de doenças causadas por protozoários e outros microrganismos com ciclos de vida extremamente complexos.

Os embates subjacentes à implementação da 'teoria havanesa' no controle da febre amarela diziam respeito mais a um choque de gerações no âmago de nossa revolução 'pasteuriana' do que a conflitos entre paradigmas, inclusive o miasmático.

A história apresentada neste artigo sugere peculiaridades na trajetória da medicina tropical britânica, que deixo como tópico de reflexão a outros estudiosos: Durham e Myers, discípulos do bacteriologista e patologista anglo-baiano Alfredo Kanthack, levam para dentro da Escola de Medicina Tropical de Liverpool uma tradição de pesquisa anglo-alemã que florescera na Universidade de Cambridge. Tradição que acabava de ser posta à prova nas investigações sobre um tripanossomo responsável por doença do gado (nagana), o que, em alguma medida, influiu nas hipóteses aplicadas por Durham e Myers à febre amarela no Pará. Diga-se de passagem, que a origem familiar de Kanthack pode ter contribuído para a escolha de Belém como destino

da quarta expedição ultramarina da Escola de Liverpool. E ressalte-se que a tripanossomíase humana africana (doença-do-sono), junto com a malária, o principal modelo e horizonte de possibilidades das escolas de Liverpool e Londres, eram ainda reféns de teorias bacterianas, o que significa dizer que a ambivalência de Durham e Myers era constitutiva da ambiência intelectual em que se deu a instituição do projeto mansoniano de investir-se na formação de médicos habilitados a lidar com a medicina tropical.

Em 1905, a Escola de Liverpool enviaria à Amazônia – agora a Manaus – uma segunda expedição para investigar a febre amarela, liderada por Harold Howard Shearme Wolferstan Thomas, que havia acabado de descobrir um composto arsenical, o atoxyl, que parecia ser eficiente no tratamento de tripanossomíases. A escolha não foi acidental. As pesquisas sobre a etiologia da febre amarela seriam dominadas nas duas décadas subsequentes pela suposição de que seu agente era um protozoário, e as primeiras ações de grande envergadura promovidas pela Fundação Rockefeller com o intuito de erradicar a doença no planeta, após a Primeira Guerra Mundial, serão em parte balizadas por uma teoria dessa natureza. Ela veio abaixo em 1928 e, em seguida, foram a pique noções basilares estabelecidas em 1899-1900: transmissão da febre amarela unicamente pelo *Stegomyia fasciata* (*Aedes aegypti*) em alguns focos urbanos do continente americano.

REFERÊNCIAS

A DISCUSSION on Phagocytosis and immunity. At the Pathological Society of London, February 16th, 1892. **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 1629, p. 591-596, 19 mar. 1892a.

A DISCUSSION on Phagocytosis and immunity. At the Pathological Society of London, February 16th, 1892. **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 1627, p. 492-500, 5 mar. 1892b.

A DISCUSSION on Phagocytosis and immunity. At the Pathological Society of London, February 16th, 1892. **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 1625, p. 373-380, 20 fev. 1892c.

ALLBUTT, Thomas Clifford. **System of Medicine by many authors**. New York: The Macmillan Company; London: Macmillan & Co., Ltd, 1905 [1896]. v. 1.

AMARAL, Isabel. **A influência pasteuriana na obra de Ricardo Jorge e na emergência da medicina tropical**. Lisboa: Centro Interuniversitário de História das Ciências e da Tecnologia (Pólo de Almada), Faculdade de Ciência e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, 2010. No prelo.

ARONSON, Stanley M. A massive killer. **Scripps Newspaper Group – Online**, 28 mar. 2008. Disponível em: <<http://www.scrippsnews.com/node/31898?page=9>>. Acesso em: 21 nov. 2009.

BENCHIMOL, Jaime Larry. **Dos micróbios aos mosquitos**. Febre amarela e a revolução pasteuriana no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/Editora da UFRJ, 1999.

BENCHIMOL, Jaime Larry; SÁ, Magali Romero. Insetos, humanos e doenças: Adolpho Lutz e a medicina tropical. In: BENCHIMOL, Jaime Larry; SÁ, Magali Romero (Orgs.). **Adolpho Lutz, Obra Completa**. Febre amarela, malária & protozoologia. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. v. 2, livro 1, p. 43-244.

BENCHIMOL, Jaime Larry; SÁ, Magali Romero. Adolpho Lutz and controversies over the transmission of leprosy by mosquitoes. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10 (suplemento 1), p. 49-93, 2003.

BENCHIMOL, Jaime Larry; TEIXEIRA, Luiz Antônio. **Cobras e lagartos & outros bichos**. Uma história comparativa dos institutos Butantã e Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/Editora da URFJ, 1994.

BREWER, Douglas B. Texts and documents. Max Schultze and the living, moving, phagocytosing leucocytes: 1865. **Medical History**, Londres, v. 38, n. 1, p. 91-101, 1994.

BRUCE, David. **Further Report on the Tsetse Fly Disease or Nagana in Zululand**. Londres: Harrison and Sons, 1897.

BRUCE, David. **Preliminary Report on the Tsetse Fly Disease or Nagana, in Zululand**. Durban: Bennett & Davis, 1895.

BULLOCH, William. **The history of bacteriology**. Londres: Oxford University Press, 1938.

CABOT, Richard Clarke. **Serum Diagnosis of Disease**. New York: William Wood and Company, 1899.

CALDER, Ritchie. **O homem e a medicina**. Mil anos de trevas. São Paulo: Hemus Livraria Editora Limitada, 1976.

CAPONI, Sandra. Coordenadas epistemológicas de la medicina tropical. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 113-149, jan.-abr. 2003.

CHUNG, King-Thom. **David Bruce (1855-1931): A physician and a Pioneer of Veterinary Microbiology**. Disponível em: <<http://highered.mcgraw-hill.com/sites/dl/free/0072320419/20534/bruce.html>>. Acesso em: 30 nov. 2009.

- CLARKE, James Jackson. **Protozoa and Disease (1903)**. New York: W. Wood & Co., 1903.
- CONNOR, W. J. **British physiologists, 1885-1914**. A biographical dictionary. Manchester, UK: Manchester University Press, 1991.
- COSTA, Carlos Alberto Amaral. **Oswaldo Cruz e a febre amarela no Pará**. Belém: Conselho Estadual de Cultura, 1973.
- COX, F. E. G. History of Human Parasitology. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 15, n. 4, p. 595-612, out. 2002.
- DELAPORTE, François. **Histoire de la fièvre jaune**. Paris: Payot, 1989.
- DURHAM, Herbert Edward. **Report of the Yellow Fever Expedition to Pará**. Memoir VII. Londres: Longmans, Green & Co, 1902. (Published for The University Press of Liverpool).
- DURHAM, Herbert Edward. A theory of relapses in fevers. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, Londres, v. 7, n. 2, p. 240-249, 1901a.
- DURHAM, Herbert Edward. Some theoretical considerations upon the nature of agglutinins, together with further observations upon *Bacillus typhi abdominalis*, *Bacillus enteriditis*, *Bacillus coli communis*, *Bacillus lactis aerogenes*, and some other bacilli of allied character. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 5, n. 4, p. 353-388, 15 jan. 1901b.
- DURHAM, Herbert Edward. Preliminary observations on the etiology of asylum dysentery. **Archives of Neurology from the Pathological Laboratory of the London County Asylums**, v. 1, p. 403-416, 1899.
- DURHAM, Herbert Edward. The present knowledge of outbreaks due to meat poisoning. **The British Medical Journal**, Londres, v. 2, n. 1891, p. 1797-1801, 17 dez. 1898.
- DURHAM, Herbert Edward. The mechanism of reaction to peritoneal infection. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, Londres, v. 4, n. 3, p. 338-382, 1897.
- DURHAM, Herbert Edward. On a special action of the serum of highly immunised animals. **Journal of Pathology and Bacteriology**, Londres, v. 4, p. 13, 1896a.
- DURHAM, Herbert Edward. The mechanism of reaction to peritoneal infection. Bacteriological Laboratory, Guy's Hospital, and the Hygienic Institute, Vienna. **Communicated to the Physiological and Pathological section of the British Association for the Advancement of Science**, Liverpool, 23 set. 1896b. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/110526727/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>>. Acesso em: 30 nov. 2009.
- DURHAM, Herbert Edward. On wandering cells in Echinoderms & more especially with Regard to Excretory Functions. **Quarterly Journal of Microscopical Science**, Londres, Series 2-33, n. 129, p. 81-121, 12 jan. 1891.
- DURHAM, Herbert Edward. The Emigration of Amoeboid Corpuscles in the Starfish. **Proceedings of the Royal Society of London**, Londres, v. 43, p. 327-330, 01 jan. 1887.
- DURHAM, Herbert Edward; MYERS, Walter. Liverpool School of Tropical Medicine: Yellow Fever Expedition (Abstract of Interim Report). **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 2095, p. 450-451, 23 fev. 1901.
- DURHAM, Herbert Edward; MYERS, Walter. Liverpool School of Medicine: Yellow Fever Expedition. Some Preliminary Notes. **The British Medical Journal**, Londres, v. 2, n. 2071, p. 656-657, 8 set. 1900.
- EDMOND SERGENT (1876-1969). Repères chronologiques. In: Institut Pasteur. Service des Archives. Disponível em: <www.pasteur.fr/infosci/archives/ser0.html>. Acesso em: 30 nov. 2009.
- EHRlich, Paul. Die Werthbemessung des diphtherie Heil-serum und deren theoretische Grundlagen. **Klinisches Jahrbuch**, v. 6, p. 299-326, 1897.
- EHRlich, Paul; LAZARUS, Adolf. **Histology of the Blood normal and pathological**. Edited and translated by W. Myers. With a preface by G. Sims Woodhead. Londres: C. J. Clay and Sons; Cambridge: Cambridge University Press, 1900.
- EXECUTIVE COMMITTEE OF THE NATIONAL LEPROSY FUND. **Leprosy in India: report of the leprosy commission in India, 1890-1891**. Londres: William Clowes and Sons, 1893.
- FINLAY, Carlos Juan. Concepto Probable de la Naturaleza y el ciclo vital del germen de la fiebre amarillas [1903]. In: FINLAY, Carlos Juan. **Obras Completas**. Havana: Academia de Ciencias de Cuba, Museu Historico de las Ciencias Medicas Carlos J. Finlay, 1967. t. III, p. 151-158.
- FRESQUET, José L. Georges Fernand Isadore Vidal (1862-1929). Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación, Universidad de Valencia, 2004. In: **Epónimos médicos**. Reacción, síndrome de Vidal. Disponível em: <<http://www.historiadelamedicina.org/widal.html>>. Acesso em: 16 nov. 2009.
- GALLAIS, P.; BADIER, M. Recherches sur l'encephalite de la trypanosomiase humaine africaine. Correlations cliniques, anatomiques, eletro-encephalographiques, biologiques. **Médecine Tropicale**, Marselha, v. 12, n. 61, p. 633-675, 1952. Disponível em: <<http://pagesperso-orange.fr/jdtr/text/trypexp41.htm>>. Acesso em: 1 dez. 2009.
- GRUBER, Max von. Theorie der activen und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse. **Münchener medicinische Wochenschrift**, v. 43, p. 206-207, 1896a.
- GRUBER, Max von. Über active und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, sowie über die bacteriologische Diagnose der Cholera und des Typhus. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 9, n. 11-12, p. 183-186, 204-209, 1896b.

GRUBER, Max von; DURHAM, Herbert Edward. Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Cholera-vibrio und des Typhusbacillus. **Münchener medicinische Wochenschrift**, v. 43, p. 285-286, 1896.

HARDY, Simon Paul; KÖHLER, Werner. Investigating bacillary dysentery: the role of laboratory, technique and people. **International Journal of Medical Microbiology**, Stuttgart, v. 296, n. 4-5, p. 171-178, 1 ago. 2006.

IN MEMORIAM. Walter Myers. **Journal of Hygiene**, Londres, v. 1, n. 2, p. 285-288, abr. 1901a.

IN MEMORIAM. Walter Myers. **Thompson Yates Laboratories Report**, Liverpool, v. 3, parte 2, p. 165-166, 1901b.

KAKAR, Sanjiv. Leprosy in British India, 1860-1940: Colonial Politics and Missionary Medicine. **Medical History**, London, v. 40, p. 215-230, 1996.

KANTHACK, Alfredo Antunes. Madura Disease (Mycetoma) and Actinomycosis. **Journal of Pathology and Bacteriology**, Londres, v. 1, n. 2, p. 140-162, 1893.

KANTHACK, Alfredo Antunes. A Few Notes on Epithelial Pearls in Foetuses and Infants. **Journal of Anatomy and Physiology**, Londres, v. 26, n. 4, p. 500-508, jul. 1892a.

KANTHACK, Alfredo Antunes. The nature of cobra poison. **The Journal of Physiology**, Londres, v. 13, n. 3-4, p. 272-299, 1 maio 1892b.

KANTHACK, Alfredo Antunes. Myology of the Larynx. **Journal of Anatomy and Physiology**, Londres, v. 26, n. 3, p. 279-294, abr. 1892c.

KANTHACK, Alfredo Antunes. Complete Cervical Fistulae. A Note on C. F. Marshall's Paper on the Thyro-Glossal Duct. **Journal of Anatomy and Physiology**, Londres, v. 26, n. 2, p. 197-198, jan. 1892d.

KANTHACK, Alfredo Antunes. A characteristic organism of cancer. **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 1576, p. 579-580, 14 mar. 1891a.

KANTHACK, Alfredo Antunes. The Thyreo-Glossal Duct. **Journal of Anatomy and Physiology**, Londres, v. 25, n. 2, p. 155-165, jan. 1891b.

KANTHACK, Alfredo Antunes. Studien über die Histologie der Larynxschleimhaut. **Virchows Archives**, Berlim, v. 118, n. 1, p. 137-147, out. 1889; v. 118, n. 2, p. 381-383, nov. 1889; v. 119, n. 2, p. 326-342, fev. 1890.

KANTHACK, Alfredo Antunes; ANDERSON, Hugh Kerr. The action of the epiglottis during deglutition. **The Journal of Physiology**, Londres, v. 14, n. 2-3, p. 153-162, 1893.

KANTHACK, Alfredo Antunes; BARCLAY, Arthur. Apparently successful cultivation of the *Bacillus leprae*. **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 1588, p. 1222-1223, 6 jun. 1891a.

KANTHACK, Alfredo Antunes; BARCLAY, Arthur. Pure cultivation of the leprosy bacillus. **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 1590, p. 1330-1331, 20 jun. 1891b.

KANTHACK, Alfredo Antunes; DRYSDALE, John Hannah. **A course of elementary practical bacteriology, including bacteriological analysis and chemistry**. Londres: Macmillan, 1895.

KANTHACK, A. A.; DURHAM, H. E.; BLANDFORD, W. F. H. On Nagana, or Tsetse fly disease. Report made to the Tsetse Fly Committee of the Royal Society, of Observations and Experiments carried out from November 1896 to August 1898. **Proceedings of the Royal Society of London**, Londres, v. 64, p. 100-118, 1 jan. 1898.

KANTHACK, Alfredo Antunes; HARDY, William Bate. The morphology and distribution of the wandering cells of mammalian. **The Journal of Physiology**, Londres, v. 17, n. 1-2, p. 80-119, 13 ago. 1894.

KANTHACK, Alfredo Antunes; HARDY, William Bate. On the characters and behavior of the wandering (migrating) cells of the Frog, especially in relation to micro-organisms. **Proceedings of the Royal Society of London**, Londres, v. 52, p. 267-273, 1 jan. 1892.

KLEIN, Edward Emanuel. **Elementos de histología**. Barcelona: Ramón Molina, 1888.

LIVERPOOL SCHOOL OF TROPICAL MEDICINE. **Historical Record 1898-1920**. Liverpool, UK: University Press of Liverpool, 1920.

LÖWY, Ilana. La mission de l'Institut Pasteur à Rio de Janeiro: 1901-1905. In: MORANGE, M. (Org.). **L'Institut Pasteur, contribution à son histoire**. Paris: La Découverte, 1991. p. 195-279.

LYONS, Maryinez. **The colonial disease: A social history of sleeping sickness in northern Zaire, 1900-1940**. Cambridge: Cambridge University Press, 1992.

MANSON, Patrick. A Clinical Lecture on the Sleeping Sickness: Delivered at Charing Cross Hospital, October, 1898. **The British Medical Journal**, Londres, v. 2, n. 1979, p. 1672-1677, 3 dez. 1898.

MAZUMDAR, Pauline M. H. The antigen-antibody reaction and the physics and chemistry of life. **Bulletin of the History of Medicine**, v. 48, n. 1, p. 1-21, set. 1974.

METCHNIKOFF, Elie. **Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation faites à l'Institut Pasteur en avril et mai 1891**. Paris: G. Masson, 1892.

METCHNIKOFF, Elie. Researches on the Intracellular Digestion of Invertebrates. **Quarterly Journal of Microscopical Science**, Londres, Series 2-24, n. 93, p. 89-111, 1884a.

METCHNIKOFF, Elie. Ueber eine Sprossspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger. **Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin**, Berlim, v. 96, p. 177-195, 1884b.

METCHNIKOFF, Elie. Untersuchungen über die intracellulare Verdauung bei wirbellosen Thieren. **Arbeiten aus dem Zoologischen Institute der Universität Wien**, Viena, v. 2, p. 141-168, 1883.

MOREIRA, Juliano. Necrologia. Alfredo Antunes Kanthack, M.D. Traços Biographicos. **Gazeta Medica da Bahia**, Salvador, v. 30, p. 277-280, dez. 1898.

MOTT, Frederick W. The Changes in the Central Nervous System of Two Cases of Negro Lethargy: Sequel to Dr. Manson's Clinical Report. **The British Medical Journal**, Londres, v. 2, n. 2033, p. 1666-1669, 16 dez. 1899.

MOULIN, A. M.; CAMBROSIO, A. **Singular selves**. Historical Issues and Contemporary Debates in Immunology. Amsterdam: Elsevier, 2000.

MYERS, Walter. A preliminary note on the antidotal properties of normal tissue emulsions with respect to Cobra Poison. **Transactions of Pathological Society of London**, Londres, v. 69, p. 368-370, abr. 1898.

MYERS, Walter. On immunity against proteids. **The Lancet**, Londres, v. 156, n. 4011, p. 98-100, 14 jul. 1900a.

MYERS, Walter. The standardisation of antivenomous serum. **The Lancet**, Londres, v. 155, n. 4003, p. 1433-1434, 19 maio 1900b.

MYERS, Walter. On the interaction of toxin and antitoxin; illustrated by the reaction between cobra lysine and its antitoxin. **Journal of Pathology and Bacteriology**, Londres, v. 6, p. 415-434, 1900c.

MYERS, Walter. On the causes of the shape of non-nucleated red blood corpuscles. **Journal of Anatomy and Physiology**, Londres, v. 34, n. 3, p. 351-358, 1899-1900.

NAGANA or Tsetse Fly Disease. **The British Medical Journal**, Londres, v. 2, n. 1980, p. 1768-1769, 10 dez. 1898.

NEPVEU, Gustave. Sur un trypanosome dans le sang de l'homme. **Comptes Rendu de la Société de Biologie**, Marselha, v. 50, p. 1172-1174, 1898.

OBITUARY. Herbert Edward Durham. **The British Medical Journal**, Londres, v. 2, n. 4428, p. 708, 17 nov. 1945a.

OBITUARY. Herbert Edward Durham. **The Lancet**, Londres, v. 246, n. 6377, p. 653-655 17 nov. 1945b.

OBITUARY. Walter Myers. **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 2092, p. 310, 2 fev. 1901.

OBITUARY. Alfredo Antunes Kanthack. **The British Medical Journal**, Londres, v. 2, n. 1983, p. 1941-1942, 31 dez. 1898.

OBITUARY. Charles Smart Roy. **The British Medical Journal**, Londres, v. 2, n. 1919, p. 1031-1032, 9 out. 1897.

PEREIRA NETO, André de Faria (Org.). **Vital Brazil**. Obra Científica Completa. Niterói: Instituto Vital Brazil, 2002.

POWER, Helen J. **Tropical Medicine in the Twentieth Century**. A History of the Liverpool School of Tropical Medicine, 1898-1990. Londres: Kegan Paul International, 1999.

REED, Walter; CARROLL, James; AGRAMONTE, Aristides, LAZEAR, Jesse William. The etiology of yellow fever. A preliminary note. **Public Health Papers and Reports**, New York, v. 26, p. 37-55, 1900.

ROBERTSON, Jo. Leprosy and the elusive *M. leprae*: colonial and Imperial medical exchanges in the nineteenth century. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 10 (suplemento 1), p. 13-40, 2003.

ROLLESTON, Humphrey Davy. **The Cambridge Medical School**. A biographical history. Cambridge: Cambridge University Press, 1932.

ROLLESTON, Humphrey Davy; KANTHACK, Alfredo Antunes. **Manual of Practical Morbid Anatomy Being a Handbook for the Post-Mortem Room**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1894.

SABIN, Florence R. On the origin of the cells of the blood. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 2, p. 38-69, 1922.

SHIMEK, Katherine; NEWMAN, Jamie. **Sir David Bruce: Bacteriologista Pioneiro / Sir David Bruce: Pioneer Bacteriologist**. In: Museu de História da Medicina do Rio Grande do Sul. Disponível em: <<http://www.muham.org.br/userfiles/file/SirDavidBruceBacteriologistaPioneiro-portugues-ingles.pdf>>. Acesso em: 1 dez. 2009.

STEPAN, Nancy. The interplay between socio-economic factors and medical science: yellow fever research, Cuba and the United States. **Social Studies of Science**, Londres, v. 8, p. 397-423, 1978.

STEPHENS, John William Watson; MYERS, Walter. Test-tube reactions between Cobra Poison and its antitoxins. **The British Medical Journal**, Londres, v. 1, n. 1940, p. 620-621, 5 mar. 1898a.

STEPHENS, John William Watson; MYERS, Walter. The action of cobra poison on the blood: a contribution to the study of passive immunity. **The Journal of Pathology and Bacteriology**, Londres, v. 5, n. 3, p. 279-304, 1898b.

VENN, John; VENN, J. A. **Alumni Cantabrigienses**. A biographical list of all known students, graduates and holders of office at the University of Cambridge, from the earliest times to 1900. Cambridge: Cambridge University Press, 1951. v. 4, parte 2.

WHO named it? **Sir David Bruce**. Disponível em: <<http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/871.html>>. Acesso em: 1 dez. 2009.

WIDAL, Gorges-Fernand. Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. **Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris**, Paris, v. 13, p. 561-566, 26 jun. 1896.

WIDAL, Gorges-Fernand; SICARD, Arthur. Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. **Annales de l'Institut Pasteur**, Paris, v. 11, p. 353-432, 1897.

WIDAL, Gorges-Fernand; SICARD, Arthur. Recherches de la réaction agglutinante dans le sang et le sérum desséchés des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires. **Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris**, Paris, v. 13, p. 681-682, 1896.

WILKINSON, Lise; POWER, Helen. The London and Liverpool Schools of Tropical Medicine, 1898-1998. **British Medical Bulletin**, Londres, v. 54, n. 2, p. 281-292, 1998.

WORBOYS, Michael. **Spreading germs**. Disease theories and medical practice in Britain, 1865-1900. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

WORBOYS, Michael. Germs, Malaria and the Invention of Mansonian Tropical Medicine: Diseases in the Tropics to Tropical Diseases. In: ARNOLD, D. (Org.). **Warm Climates and Western Medicine: The Emergence of Tropical Medicine, 1500-1900**. Amsterdam: Rodopi, 1996. p. 181-207.

YORKE, Warrington. Auto-agglutination of red blood cells in trypanosomiasis. **Proceedings of the Royal Society of London**, Londres, v. 83, n. 563, p. 238-258, 24 jan. 1911.

Recebido: 21/03/2010

Aprovado: 03/08/2010