

A QUÍMICA E A SÍFILIS: UM PERCURSO HISTÓRICO

Rodrigo Régis C. Silva^{a,b} e Carlos A. L. Filgueiras^{a,*}^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, 31270-901 Belo Horizonte – MG, Brasil^bCentro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, 35503-822 Divinópolis – MG, Brasil

Recebido em 14/06/2023; aceito em 29/08/2023; publicado na web 17/10/2023

CHEMISTRY AND SYPHILIS: A HISTORICAL JOURNEY. The relationship between syphilis and chemistry is remarkable due to its being the first example in western history of a comprehensive attempt by researchers from many countries and cultures to direct their efforts to tackle a serious health problem by means of chemical science. This effort started to take place at the time when the science of chemistry was already beginning to emerge, apart from alchemy. Thus, the fight against syphilis was closely linked to the emergence of iatrochemistry, or medicinal chemistry, which eventually gave rise, centuries later, to chemotherapy. Many of the early iatrochemical compounds in the XVIth century were of mineral origin, and often also synthetic. One of the pioneers of this trend was Paracelsus, who occupies a prominent place in the process. Along the centuries a number of different chemical approaches were attempted to cure syphilis until the advent of antibiotics in the mid-twentieth century, after so much time in which syphilis remained a physical and moral scourge of humankind, challenging all those that endeavoured to find its cure. In this article we recount many fascinating aspects of the application of chemistry in this quest, showing its development in the world as well as in Brazil, throughout its entire history.

Keywords: syphilis; therapeutics of syphilis; chemistry and syphilis; medical chemistry in Brazil.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria *Treponema pallidum*, que pode resultar em substancial morbidade e mortalidade caso não seja tratada adequadamente. Estima-se que existam mais de 7 milhões de novas infecções por ano no mundo.¹ É transmitida por relação sexual ou através da transmissão vertical (sífilis congênita) durante a gestação ou o parto.² No Brasil, a última década foi caracterizada por um considerável aumento no número de casos detectados, de 18.243 casos em 2011, para 167.523 casos em 2021.³ A sífilis pode apresentar várias manifestações clínicas e diferentes estágios, que vão desde o aparecimento de feridas no local de entrada da bactéria, geralmente desaparecendo mesmo sem qualquer tratamento (sífilis primária), manchas pelo corpo, mãos e plantas dos pés, que aparecem em até 6 meses após a ferida inicial (sífilis secundária), até lesões cutâneas, ósseas, cardiovasculares e neurológicas, podendo levar à morte, cujos sintomas podem manifestar-se de 1 a 40 anos após a infecção inicial (sífilis terciária).²

A origem da sífilis é controversa. Basicamente, existem duas hipóteses, a pré-colombiana e a colombiana. Na primeira, defende-se a existência da sífilis no Velho Mundo antes das viagens do navegador genovês Cristovão Colombo às Américas. Várias treponematoses já existentes em diversos locais do mundo teriam evoluído até a versão sífilítica. Já na hipótese colombiana, acredita-se que os navegadores da frota de Colombo teriam levado a sífilis das Américas para a Europa em seu retorno ao continente, no ano de 1493. A campanha militar do Rei de França, Carlos VIII, que invadiu Roma e Nápoles nos anos de 1494 e 1495, teria contribuído para disseminar a doença, pois seu exército, composto por diversos mercenários de diferentes nacionalidades, contava com ex-marinheiros de Colombo. Independente da sua origem, a epidemia de sífilis já era uma realidade em toda a Europa no início do século XVI. Conhecida como a doença do outro, do estrangeiro, adquiriu vários nomes ao longo dos anos, como mal francês ou gálico, mal napolitano, mal germânico, mal

polaco, mal turco, bem como as expressões mal venéreo, lues venérea ou simplesmente lues.^{4,6} No Brasil, segundo Carrara (1996),⁶ até o século XIX, utilizavam-se sobretudo as expressões mal venéreo, mal gálico ou simplesmente gálico. O nome sífilis é atribuído ao escritor e médico italiano Girolamo Fracastoro (1478-1553), que em 1530 publicou a obra *Syphilis, sive Morbus Gallicus*, na qual introduz o nome da doença. Conta-se uma série de histórias em que um dos seus personagens, o pastor do Haiti chamado *Syphilus* ou Sífilo, é castigado pela enfermidade. Assim, a sífilis seria a doença de Sífilo.⁷ O agente causador da sífilis, a bactéria *Treponema pallidum*, só foi descoberto em 1905 pelos alemães Fritz Richard Schaudinn (1871-1906), biólogo microbiologista, e pelo médico dermatologista Paul Erich Hoffmann (1868-1959). Antes da descoberta de sua etiologia, várias “teorias” foram criadas para tentar explicar a sua ocorrência e origem. À época de sua irrupção na Europa, nos anos finais do século XV, adotaram-se diversas causas para a doença: uma delas era uma explicação astrológica através de conjunções de planetas. Outras associavam o advento da doença como o resultado da relação sexual entre prostitutas e leprosos. Estas suposições, inundadas de superstições e preconceitos, quase sempre atribuíam a propagação da doença às mulheres. A sífilis era considerada um castigo aos pecados da carne, vinculando o feminino ao profano e à promiscuidade.^{4,6}

O início da terapêutica da sífilis, além de diversas substâncias à base de mercúrio e suas variadas formas de aplicação que veremos no decorrer deste artigo, também envolvia uma certa remissão dos pecados, em virtude do forte caráter ético e moral associado à doença. Antes de ser considerada uma doença sexualmente transmissível, ela foi por muito tempo reputada como uma doença sexualmente produzida, através do que se considerou um “mau uso da sexualidade”.⁶

No Brasil podemos verificar inúmeras descrições da doença durante todo o período colonial e imperial, muitas vezes com tentativas de descobrir uma cura. Este texto mostrará exemplos de como a enfermidade esteve presente em diversos autores, que descreveram a realidade brasileira, desde o início da colonização do país, até o século XIX. Ao longo de todo o período houve uma

*e-mail: calfilgueiras@gmail.com

enorme busca por curas, envolvendo todo tipo de terapêutica, assim como ocorria na Europa, num exemplo eloquente da importância da enfermidade em diferentes sociedades.

Tanto terapêuticas à base de produtos naturais como sintéticos foram desenvolvidas e utilizadas pelo Brasil afora, com uso crescente de conhecimentos químicos, até chegar quase aos meados do século XX. Este é um capítulo interessantíssimo que mostra como a química esteve presente, seja de forma totalmente empírica, ou mais “científica”, ao longo dos séculos de nossa história.

Provavelmente a mais antiga menção à existência da sífilis no Brasil se deva ao jesuíta Padre Manoel da Nóbrega, vindo para a Bahia com o primeiro governador geral, Tomé de Souza, em 1549. Em uma de suas Cartas Jesuíticas, escrita de Porto Seguro em 6 de janeiro de 1550, e dirigida ao Padre Simão Rodrigues, assim diz Nóbrega:

“[...] esta terra, como já escrevi a Vossa Reverendíssima, é muito sã para habitar-se e assim averiguamos, que me parece a melhor que se possa achar, pois que desde que aqui estamos nunca ouvi dizer que morresse alguém de febre, mas somente de velhice, e muitos de mal gálico[...]”⁷

Já no século XVII, o médico holandês Willem Pies, ou Guilherme Piso,⁸ como é mais conhecido entre nós, trazido para Pernambuco por Maurício de Nassau, escreve muito sucintamente em sua obra de 1648, que o morbo gálico havia sido introduzido entre os indígenas pelos europeus. Dez anos depois, em 1658, em nova edição ampliada de seu livro, Piso⁹ também é lacônico ao falar da lues, ou sífilis, repetindo simplesmente que ela havia sido introduzida no Novo Mundo entre os aborígenes.

É nesse contexto que vemos muitas tentativas de achar uma cura para a enfermidade por substâncias químicas, fossem elas naturais ou, pela primeira vez na história, substâncias sintetizadas quimicamente em laboratório. O século XVI foi justamente aquele período em que a alquimia já se encontrava de certa maneira exaurida e bem menos inventiva como ocorrera em séculos anteriores, quando ela contribuiria com inúmeras descobertas de materiais e processos novos sobre a matéria e suas transformações. Surgia, contudo, em seu lugar, a química, que durante bastante tempo veio a ser considerada um braço da medicina, até que na virada do século XVIII ela veio a se constituir como uma ciência autônoma, como a conhecemos desde então. No século XVI vários alquimistas/químicos dedicaram-se a estudar o problema do combate à sífilis, numa união da ciência da matéria com a medicina.

A TERAPÊUTICA DA SÍFILIS AO LONGO DA HISTÓRIA

O mais conhecido e notável dos estudiosos mencionados acima foi o suíço-alemão Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), que acrescentou Paracelsus ao nome, para se intitular “além de Celso”, um famoso médico romano (25 A.C.-50 A.D.) do primeiro século. Filho de pai médico e tendo sido criado numa região mineira da Europa Central, Paracelso se dedicou tanto ao estudo da medicina como de processos metalúrgicos. Embora não haja certeza de que tivesse recebido um diploma de médico, ele sempre praticou a medicina por vários países europeus durante toda a vida.¹⁰ Ao mesmo tempo, ele herdou muito do conhecimento químico dos alquimistas que o precederam.¹¹ Apesar do grande interesse despertado por Paracelso e sua vida polêmica e fascinante, esses aspectos não serão tratados aqui, apenas seu papel no combate à sífilis.

Paracelso tem fama de ter sintetizado um grande número de compostos químicos, embora o único composto metálico inequivocamente comprovado como tendo sido sintetizado

primeiramente por ele seja o tricloreto de antimônio, conhecido como “manteiga de antimônio”. Apesar de seu descobridor o considerar corretamente como um sal de antimônio, ele o chamava de “mercúrio da vida”. Seus seguidores e discípulos, contudo, popularizaram bastante tanto a química como a ação terapêutica do mercúrio e seus compostos.¹¹

O mercúrio parece ter aparecido pela primeira vez como remédio para a sífilis em Consilium, de Konrad Schellig, de 1495/6. O metal era conhecido desde a antiguidade, sendo de fácil obtenção a partir do aquecimento de seu mineral principal, o cinábrio, ou sulfeto de mercúrio.¹¹

Os compostos de mercúrio são proeminentes nos escritos de Paracelso, numa época em que se usava tanto o metal como seus compostos no tratamento da sífilis. Todavia, ele condenava o uso do metal por ingestão, sobretudo nas grandes quantidades usadas, de dezenas de gramas, recomendando que se usassem seus derivados. Johannes Herbst Operinus, um discípulo, afirma que Paracelso preferia usar um pó precipitado, possivelmente o óxido, HgO.¹¹

É bastante ilustrativo consultar um livro original do século XVI de autoria de Paracelso, mesmo publicado após sua morte, isto é, em 1568. Trata-se de *De Vita Longa*,¹² com mais de 350 páginas mais vários anexos, como uma biografia do autor e comentários de Leo Suavius, que saiu à luz em Basileia, na Suíça, em latim. Nesta obra, Paracelso escreve detidamente sobre o mercúrio, seus compostos e usos médicos, sobretudo na parte sob o título de “as essências mercuriais nas doenças venéreas” (*mercuriales essentiae ad venerum morbum*). Um dos prefácios deste livro se deve a um grande admirador de Paracelso, o notável humanista renascentista Desidério Erasmo, mais conhecido como Erasmo de Rotterdam (1466-1536), que havia sido tratado e curado pelo médico suíço.

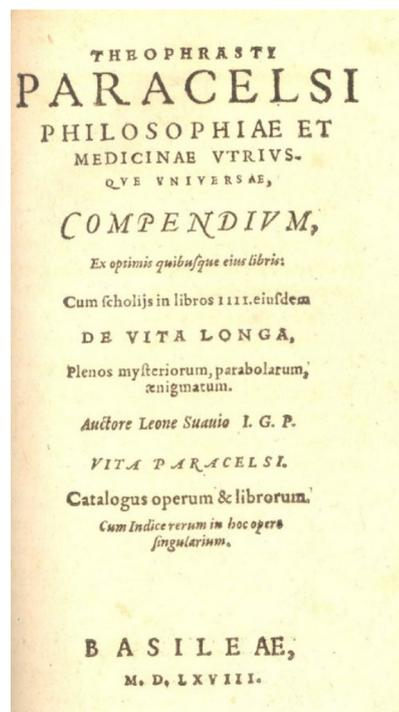


Figura 1. Frontispício do livro de Paracelso intitulado *De Vita Longa*, publicado em Basileia em 1568, no qual ele discute o uso do mercúrio e seus compostos no tratamento da sífilis (fonte: coleção particular)

De modo geral, o mercúrio foi muito utilizado na terapêutica da sífilis até o início do século XX. Acreditava-se que por sua ação diurética, catártica e que induz a salivação, o chamado “vírus sífilítico” poderia ser excretado do organismo. Os modos de administração

variavam desde fumigações através do vapor de sua forma elementar, como por via oral, cutânea e injeções intravenosas. Entre os sais inorgânicos de mercúrio, podemos citar o cloreto mercúrico (HgCl_2), conhecido como mercúrio sublimado ou sublimado corrosivo, por suas ações nos tecidos biológicos. Era misturado a gorduras para produzir um tipo de unção, que quando aplicada, causava ulcerações. Outro sal inorgânico a base de mercúrio muito utilizado na terapêutica da sífilis foi o cloreto mercurioso (Hg_2Cl_2), também denominado mercúrio doce ou calomelano, administrado por via oral, injeções e pomadas.¹³ Nas fumigações, utilizava-se cinábrio, ou sulfeto de mercúrio (II) – HgS , nas quais o doente era posto numa cabine sobre uma estufa, de tal sorte que respirava os vapores de mercúrio produzidos, o que levava com o tempo a uma enorme quantidade de problemas oriundos do envenenamento por mercúrio, que podia causar paralisia ou morte.¹⁴



Figura 2. Representação do século XVII de alguns tratamentos utilizados para a sífilis, como a fumigação com mercúrio e a administração de substâncias eméticas ou indutoras de salvação¹⁵

O tratamento mercurial da sífilis sempre foi controverso, com eficácia duvidosa e causando intensos efeitos colaterais. Uma das primeiras alternativas ao uso do mercúrio foi a árvore da espécie *Guaiacum officinale*, conhecida como guaiaco e pau-santo, nativa da América Central. É considerada a flor nacional da Jamaica. Acreditava-se que a cura de uma doença proviria do local de sua origem, considerando a hipótese colombiana para a sífilis. Devido a sua ação sudorífica e diurética, supunha-se que o agente causador da doença poderia ser eliminado.¹⁶ A importação do guaiaco e sua madeira na Europa era controlada pelos banqueiros mais poderosos do continente, os Fugger, aliados do Imperador Carlos V. Os adeptos do uso da substância natural eram os “herbalistas” ou “galenistas”, enquanto aqueles que defendiam a aplicação do mercúrio eram os “metalistas”. Por volta de 1528/29, no auge da carreira de Paracelso, os Fugger não tinham qualquer interesse na venda de mercúrio, e sim de guaiaco, e faziam uma campanha intensa em favor de seu produto. Paracelso, porém, dizia que a sífilis era uma doença “mercurial”, e por isso a madeira do guaiaco não teria efeito contra o mal. Em consequência da controvérsia e do jogo de interesses, o ponto de vista dos herbalistas foi o que predominou naquele momento, de tal sorte que as formulações à base de mercúrio só tiveram maior voga tempos depois.¹⁷ Com o tempo, porém, a influência de Paracelso

e seus seguidores foi decisiva para levar a que se desconsiderasse a autoridade dos autores antigos, como Aristóteles ou Galeno, e houvesse uma ênfase maior na observação e na experimentação, o que contribuiu para um grande progresso no uso da química sintética na medicina, ou seja, da iatroquímica, ou química medicinal.¹⁰

Em relação ao guaiaco, sua madeira era ralada, e após a obtenção de um pó fino, era misturado à água para posterior decoção. Há relatos na literatura que também se utilizava a mistura sem o aquecimento.¹⁶ Ele logrou considerável reconhecimento ao longo do século XVI. Estima-se que vinte e uma toneladas de madeira do guaiaco tenham chegado a Sevilha entre os anos de 1568 e 1608, provenientes da América Espanhola.¹⁸ O tratamento envolvendo o guaiaco incluía diarreia induzida, sudorese profusa, jejum e repouso por quarenta dias em um quarto escuro e quente. A resina de sua madeira é constituída por diversos tipos de compostos fenólicos, dentre eles o ácido alfa-guaiacônico, utilizado atualmente na detecção de sangue oculto em fezes.¹⁹



Figura 3. Representação do século XVI de uma terapia utilizando a madeira do guaiaco²⁰

O combate à sífilis teve protagonistas em diversas partes do mundo, e nosso país dela participou. Na primeira metade do século XVIII, o cirurgião português Luís Gomes Ferreira, que viveu por mais de duas décadas em Minas Gerais, teve a oportunidade de relatar em livro sua experiência médica na colônia. Ferreira atuou na região mineira do ouro de 1710 a pouco depois de 1730, quando retornou a Portugal. Lá ele publicou seu livro *Erário Mineral*²¹ em 1735, o qual viria a ter uma segunda edição em 1755. Sua volumosa obra é bastante abrangente e é um caso fascinante de um profissional que não hesita em acrescentar à medicina europeia do tempo muitos procedimentos e curas aprendidos por observação e experimentação com os indígenas e africanos, para o tratamento de doenças tropicais inexistentes na Europa.²² Ele dedica também muito espaço no livro ao tratamento da sífilis e de outras doenças venéreas, que eram muito comuns no território das minas do ouro, onde ele vivia. O *Erário Mineral* está repleto de relatos de casos médicos e das terapêuticas usadas, tanto pelo uso de medicamentos obtidos de plantas, como a salsaparrilha, sene e jalapa, quanto de produtos minerais, como o mercúrio e seus sais. No capítulo III, que é intitulado “Dos remédios contra o gálico”, que cobre da página 305 a 329, discutem-se as doenças venéreas em geral, assim como seu tratamento, particularizando especialmente o caso do “gálico”, ou sífilis. Para demonstrar sua aversão ao uso de mercúrio, ou azougue, assim diz ele sobre os efeitos maléficos do mercúrio ingerido por doentes:

“[...] nunca fui inclinado a aplicá-lo a doente algum, maiormente vendo os maus sucessos de quem o tem tomado;

considerando também algumas caveiras, que tenho visto trespassadas, e banidas do azougue, e alguns ossos de defuntos, que por curiosidade vi de homens, que tinham tomado azougue, todos furados [...]” (Ferreira, edição fac-similar, 1997)²¹

A citação acima é de certa maneira surpreendente ao mostrar a preocupação do médico em pesquisar as sequelas do tratamento da sífilis pelo mercúrio, examinando os ossos dos doentes após seus óbitos. Em seguida, ele descreve vários casos médicos em que o mercúrio acabou causando mais danos que curas. Quanto às drogas derivadas do mercúrio, sua simpatia só alcança o calomelano, ou “mercúrio doce”, do qual diz: “quem tomar este remédio, poderá estar certo, que há de sarar de todo o gálico que tiver porque é cura seguríssima, por ficar o mercúrio bem sublimado, e sem acrimônia alguma...” (Ferreira, edição fac-similar, 1997).²¹ Em seguida, ele continua a exaltar as propriedades benéficas do calomelano, ou cloreto mercurioso.

Mais de uma geração após o surgimento do *Erário Mineral* de Luís Gomes Ferreira, publicou-se em Lisboa outro livro de medicina de um cirurgião português com vasta experiência na região mineira do Brasil. Trata-se do *Governo de Mineiros*, de José Antonio Mendes,²³ em que a palavra “Governo” está tomada na acepção de “tratamento”. Este é um livro interessante, que saiu à luz em 1770 e busca ensinar a automedicação a uma população carente da presença de profissionais de saúde. Ele foi republicado em edição moderna comentada no ano de 2012. No livro de Mendes, o último capítulo, de número XV, é uma longa lista de remédios para diversas afecções, assim como seus usos e aplicações. Um dos verbetes se intitula “Queixas para que serve a manteiga de antimônio, e do modo como se deve aplicar”. Vê-se aqui o aparecimento no Brasil de uma aplicação do composto sintetizado mais de duzentos anos antes por Paracelso, e aparentemente ainda usado, a “manteiga de antimônio”, ou tricloreto de antimônio, que é recomendado na terapêutica da sífilis. Assim diz o texto de Mendes:

“Para chagas gálicas, principalmente para as das partes fracas, tanto em homens como em mulheres, a que o vulgo chama cavalos, tocando-as com uma pena molhada nela três ou quatro dias: com advertência que, se a parte em que as chagas estiverem, estiver vermelha, isto é, inflamada, e houver dor grande, primeiro lhe deveis usar de lavatórios, e panos de cozimento de malvas, violas e tanchagem, aplicando-lhes em cima as mesmas ervas cozidas: e este remédio só se usa uma vez cada dia, e se põe somente com a rama de uma pena untada nele.” (Mendes, edição moderna comentada, 2012)²³

Saltando no tempo, se quisermos tentar monitorar algumas das substâncias mercuriais com potencial terapêutico para a sífilis que eram comercializadas no Brasil-Reino e Brasil-Império, podemos consultar o “Regimento dos Preços dos Medicamentos Símplices, Preparados e Compostos”,²⁴ do ano de 1818. Este documento tinha caráter regulatório, buscando padronizar os preços adotados pelos boticários da época. Seguem alguns exemplos encontrados, relacionados na Tabela 1.

Já no Brasil imperial, um outro caso bastante interessante foi o cuidado e a meticulosidade de um grande naturalista alemão do século XIX, Karl Friedrich Philipp von Martius, que veio para o Brasil junto com Johann Baptist von Spix, na comitiva da então Princesa Leopoldina da Áustria, que se casaria no Rio de Janeiro com o herdeiro do trono, o futuro D. Pedro I. Os dois naturalistas viajaram pelo Brasil por três anos, cobrindo um extenso percurso, e depois escreveram bastante sobre o novo país. Spix morreria prematuramente

Tabela 1. Itens possivelmente utilizados no tratamento da sífilis no Brasil do século XIX, que constavam no Regimento dos Preços dos Medicamentos Símplices, Preparados e Compostos, de 1818

Nomenclatura da época	Nomenclatura/fórmula química atual
Azougue	Mercúrio (Hg)
Sublimado corrosivo	Cloreto mercúrico (HgCl ₂)
Mercurio muriato precipitado	Cloreto mercúrico (HgCl ₂)
Sublimado doce	Cloreto mercurioso (Hg ₂ Cl ₂)
Calomelanos	Cloreto mercurioso (Hg ₂ Cl ₂)
Mercurio doce	Cloreto mercurioso (Hg ₂ Cl ₂)
Precipitado amarelo	Óxido mercúrico (HgO)
Precipitado rubro	Óxido mercúrico (HgO)
Pós de Joanes	Óxido mercúrico (HgO)

Fonte: Utilizou-se o livro de Carrara Junior e Meirelles²⁵ para as devidas relações entre os nomes antigos e atuais.

após seu retorno à Alemanha, mas Martius teria vida longa e bastante produtiva cientificamente, deixando-nos uma obra gigantesca sobre a flora brasileira. Entre suas várias outras produções, destaca-se o livro publicado em 1843, em latim, sob o título de *Systema Medicæ Vegetabilis Brasiliensis*, que acaba de ser traduzido e publicado no Brasil, com o título de *Plantas Usadas pelos Brasileiros e suas Substâncias Mediciniais*.²⁶ Na obra de Martius estão descritas 799 plantas, na maioria nativas do Brasil, mas também aqui aclimatadas, das quais 22 fazem menção à sífilis em seus nomes ou usos. São descritos procedimentos diversos que envolvem decocção, infusão e extrato das folhas, cascas ou raízes de espécies como a “caroba de flor verde” (*Cybistax antisiphilitica* Mart.), “manacá ou mercúrio vegetal” (*Franciscea uniflora* Pohl), “tayuyá, tayoiá ou abobrinha do mato” (*Cayaponia diversifolia* Cogn.), “ipê branco” (*Patagonula vuneraria* Mart.), “sebipira ou sucopira” (*Bowdichia virgilioides* Kunth), dentre outras. Apesar do livro ter um caráter predominantemente botânico, há certo esforço do autor em fazer a classificação química de algumas plantas, mesmo que de forma incipiente, como relatado por ele na apresentação de sua obra:

“Em verdade, muito frequentemente a divisão química apresentada aqui se faz de maneira relacionada às doenças, uma vez que a maior parte das plantas medicinais brasileiras ainda não foi investigada pelos químicos. De fato, me utilizei de análises que chegaram até mim, publicadas por outros químicos e também pelo grato apoio do meu irmão Theodoro Martius, professor de farmácia, na Universidade de Erlangen. Ele analisou quimicamente diversas plantas brasileiras que lhe repasse, e ainda hoje se ocupa dessas questões.” (Martius, edição traduzida do latim para o português, 2023)²⁶

Entre as várias formulações vendidas no Brasil como antissifilíticas, à base de substâncias de origem vegetal, a Figura 4 representa uma delas – de Tayuyá – anunciada em 1892 no tradicional *Almanak Laemmert*, considerado um dos primeiros almanaques publicados no Brasil. Nota-se que há uma ênfase na menção “sem mercurio”, o que corrobora a controérsia do tratamento mercurial.

A fim de analisar o discurso médico sobre o tratamento da sífilis no Brasil nos albores da República, vale a pena mencionar uma tese da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, defendida em 1892 por Alfredo Garção Stockler de Lima,²⁸ intitulada “Influença da Syphilis no Casamento”. Das páginas 66 a 69, ele defende o uso do mercúrio como a melhor opção no combate à sífilis, inclusive na terapia em gestantes. Assim ele diz:

Notabilidades Commerciaes.

DEPURATIVO DE TAYUYÁ

DE
Oliveira, Filho & Baptista
*Approvado pela Inspectoria de Hygiene Publica do
Rio de Janeiro*

SEM MERCURIO

Preparado e prescripto na
CIDADE DE S. JOÃO DA BARRA—ESTADO DO RIO
para cura radical das affecções syphiliticas, herpeticas,
bonbaticas, escrofulosas, rheumatismos
e todas as molestias provenientes da impureza do sangue

Figura 4. Anúncio comercial de “formulação antissifilítica de origem vegetal” (fonte: Almanak Laemmert, 1892)²⁷

“Com effeito, em presença dos resultados maravilhosos obtidos pelo mercurio, faz admirar a lentidão com que tem evoluído idéa tão simples. O mercurio, esse precioso medicamento nas mãos de quem sabe maneja-lo tem sido accusado de como capaz de provocar o aborto. Vê-se mesmo até hoje o terror que inspira aos doentes, quando se quer prescrever-o. Este terror provém sem duvida dos terriveis accidentes que provocava sua administração nos tempos antigos, em que esforçavam-se para obter o que hoje procuramos evitar- a salvação mercurial. Pela maioria dos medicos está hoje reconhecido que seu emprego é util no tratamento de mulheres gravidas e que, longe de provocar o aborto, é o unico capaz de poder prevenil-o.” (Lima, 1892)²⁸

Em relação ao tempo de tratamento em grávidas, o autor diz: “O tratamento deve durar tanto quanto a prenhez”. Sobre os compostos mercuriais indicados, Alfredo Lima assim prescreve:

“Uma das preparações mais empregadas antigamente era o licor de Van-Switan; porém entre as mulheres gravidas o sublimado corrosivo, que entra neste licor, irrita a mucosa gastrointestinal e não é mais tolerado. Hoje dá-se preferencia ao protoiodureto de mercurio, o qual é melhor supportado. Prescreve-se na dóse de 5 a 10 centigrammas por dia, no começo ou uso das refeições. O xarope de Gibert, composto essencialmente de bi-iodureto de mercurio e iodureto de potássio, é também em certos casos uma preparação bem tolerada.” (Lima, 1892)²⁸

A associação dos compostos de mercurio com o elemento iodo, especialmente na forma de iodeto de potássio, foi prática comum no tratamento da sífilis desde o segundo quartel do século XIX, sobretudo na sífilis terciária.¹⁶

A ação do iodo era comumente considerada adjuvante ao mercurio, como nos diz uma tese médica portuguesa de 1904, de José Silverio, apresentada à Escola Médico-Cirúrgica do Porto:

“[...] o mercurio exerce uma acção destruidora sobre o agente produtor da syphilis e suas toxinas. O iodo actua d’uma maneira indirecta (...). Como medicamento indirecto que é, actua, pois, estimulando a actividade nutritiva, as trocas organicas, o appetite, regularizando os actos digestivos, etc. É em consequencia deste aumento de actividade nutritiva produzida pela administração dos preparados iodados, que o organismo adquire maior coefficiente de resistencia organica, eliminando o virus syphilitico, o que determinará a sua cura. O fim que se deseja obter com essas

duas medicações é destruir e eliminar o virus syphilitico...” (Silverio, 1904)²⁹

Para se aquilatar como a terapêutica baseada no mercúrio teve vida longa até bem dentro do século XX, podemos lançar mão do que nos diz um dos livros médicos mais conhecidos do século XIX, usado no Brasil por muitas décadas. O Dr. Pedro Luiz Napoleão Chernoviz, forma aporuguesada de seu nome original polonês, Piotr Ludwik Napoleon Czerniewicz (1812-1881), viveu muitos anos no Brasil, de 1840 a 1855. Um ano após sua chegada, lançou a primeira edição de seu *Formulário e Guia Médico*, que teve 19 edições por mais de oito décadas, mesmo depois de sua transferência para a França em 1855, e até após sua morte. O livro foi um verdadeiro *vade-mécum* para médicos e leigos e, entre outras coisas, ensinava a automedicação à população. A obra se tornou bastante popular e um grande êxito editorial.

Na edição de 1890, que é a 14ª, ele utiliza 14 páginas, de 533 a 546, discorrendo sobre o mercúrio, seus inúmeros compostos, e como usá-los no combate à sífilis. Logo no início ele diz: “O mercúrio é um remédio específico das moléstias sífilíticas...” (Chernoviz, 1890)³⁰ e, mais adiante: “os sintomas primitivos da sífilis saram às vezes sem mercúrio, mas está bem provado que a sífilis consecutiva é mais comum quando os sintomas primitivos não foram combatidos pelas preparações mercuriais”.³⁰ Entre os inúmeros compostos de mercúrio descritos, um que chama a atenção é o “cyanureto” ou “cyaneto” de mercúrio, em sua ortografia. Após alertar para a toxicidade deste sal, ele acrescenta que ele “deve ser empregado com muita prudência”,³⁰ receitando uma dose de 3 a 25 miligramas por dia, em dissolução ou em pílulas.



Figura 5. “Cyanurol M”, formulação farmacêutica à base de cianeto de mercurio (II), utilizada contra a sífilis no Brasil (década de 1920). Administrado por injeções via intramuscular. Cada ampola continha 10 mg de cianeto de mercurio. Havia também a versão “Cyanurol V”, administrada por injeções via intravenosa (fonte: Centro de Memória da Farmácia, UFMG)

As águas minerais também participaram da terapêutica da sífilis ao longo dos anos, seja pelo seu uso em banhos termais, seja pela sua ingestão. O uso da água como recurso terapêutico recebeu diversas denominações, como termalismo, balneoterapia, crenoterapia e hidroterapia.³¹ No Brasil, por exemplo, Frutuoso (2013)³² em seu artigo “História da Sífilis na Marinha do Brasil”, relata a indicação de “dois meses de tratamento em uma estação de águas sulfurosas” para um tenente da Marinha diagnosticado com sífilis na segunda

metade do século XIX. Recorrendo-se a outra tese médica portuguesa, de 1909, intitulada “Tratamento Hydrosulfuroso da Syphilis”,³³ o formando na Escola Médico-Cirúrgica do Porto, Arthur Teixeira de Lima, assim conclui acerca da atuação das águas sulfurosas no tratamento da sífilis:

“As águas sulfurosas desempenham no tratamento da syphilis um papel adjuvante que têm grande importância. Esse papel adjuvante desempenham-no de duas maneiras: já contribuindo para a melhoria do estado geral do doente, já permitindo o emprego de doses consideráveis de mercúrio, sem que se tenham a temer accidentes toxicos. O não apparecimento de phenomenos toxicos, nos doentes submettidos ao tratamento sulfuroso, deve-se á rápida passagem que o mercúrio faz pelo organismo sob influencia da acção solubilizante das águas. O tratamento hydro-mineral deve fazer-se concomitantemente com o tratamento mercurial.” (Lima, 1909)³³

Joaquim Monteiro Caminhoá³⁴ (1836-1896), médico formado pela Faculdade de Medicina da Bahia em 1858, professor de botânica da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, publicou em 1890 o trabalho “Estudo das Águas Mineraes do Araxá, Comparadas às Congeneres de Outras Procedencias”. Esta obra exalta as qualidades das fontes de água mineral da cidade mineira de Araxá, e apesar de ter o foco no seu uso para o tratamento da tuberculose, o autor demonstra o resultado de suas análises químicas realizadas no laboratório de higiene da então Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro e da Casa da Moeda, confirmando elevado teor de enxofre e de sais minerais em geral, classificando-as como “as mais ricamente mineralizadas do Brazil”, (Caminhoá, 1890)³⁴ tornando-as comparáveis e até superiores às melhores fontes europeias em relação à composição química e propriedade terapêutica. Estas águas possuem “copiosamente gaz sulphídrico, que além de microbídica poderoso, activa rapidamente o appetite aos enfermos em pouco tempo, e bem assim o gaz carbônico”.³⁴ O autor conclui que, além da tuberculose, as águas de Araxá são “preciosas” no tratamento de diversas moléstias como a sífilis. Em Minas Gerais, como demonstra o trabalho de Schreck (2017),³⁵ a criação da atual Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) obteve apoio financeiro do governo estadual sob a condição de inclusão da cadeira de Crenologia como disciplina obrigatória no curso de medicina, permanecendo em sua grade curricular de 1929 a 1965. Seu conteúdo programático incluía os seguintes temas: “química e física das águas minerais; classificação das águas minerais; mecanismo de ação das águas minerais; águas minerais brasileiras; crenoterapia das moléstias dos diversos órgãos e aparelhos do corpo humano.”³⁵ O objetivo do governo mineiro era “formar médicos que estivessem capacitados para a prescrição das águas minerais no tratamento de doenças e legitimar o uso terapêutico desse recurso natural”,³⁵ já que Minas Gerais já gozava àquela época de considerável reputação do caráter curativo de suas águas para diversas doenças, dentre elas a sífilis e as lesões de pele em geral.³⁵

Outro agente terapêutico para a sífilis que se destacou na história foi o elemento arsênio. Seu uso medicinal é relatado desde a antiguidade, bem como o seu caráter tóxico, tornando-o um veneno popular. Assim como o mercúrio, adquiriu status de panaceia. Os compostos arsenicais foram utilizados para diversos fins, seja no tratamento de dermatoses, malária, asma, “problemas” de estômago e “dos nervos”, até prescrito como tônico e fortificante.³⁶ Gontijo e Bittencourt³⁶ relatam os diversos anúncios de medicamentos para a sífilis, à base de arsênio, que se fizeram presentes na primeira edição dos *Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia*, publicada em janeiro de 1925, confirmando o apogeu do arsênio na terapêutica da sífilis no primeiro quartel do século XX.^{36,37} O uso deste elemento

no combate à sífilis é considerado um marco na farmacologia, resultado dos trabalhos do médico alemão Paul Ehrlich (Figura 6).

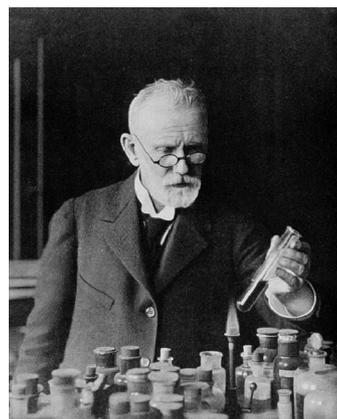


Figura 6. Paul Ehrlich (1854-1915), médico alemão considerado o precursor da quimioterapia. Ao lado do químico orgânico alemão Alfred Bertheim (1879-1914), sintetizou centenas de compostos de arsênio em busca de sua “bala mágica”, dentre eles o Salvarsan, muito utilizado no combate à sífilis³⁸

Reputado como o pai da quimioterapia moderna, Ehrlich formulou conceitos que ajudaram no desenvolvimento de outras áreas biomédicas, como a hematologia e a imunologia. Foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina em 1908 em “reconhecimento ao seu trabalho sobre imunidade”,³⁹ dissertando sobre como os anticorpos ou “antitoxinas” eram produzidas no corpo e suas respectivas afinidades químicas com os antígenos ou “toxinas”, fazendo com que as últimas fossem neutralizadas pelas primeiras.⁴⁰ Ainda como estudante de medicina, Paul Ehrlich já demonstrava grande interesse pela química dos corantes. Seu primeiro trabalho publicado foi sobre o uso da anilina em técnicas microscópicas. Seu doutoramento versou sobre a teoria e prática das colorações histológicas. Após suas pesquisas, que lhe renderam o Prêmio Nobel na área de imunologia, retomou os trabalhos acerca dos corantes no combate às infecções, com a obstinada ideia da toxicidade seletiva, onde a substância possuía ação contra os microrganismos sem ter efeito prejudicial às células do organismo. Seus trabalhos iniciais focalizaram a ação de corantes contra protozoários do tipo tripanossoma.⁴¹ Em 1905, após conhecer a publicação do pesquisador canadense da Escola de Medicina Tropical de Liverpool Harold Thomas (1875-1931), da atividade antitripanossômica do ácido (4-aminofenil)arsônico, substância conhecida como Atoxyl – por ser menos tóxica do que os compostos arsenicais inorgânicos – promoveu, com o químico orgânico alemão Alfred Bertheim, centenas de modificações estruturais na molécula do organoarsênico, a fim de encontrar a sua sonhada “bala mágica”, que fosse nociva aos agentes infecciosos sem gerar efeitos colaterais.⁴² Até então, o tratamento das tripanossomoses com o Atoxyl exigia altas doses da substância, acarretando recorrentes casos de cegueira.⁴³ Segundo Benchimol,⁴⁴ o médico Harold Thomas, responsável por divulgar a ação do Atoxyl contra os tripanossomos, publicou os trabalhos finais a esse respeito quando já estava no Brasil, enviado em 1905 para Manaus no intuito de estudar a febre amarela. Riethmiller⁴² em seu artigo “Ehrlich, Bertheim and Atoxyl: The Origins of Modern Chemotherapy”, enfatiza o papel imprescindível do químico Alfred Bertheim nas diversas sínteses dos compostos orgânicos de arsênio a partir do Atoxyl, sendo Bertheim responsável por elucidar a estrutura correta deste último, divergindo inclusive do primeiro a sintetizá-lo, o químico francês Antoine Béchamp (1816-1908) em 1863.⁴² A chegada do microbiologista japonês Sahachiro Hata (1873-1938) em 1909 para compor a equipe de Ehrlich em Frankfurt foi decisiva para avaliar a atividade microbicida dos arsenicais sintetizados.⁴¹ O

cientista japonês tinha sido enviado pelo seu professor Shibusaburo Kitasato (1852-1931), médico japonês responsável pela descoberta de uma antitoxina que combate a bactéria causadora do tétano, em cuja homenagem foi dado o nome ao balão Kitasato.⁴⁵ Hata era especialista em infecções experimentais por *Treponema pallidum* em coelhos e testou a eficácia dos diversos derivados arsenicais sintetizados e suas respectivas toxicidades. Concluiu que o composto que correspondia à síntese de número 606, era a mais eficaz contra a sífilis. Denominado Arsfenamina, este começou a ser comercializado em dezembro de 1910 com o nome de Salvarsan – o arsênio que salva.⁴¹ Neste mesmo ano, antes até da sua comercialização, já era possível observar referências ao novo medicamento nos periódicos médicos brasileiros. No periódico *Brazil-Medico*, há citações como “A preparação do 606”,⁴⁶ “O preparado de Ehrlich-Hata ou 606”,⁴⁷ e até mesmo o seu nome químico utilizado à época “Technica da injeção do dioxy-diamido-arseno-benzol (606)”⁴⁸ ou simplesmente “O emprego do arsenobenzol (606) nas lezões oculares da sífilis”.⁴⁹

O preparado “606” do dr. Erlich, contra a syphilis, será posto á venda em meados deste mez com o nome de “Salvarsan”.

Figura 7. Recorte do periódico *Pharol* (Juiz de Fora, MG), de 01 de dezembro de 1910, anunciando o Salvarsan⁵⁰

Segundo Carrara (1996),⁶ os compostos orgânicos de arsênio na terapêutica contra a sífilis, especialmente o Salvarsan, foram recebidos com bastante entusiasmo. No Brasil não foi diferente. Segundo o autor, em 1913, o conhecido médico brasileiro à época, Júlio Afrânio Peixoto (1876-1947), afirmou que o tratamento arsenical faria a sífilis desaparecer em até cinquenta anos.

Um fato curioso foi a maneira inicialmente proposta de dissolução do “606”, um sólido amarelado que devia ser solubilizado para ser aplicado através de injeções. Recomendava-se 10 a 20 gotas de metanol, seguida da adição de solução de hidróxido de sódio. O ácido acético era utilizado para neutralizar a mistura, adicionando gotas de fenolftaleína para conferir a neutralidade da “solução”.⁵² Houve posteriormente uma modificação no procedimento de dissolução do fármaco, suprimindo o metanol, “responsável por acidentes”. A fenolftaleína também é substituída pelo papel de tornassol.⁵³ Esses problemas com a produção da solução injetável do Salvarsan, fizeram com que Ehrlich buscasse um aprimoramento, uma versão

“606”
(Salvarsan)
Acaba de receber a «Pharmacia Modelo» o afamado específico contra a syphilis.
A unica pharmacia no Brazil que primeiro expõe á venda o 606.
J. B. Guimarães & C.
RUA BARÃO DA VICTORIA N. 67
TELEPHONE 832

Figura 8. Anúncio do Salvarsan no periódico *A Província* (Recife, PE), em 01 de janeiro de 1911⁵¹

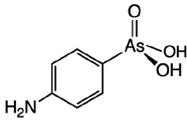
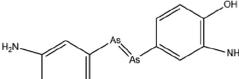
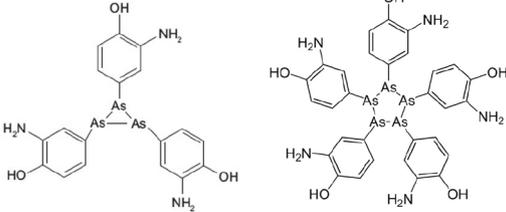
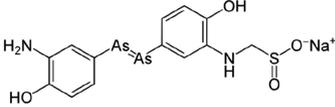
mais hidrossolúvel e considerada menos tóxica, o Neosalvarsan ou o composto número 914.⁴² As estruturas químicas desses compostos orgânicos à base de arsênio citados acima estão representados a seguir, no Quadro 1.

Os compostos arsenicais logo tiveram sua eficiência e atoxicidade questionadas. A longa duração dos tratamentos, durando meses, e os frequentes efeitos colaterais relatados, fizeram com que o arsênio perdesse fama na terapêutica contra a sífilis. Uma publicação que descreve esta situação foi a do semanário carioca *Fon Fon* sobre Paul Ehrlich, logo após a sua morte, em 1915 (Figura 8). No pequeno texto do periódico, na seção “Perfis Internacionais”, relata-se que apesar do sucesso inicial do Salvarsan e depois do Neosalvarsan, o médico alemão pôde ainda em vida, verificar a “reabilitação do mercúrio”, confirmando a comum associação dos compostos de arsênio com os mercuriais na segunda década do século XX.¹⁶

No início dos anos 1920, surge um novo agente terapêutico para a sífilis, o bismuto, que àquela época, já tinha certa eficácia na chamada “espirilose das galinhas”, além do seu uso em afecções gástricas e como agente cicatrizante em lesões cutâneas. Constantin Levaditi⁵⁵ (1874-1953), médico romeno considerado um dos introdutores do bismuto na terapêutica da sífilis, preconizou o uso do “tártaro-bismutato de potássio e sódio” em suspensão oleosa, comercializado com o nome de Trepol, e posteriormente, uma suspensão oleosa de bismuto metálico, o Neo-Trepol.

Durante a década de 1920, observou-se um grande número de compostos à base de bismuto sendo sintetizados e comercializados como antissifilíticos em todo o mundo, através de suspensões oleosas,

Quadro 1. Estruturas químicas de alguns compostos organoarsênicos que participaram da história da terapêutica da sífilis

 <p>Atoxyl</p>	 <p>Salvarsan (composto 606) (estrutura inicialmente adotada por Ehrlich e sua equipe que perdurou durante o século XX)</p>
 <p>Estrutura do Salvarsan atualmente aceita (mistura de trímeros e pentâmeros de arsênio com ligações simples)</p>	 <p>Neosalvarsan (composto 914)</p>

Fonte: Adaptado de Bosch e Rosich (2008).⁴³

O Professor Ehrlich

A' parte o valor real da descoberta á qual o nome do professor Ehrlich, morto ha pouco tempo, está ligado, este lembrará um grande cientista e um estudioso.

O nome de Ehrlich já era conhecido nos meios scientificos muito antes que a descoberta que tem o seu nome o tornasse popular.

Sabia-se nesses meios que ha annos o professor Ehrlich trabalhava com um medico japonês, o Dr. Hata, na procura do remedio especifico contra o mal dos males, a syphilis. O especifico que o professor Ehrlich e o Dr. Hata procuravam e que deveria, segundo os dous cientistas, desthronar o outro que já no seculo XVI Fracastoro exaltava e que até então era unico contra o horrivel mal, foi declarado descoberto em 1910, quando o mundo inteiro se agitou com a descoberta do remedio que primeiramente foi chamado 606 e depois *Salvarsan*. O remedio consistia num preparado no qual o arsenico occupava o posto de honra reservado até então ao mercurio. Na pratica, porém, se em certas formas especiaes a sua acção obteve resultados positivos, em outros casos e não raro acarretava males de nova natureza como a cegueira, por exemplo. De modo que o uso do especifico que, aperfeiçadado, mudou depois de nome, passando a chamar-se em vez de 606 914, ficou bastante reduzido.

E Ehrlich ponde, antes de morrer, constatar ainda, no campo dos seus estudos, a reabilitação do mercurio.



Figura 9. Publicação sobre Paul Ehrlich logo após a sua morte, no periódico carioca Fon Fon, na edição de 6 de novembro de 1915⁵⁴

NOVO TRATAMENTO DA SYPHILIS
"TREPOL"

Espirillicida com base de bismutho activo segundo os Drs. SAZERAC e LEVADITI

Tratamento anti-syphilitico estabelecido de accordo com os trabalhos dos Srs. SAZERAC e LEVADITI, que, depois de longas pesquisas, conseguiram uma preparação de saes de bismutho (tartaro bismuthato do potassio e sodio.)

Relatorio da Academia de Ciencias de Paris, communicação á Academia de Medicina do Rio, pelo Prof. Dr. EDUARDO RABELLO, em 24 de Novembro de 1921.

Todas as experiencias feitas nos Hospitales de Paris, pelos Drs. Louis Fournier, Marie Guenet, foram praticadas com o TREPOL, preparação feita sobre os dados dos autores; por conseguinte, chamamos á maxima attenção do Ilustre Corpo Medico Brasileiro para a carta do Prof. LEVADITI, dirigida ao Prof. Dr. PINHEIRO GUIMARAES, publicada na "PATOLOGIA GERAL" deste mez, carta esta que cerca o TREPOL da maior garantia scientificas.

O TREPOL, preparado especialmente pelos LABORATORIOS CHE-NAL & DOUILHET de Paris, e approved pelo D. N. S. F., estará á disposiçáo dos Srs. Medicos, a partir do dia 20 de Fevereiro proximo.

A "Patologia Geral" acha-se á venda na Livraria Francisco Alves, e na redacção, rua dos Ourives, 43.

R. AUBERTEL—Agente exclusivo
RUA DA ALFANDEGA 114
Caixa postal 1344

ULTIMA THERAPEUTICA ANTI-SYPHILITICA,
ULTIMA REVELAÇÃO SCIENTIFICA

A NOVA PESQUISA DOS DRS. ZAZERAC e LEVADITI do Instituto Pasteur de Paris, apresentada á Soc. de Biologia pelo Prof. FOURNIER, e adoptada nos Hospitales de Paris.

NÉO-TREPOL

Bi-metallico precipitado e concentrado em meio isotónico a 66
"O MAIS RICO ESPIRILICIDA EM BISMUTHO"
Injecções indolores — Sem stomatite — Sem toxicidade — Não ha reactividade — Uso intramuscular.

Tratamento da Syphilis em todas as manifestações

Acha-se á venda em todas as drogarias e pharmacias
R. AUBERTEL—Agente exclusivo—Rua Alfandega, 114—C. Postal 1344—Rio

Figura 10. Anúncios do Trepol e do Neo-Trepol no jornal A Noite (RJ), respectivamente em 28 de janeiro de 1922⁵⁶ e 20 de janeiro de 1923⁵⁷

aquosas e soluções aquosas.⁵⁸ Na edição do *Brazil-Médico* de 18 de fevereiro de 1922,⁵⁹ na seção "Trabalhos Originaes", há um artigo intitulado: "Um novo sal de bismutho, novo espirillicida — sua função na syphilis e em outras affecções cutâneas". Nele, os autores Paulo de Figueiredo Parreiras Horta e Paulo Ganns, respectivamente

lentes de microbiologia e química orgânica da Escola Superior de Agricultura e Medicina Veterinária, precursora da UFRRJ, relatam a síntese e o estudo da ação antissifilítica do "tartaro-bismuthato de sódio", denominado por eles de Natrol. No artigo, os autores relatam as vantagens do Natrol em relação ao Trepol, o "tartaro-bismuthato de potássio e sodio" recomendado por Levaditi e Sazerac. Segundo os autores, o Natrol era menos tóxico do que Trepol, pois não continha potássio, "pois os saes de potássio são mais toxicos, e nos liquidos do organismo, os saes predominantes são os de Na". O Natrol também possuía maior solubilidade em água, "pois os "saes de potássio com o acido tartarico são muito menos soluveis na água que os correspondentes saes de sodio". Além destes, os autores relatam que um outro motivo de sintetizarem o Natrol era o desejo de "obter um sal mais rico em Bi; pois sendo o peso atomico do potássio 39 e o do sodio 23, substituindo aquelle por este no tartaro-bismuthato de potássio e sodio, augmentariamos o theor de Bi, dando portanto um sal mais rico em Bi e menos toxico."

Natrol
(Tartaro-Bismuthado de Sodio)
Formula dos Professores
Parreiras Horta e Paulo Ganns
Tratamento do Syphilis em todos os periodos, da syphilis nervosa; da heredo-syphilis.

Medicação moderna e energica contra a syphilis

Indolor — Não toxico — Não produz estomatites

NATROL

Tartro-bismuthato de sodio SOLUVEL

Principaes indicações: Placas mucosas, formas nervosas, aortites e aneurysmas. Rheumatismo syphilitico. Syphilis ossea. Resultado favoravel em todos os periodos da syphilis.

Keratites parenchymatosas.

Technica do tratamento: Injecções intramusculares, 3 vezes por semana 2 series de 12 injecções em intervalo de 10 dias entre cada serie.

Figura 11. (acima) Anúncio do Natrol no jornal O Dia (Curitiba, PR), em 19/09/1924.⁶⁰ (abaixo) Anúncio do Natrol no periódico *Sciencia Medica: Revista Brasileira de Medicina e Ciencias Affins* (RJ), em 30/06/1925⁶¹

Minas Gerais participou ativamente da chamada "bismutoterapia" para a sífilis no Brasil. O médico ouro-pretano Antônio Aleixo (1884-1943), um dos fundadores da Faculdade de Medicina de Belo Horizonte e catedrático da cadeira de Clínica Dermatológica e Sifilográfica da mesma instituição,⁶² em comunicação no dia 12 de maio de 1923 à Sociedade de Dermatologia de Belo Horizonte, da qual foi também fundador, ressaltou que era o "bismutho metal" o responsável pelo valor terapêutico contra a sífilis, independente da substância em que o elemento estivesse inserido. Alegou que sua conclusão coincidia com as de Levaditi, publicadas em França no ano anterior, recomendando o "bismutho elemental" na forma do Neotrepol. Com a ajuda de um dos químicos do Laboratorio de Analyses do Estado de Minas Geraes, Antônio José de Almeida, produziu uma preparação de "bismutho metalico precipitado" a partir do "azotato de bismutho" que eles denominaram Bismuthion.⁶³ Antônio Aleixo assim definia o antissifilítico produzido:

“O nosso Bismuthion é preparado em ampolas contendo em suspensão oleosa 20 centigrammas do metal por centimento cubico, dose normal injectavel na syphilis activa. A esterilização é feita em autoclave a 120°, sob pressão, ficando o produto perfeitamente inalteravel. Essa inalterabilidade não se verifica com os saes de bismutho, sabendo-se que, por exemplo, o tartaro bismuthato de potassio e sodio e o salicylato basico de bismutho precisam ser esterilizados ao vapor fluente de 100° para que a acção do calor nao lhes affecte a integridade da molecula, com a formação possível de derivados toxicos ou irritantes.” (*Brazil-Médico*, edição 25 de 23/06/1923)⁶³

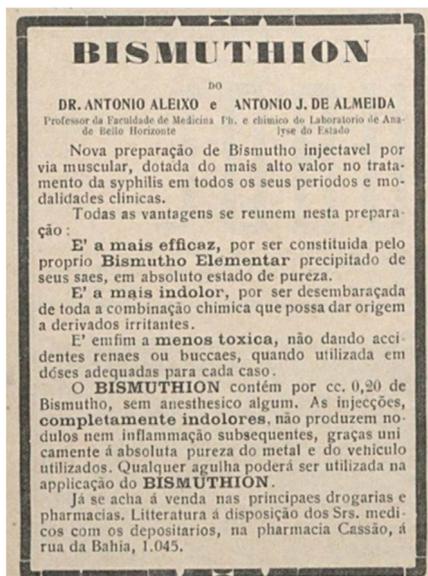


Figura 12. (acima) Anúncio do Bismuthion no periódico *Brazil-Médico* (RJ), em 1923.⁶⁴ (abaixo) Anúncio do Bismuthion no jornal *A Vanguarda* (Cássia, MG), em 1924⁶⁵

Em 1928, começou a ser comercializada, com o nome de Iodobisman, uma outra substância à base de bismuto utilizada na terapêutica da sífilis e produzida em Belo Horizonte, o iodeto de bismutita (BiOI). Inicialmente fabricado como uma suspensão em “óleo de olivas”, foi sintetizado preliminarmente no Instituto de Química da Escola de Engenharia de Belo Horizonte, sede do curso de Química Industrial da então Universidade de Minas Gerais (UMG), instituição estadual que se federalizaria em 1949. Posteriormente, a produção do Iodobisman foi realizada em um laboratório de mesmo nome do produto, como uma suspensão em “óleo de amendoim”.

Em sua bula, constavam as seguintes informações, muitas delas ressaltando as supostas qualidades do elemento iodo:

“Contém 59,40% de bismuto, 36,07% de iodo e

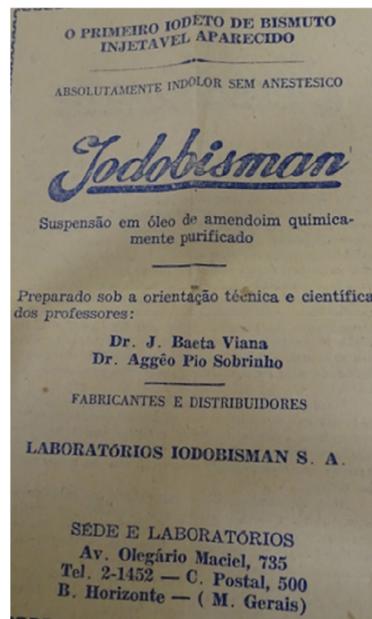


Figura 13. (acima) Anúncio do Iodobisman em 1929 no periódico *Sciencia Médica*.⁶⁶ (abaixo) Bula do Iodobisman (fonte: Serviço de Informação Científica, Histórica e Cultural (SICHC) da Fundação Ezequiel Dias (Funed), Belo Horizonte, MG)

4,53% de oxigênio”. Pelo seu teor de bismuto, se compara aos sais mais ricos neste elemento. (...) A superioridade do Iodobisman sobre os similares bismúticos decorre da sua própria constituição – de ser êle um iodeto de bismuto. A presença do iodo na molécula reforça-lhe, sobremaneira, as propriedades espirilizadas. Auxiliar eficaz, senão imprescindível do mercúrio no tratamento da sífilis nas suas mais variadas manifestações – o iodo não poderia deixar de sê-lo em igualdade de condições para com o bismuto. Além de para-específico e estimulante para os mecanismos de defesa contra infecção, o iodo, pelo seu conhecido tropismo para o sistema cardio-vascular e nervoso, encaminha para esses territórios orgânicos, vítimas tão frequentes de localizações sífilíticas, o bismuto com o qual se acha combinado.”

Também há referência ao elemento oxigênio, mencionando-o como o “terceiro elemento na molécula”:

“Quanto ao terceiro elemento em sua molécula, o oxigênio, êle substitue dois átomos de iodo no tri-iodeto de bismuto e, inibindo a ação local irritante de uma elevada concentração daquele elemento, permite a administração em injeções intramusculares, sem anestésico e absolutamente indolores...”

O Laboratório Iodobisman foi fundado e coordenado pelo médico José Baeta Vianna (1894-1967) e pelo farmacêutico e químico industrial Aggeo Pio Sobrinho (1902-1983). Este último, foi químico do Laboratório de Análises Químicas de Minas Gerais e professor da Faculdade de Odontologia e Farmácia da então UMG, posteriormente UFMG. Segundo Rezende e Álvares (2017),⁶⁷ o sucesso financeiro do Laboratório Iodobisman fez com que Aggeo adquirisse diversas propriedades rurais que hoje constituem parte da região oeste da capital mineira, principalmente o bairro Buritis. Já Baeta Vianna, é considerado um dos precursores da Bioquímica no Brasil a partir da defesa de sua pioneira tese para o cargo de professor de Química Médica da Faculdade de Medicina de Belo Horizonte em 1922, intitulada “Contribuição à microquímica dos lipídeos e novo processo de microdosagem da colesterolina com aplicações à biologia”, e de seus inúmeros e pioneiros trabalhos de pesquisa ao longo de toda a vida. Entre 1923 e 1924, viajou aos Estados Unidos com uma bolsa de estudos da Fundação Rockefeller, onde se aprimorou nos estudos bioquímicos nas Universidades de Harvard e Yale. De volta ao Brasil, tornou-se catedrático da cadeira de Química Orgânica e Biológica e passou a incentivar a pesquisa científica no curso médico.⁶⁸ Segundo Marques (2021),⁶⁸ o laboratório de pesquisa em Bioquímica, fundado por Baeta Vianna após o seu retorno dos EUA, teve fomento dos recursos adquiridos com o Iodobisman.

A associação do elemento iodo ao bismuto parece ter sido iniciativa de Baeta Vianna. Ainda segundo Marques,⁶⁸ Baeta volta dos EUA com uma certa obstinação na análise quantitativa de diversas espécies químicas de interesse biológico, principalmente o iodo. Em 1930, publica o trabalho *O Bócio Endêmico em Minas Geraes*,⁶⁹ após diversas dosagens de iodo na água, alimentos, urina e sangue de duas localidades mineiras e de seus habitantes, Betim e Ouro Branco. O resultado das análises comprovou o baixo teor de iodo nas amostras analisadas. Àquela época, ainda era arraigada a hipótese de que o bócio endêmico era consequência da Doença de Chagas, suposição criada e defendida pelo próprio médico sanitário Carlos Chagas (1878-1934). Baeta Vianna em seu trabalho sobre o bócio, apesar de não descartar veementemente a chamada “thyroidite parasitária de Chagas”, afirma que a suplementação de iodo, principalmente adicionando-o aos alimentos, poderia prevenir o bócio. Concluiu que a “prophylaxia iódica urge de ser instituída no Brasil pelos poderes públicos, a exemplo do que tem feito vários países estrangeiros” (Vianna, 1930).⁶⁹ Vale destacar que somente em 1956, o então presidente do Brasil Juscelino Kubitschek, ex-aluno e assistente de Baeta Vianna na Faculdade de Medicina de Belo Horizonte, decretou a obrigatoriedade da iodização do sal de cozinha em todo o país.⁷⁰

Até o final dos anos 1920, não encontramos na literatura nacional e estrangeira menções diretas ao iodeto de bismutita na terapêutica da sífilis, o que reforça a probabilidade de o Iodobisman como medicamento antissifilítico ter sido uma preparação original. Até aquela época, associações dos elementos bismuto e iodo utilizadas como antissifilíticas eram encontradas nos chamados “iodobismutatos de quinino”, combinando a já conhecida substância antimalárica quinina com os elementos Bi e I. Na própria bula do Iodobisman havia uma advertência para não se confundir as duas preparações: “Pela sua cor avermelhada, o Iodobisman não deve ser confundido com os iodo-bismutatos de quinino que circulam no comércio, sob os nomes mais variados, pertencentes a diversas firmas nacionais e estrangeiras”. A bula do medicamento ainda dizia: “o primeiro iodeto de bismuto propriamente que apareceu entre os preparados injetáveis do país, e ao que nos consta, até mesmo do estrangeiro”.

A associação dos compostos de bismuto, e também de arsênio, com os mercuriais, foi comumente observada até a década de 1940, antes da consolidação da penicilina.¹⁶ A Figura 14 demonstra um exemplo destas preparações.



Figura 14. Embalagem, ampolas e bula do Iodobisman (fonte: Serviço de Informação Científica, Histórica e Cultural (SICHC) da Fundação Ezequiel Dias (Funed), Belo Horizonte, MG)



Figura 15. (à esquerda) Anúncio no periódico português *Germen* (Porto) em 1938 do “Thiobi”, produto brasileiro à base de sulfetos de bismuto e mercúrio.⁷¹ (à direita) Anúncio do “Thiobi” no periódico *Brazil-Médico* em 1937⁷²

A terapêutica da sífilis e de outras infecções microbianas em geral foi intensamente alterada em meados da década de 1940, quando a produção de penicilina obteve maiores rendimentos. Segundo Bell (2014),⁷³ até o surgimento deste antibiótico, o tratamento das doenças venéreas, especialmente a sífilis, feito com compostos à base de arsênio e bismuto, era prolongado e com a exigência de frequentes injeções, o que comumente levava ao seu descumprimento, tornando-o ineficaz e mantendo a propagação da doença.⁷³ Após a descoberta da penicilina pelo médico britânico Alexander Fleming (1881-1955) em 1928, mais de uma década se passou até que o médico australiano

Howard Florey (1898-1968) e o bioquímico alemão naturalizado britânico Ernst Chain (1906-1979) conseguissem isolar, purificar e fazer a caracterização química do antibiótico. Por estes feitos, os três cientistas foram laureados com o prêmio Nobel de Medicina em 1945.⁷⁴ Já o médico estadunidense John Mahoney (1889-1957) é considerado o introdutor da penicilina no tratamento da sífilis, quando em 1943 publica resultados de cura da doença em humanos pela substância.⁷⁵



Figura 16. Anúncio da “cura” da sífilis pela penicilina no jornal carioca *A Noite*, em 1943⁷⁶

Na década de 1940 foi possível observar milhares de referências à penicilina nos diversos periódicos brasileiros, muitas delas referentes à descoberta do caráter antissifilítico do antibiótico.⁷⁷ No periódico *O Jornal* (RJ), de 25 de maio de 1944, houve um artigo denominado “A penicilina e a sífilis: Afirma-se que a cura é certa”. Nele, é possível perceber a relevância dada à Química e ao seu evento científico, que já no início do artigo dizia: “Para se ter uma ideia da importância que estão tendo os estudos sobre a penicilina no Brasil, basta lembrar que no último Congresso Nacional de Química, nada menos de 12 teses foram apresentadas por cientistas brasileiros.” (*O Jornal*, 1944)⁷⁸

Julgamos necessário citar um importante fato descoberto por Victoria Bell⁷³ em sua tese de doutoramento pela Universidade de Coimbra em 2014, principalmente àqueles que menosprezam a ciência brasileira e a sua história. A tese, que versa sobre a história da penicilina e sua introdução em Portugal nos anos 1940, demonstra o protagonismo científico brasileiro frente a diversos países, inclusive a Portugal. A produção de penicilina àquela época estava prioritariamente destinada ao tratamento dos combatentes da 2ª Guerra Mundial. Alegando este motivo, o governo português recebeu negativas aos seus pedidos deste antibiótico a países como os Estados Unidos e Inglaterra. O Brasil, que já produzia penicilina desde 1942 pelo Instituto Oswaldo Cruz, doou 12 ampolas da substância para Portugal. Assim, as primeiras doses de penicilina em território português chegaram em 24 de maio de 1944, vindas do Brasil.

Nos anos 1940 diversos trabalhos foram publicados em vários países sobre os resultados da penicilina no tratamento das mais diferentes doenças, dentre elas a sífilis. Foram discutidos dosagem, tempo de tratamento, intervalo entre as doses, formas de administração e eventuais reações adversas. Para a sífilis, apesar de vários resultados promissores quanto ao uso da penicilina em seu tratamento, ainda era comum a discussão da associação do antibiótico com os compostos arsenicais e bismútics.⁵ Acreditava-se em um certo sinergismo entre estas substâncias, como disse o médico Blair Ferreira em 1947, que àquela época dirigia um centro de tratamento de doenças venéreas em Belo Horizonte: “(...) os arsenicais e o bismuto tem com a penicilina uma ação sinérgica, reforçando-lhe o efeito. Resultados mais brilhantes ainda poderão ser esperados do uso combinado destes elementos.” (*Brazil-Médico*, 1947)⁷⁹

Outra importante discussão sobre os aspectos químicos da penicilina e a sífilis envolvia a composição química do sistema no qual o antibiótico estava “dissolvido” para administração nos pacientes. Em solução aquosa, observava-se que a sua eliminação pelo organismo era rápida, exigindo sucessivas injeções em menores intervalos de tempo. Com o intuito de diminuir a velocidade de sua eliminação pelo corpo, era comum a utilização como “veículo” da cera de abelha e do óleo de amendoim. Nos anos 1950, após modificações

estruturais em sua molécula, surge a penicilina benzatina, ou benzetacil, que desde então, é o medicamento de referência para o tratamento da sífilis em todo o mundo.^{1,2,5}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo buscou mostrar a longa associação entre a Química e a Medicina na busca de uma solução para um problema de enorme importância, qual foi o combate a uma terrível enfermidade, a sífilis, causadora de muito sofrimento e morte, que durante séculos desafiou a humanidade. Durante quase cinco séculos trabalhou-se tenazmente para livrar a espécie humana de um mal terrível, que desafiava as mentes mais argutas e competentes. Muitos progressos foram obtidos, em todo o mundo, e o Brasil também participou desse esforço, ao qual sempre esteve presente a Química. Este esforço teve durante a maior parte do tempo uma conotação que envolvia quase sempre substâncias contendo metais. Todavia, não obstante tantos esforços, a conquista de uma solução verdadeiramente adequada só se conseguiu obter nos últimos 80 anos, com a descoberta, o aperfeiçoamento e o uso generalizado dos antibióticos. Fica o registro de uma luta multissecular em que a Química sempre esteve presente e em muito contribuiu até que o problema fosse devidamente equacionado.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization, <https://www.who.int/health-topics/syphilis>, acessado em Setembro 2023.
2. Ministério da Saúde, <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sifilis>, acessado em Setembro 2023.
3. Ministério da Saúde, <http://indicadoreffisilids.aids.gov.br/>, acessado em Setembro 2023.
4. Tampa, M.; Sarbu, I.; Matei, C.; Benea, V.; Georgescu, S. R.; *Journal of Medicine and Life* **2014**, 7, 4. [Link] acessado em Setembro 2023
5. Geraldine Neto, B.; Soler, Z. A. S. G.; Braile, D. M.; Daher, W.; *Arquivos de Ciência da Saúde* **2009**, 16, 127. [Link] acessado em Setembro 2023
6. Carrara, S.; *Tributo a Vênus: A Luta Contra a Sífilis no Brasil, da Passagem do Século aos Anos 40*, Fiocruz: Rio de Janeiro, 1996.
7. Nóbrega, M.; *Cartas do Brasil, 1549-1560*, 1ª ed.; EDUSP/Itatiaia: Belo Horizonte, 1988, p. 111.
8. Piso, G.; *Historia Naturalis Brasiliae*, Ludov. Elzevirium, Elzevirii, Amstelodami, 1648, edição fac-similar traduzida: *História Natural do Brasil Ilustrada*, Companhia Editora Nacional: São Paulo, 1948, p. 118.
9. Piso, G.; *De Indiae Utriusque re Naturali et Medica*, Ludov. et Dan. Elzevirios, Amstelaedami, 1658, edição fac-similar traduzida: *História Natural e Médica da Índia Ocidental*, Instituto Nacional do Livro: Rio de Janeiro, 1957.
10. Debus, A. G.; *The English Paracelsians*; Oldbourne: London, 1965, p. 14.
11. Multhaus, R. P.; *The Origins of Chemistry*; Oldbourne: London, 1966, p. 222-266.
12. Paracelsus, *De Vita Longa, Theophrasti Paracelsi Philosophiae et Medicinae Utriusque Universae, Compendium*, Perna: Basiléia, 1568, p. 64-68.
13. O’Shea, J. G.; *J. R. Soc. Med.* **1990**, 83, 392. [Crossref]
14. Abreu, A. I. F.; *A Aplicação do Mercúrio em Medicina e Terapêutica*; Dissertação de Mestrado, Universidade de Lisboa, Portugal, 2021. [Link] acessado em Setembro 2023
15. Nacional Library of Medicine, <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101436361-img>, acessado em Setembro 2023.
16. Ros-Vivancos, C.; González-Hernández, M.; Navarro-Gracia, J. F.; Sánchez-Payá, J.; González-Torga, A.; Portilla-Sogorb J.; *Revista Española Quimioterapia* **2018**, 31, 485. [Link] acessado em Setembro 2023

17. Pachter, H. M.; *Magic into Science - The Story of Paracelsus*, 1st ed.; Henry Schuman: New York, 1951.
18. Ganger, S.; *Medical History* **2015**, *59*, 44. [Crossref]
19. Eppenberger, P.; Galassi, F.; Ruhli, F.; *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *83*, 2118. [Link] acessado em Setembro 2023
20. Wikipedia, <https://en.wikipedia.org/wiki/Guaiacum>, acessado em Setembro 2023.
21. Ferreira, L. G.; *Erário Mineral*, Oficina de Miguel Rodrigues: Lisboa, 1735. Deste livro foi publicada também uma segunda edição em 1755. Modernamente, saíram duas edições fac-similares: a primeira, pelo Centro de Memória da Medicina de Minas Gerais, em 1997, p. 322 e 327, e a segunda, em dois volumes, pela Fiocruz, em 2002.
22. Filgueiras, C. A. L.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 614. [Link] acessado em Setembro 2023
23. Mendes, J. A.; *Governo de Mineiros, Mui Necessário para os que Vivem Distantes de Professores Seis, Oito, Dez e Mais Léguas, Padecendo por esta Causa os seus Domésticos e Escravos Queixas, que pela Dilação dos Remédios se Fazem Incuráveis, e as Mais das Vezes Mortais*, edição moderna comentada; Arquivo Público Mineiro: Belo Horizonte, 2012, p. 131.
24. Nacional Library of Medicine, <http://resource.nlm.nih.gov/2567033R>, acessado em Setembro 2023.
25. Carrara Junior, E.; Meirelles, H.; *A Indústria Química e o Desenvolvimento do Brasil, 1500-1889: Dos Primórdios da Alquimia ao Brasil Imperial*, 1^a ed.; Metalivros: São Paulo, 1996.
26. Martius, K. F. P.; *Plantas Usadas pelos Brasileiros e suas Substâncias Medicinais*, 1^a ed.; Fino Traço: Belo Horizonte, 2023, p. 18.
27. *Almanak Laemmert*, edição B00049, 1892. [Link] acessado em Setembro 2023
28. Lima, A. G. S.; *Influencia da Syphilis no Casamento*; Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, 1892. [Link] acessado em Setembro 2023
29. Silverio, J.; *O Sarcocole Syphilitico*; Dissertação Inaugural apresentada à Escola Médico-Cirúrgica do Porto, Porto, Portugal, 1904. [Link] acessado em Setembro 2023
30. Chernoviz, P. L. N.; *Formulário e Guia Médico*, 14^a ed.; Typographia A. Lahure: Paris, 1890, p. 533 e 543.
31. Hellmann, F.; *Termalismo e Crenoterapia no Brasil e no Mundo*, 1^a ed.; Editora Unisul: Palhoça, 2017.
32. Frutuoso, R. A. M.; *Arq. Bras. Med. Nav.* **2013**, *74*, 8. [Link] acessado em Setembro 2023
33. Lima, A. T.; *Tratamento Hydrosulfuroso da Syphilis*; Dissertação Inaugural apresentada à Escola Médico-Cirúrgica do Porto, Porto, Portugal, 1909. [Link] acessado em Setembro 2023
34. Caminhoá, J. M.; *Estudo das Aguas Mineraes do Araxá, Comparadas às Congeneres de Outras Procedencias, Curabilidade da Tuberculose Pulmonar pelas Ditas Águas, Usos Industriaes das Mesmas*; Laemmert: Rio de Janeiro, 1890, p. 121-122. [Link] acessado em Setembro 2023
35. Schreck, R. S. C.; *O Poder Terapêutico das Águas Minerais em Minas Gerais: Do Conhecimento Popular ao Científico*; Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, 2017. [Link] acessado em Setembro 2023
36. Gontijo, B.; Bittencourt, F.; *An. Bras. Dermatol.* **2005**, *80*, 81. [Link] acessado em Setembro 2023
37. Gontijo, B.; Marques, S. A.; Vale, E. S.; *An. Bras. Dermatol.* **2005**, *80*, 5. [Link] acessado em Setembro 2023
38. Paul Ehrlich por volta do ano 1910. Wikipedia, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Paul_Ehrlich,_c._1910.jpg, acessado em Setembro 2023.
39. The Nobel Prize, <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/>, acessado em Setembro 2023.
40. Benjamim, C.; *Dicionário de Biografias Científicas*, 1^a ed.; Contraponto: Rio de Janeiro, 2007, p. 672-681.
41. Sánchez, J. E. G.; García, E.; Merino, M. L.; *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* **2010**, *28*, 521. [Crossref]
42. Riethmiller, S.; *Bull. Hist. Chem.* **1999**, *23*, 28. [Link] acessado em Setembro 2023
43. Bosch, F.; Rosich, L.; *Pharmacology* **2008**, *82*, 171. [Crossref]
44. Benchimol, J. L.; *História (São Paulo)* **2018**, *37*, 1. [Crossref]
45. Oliveira, I. T.; Zuccheratto, K. M. C.; Granado, I. Z.; Homem-de-Mello, P.; Oliveira, H. P. M.; *Quim. Nova* **2018**, *41*, 933. [Crossref]
46. Periódico *Brazil-Medico*, edição 39 de 15/10/1910. [Link] acessado em Setembro 2023
47. Periódico *Brazil-Medico*, edição 43 de 15/11/1910. [Link] acessado em Setembro 2023
48. Periódico *Brazil-Medico*, edição 44 de 22/11/1910. [Link] acessado em Setembro 2023
49. Periódico *Brazil-Medico*, edição 44 de 22/11/1910. [Link] acessado em Setembro 2023
50. *Pharol*, edição 00286, de 01/12/1910. [Link] acessado em Setembro 2023
51. *A Provincia*, edição 0001 de 01/01/1911. [Link] acessado em Setembro 2023
52. Periódico *Brazil-Medico*, edição 39 de 15/10/1910, p. 388-389. Na seção “Imprensa Medica Estrangeira”, há uma tradução de um artigo do periódico francês *Progrés Médical* escrito por G. Milian, intitulado “A preparação do 606”, que se refere ao modo de preparo recomendado do fármaco. [Link] acessado em Setembro 2023
53. Periódico *Brazil-Medico*, edição 45 de 01/12/1910, p. 450. Na seção “Imprensa Medica Estrangeira”, há uma tradução de um artigo do periódico *Deutsche Medizin Wochenschrift*, de autoria de Wechselmann e Karl Lange, intitulado “Technica da injeção do dioxy-diamido-arseno-benzol”. [Link] acessado em Setembro 2023
54. Periódico *Fon Fon*, edição 45 de 06/11/1915. [Link] acessado em Setembro 2023
55. Levaditi, C.; *Can. Med. Assoc. J.* **1923**, *13*, 17. [Link] acessado em Setembro 2023
56. Periódico *A Noite*, edição 3645 de 28/01/1922. [Link] acessado em Setembro 2023
57. Periódico *A Noite*, edição 4001 de 20/01/1923. [Link] acessado em Setembro 2023
58. Burke, E. T.; *Br. J. Vener. Dis.* **1925**, *1*, 40. [Crossref]
59. Periódico *Brazil-Medico*, edição 7 de 18/02/1922. [Link] acessado em Setembro 2023
60. Periódico *O Dia*, edição 365 de 19/09/1924. [Link] acessado em Setembro 2023
61. Periódico *Sciencia Médica: Revista Brasileira de Medicina e Sciencias Affins*, edição 6 de 30/06/1925. [Link] acessado em Setembro 2023
62. Pedroso, E. R. P. Em *Centenário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG: 1911-2011*; Pedroso, E. R. P., ed.; Folium: Belo Horizonte, 2012.
63. Periódico *Brazil-Medico*, edição 25 de 23/06/1923, p. 343. [Link] acessado em Setembro 2023
64. Periódico *Brazil-Medico*, edição 0002 de 1923. [Link] acessado em Setembro 2023
65. Periódico *A Vanguarda*, edição 479 de 14/12/1924. [Link] acessado em Setembro 2023
66. Periódico *Sciencia Médica: Revista Brasileira de Medicina e Sciencias Affins*, edição especial de 1929. [Link] acessado em Setembro 2023
67. Rezende, M.; Álvares, R.; *Escola Americana de Belo Horizonte, 60 anos: da Memória para a História*, 1^a ed.; EABH: Belo Horizonte, 2017.
68. Marques, R. C.; *História Debates e Tendências* **2021**, *21*, 170. [Crossref]
69. Vianna, J. B.; *Bócio Endêmico em Minas Geraes*; Tipografia Americana: Rio de Janeiro, 1930, p. 25.
70. Araújo, F.; *Rev. AMMG* **2004**, *14*, 131. [Link] acessado em Setembro 2023

71. Periódico *Germen: Revista dos Estudantes de Medicina do Porto (Portugal)*, edição especial de janeiro de 1938. [Link] acessado em Setembro 2023
72. Periódico *Brazil-Medico*, edição 34 de 22/08/1931. [Link] acessado em Setembro 2023
73. Bell, V.: *Introdução dos Antibióticos em Portugal: Ciência, Técnica e Sociedade (Anos 40 a 60 do Século XX). Estudo de Caso da Penicilina*; Tese de Doutorado, Universidade de Coimbra, Portugal, 2014. [Link] acessado em Setembro 2023
74. Kardos, N.; Demain, A. L.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, 92, 677. [Link] acessado em Setembro 2023
75. Parascandola, J.; *Pharm. Hist.* **2001**, 43, 3. [Link] acessado em Setembro 2023
76. Periódico *A Noite*, edição 11.434 de 10/12/1943. [Link] acessado em Setembro 2023
77. Na hemeroteca digital da Biblioteca Nacional, encontramos um total de 13.690 ocorrências da palavra-chave “penicilina” no período de 1940-1949 em 409 periódicos digitalizados disponíveis. Para efeito de comparação, durante a década de 1930 foram encontradas apenas 3 referências da palavra “penicilina” em 678 periódicos, <https://bndigital.bn.gov.br/hemeroteca-digital/>, acessado em Setembro 2023.
78. Periódico *A Noite*, edição 7.383 de 24/05/1944, p. 06. [Link] acessado em Setembro 2023
79. Periódico *Brazil-Medico*, edição 42 e 43, de 18 e 25 de outubro de 1947, p. 371. [Link] acessado em Setembro 2023